



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

ÉVALUER

LES TECHNOLOGIES DE SANTÉ

AVIS ECONOMIQUE

ASPAVELI (pegcetacoplan)

Dans le traitement de l'hémoglobi-
nurie paroxystique nocturne
(HPN) chez les patients adultes
anémiques après un traitement
par inhibiteur de C5 pendant au
moins 3 mois

Validé par la CEESP le 10 mai 2022

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 d'impact budgétaire	4
1.1.4. Conclusion de la commission	4
1.1.5. Données complémentaires	5
1.2. Synthèse des réserves émises par la CEESP	5
2. Complément A. Contexte de la demande	7
3. Complément B. Tableaux de synthèse	9
3.1. Étude d'efficience : synthèse de l'analyse critique	9
3.2. Étude d'efficience : synthèse des résultats et de l'analyse de l'incertitude	19
4. Complément C. Analyse critique et résultats de l'étude d'efficience	22
4.1. Étude clinique	22
4.2. Présentation et analyse critique de la méthodologie	22
4.2.1. Modélisation	22
4.2.2. Valorisation des données d'utilité	26
4.2.1. Valorisation des données de désutilité	26
4.2.2. Valorisation des coûts	28
Table des annexes	34
Table des illustrations et des tableaux	39
Références bibliographiques	41
Abréviations et acronymes	42

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 2022 – 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 Sobi (Swedish Orphan Biovitrum), soutient une demande d'inscription d'ASPAVELI (pegcetacoplan) sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics.

La demande de remboursement concerne l'utilisation de pegcetacoplan dans le traitement de l'hémogloburie paroxystique nocturne (HPN) chez les patients adultes anémiques après un traitement par inhibiteur de C5 pendant au moins 3 mois.

Le périmètre de l'évaluation économique est plus restreint que la demande de remboursement qui elle correspond à l'indication de l'AMM obtenue le 13/12/2021 en procédure centralisée.

L'industriel estime la population cible de cette inscription à 260 nouveaux patients par an. La population de l'analyse économique représenterait 51% de la population couverte par l'AMM et la demande de remboursement.

L'industriel revendique un prix de [REDACTED] € TTC par flacon de 1080 mg.

1.1.1.2. Revendications de l'industriel

L'industriel revendique :

- un service médical rendu important et une amélioration du service médical rendu importante par rapport à l'eculizumab (ASMR II) ;
- un ratio différentiel coût-résultat (RDCR) de 559 779€/QALY versus eculizumab, au prix revendiqué par l'industriel de [REDACTED] € (RDCR invalidé par la CEESP) ;

Le chiffre d'affaires de pegcetacoplan est estimé par l'industriel à [REDACTED] d'euros TTC sur la période correspondant à la 2^e année pleine de commercialisation.

Compte tenu du fait que le pegcetacoplan sera disponible en officine de ville, permettant de simplifier le parcours du patient qui n'aura plus à se rendre à l'hôpital tous les 15 jours pour l'administration du comparateur eculizumab administré par voie intraveineuse, un impact sur l'organisation des soins et les modes de prise en charge des malades est revendiqué par l'industriel.

1.1.1.3. Autres indications et extensions à venir

L'industriel mentionne que plusieurs études sont en cours et sont susceptibles de donner lieu à des extensions d'indication concernant l'anémie hémolytique auto-immune à auto-anticorps chauds et Maladie des agglutinines froides, la glomérulopathie à C3 / néphropathie à IgA, la néphrite lupique, la glomérulonéphrite extra membraneuse primitive, la dégénérescence maculaire liée à l'âge (atrophie géographique), la microangiopathie thrombotique associée à la transplantation de cellules souches hématopoïétiques, et la sclérose latérale amyotrophique (maladie de Charcot).

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

Aucune contribution d'association de patients n'a été transmise dans le cadre de ce dossier.

1.1.2. Sur l'analyse de l'efficience

L'objectif de l'analyse est d'évaluer l'efficience de l'introduction de pegcecatoplan dans le traitement de l'HPN chez les patients adultes anémiques après un traitement par inhibiteur de C5 pendant au moins 3 mois et présentant un taux d'hémoglobine < 10,5 g/dl.

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 soulève 2 réserves majeures sur la présentation d'analyses de sensibilité déterministes incohérentes et sur la méthodologie utilisée pour valoriser les états de santé en termes d'utilité, dont le manque de transparence et de documentation, invalide les résultats de l'analyse de référence, et ce d'autant plus que l'évaluation de la qualité de vie des patients anémiques est centrale.

De plus, 3 réserves importantes relatives à l'absence d'intégration d'un surrisque de mortalité, au maintien de l'effet traitement sur tout l'horizon temporel et à une validation externe insuffisante ainsi que 4 réserves mineures ont été identifiées (cf. tableau de synthèse des réserves).

La faible qualité du dossier, incluant un manque de justification et d'analyse critique, est soulignée.

1.1.2.2. En ce qui concerne l'efficience

L'analyse de référence proposée par l'industriel ne permet pas de démontrer l'efficience de pegcecatoplan dans la population concernée par la demande de remboursement, en raison des 2 réserves méthodologiques majeures invalidant les analyses de sensibilité déterministes ainsi que la valorisation des états de santé en termes d'utilité.

1.1.3. Sur l'analyse d'impact budgétaire

Selon les termes de l'accord cadre du 5 mars 2021 conclu entre le CEPS et le Leem, lorsque le CA prévisionnel en 2^e année de commercialisation est estimé inférieur à 50 millions d'euros HT, le choix d'intégrer dans le dossier une analyse d'impact budgétaire 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.

1.1.4. Conclusion de la commission

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

- L'analyse d'efficience ne concerne qu'une partie de la population de l'AMM, estimée à 51%. Cette restriction s'explique par le fait que la population ne concerne que les patients sélectionnés dans l'essai présentant un taux d'hémoglobine < 10,5 g/dl, alors que l'AMM couvre l'ensemble des patients sans distinction selon le taux d'hémoglobine ;
- L'efficience du produit n'est pas démontrée en raison des 2 réserves majeures. D'une part l'estimation des scores d'utilité manque de transparence et de documentation ce qui ne permet pas d'apprécier la robustesse du mapping réalisé ainsi que de la validité des scores d'utilité obtenus par état de santé. D'autre part les analyses de sensibilité déterministes sont incohérentes. De plus, dans un contexte de pathologie chronique où les symptômes altèrent considérablement la qualité de vie des patients et dont l'un des objectifs des traitements est d'améliorer cette

dernière, une estimation robuste des scores d'utilité est essentielle. Ceci est d'autant plus important qu'aucun impact sur la mortalité n'a été modélisé dans l'analyse, le seul bénéfice modélisé entre les 2 traitements reposant sur la qualité de vie. Enfin, en raison d'analyses de sensibilités déterministes incorrectes l'incertitude associée à ce choix n'a pu être convenablement explorée ;

- Au-delà de la réserve affectant l'estimation des scores d'utilité, les hypothèses liées à l'extrapolation d'un effet traitement constant sur toute la durée de l'horizon temporel, et l'absence de modélisation d'un surrisque de mortalité, génèrent une incertitude supplémentaire, qui limitent l'interprétation des résultats ;
- À cela s'ajoute une incertitude non explorée portant sur la transposabilité de la population simulée à la population française et sur le manque de validation externe du modèle due à l'absence de données dans la population visée. Dans la mesure où selon l'industriel ≈80% des patients sont toujours anémiques malgré un traitement par eculizumab, la comparaison aux études chez des patients traités par eculizumab (sur le marché depuis plus de 10 ans), aurait potentiellement permis, en se rapprochant de la population d'analyse, d'explorer davantage ces incertitudes.
- Enfin, dans le contexte de pathologies orphelines et lorsque plusieurs traitements sont disponibles, la CEESP souligne la nécessité de mettre en place systématiquement des registres publics par pathologie plutôt que des registres privés par produit. Ces registres permettraient de documenter le profil des patients, leur prise en charge et leur efficacité en pratique clinique courante.

1.1.5. Données complémentaires

Considérant les sources d'incertitude identifiées, les résultats de l'analyse de l'efficacité ont besoin d'être corroborés par des données comparatives documentant l'efficacité à long terme et la qualité de vie des patients traités par pegcetacoplan.

1.2. Synthèse des réserves émises par la CEESP

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

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

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

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

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

Libellé de la réserve	-	+	++
Choix structurants			
Absence de réalisation d'analyse coût-efficacité complémentaire	-		
Analyse partielle de la représentativité de la population simulée à la population française dans l'indication visée, dont l'impact sur le résultat est non quantifiable	-		
Aucun élément de justification n'a été apporté par l'industriel sur le type de modèle utilisé	-		
Modélisation			
Justification insuffisante du maintien de l'effet traitement, dans les états « sans transfusion », sur toute la durée de l'horizon temporel (10 ans), au regard de la durée médiane de suivi de l'essai PEGASUS de 1 an, générant une source d'incertitude		+	
L'absence d'intégration d'un surrisque de décès, dans les 2 bras, ne semble pas conservateur et est contraire aux avis d'experts, d'autant plus que des données chez les patients contrôlés sous eculizumab auraient <i>a minima</i> pu être mobilisées, tout en discutant des limites.		+	
Utilités			
Manque de transparence et de documentation de la méthode d'estimation des scores d'utilité, qui ne permet pas d'apprécier la robustesse du mapping réalisé, et de la validité des scores obtenus par état de santé.			++
Validation			
Validation externe insuffisante et non garantie au regard : <ul style="list-style-type: none"> - des différences observées –et non discutées- sur les hémolyses ; - de l'absence de discussion concernant les probabilités de transition entre les états « sans transfusion », le temps passé dans ces états, et la survie globale des patients. 		+	
Résultats et analyses de sensibilité			
Les résultats issus de l'analyse de sensibilité déterministe communiqués par l'industriel et portant sur les utilités n'ont pu être reproduits. Ainsi, l'incertitude ne peut pas être convenablement explorée, ne permettant pas d'évaluer la robustesse du résultat de l'analyse de référence.			++

2. Complément A. Contexte de la demande

Tableau 2. Contexte administratif*

Objet	Description
Traitement	Pegcetacoplan 1080 mg solution pour perfusion, disponible en boîte de 1 flacon et en boîte de 8 flacons Voie sous cutanée longue, 1080 mg administré le jour 1 et le jour 4 de chaque semaine de traitement
Laboratoire	Sobi
Domaine thérapeutique	Hématologie
Motif de l'examen	Primo-inscription
Listes concernées	Spécialités remboursables aux assurés sociaux
Indication de l'AMM	AMM centralisée en date du 13/12/2021 Libellé de l'indication AMM : pegcetacoplan est indiqué pour le traitement de HPN chez les patients adultes anémiques après un traitement par inhibiteur de C5 pendant au moins 3 mois
Indication demandée au remboursement	Identique à l'indication de l'AMM.
SMR revendiqué	Important
ASMR revendiquée	Importante – II par rapport à l'eculizumab
Statut particulier	Médicament orphelin obtenu le 22 mai 2017 (EU/3/17/1873),
Accès dérogatoire	Accès précoce obtenu le 09/02/2022
Indemnité maximale d'ATU (si primo-inscription)	██████████ (TTC) par flacon de 1080 mg
Population cible	Population cible : 510 patients
CA annuel	CA dans l'indication estimé sur la période correspondant à la 2 ^e année pleine de commercialisation : ██████████ d'euros TTC.
Commercialisation et prise en charge à l'étranger dans l'indication, telle que déclarée par l'industriel	Allemagne : non commercialisé Espagne : non commercialisé ; Italie : non commercialisé ; Pays-Bas : 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

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

Tableau 3. Contexte clinique

Objet	Description (source industrielle)
Mécanisme d'action du produit évalué	<p>Le principe actif d'ASPAVELI est le pegcetacoplan.</p> <p>Le pegcetacoplan, premier inhibiteur du complément C3, se lie spécifiquement à la protéine C3 du complément et au fragment peptidique C3b. En ciblant ainsi la cascade du complément plus en amont que les inhibiteurs du complément C5 (SOLIRIS eculizumab ou ULTOMIRIS ravulizumab), le pegcetacoplan intervient à la fois sur l'hémolyse intravasculaire mais également sur l'hémolyse extravasculaire et améliore les paramètres hématologiques.</p>
Pathologie concernée	HPN chez les patients adultes anémiques après un traitement par inhibiteur de C5 pendant au moins 3 mois
Prise en charge thérapeutique	<p>L'eculizumab est le traitement de référence en France pour la prise en charge des patients adultes atteints d'HPN. En pratique, les patients même insuffisamment contrôlés continuent à être traités par eculizumab (avec des doses parfois plus élevées et reçoivent lors d'hémolyse des transfusions de secours) car il n'existe pas d'alternative et que le traitement est considéré comme apportant néanmoins des bénéfices par rapport à une prise en charge uniquement symptomatique.</p> <p>Le ravulizumab est indiqué dans la prise en charge des patients adultes atteints d'HPN naïfs d'inhibiteur du complément, ou en relais de l'eculizumab chez les patients cliniquement stables et sous traitement depuis au moins 6 mois.</p> <p>La greffe de moelle osseuse est aujourd'hui le seul traitement curatif de l'HPN mais elle n'est indiquée que si une aplasie médullaire sévère ou un syndrome myélodysplasique est associé du fait de la lourdeur et des risques liés à cette procédure en cas d'HPN hémolytique ou thrombotique.</p> <p>En cas d'échec de l'eculizumab, une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques peut-être envisagée par certains avec des résultats non satisfaisant (30% de mortalité).</p>
Place revendiquée dans la stratégie thérapeutique	Traitement de 2 ^{ème} intention chez les patients en échec de l'eculizumab.

Tableau 4. Essais cliniques en cours

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Statut
Anémie hémolytique auto-immune à auto-anticorps chauds et Maladie des agglutinines froides		
APL2-CP-AIHA-208 PLAUDIT NCT03226678	Étude de phase 2 multicentrique, en ouvert, randomisée, en groupes parallèles collectant des données de tolérance, d'efficacité préliminaire et de pharmacocinétique	En cours
Glomérulopathies à C3 / Néphropathie à IgA, Néphrite lupique, Glomérulonéphrite extra membraneuse primitive		
APL2-201 NCT03453619	Étude de phase 2 multicentrique, en ouvert, à un bras, collectant des données de tolérance et d'efficacité préliminaire chez les patients atteints de néphropathie à IgA, de néphrite lupique, de néphropathie membraneuse primaire ou de glomérulopathie à C3 (glomérulonéphrite à C3 et maladie des dépôts denses).	En cours
Dégénérescence maculaire liée à l'âge (atrophie géographique)		
APL2-303 étude DERBY NCT03525600 APL2-304 étude OAKS NCT03525613	Études de phase 3 multicentriques, randomisées, en double aveugle, vs injection simulée	Terminée
Microangiopathie thrombotique associée à la transplantation de cellules souches hématopoïétiques		
NCT05148299	Phase 2/3 en cours de design	Planifiée
Sclérose latérale amyotrophique (maladie de Charcot)		
MERIDIAN NCT04579666	Étude de phase 2 multicentrique randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo, visant à évaluer l'efficacité et la tolérance de pegcetacoplan chez des sujets atteints de sclérose latérale amyotrophique	En cours

3. Complément B. Tableaux de synthèse

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

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique CEESP	Réserve
Objectif		
<p>Évaluer l'efficacité de pegcetacoplan dans son indication d'AMM c'est-à-dire dans la prise en charge de l'HPN chez les patients adultes anémiques après un traitement par inhibiteur de C5 pendant au moins 3 mois et présentant un taux d'hémoglobine < 10,5 g/dl.</p>	<p>L'objectif de l'analyse avait été restreint par rapport à l'AMM et à la demande de remboursement afin d'être cohérent avec les données cliniques sur lesquelles reposent l'évaluation médico-économique. Ainsi l'évaluation porte uniquement chez les patients présentant un taux d'hémoglobine < 10,5 g/dl.</p> <p>La population d'analyse représenterait 51% de la population couverte par l'AMM. Toutefois, l'objectif de l'analyse est cohérent avec le périmètre du remboursement obtenu.</p>	Pas de réserve
Choix structurants		
<p>Type d'analyse : analyse coût-utilité (ACU)</p> <p>Si la réduction du besoin en transfusion, démontrée lors de l'essai de phase 3, est attendue avoir un impact indirect sur la mortalité, aucun différentiel sur la survie n'a été modélisé par l'industriel. Ainsi, les résultats de l'analyse coût-efficacité (ACE) n'ont pas été jugés pertinents et n'ont pas été présentés. Seule l'impact de la maladie sur la qualité de vie est modélisé.</p>	<p>En accord avec le guide méthodologique, une ACE doit systématiquement être jointe à l'ACU, d'autant que cette analyse aurait permis d'explorer les limites de l'ACU qui a été invalidée par la CEESP. En l'absence de différentiel sur la survie, une ACE peut être conduite sur la base d'un autre critère de résultat de santé que la durée de vie. Il aurait été intéressant de présenter un RDCR en euros/transfusions évitées.</p>	Réserve mineure
<p>Perspective : perspective collective restreinte au système de santé</p>	Conforme	Pas de réserve
<p>Horizon temporel : 10 ans. L'industriel justifie cet horizon limité par un arbitrage entre l'impact de pegcetacoplan tout au long de la vie du patient, et l'incertitude liée aux hypothèses et extrapolations, faute de données disponibles :</p> <ul style="list-style-type: none"> - l'histoire naturelle de la maladie, avec une espérance de vie des patients atteints d'HPN traités par eculizumab qui est considérée comme proche de celle de la population générale (Kelly et al. 2011). En l'absence de traitement, 25% des patients décèdent dans les 10 ans suivant le diagnostic selon le registre de la Société Française d'Hématologie portant sur 454 patients entre 1950 et 2005 (Perffautl et al. 2008); 	Acceptable.	Pas de réserve

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique CEESP	Réserve
<ul style="list-style-type: none"> – l'absence de données dans l'essai PEGASUS (52 semaines) permettant de modéliser l'impact du traitement à long terme, notamment sur la survie. <i>Analyse de sensibilité : vie entière, 20 ans et 7 ans</i>		
Actualisation : 2,5% <i>Analyses de sensibilité : 0% et 4,5%</i>	Conforme	Pas de réserve
Population d'analyse : correspond à la population de l'essai PEGASUS, soit la population des patients adultes atteints d'HPN, anémiques malgré un traitement par un inhibiteur du complément C5 pendant au moins 3 mois et présentant un taux d'hémoglobine < 10,5 g/dl. Sous-population d'analyse : aucune.	Acceptable	Pas de réserve
Options comparées Intervention évaluée : pegcetacoplan ; Comparateur : eculizumab ; Le choix du comparateur repose sur : <ul style="list-style-type: none"> – Les recommandations françaises de bonnes pratiques de prise en charge : <ul style="list-style-type: none"> • Bien que la population d'analyse soit une population considérée comme en échec de traitement par eculizumab, la poursuite de ce traitement avec des escalades de doses, reste souvent la seule option réalisée en pratique, en l'absence d'alternative ; – La disponibilité en France du comparateur au moment de l'évaluation : <ul style="list-style-type: none"> • En l'absence de donnée d'efficacité dans l'indication visée c'est-à-dire chez les patients en échec de l'eculizumab, ainsi que de prix publié, le ravulizumab n'est pas inclus dans l'analyse de référence. <i>Analyses de sensibilité : prise en compte du ravulizumab sur la base d'une hypothèse d'équivalence d'efficacité avec eculizuab et d'une hypothèse de prix fondée sur la différence entre les prix de ravulizumab et eculizumab dans les pays européens</i>	La méthode de sélection des comparateurs est acceptable.	Pas de réserve
Modélisation		
Population simulée : correspond à la population de l'indication revendiquée pour le remboursement, à savoir les patients adultes, atteints d'HPN anémiques malgré un traitement par un inhibiteur du complément C5 pendant au moins 3 mois et présentant un taux d'hémoglobine < 10,5 g/dl. Analyse de la représentativité : la transposabilité de la population simulée à la population française est discutée au regard de :	Analyse de la représentativité de la population simulée L'objectif de l'analyse de la représentativité est de savoir si les patients de l'essai sont représentatifs de la population qui sera traitée en France et donc d'assurer la transposabilité des résultats. Le fait que les critères d'inclusion de l'essai PEGASUS correspondent bien à la population qui sera	Réserve mineure

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique CEESP	Réserve
<ul style="list-style-type: none"> - La concordance des critères définissant la population simulée, la population de l'essai clinique et la population cible attendue: <ul style="list-style-type: none"> • L'industriel a jugé que la population de l'essai clinique PEGASUS était représentative de la population française de l'indication, considérant que les critères d'inclusion de l'essai PEGASUS correspondent aux caractéristiques de la population prise en charge par les praticiens en pratique clinique courante française et pour laquelle il persiste un besoin médical. - L'avis d'experts : <ul style="list-style-type: none"> • Les experts ont confirmé que les critères d'inclusion de l'essai PEGASUS permettaient de constituer une population simulée représentative et que les modalités de traitements étaient représentatives de la pratique française. Ils ont également jugé cohérent avec leur pratique le pourcentage de femmes et l'âge au diagnostic. - La présentation de l'étude européenne en vie réelle BOI (<i>Burden of Illness</i>)¹ sur le fardeau de la maladie : <ul style="list-style-type: none"> • L'industriel a affirmé la représentativité de la population de l'essai PEGASUS à la population française en présentant les caractéristiques des patients français de l'étude BOI (n=20) évaluant le fardeau de la maladie des patients atteints d'HPN traités par un inhibiteur du complément C5, sans pour autant discuter ni comparer les caractéristiques avec celles des patients de l'essai PEGASUS. (Panse J, 2021) Les populations sont présentées dans le Tableau 5 du complément C. - L'inclusion des patients français dans l'essai : <ul style="list-style-type: none"> • L'essai PEGASUS de phase 3 multicentrique et international a inclus 8 centres français et 16 patients français (soit 20%) des effectifs de l'étude. Il est rappelé le contexte de maladie rare de l'HPN avec une population cible estimée à 260 patients. Les patients inclus dans l'essai représenteraient 6% de la population d'analyse. 	<p>traitée en France, que 20% des patients de l'essai soient français et le recours à l'avis de 2 experts pour valider la comparabilité ne constituent qu'une analyse partielle de la représentativité de la population d'analyse. En effet, il est attendu que l'ensemble des caractéristiques démographiques et cliniques soient comparées à la population française de l'indication.</p> <p>L'étude BOI, qui documente la représentativité de la population d'analyse sur seulement 5 caractéristiques cliniques, montre que pour une même durée depuis le diagnostic (~10 ans) les patients français sont plus jeunes, sans que cette différence ne soit discutée par l'industriel (39,3 ans dans l'étude BOI vs. 48,8 ans dans l'essai PEGASUS).</p> <p>Dans ce contexte, il réside une incertitude non quantifiable sur la transposabilité de la population d'analyse à la population qui sera réellement traitée. Dans un contexte de maladie rare, la CEESP reconnaît la difficulté de la documenter à partir de source en totale adéquation avec la population d'analyse. Toutefois, dans la mesure où selon l'industriel ≈80% des patients sont toujours anémiques malgré un traitement par eculizumab, la comparaison aux études chez des patients traités par eculizumab, aurait potentiellement permis, en se rapprochant de la population d'analyse, d'explorer davantage cette incertitude.</p>	
<p>Modèle : Markov à 4 états de santé simplifié</p> <p>États du modèle :</p> <ul style="list-style-type: none"> - L'état de santé « Patient ayant un taux de Hb ≥ 10,5 g/dL et ne nécessitant pas de transfusion » - L'état de santé « Patient ayant un taux de Hb < 10,5 g/dL et ne nécessitant pas de transfusion » - L'état de santé « Patient ayant recours aux transfusions » 	<p>Aucun élément de justification n'est apporté sur le type de modèle utilisé alors que ceci est demandé dans le guide méthodologique.</p> <p>Une discussion <i>a minima</i> des autres modèles réalisés dans l'HPN ainsi que du choix d'avoir réalisé un modèle de Markov induisant une intégration des probabilités de transitions constantes au cours du temps aurait été intéressante. Toutefois, dans la mesure où l'industriel a estimé les probabilités de transition sur 3 périodes, l'impact de ce choix sur le résultat semble limité.</p>	Réserve mineure

¹ L'étude BOI chez les patients HPN traités par un inhibiteur du complément C5 (SOLIRIS ou ULTOMIRIS) a été récemment conduite en Europe : en France (n=20), en Allemagne (n=9) et au Royaume-Uni (n=20). Les résultats ont montré que le fardeau de la maladie restait élevé pour ces patients.

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique CEESP	Réserve
<p>– L'état de santé « décès » regroupant les patients décédés depuis n'importe lequel des états de santé précédent.</p> <p>La structure du modèle est présentée dans le complément C Figure 2.</p> <p>L'industriel justifie la structure du modèle au regard de l'histoire naturelle de la pathologie, les critères d'inclusion et d'évaluation de l'essai clinique PEGASUS ainsi que les objectifs du traitement à savoir l'augmentation du taux d'hémoglobine.</p>		
<p>Événements intercurrents</p> <p>Effets indésirables (EI) : le modèle prend en compte les EI observés dans l'essai PEGASUS, il s'agit des EI graves liés au traitement dont l'incidence différait de 2 % ou plus entre le groupe pegcetacoplan et le groupe eculizumab. Ce seuil de 2% conduit à éliminer les EI pour lesquels la différence entre les 2 bras n'est que de 1 patient. La probabilité de développer des EI par cycle est présentée dans le Tableau 8.</p> <p>Arrêts de traitement : les probabilités d'arrêt de traitement concernent uniquement pegcetacoplan et sont issues de l'essai PEGASUS. Au cours de la période randomisée contrôlée de l'essai PEGASUS, trois patients du groupe pegcetacoplan (7,3%) ont arrêté le traitement en raison d'un épisode hémolytique intercurrent. L'industriel a précisé que ces hémolyses ne reflétaient pas un problème de tolérance, mais plutôt un manque de stabilité de la maladie lors de la phase d'initiation traduisant une non-réponse des patients traités par pegcetacoplan. Par conséquent, dans l'analyse principale, ces hémolyses sous pegcetacoplan ont été incluses comme arrêt du traitement pour cause de perte d'efficacité.</p> <p>Complications liées à l'HPN : les patients atteints d'HPN peuvent développer des complications liées à la maladie ou aux transfusions, telles qu'une hémolyse aiguë, une thrombose, des lésions rénales aiguës, une maladie rénale chronique, une hypertension pulmonaire et une surcharge en fer (directement liée aux transfusions). Les probabilités de survenue des complications ont été calculées à partir de l'essai PEGASUS lors de la période randomisée et contrôlée et sont reportées dans le Tableau 10.</p> <p>Réactions aiguës liées aux transfusions : la probabilité de développer une réaction aiguë grave liée à la transfusion est calculée à partir d'un rapport d'hémovigilance de l'ANSM datant de 2020 qui rapporte les EI liés aux receveurs.</p> <p><i>Analyses de sensibilité : pas de prise en compte des EI , pas de prise en compte des complications , estimation de la survenue de la surcharge en fer sur la base des observations propres à chaque bras pendant la période randomisée de l'essai clinique, estimation des complications issues de la période randomisée contrôlée et la période ouverte, estimation des complications à partir des données identifiées dans la littérature, probabilité d'interruption de pegcetacoplan estimée à partir de</i></p>	<p>Complications liées à l'HPN : Acceptable, malgré l'absence de discussion concernant la plausibilité clinique d'intégrer un risque constant de surcharge en fer dans le temps et indépendant du temps passé dans l'état transfusion.</p>	<p>Pas de réserve</p>

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique CEESP	Réserve
<p><i>la période randomisée contrôlée et la période ouverte , probabilité d'interruption d'eculizulab pour perte d'efficacité fondée sur les données de littérature de long terme</i></p>		
<p>Gestion de la dimension temporelle</p> <p>Durée de simulation : 10 ans ;</p> <p>Cycles : 4 semaines, avec correction de demi-cycle ;</p> <p>Hypothèses d'extrapolation :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Les transitions observées dans le cadre de l'essai clinique peuvent être projetées à plus long terme ; - Perte d'effet indirectement prise en compte en intégrant les arrêts de traitements survenus après un événement (ex. crise hémolytique) dans l'état transfusion ; - Maintien de l'effet traitement du pegcecatoplan au sein des autres états de santé « sans transfusion » sur tout l'horizon temporel ; - Les scores d'utilité sont invariants dans le temps et fonction de l'état de santé. <p><i>Analyses de sensibilité : équivalence de l'efficacité de pegcetacoplan à celle d'eculizumab à partir de la période ouverte (cycle 13)</i></p>	<p>Intégration de l'effet traitement dans le temps</p> <p>Justification insuffisante du maintien de l'effet traitement, dans les états « sans transfusion », sur toute la durée de l'horizon temporel (10 ans), au regard de la durée médiane de suivi de l'essai PEGASUS de 1 an, générant une source d'incertitude.</p> <p>Cette hypothèse est explorée par un scénario extrême, mais non vraisemblable, testant une perte d'efficacité totale à la fin de la durée de suivi de l'essai qui montre l'impact important de ce choix sur le résultat (RDCR +177%).</p> <p>Toutefois, sans que cela ne soit démontré dans l'essai PEGASUS, les experts n'attendent pas de perte d'efficacité acquise de pegcecatoplan au cours du temps au regard de l'expérience clinique du traitement par eculizumab.</p> <p>En l'absence de données externes de long terme permettant de corroborer le maintien de l'efficacité modélisée, un choix conservateur aurait dû être réalisé. Des données en vie réelle corroborant l'efficacité à long terme de pegcetacoplan, et son maintien, seront attendues.</p>	<p>Réserve importante</p>
<p>Méthode d'estimation des probabilités de transition</p> <p>Sources de données : les données d'efficacité reposent sur les résultats de l'essai PEGASUS comparant pegcetacoplan à eculizumab.</p> <p>Le modèle repose sur plusieurs matrices de transition en fonction des phases de l'essai (Figure 1). L'estimation des probabilités de transition s'est fondée sur les données cliniques disponibles en tenant compte des différentes périodes.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Bras pegcetacoplan : <ul style="list-style-type: none"> • Au premier cycle : probabilités estimées sur la base des données observées entre la semaine 1 et la semaine 4 de l'essai (période pré-randomisation) ; • Au 2e et 3e cycles : probabilités estimées sur la base des données observées entre la semaine 4 et la semaine 16 (période de randomisation) ; • Aux cycles suivants : probabilités estimées sur la base des données observées entre la semaine 16 et la semaine 48 (période de suivi en ouvert). - Bras eculizumab : 	<p>Méthode d'estimation de la mortalité</p> <p>L'intégration de la mortalité de la population générale sans modélisation dans les 2 bras, d'un surrisque de décès est contraire aux avis d'experts interrogés lors du comité scientifique, et aux publications dans la pathologie.</p> <p>De plus, l'argument de l'industriel précisant que ce choix est conservateur est discutable puisque en améliorant la survie des patients la proportion de patients bénéficiant des effets de pegcetacoplan sera augmentée et ainsi le choix de ne pas modéliser de surrisque de mortalité semble être en faveur du produit. D'autant qu'un surrisque de mortalité aurait pu être intégré en comparant les données de mortalité de la population générale avec les données publiées d'eculizumab.</p> <p>Enfin, la publication de Kelly et al (2011) montre que 4,5% des patients traités par eculizumab décèdent à 5 ans contrairement au modèle où</p>	<p>Réserve importante</p>

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique CEESP	Réserve
<ul style="list-style-type: none"> • Du 1^e cycle aux cycles suivants : probabilités estimées sur la base des données observées entre la semaine 4 et la semaine 16 (période de randomisation). Les données de survie de la semaine 1 à la semaine 4 n'ont pas été prises en compte pour eculizumab, en raison de l'effet de pegcetacoplan observé sur cette période après la période de run-in (durant laquelle les deux traitements sont administrés simultanément). <p>Méthode d'estimation de la mortalité :</p> <ul style="list-style-type: none"> – En cohérence avec le choix du critère de résultat, la mortalité appliquée dans le modèle est celle de la population générale française à âge comparé sans aucun surrisque (source : INSEE). En l'absence de données robustes, l'impact indirect de l'HPN sur la mortalité du fait du recours aux transfusions et de la survenue de complications a été considéré comme susceptible de générer une incertitude potentiellement favorable à pegcetacoplan. Dans cette perspective, aucun bénéfice sur la mortalité n'a été modélisé. L'industriel considère comme conservateur le fait de ne pas modéliser de surrisque de mortalité. L'intégralité des probabilités de transition de l'analyse de référence sont présentées dans les Tableau 6 et Tableau 7 du complément C. <p><i>Analyses de sensibilité : prise en compte de l'ensemble des patients sous pegcetacoplan indépendamment du traitement reçu pendant la période randomisée à partir du 4^e cycle, prise en compte d'une matrice de transition spécifique au 1^e cycle estimé à partir des semaines 1 à 4 (prenant en compte l'impact du run-in)</i></p>	<p>1,4% des patients sont décédés, confirmant ainsi le besoin d'intégrer un surrisque de mortalité et questionnant la validité externe du modèle. Bien que non totalement transposable, cette source aurait pu être mobilisée, en discutant des limites associées.</p>	
<p>Méthodes d'estimation des événements intercurrents</p> <p>Effets indésirables : sélection des EI graves dont l'incidence différait de 2% ou plus entre les 2 groupes pegcetacoplan et le groupe eculizumab dans l'essai PEGASUS au cours de la période randomisée contrôlée. Les EI sont modélisés à chaque cycle.</p> <p>Arrêt de traitement : les probabilités d'arrêt de traitement concernent uniquement pegcetacoplan et sont issues de l'essai PEGASUS. Le taux d'arrêt de traitement observé au sein de l'essai est appliqué à chaque cycle aux patients du bras pegcetacoplan présents dans l'état « transfusions régulières nécessaires ». Les taux d'arrêts sont reportés dans le Tableau 9. En cas d'arrêt de traitement par pegcetacoplan, les patients reçoivent eculizumab.</p> <p>Complications liées à l'HPN : pour la modélisation, les probabilités de développer une complication, observées pendant la période randomisée et contrôlée ont été sélectionnées. C'est la seule période permettant d'avoir une représentation des deux bras de traitement. Par ailleurs, afin de valider les taux de complications estimés via l'essai clinique, une analyse de sensibilité à partir de données issues de la littérature a été réalisée.</p>	<p>Arrêt de traitement : La méthode d'estimation des événements intercurrents est acceptable.</p> <p>Toutefois, il est fait l'hypothèse que la seule raison d'arrêt de traitement est la survenue d'une hémolyse sévère, estimée à partir de l'essai PEGASUS au cours des 16 premières semaines et extrapolée sur 10 ans, cette hypothèse induit une incertitude non explorée sur les résultats. Il n'est cependant pas attendu que ce choix impacte fortement les résultats dans la mesure où la probabilité d'arrêt de traitement est plus importante lors de l'initiation de pegcetacoplan et ainsi le maintien de cette estimation sur tout l'horizon temporel semble être conservateur.</p> <p>Enfin, la rédaction spécifique à l'intégration des arrêts de traitement manque de clarté et apporte de la confusion.</p>	<p>Pas de réserve</p>

Validation

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique CEESP	Réserve												
<p>Validation interne : un contrôle qualité des fonctionnalités techniques, notamment en testant la logique des résultats générés et en vérifiant les formules a été réalisé par un analyste indépendant. Les formules et les codes Visual Basic Application (VBA) ont été contrôlés et validés en testant des valeurs extrêmes.</p> <p>Validation externe : des cliniciens ont été interrogés par l'intermédiaire d'un questionnaire et lors d'un comité scientifique afin d'estimer les consommations de ressources des patients atteints d'HPN, et valider les matrices et les hypothèses d'extrapolation réalisées.</p> <p>Par ailleurs, les résultats du modèle ont été comparés aux données de l'essai PEGASUS à l'inclusion ou à des données externes sur les points suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Le nombre de transfusions pour un patient moyen sur 12 mois : <table border="1" data-bbox="147 627 1178 738"> <thead> <tr> <th></th> <th>Modèle, bras eculizumab (médiane)</th> <th>Inclusion PEGASUS, population totale (moyenne)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Nombre de transfusions sur 12 mois</td> <td>5,168</td> <td>6,5</td> </tr> </tbody> </table> <ul style="list-style-type: none"> - L'estimation des complications de type hémolyse <table border="1" data-bbox="147 818 1178 954"> <thead> <tr> <th></th> <th>Modèle, PEGASUS – pour les 2 bras</th> <th>Modèle, données externes</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Nombre total d'hémolyses sur 10 ans (pour les deux bras, sur la totalité des états de santé)</td> <td>10,66</td> <td>19,56</td> </tr> </tbody> </table> <p>Validation croisée : évaluation faite par le NICE dans lequel le pegcetacoplan est dominant. La différence de résultats s'explique par le fait que les systèmes de prise en charge sont différents et qu'un prix net a été utilisé dans l'évaluation soumise au NICE. De plus des choix différents ont été faits en termes de comparateur inclus (le ravulizumab étant disponible au Royaume-Uni), d'horizon temporel, de la non prise en compte des EI et de l'utilisation des données cliniques (une seule matrice de transition pour le NICE utilisant l'ensemble des 48 semaines pour pegcetacoplan et les 16 semaines pour eculizumab).</p>		Modèle, bras eculizumab (médiane)	Inclusion PEGASUS, population totale (moyenne)	Nombre de transfusions sur 12 mois	5,168	6,5		Modèle, PEGASUS – pour les 2 bras	Modèle, données externes	Nombre total d'hémolyses sur 10 ans (pour les deux bras, sur la totalité des états de santé)	10,66	19,56	<p>Validation interne : (cf. partie analyse de sensibilité)</p> <p>Validation externe :</p> <p>D'une part, au vu des éléments présentés, la validation externe du nombre d'hémolyses n'est pas garantie (10,66 avec les données de PEGASUS vs 19,56 avec les données de la littérature). Le choix de l'industriel de présenter les données du modèle tous bras confondu, intégrant donc l'effet traitement, ne permet pas de documenter convenablement la validité externe.</p> <p>D'autre part, la validation externe est insuffisante, puisqu'aucun élément de validation n'est apporté sur les probabilités de transition entre les états « sans transfusion », le temps passé dans ces états, ou sur la survie globale des patients. Conscients qu'il n'existe pas de données publiées en parfaite adéquation avec l'indication visée, la comparaison avec les données de la littérature chez des patients traités par eculizumab aurait permis de confirmer, au moins partiellement, les tendances observées dans le modèle.</p> <p>Validation croisée : l'industriel discute brièvement les résultats de l'étude du NICE au regard des résultats du modèle français</p>	<p>Réserve importante</p>
	Modèle, bras eculizumab (médiane)	Inclusion PEGASUS, population totale (moyenne)												
Nombre de transfusions sur 12 mois	5,168	6,5												
	Modèle, PEGASUS – pour les 2 bras	Modèle, données externes												
Nombre total d'hémolyses sur 10 ans (pour les deux bras, sur la totalité des états de santé)	10,66	19,56												
Estimation de l'utilité														
<p>Sources de données :</p> <ul style="list-style-type: none"> - les données de qualité de vie ont été collectées dans l'essai PEGASUS à partir du questionnaire EORTC QLQ-C30. 	<p>Estimation des scores d'utilité par le biais d'un mapping</p> <p>En l'absence de données d'utilité disponible dans l'essai, un mapping peut être réalisé et ce choix est acceptable. Toutefois, il réside un</p>	<p>Réserve majeure</p>												

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique CEESP	Réserve										
<p>Méthode d'estimation des scores d'utilité :</p> <ul style="list-style-type: none"> - en l'absence d'algorithme de mapping disponible et spécifique aux patients atteints d'HPN, un mapping direct et non publié a été développé par l'industriel pour convertir les données EORTC QLQ-C30 vers des scores d'utilité EQ-5D-5L ; - le mapping repose sur les données d'une étude observationnelle BOI dont l'objectif était d'évaluer le fardeau de la maladie chez 71 patients (dont 20 patients français) atteints d'HPN. Les questionnaires EORTC QLQ-C30 et EQ-5D-5L ont été collectés dans cette étude ; - trois modèles de régressions ont été testés pour déterminer le score EQ-5D-5L en fonction des différents domaines du QLQ-C30: <ul style="list-style-type: none"> • un modèle linéaire réalisé sur des données ordinales; • un modèle à variable dépendante qualitative appelé « <i>Adjusted limited dependent variable mixture model</i> »; • un modèle additif généralisé permettant d'ajuster les paramètres de forme et d'échelle appelé « <i>Beta inflated distribution for fitting the generalized additive model for location scale and shape</i> ». - les critères de performance <i>Bayesian information criterion</i> (BIC) et <i>Root-mean-square deviation</i> (RMSE) ont permis de sélectionner le meilleur modèle ; - les paramètres estimés à partir de la régression linéaire sans interaction ont ensuite été appliqués sur les scores EORTC QLQ-C30 recueillis dans l'essai PEGASUS afin de calculer les scores d'utilité pour les patients de l'essai ; - enfin ces scores d'utilité ont été estimés à l'aide d'une régression Tobit. <p>L'industriel justifie le développement de son propre mapping basé sur l'étude BOI, car il permet de se baser sur les données de l'essai PEGASUS, d'utiliser un algorithme spécifique aux patients HPN afin de mieux refléter les états de santé du modèle ; et d'avoir une valorisation en EQ-5D-5L.</p> <p>Un mapping non spécifique (Longworth et al. 2014) développé sur des patients atteints d'un myélome multiple en Amérique du Nord, a été présenté en scénario, sans toutefois valider la transposabilité des estimations entre les patients atteints de myélome multiple et d'HPN. Ces scores ne sont pas valorisés avec la matrice de préférence des patients français.</p> <p>Un score d'utilité pour chacun des états de santé modélisés sans distinction du bras de traitement a été calculé.</p> <p>Scores d'utilité intégrés dans le modèle</p> <table border="1" data-bbox="147 1321 1171 1437"> <thead> <tr> <th data-bbox="147 1321 398 1437"></th> <th data-bbox="398 1321 622 1437">Hb≥10,5g/dL ne nécessitant pas de transfusion</th> <th data-bbox="622 1321 846 1437">Hb<10,5g/dL ne nécessitant pas de transfusion</th> <th data-bbox="846 1321 1021 1437">Transfusions régulières</th> <th data-bbox="1021 1321 1171 1437">Analyse</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="147 1321 398 1437"></td> <td data-bbox="398 1321 622 1437"></td> <td data-bbox="622 1321 846 1437"></td> <td data-bbox="846 1321 1021 1437"></td> <td data-bbox="1021 1321 1171 1437"></td> </tr> </tbody> </table>		Hb≥10,5g/dL ne nécessitant pas de transfusion	Hb<10,5g/dL ne nécessitant pas de transfusion	Transfusions régulières	Analyse						<p>manque de transparence et de documentation concernant la méthode d'estimation des scores d'utilité, qui ne permet pas de juger de la qualité et de la robustesse du mapping réalisé, ainsi que de la validité de l'utilisation des scores obtenus par état de santé.</p> <p>Les limites suivantes ont été identifiées :</p> <ul style="list-style-type: none"> - L'absence de présentation détaillée des modèles et des variables permettant la réalisation des régressions (i.e. âge, sexe...), qui rend leur description peu claire ; - Documentation incomplète des critères de performance et de diagnostic des distributions des scores EQ-5D selon les différentes régressions citées, limitant ainsi la validation du modèle finalement retenu ; - Documentation insuffisante, du rejet du modèle linéaire avec interactions pour cause de résultats irréalistes (non présentés) ; - Le retraitement des résultats du modèle linéaire via la régression Tobit n'est pas explicite, tout comme la façon dont les scores d'utilité ont été finalement calculés ; <p>Par ailleurs l'analyse de sensibilité en scénario utilisant l'algorithme de Longworth et al (2014) n'est pas exploitable, puisqu'aucune discussion sur la stabilité des scores indépendamment de la nature de la pathologie n'a été apportée comme demandée lors de la rencontre pré-dépôt.</p> <p>Pour toutes ces raisons, la validation du mapping présenté ne peut être faite. Au regard de la forte incertitude entourant l'estimation des scores d'utilité, les résultats de l'analyse de référence, dans laquelle la qualité de vie des patients anémique est centrale, ont été invalidés.</p>	
	Hb≥10,5g/dL ne nécessitant pas de transfusion	Hb<10,5g/dL ne nécessitant pas de transfusion	Transfusions régulières	Analyse								

Évaluation déposée par l'industriel				Analyse critique CEESP	Réserve
Mapping étude BOI -Score EQ-5D-5L	0,784 (0,023)	0,689 (0,023)	0,644 (0,024)	Référence	
Mapping Longworth et al. (2014)-Score EQ-5D-3L	0,809 (0,021)	0,722 (0,021)	0,673 (0,022)	Sensibilité	
Des désutilités sont appliquées lors de l'apparition d'EI, d'une complication liée à l'HPN ou de l'administration en IV, et sont issues de la littérature,					
<i>Analyses de sensibilité : mapping à partir de l'algorithme de Longworth et al (2014)</i>					

Estimation des coûts

La synthèse des choix méthodologiques relatifs aux coûts est présentée dans le complément C.

Les coûts utilisés dans cette évaluation sont exprimés en €2021. Une actualisation des coûts en €2021 à partir de l'indice des prix à la consommation (IPC) des services et biens de santé issu du site de l'INSEE a été réalisée pour les données ne disposant pas de valorisation disponible pour l'année 2021.

Coûts d'acquisition des traitements :

- Pegcecatoplan : ████████ € PPTTC par flacon (incluant les marges pharmaciens et grossistes) ; selon les escalades de doses observées dans l'essai PEGASUS.
- Eculizumab : 3 472,50 € TTC par flacon (tarif de responsabilité) selon la répartition des posologies observée dans l'essai PEGASUS.
- **Administration des traitements :**
- Pegcetacoplan :
 - l'initiation du traitement fait l'objet d'une prise en charge hospitalière en hôpital de jour (HDJ) dont le coût total est estimé à 676 € (ENC 2018 GHM 28Z17Z) ;
 - le traitement est ensuite administré en sous-cutanée (SC) au domicile du patient selon le forfait de la CNAM PERFADOM. Le coût total prend en compte un coût d'installation de 985 € ainsi qu'un coût hebdomadaire de 250 € sur la base de 2 à 3 injections par semaine.
- Eculizumab : l'administration d'eculizumab peut se faire en HDJ ou en hospitalisation à domicile (HAD). La répartition du type de séjour a été informée par avis d'experts (52,5% des patients sont traités en HDJ et 47,5% en HAD).
 - HAD : 227 € par administration, estimé par les groupes homogènes de prise en charge (GHPC) correspondant aux « Traitement intraveineux - Pas de mode de prise en charge

La méthode de valorisation des coûts est dans l'ensemble acceptable, même si les sources utilisées ne sont pas toujours précisées (i.e GHM utilisés pour les EI et les complications, source utilisée pour informer la proportion des traitements concomitants dans chacun des états de santé).

Pas de réserve

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique CEESP	Réserve
<p>associé » en l'absence de GHPC associé à l'administration IV dans l'HPN (HAD 2018 2773, 2774, 2775, 0252 et 0251) ;</p> <ul style="list-style-type: none"> • HDJ : 676 €, équivalent à l'administration initiale à l'hôpital de pegcetacoplan (ENC 2018 GHM 28Z17Z). <p>Suivi médical : suivi lié à la pathologie dans les différents états de santé (consultations médicales et actes de biologie) indépendamment du traitement reçu. La consommation des ressources repose sur les recommandations françaises de prise en charge et un questionnaire auprès de deux spécialistes exerçant dans des centres de référence. La valorisation a été réalisée via les données disponibles sur Ameli.fr, et les tarifs NABM.</p> <p>Traitements concomitants : traitements à vie, dépendants des états de santé et similaires entre pegcetacoplan et eculizumab.</p> <p>Événements indésirables : les coûts moyens des EI graves sélectionnés sont calculés à partir de l'ENC 2018 selon la répartition des séjours du GHM correspondant entre le secteur public et privé.</p> <p>Complications liées à l'HPN : même méthodologie que la valorisation des EI.</p> <p>Transfusions et ses réactions aiguës : même méthodologie que la valorisation des EI et des complications. Le nombre de transfusions par cycle est estimé à partir d'avis d'experts (0,8462 transfusions/cycle). Ce nombre est appliqué à tous les patients de l'état transfusion indépendamment du traitement reçu. La probabilité de développer une réaction aiguë grave liée à la transfusion est calculée à partir du rapport national d'hémovigilance de l'ANSM (ANSM 2020).</p> <p>Transport sanitaire : 116€ par trajet (source : cour des comptes 2019) considéré à chaque hospitalisation liée à l'administration d'un traitement, et la prise en charge des complications et des EI.</p> <p>Soins de fin de vie : 7 011€ estimé via les GHM 23Z02Z et 10M14Z, qui sont les plus fréquemment associés au code CIM-10 Z515 associé aux soins palliatifs (ENC 2018). Il est fait l'hypothèse que 100% des patients reçoivent des soins palliatifs en fin de vie à l'hôpital.</p> <p><i>Analyses de sensibilité : nombre de transfusion par cycle dans l'état transfusion estimé à partir de l'essai clinique et dépendant du traitement reçu, escalade de dose d'eculizumab selon avis d'experts, répartition de l'administration d'eculizumab de 70% HDJ et 30% HAD</i></p>		

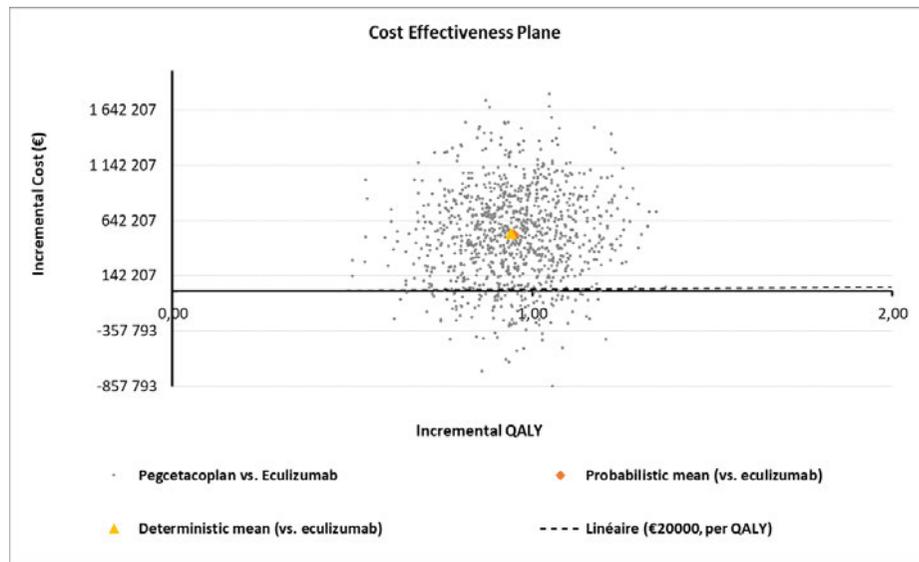
Analyse de l'incertitude

<p>Choix structurants et modélisation : horizon temporel (vie entière, 20 ans et 7 ans), taux d'actualisation (2,5% et 0%), et le baisse de prix de pegcetacoplan (-6%, -8%, -10%),</p> <p>Analyse déterministe sur la variabilité des bornes des paramètres (ASD): variation selon l'IC95% ou fixée à 10% de la valeur moyenne en l'absence de données. Les variables testées sont</p>	<p>Les résultats issus de l'analyse de sensibilité déterministe communiqués par l'industriel et portant sur les utilités n'ont pu être reproduits. Ainsi correcte, l'incertitude ne peut pas être convenablement explorée,</p>	<p>Réserve majeure</p>
---	--	------------------------

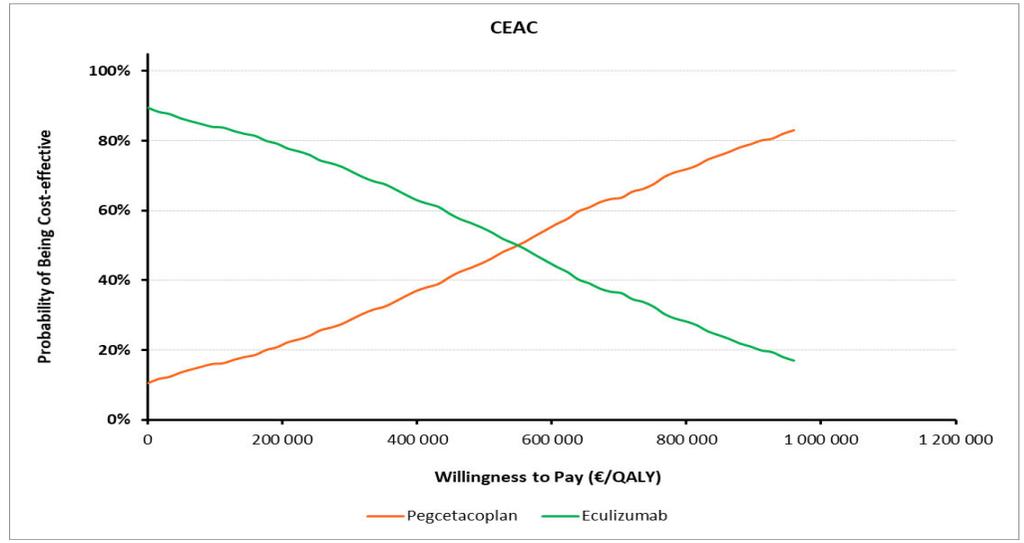
Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique CEESP	Réserve
<p>les suivantes : taux d'actualisation (coût et efficacité), poids moyen, % de femmes, âge à l'entrée du modèle, arrêt de traitement, dosage de pegcecatoplan, probabilités de survenue de chaque EI, variables de coût, scores d'utilité, désutilités.</p> <p>Analyse probabiliste (ASP) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Caractéristiques des patients : distribution normale ; - Probabilité de transition pour chaque état : distribution Dirichlet ; - Probabilité d'arrêt de traitement : distribution Dirichlet ; - Scores d'utilité de pegcecatoplan uniquement : distribution bêta ; - Désutilités (EI, complications) : distribution Normale ; - Coûts (administration, EI, suivi, complications) : distribution Gamma 	<p>ne permettant pas d'évaluer la robustesse du résultat de l'analyse de référence.</p> <p>En effet, la validation interne du modèle semble insuffisante, puisqu'elle n'a pas permis de mettre en évidence une incohérence entre les résultats des ASD portant sur l'utilité présentés par le laboratoire dans le rapport technique et ceux observés par le service. Dans les analyses réalisées par le service, la variation des scores d'utilité associés aux 3 états de santé, faisait varier fortement le RDCR, sans que cela n'apparaisse dans les résultats présentés par le laboratoire.</p>	

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

Résultats de l'analyse de référence (invalidée par la CEESP)	Analyse probabiliste associée																																				
<p>Résultats actualisés de l'analyse de référence en QALY</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Pegcecatoplan</th> <th>Eculizumab</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Survie ajustée sur la qualité de vie - Total</td> <td>6,541</td> <td>5,603</td> </tr> <tr> <td>Hb<10,5g/dL ne nécessitant pas de transfusion</td> <td>0,412</td> <td>3,103</td> </tr> <tr> <td>Hb≥10,5g/dL ne nécessitant pas de transfusion</td> <td>6,015</td> <td>0,006</td> </tr> <tr> <td>Transfusions régulières nécessaires</td> <td>0,130</td> <td>2,551</td> </tr> <tr> <td>Désutilités complications</td> <td>-0,000</td> <td>-0,002</td> </tr> <tr> <td>Désutilités événements indésirables</td> <td>-0,014</td> <td>-0,019</td> </tr> <tr> <td>Désutilité IV</td> <td>-0,001</td> <td>-0,036</td> </tr> </tbody> </table> <p>Frontière d'efficacité de l'analyse de référence (coût/QALY)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Stratégie</th> <th>Coûts</th> <th>QALYs</th> <th>RDCR (€/QALY)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Eculizumab</td> <td>2 883 691 €</td> <td>5,603</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Pegcecatoplan</td> <td>3 409 245 €</td> <td>6,541</td> <td>559 779 €/QALY</td> </tr> </tbody> </table>		Pegcecatoplan	Eculizumab	Survie ajustée sur la qualité de vie - Total	6,541	5,603	Hb<10,5g/dL ne nécessitant pas de transfusion	0,412	3,103	Hb≥10,5g/dL ne nécessitant pas de transfusion	6,015	0,006	Transfusions régulières nécessaires	0,130	2,551	Désutilités complications	-0,000	-0,002	Désutilités événements indésirables	-0,014	-0,019	Désutilité IV	-0,001	-0,036	Stratégie	Coûts	QALYs	RDCR (€/QALY)	Eculizumab	2 883 691 €	5,603		Pegcecatoplan	3 409 245 €	6,541	559 779 €/QALY	<p>Résultats de l'analyse de sensibilité probabiliste sur les résultats (invalidée par la CEESP)</p> <p>Plan coût-efficacité</p> <p>À l'issue des 1 000 simulations, le RDCR moyen du pegcecatoplan est estimé à 541 206 €/QALY versus 559 779 €/QALY pour l'analyse de référence.</p>
	Pegcecatoplan	Eculizumab																																			
Survie ajustée sur la qualité de vie - Total	6,541	5,603																																			
Hb<10,5g/dL ne nécessitant pas de transfusion	0,412	3,103																																			
Hb≥10,5g/dL ne nécessitant pas de transfusion	6,015	0,006																																			
Transfusions régulières nécessaires	0,130	2,551																																			
Désutilités complications	-0,000	-0,002																																			
Désutilités événements indésirables	-0,014	-0,019																																			
Désutilité IV	-0,001	-0,036																																			
Stratégie	Coûts	QALYs	RDCR (€/QALY)																																		
Eculizumab	2 883 691 €	5,603																																			
Pegcecatoplan	3 409 245 €	6,541	559 779 €/QALY																																		

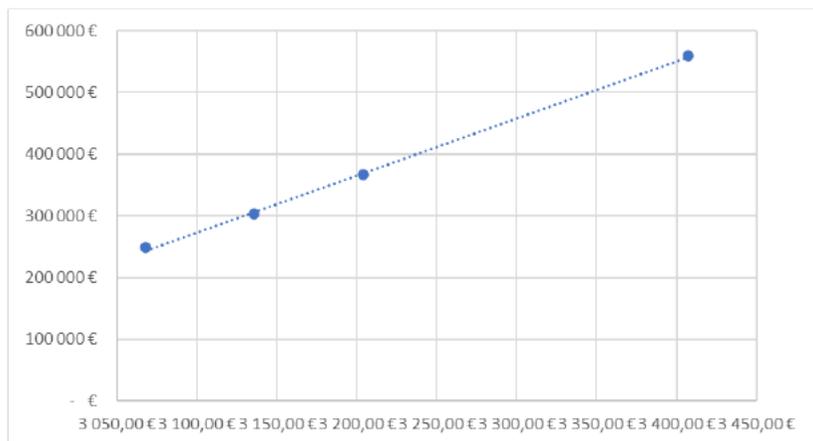


La probabilité de 80% pour le pegcetacoplan d'être coût-efficace est atteinte pour une disposition à payer de 910 000 €/QALY.



Variation du RDCR en fonction du prix

RDCR de pegcecatoplan versus eculizumab – selon le prix de pegcecatoplan



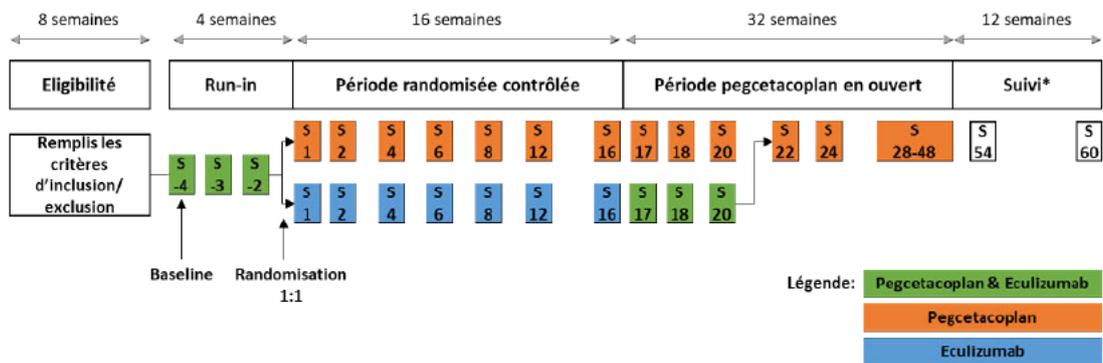
Frontière d'efficacité de l'analyse de référence (selon le prix de pegcecatoplan)

Stratégie	Coûts	QALYs	RDCR (€/QALY)
Baisse de prix de 6% du pegcecatoplan			
Eculizumab	██████ €	5,603	
Pegcecatoplan	██████ €	6,541	366 916 €
Baisse de prix de 8% du pegcecatoplan			
Eculizumab	██████ €	5,603	
Pegcecatoplan	██████ €	6,541	302 622 €
Baisse de prix de 10% du pegcecatoplan			
Eculizumab	██████ €	5,603	
Pegcecatoplan	██████ €	6,541	238 337 €

4. Complément C. Analyse critique et résultats de l'étude d'efficacité

4.1. Étude clinique

Figure 1 : Schéma de l'étude PEGASUS (source : dossier de l'industriel du 03/2022)



* Etude d'extension en ouvert ouverte à l'ensemble des patients

4.2. Présentation et analyse critique de la méthodologie

4.2.1. Modélisation

4.2.1.1. Population simulée

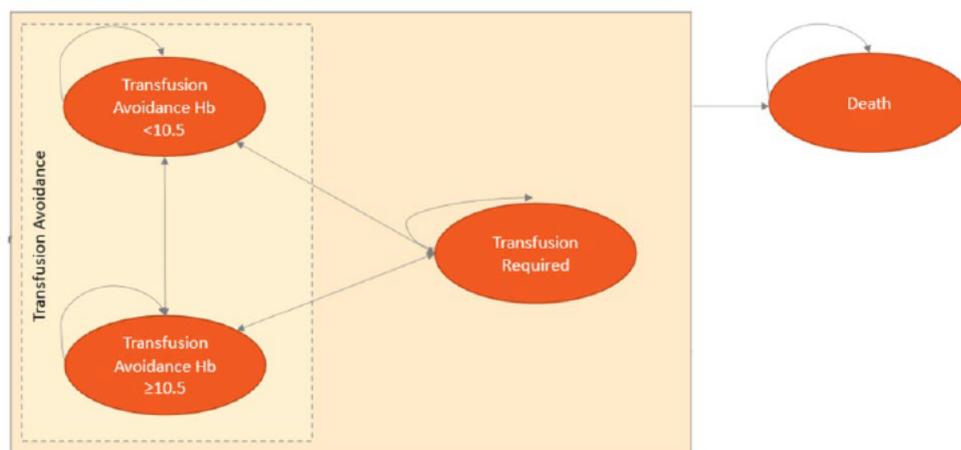
Analyse de la représentativité de la population simulée

Tableau 5 : Caractéristiques des patients de l'étude BOI (source : dossier de l'industriel du 03/2022)

Moyenne (ET)	Tous les patients de l'étude BOI (n=71)	Patients français de l'étude BOI (n=20)
Age	43,0 (13,1)	39,3 (11,9)
Sexe, %		
Homme	33,8%	35,0%
Femme	66,2%	65,0%
Délai depuis le diagnostic (en années)	13,2 (8,8)	12,1 (8,1)
Traitement reçu actuellement, %		
Ultomiris (ravulizumab)	31,0%	-
Soliris (eculizumab)	69,0%	100%
Niveau d'hémoglobine le plus récent	(n = 63)	(n= 20)
	10,2 (2,0)	10,8 (2,0)
Nombre de transfusions reçues (si plus de 4 transfusions)	(n = 5)	(n= 2)
	11,4 (4,8)	12,5 (9,2)
Comorbidités, %		
Anémie aplasique	36,6%	30,0%
Syndrome myélodysplasique	1,4%	15,0%
Autre trouble de la moelle osseuse	5,6%	
Aucun	54,9%	55,0%
NA	1,4%	

4.2.1.2. Structure du modèle

Figure 2 : Structure du modèle de Markov (source : dossier de l'industriel du 03/2022)



4.2.1.3. Estimation des probabilités de transitions

Sources de données

Tableau 6: Probabilités de transition appliquées au bras pegcetacoplan dans le modèle sur la période contrôlée et randomisée de l'essai PEGASUS (prise en compte uniquement des patients sous pegcetacoplan depuis le cycle 1 dans le bras pegcetacoplan) (source : dossier de l'industriel du 03/2022)

De l'état	Vers l'état		
	Hb < 10,5 g/dL ne nécessitant pas de transfusion	Hb ≥ 10,5 g/dL ne nécessitant pas de transfusion	Transfusions régulières nécessaires
Application au premier cycle sur la base de la semaine 1 à la semaine 4 dans l'essai PEGASUS			
Probabilités de transition chez les patients recevant pegcetacoplan (matrice 1)			
Hb < 10,5 g/dL ne nécessitant pas de transfusion	21,7%	76,3%	2,0%
Hb ≥ 10,5 g/dL ne nécessitant pas de transfusion	1,2%	98,8%	0,1%
Transfusions régulières nécessaires	11,6%	85,5%	2,9%
Application au cycle 2 et 3 sur la base de la semaine 4 à la semaine 16 dans l'essai PEGASUS			
Probabilités de transition chez les patients recevant pegcetacoplan (matrice 2)			
Hb < 10,5 g/dL ne nécessitant pas de transfusion	37,2%	60,4%	2,4%
Hb ≥ 10,5 g/dL ne nécessitant pas de transfusion	2,5%	97,4%	0,1%
Transfusions régulières nécessaires	21,8%	74,4%	3,9%
Application à partir du cycle 4 sur la base de la semaine 16 à la semaine 48 dans l'essai PEGASUS			
Probabilités de transition chez les patients recevant pegcetacoplan (matrice 3 et 4)			
Hb < 10,5 g/dL ne nécessitant pas de transfusion	38,6%	55,2%	6,1%
Hb ≥ 10,5 g/dL ne nécessitant pas de transfusion	2,8%	96,9%	0,3%
Transfusions régulières nécessaires	22,5%	67,6%	9,9%

Tableau 7: Probabilités de transitions appliquées pour le bras eculizumab sur toute la période (source : dossier de l'industriel du 03/2022)

De l'état	Vers l'état		
	Hb < 10,5 g/dL ne nécessitant pas de transfusion	Hb ≥ 10,5 g/dL ne nécessitant pas de transfusion	Transfusions régulières nécessaires
Application à tous les cycles sur la base de la semaine 4 à la semaine 16 dans l'essai PEGASUS			
Probabilités de transition chez les patients recevant eculizumab (matrice 1 à 4)			
Hb < 10,5 g/dL ne nécessitant pas de transfusion	64,5%	0,1%	35,5%
Hb ≥ 10,5 g/dL ne nécessitant pas de transfusion	74,9%	1,5%	23,6%
Transfusions régulières nécessaires	39,7%	0,1%	60,2%

4.2.1.4. Estimation d'occurrence des événements intercurrents

Événements indésirables

Tableau 8: Probabilité de développer un EI par cycle (source : dossier de l'industriel du 03/2022)

	Pegcetacoplan	Eculizumab
Source	Essai PEGASUS (semaines 1 à 16)	
Anémie	0,000	0,013
Anémie hémolytique	0,000	0,006
Infection bactérienne	0,006	0,000
Gastro-entérite	0,006	0,000
Fibrillation auriculaire	0,006	0,000
Hyperthermie	0,000	0,006
Paralysie faciale	0,006	0,000
Dyspnée	0,006	0,000
Douleurs abdominales	0,000	0,006
Colique biliaire	0,000	0,006
Lésion hépatocellulaire	0,000	0,006
Hyperbilirubinémie	0,000	0,006
Jaunisse	0,000	0,006

Arrêts de traitement

Tableau 9: Taux d'arrêt de traitement lié aux EIs et une perte d'efficacité dans le bras pegcetacoplan (source : dossier de l'industriel du 03/2022)

Traitement	Etat de santé					
	Hb<10,5g/dL ne nécessitant pas de transfusion		Hb≥10,5g/dL ne nécessitant pas de transfusion		Transfusions régulières nécessaires	
	EIs	Perte d'efficacité	EIs	Perte d'efficacité	EIs	Perte d'efficacité
Pegcetacoplan (analyse principale)	0%	0%	0%	0%	0%	11,09%
Pegcetacoplan (analyse de sensibilité)	0,85%	0%	0,85%	0%	0,85%	2,93%

Complications liées à l'HPN

Tableau 10: Probabilité de développer une complication par cycle (source : dossier de l'industriel du 03/2022)

	Evitement de transfusion + Hb<10,5g/dL	Evitement de transfusion + Hb≥10,5g/dL	Transfusion nécessaire
Période randomisée et contrôlée			
Hémolyse aiguë	0,0315	0	0,1334
Thrombose	0	0	0
Lésion rénale aiguë	0	0	0
Maladie rénale chronique	0	0	0
Hypertension pulmonaire	0	0	0
Période ouverte			
Hémolyse aiguë	0,0100	0,0166	0,0939
Thrombose	0	0	0,0118
Lésion rénale aiguë	0	0	0,0248
Maladie rénale chronique	0	0	0
Hypertension pulmonaire	0	0	0
Période randomisée et contrôlée + période ouverte			
Hémolyse aiguë	0,0207	0,0083	0,1136
Thrombose	0	0	0,0059
Lésion rénale aiguë	0	0	0,0124
Maladie rénale chronique	0	0	0
Hypertension pulmonaire	0	0	0

Tableau 11. Probabilité de développer une surcharge en fer par bras et par cycle dans l'état « transfusion nécessaire » (source : dossier de l'industriel du 03/2022)

	Transfusion nécessaire
Probabilités par cycle observées indépendamment du bras de traitement	
Pegcetacoplan	0,0065
Eculizumab	0,0065
Probabilités par cycle observées en fonction du bras de traitement	
Pegcetacoplan	0
Eculizumab	0,0077

4.2.2. Valorisation des données d'utilité

Le tableau ci-dessous compare l'ajustement de tous les modèles testés pour le mapping du QLQ-C30 vers l'EQ5D-5L à partir de l'étude BOI.

Tableau 12 : Sélection du modèle de régression (source : dossier de l'industriel du 03/2022)

	Parameter	Full model	Model without interaction ~PF+EF+SF+PA	Model with interactions ~DI*DY+DY*FA+DY*RF+FA*FI+FI*SF+NV*PA+PA*PF+PA*SF+PA*SL+sex*SL
BIC	Linear	-65.4925	-109.1490	-119.3433
	ALDVMM	352.3485	145.9671	409.6680
	Beta	Model could not be calculated	-2.2471	Model could not be calculated
RMSE	Linear	0.0862	0.0937	0.0523
	ALDVMM	0.1778	0.2170	0.2228
	Beta	Model could not be calculated	0.1075	Model could not be calculated

4.2.1. Valorisation des données de désutilité

Tableau 13. Durée moyenne des complications (source : dossier de l'industriel du 03/2022)

Complications	Durée moyenne	Source
Hémolyse aigue	0,53	ScanSanté
Surcharge en fer	2,60	ScanSanté

Tableau 14. Désutilités liées aux événements indésirables (source : dossier de l'industriel du 03/2022)

	Désutilité	Approximation	Source
Anémie	-0,0209	Non	Sullivan et al 2006
Anémie hémolytique	-0,158	Hémolyse sévère	Lloyd et al 2020
Infection bactérienne	-0,11	Infection	Beusterien et al. 2010
Gastro-entérite	-0,103	Diarrhée et vomissements	Lloyd et al. 2006
Fibrillation auriculaire	-0,0190	Arythmie cardiaque	Sullivan et al 2006
Hyperthermie	-0,07346	Asthénie	Nafees et al 2008
Paralysie faciale	-0,158	Hypothèse d'égalité avec la désutilité la plus basse (en défaveur de pegcetacoplan)	
Dyspnée	-0,05	Non	Doyle et al. 2008
Douleurs abdominales	-0,069	Non	Doyle et al. 2008
Colique biliaire	-0,157	Non	Bass et al. 1994
Lésion hépatocellulaire	-0,0567	Non	Sullivan et al 2006
Hyperbilirubinémie	-0,158	Hémolyse sévère	Lloyd et al 2020
Jaunisse	-0,158	Hémolyse sévère	Lloyd et al 2020

Tableau 15. Désutilités liées aux complications (source : dossier de l'industriel du 03/2022)

	Désutilité	Approximation	Source
Hémolyse aigüe	-0,158	Non	Lloyd et al 2020
Thrombose*	-0,0380	Non	Sullivan et al 2006
Lésion rénale aiguë*	-0,016	Non	Avis NICE de Ixazomib
Surcharge en fer	-0,042	Non	Shafie et al. 2021

*Il est noté que ces complications ne sont pas modélisées car leur fréquence était de 0 dans l'essai clinique.

Tableau 16. Désutilité liée à l'administration en IV (source : dossier de l'industriel du 03/2022)

Événement	Désutilité par IV	Approximation	Source
Injection IV	-0,004	Estimation de la désutilité associée à une IV à partir de la désutilité totale estimée entre les fréquences d'administration associées à eculizumab vs ravulizumab	Lloyd et al 2020

4.2.2. Valorisation des coûts

Coût d'acquisition :

Tableau 17. Posologie de pegcetacoplan et répartition à partir de l'essai PEGASUS (source : dossier de l'industriel du 03/2022)

Dose	Posologie	Répartition dans l'essai PEGASUS		
		Semaine 4 à 7	Semaine 8 à 14	Semaine 15 à 16
Dose optimale	1 080 mg deux fois par semaine	100,0%	97,6%	95,1%
Escalade de dose.	1 080 mg tous les trois jours	0,0%	2,4%	4,9%

Tableau 18. Posologies d'eculizumab et répartition à partir de l'essai PEGASUS (source : dossier de l'industriel du 03/2022)

Dose	Posologie	Répartition à partir de l'essai PEGASUS	Répartition à partir du questionnaire
Dose optimale	900 mg toutes les deux semaines	70,00%	83,75%
Escalade de dose	900 mg toutes 11 jours	1,25%	0%
Escalade de dose	1 200 mg toutes les deux semaines	26,25%	16,25%
Escalade de dose	1 500 mg toutes les deux semaines	2,50%	0%

Coût d'administration

Tableau 19. Valorisation des coûts d'administration de pegcetacoplan à domicile (source : dossier de l'industriel du 03/2022)

Forfait	Numéro PERFADOM	Tarif
Forfait d'installation à domicile		
Installation à domicile	1 ^{er} installation J1 à J3	390 €
	2 ^e installation >J4	180 €
Diffuseur (injection > 30 min)	1 ^{ère} installation à domicile J1 à J3	250 €
	2 ^{ème} installation à domicile > J4	115 €
Forfait Gravité - installation et suivi	6	50 €
Forfait de suivi		
Forfait hebdomadaire pour les actifs	7	110 €
Forfait hebdomadaire pour les diffuseurs	8	50 €
Forfait de consommables		
Forfait hebdomadaire pour les systèmes actifs-diffuseurs (2 à 3 perfusions par semaine)	11	78 €
Forfait hebdomadaire gravité (<15 perfusions/28 jours avec moins de 7 perfusions par semaine)	17	11,80 €
Total		
Coût à l'installation		985,00 €
Coût hebdomadaire		249,80 €

Tableau 20. Valorisation des coûts d'administration d'eculizumab en HAD (source : dossier de l'industriel du 03/2022)

GHPC	2773	2774	2775	0252	0251
Coût « Traitement intraveineux – pas de prise en charge associée »	244,1 €	268,9 €	266,6 €	268,5 €	269,9 €
Nombre de journées ENC	622	1 167	4 085	10 514	2 587
Coût moyen agrégé €2018	230,87 €				
Coût actualisé €2021	227,18 €				

Tableau 21. Coût d'une administration intraveineuse en HDJ (source : dossier de l'industriel du 03/2022)

GHM	N séjours Scansanté 2020, Public	N séjours Scansanté 2020, Privé	Coût complet hors structure, public €2018	Coût complet hors structure, privé €2018	Coût complet sans les spécialités en sus, public €2018	Coût complet sans les spécialités en sus, privé €2018
28Z17Z « Chimiothérapie pour affection non tumorale, en séances »	669 008	103 687	1 789,62 €	1 002,14 €	609,86 €	306,35 €
Coût moyen €2018	569,14 €					
Coût actualisé €2021	560,03 €					
Coûts avec transports €2021	675,60 €					

Coûts liés au transport :

Tableau 22. Coût de transport (source : dossier de l'industriel du 03/2022)

Nombre de transports effectués en 2017	Montants remboursés en 2017
87 000 000	5 000 000 000 €
Coût agrégé en €2017	57,47 €
Coût actualisé en €2021	57,79 €
Coût aller-retour €2021	115,58 €

Remarque : Il est à noter qu'il ne s'agit pas d'un coût spécifique aux patients de l'indication.

Coûts de suivi de la pathologie :

Tableau 23. Ressources consommées par cycle de 4 semaines, pour le suivi des patients recevant les traitements de l'évaluation d'efficacité de pegcetacoplan (source : dossier de l'industriel du 03/2022)

Ressource	Fréquence par cycle de 4 semaines			Source
	Evitement de transfusion et Hb<10g/dL	Evitement de transfusion et Hb≥10g/dL	Patient nécessitant des Transfusions régulières	
Consultations médicales				
Médecin généraliste	0,12	0,19	0,12	Avis d'experts
Hématologue	0,27	0,27	0,27	Avis d'experts
Actes de biologie médicale				
Hémogramme	0,10	0,31	0,10	Avis d'experts
Ferritine sérique, fer sérique et transferrine	1,99	1,99	1,99	Avis d'experts
LDH	1,99	1,99	1,99	Avis d'experts
Réticulocytes	0,08	0,08	0,08	Avis d'experts
Myélogramme	0,12	0,19	0,12	Avis d'experts

Valorisation des consultations :

Tableau 24. Valorisation des consultations médicales (source : dossier de l'industriel du 03/2022)

Médecin	Nombre total d'actes réalisés - 2018	Honoraires totaux et dépassements - 2018	Coût moyen calculé par consultation (en € 2018)	Coût actualisé (en € 2021), sans transport
Médecin généraliste	221 608 806	7 092 315 910 €	32,00 €	32,07 €
Hématologue	157 680	674 505 €	45,54 €	46,50 €

Valorisation des actes de biologie :

Tableau 25. Valorisation des actes biologiques (source : dossier de l'industriel du 03/2022)

Acte de biologie	Désignation	Code NABM ou RIHN	Cotation	Tarif (en €)
Hémogramme	Hémogramme y compris plaquettes (NFS, NFP)	1104	25B	6,75 €
Réticulocyte	Numération des réticulocytes	1109	19B	5,13 €
LDH	Lactate dehydrogenase (LDH) (sang)	0521	7B	1,89 €
Ferritine sérique, fer sérique et transferrine	Ferritine	1213	21B	5,67 €
Myélogramme	Myélogramme, adénogramme ou splénoqramme	1101	100B	27,00 €
Forfait sécurité pour le traitement d'un échantillon sanguin				1,35 €
Forfait de prise en charge pré-analytique du patient				4,59 €
Prélèvement par ponction veineuse directe				4,725 €

Coûts liés aux traitements concomitants

Tableau 26. Coûts d'acquisition des vaccins délivrés en ville (source : dossier de l'industriel du 03/2022)

Ressource	Conditionnement	PPTTC par boîte	PPTTC par boîte + honoraires de dispensation
Menveo®	1 boîte comprenant une dose	40,59 €	42,12 €
Nimenrix®	1 boîte comprenant une dose	40,59 €	42,12 €
Bexsero®	1 boîte comprenant une dose	83,06 €	84,59 €
Influvac®	1 boîte comprenant une dose	4,85€	6,38 €
Prevenar 13®	1 boîte comprenant une dose	49,65	51,18 €
Pneumovax®	1 boîte comprenant une dose	18,03	19,56 €

Tableau 27. Coûts d'acquisition des traitements concomitants délivrés en ville (source : dossier de l'industriel du 03/2022)

Ressource	Posologie	Conditionnement	PPTTC par boîte	PPTTC par boîte + honoraires de dispensation
Ciclosporine	5mg/kg/jour	10mg, boîte de 60 capsules	19,31 €	20,84 €
Ciclosporine		25mg, boîte de 60 capsules	50,37 €	51,90 €
Ciclosporine		50mg, boîte de 60 capsules	95,32 €	96,85 €
Ciclosporine		100mg, boîte de 60 capsules	190,15 €	191,68 €
Ciclosporine		100mg/ml, 50 ml bouteille	166,91 €	168,44 €
Coumadine	5mg/jour	5mg, boîte de 30 comprimés	5,12 €	6,65 €
Danatrol	800mg/jour	200mg, boîte de 40 capsules	35,5 €	37,03 €
Danatrol		200mg, boîte de 100 capsules	83,41 €	84,94 €
Déférasirox *	360mg 4x/jour	180mg, boîte de 30 comprimés	343,94 €	345,47 €
Déférasirox *		180mg, boîte de 90 comprimés	998,98 €	1 000,51 €
Déférasirox *		360mg, boîte de 30 comprimés	677,44 €	678,97 €
Déférasirox *		360mg, boîte de 90 comprimés	1963,61 €	1 965,14 €
Défériprone	1000mg 3x/jour	Intra-GHS	Intra-GHS	Intra-GHS
Oracilline	1MU 2x/jour	1MU, boîte de 12 comprimés	3,81 €	5,34 €
		1MU/10ml, 180ml bouteille	10,67 €	12,20 €
Amoxicilline	500mg	500mg, boîte de 12 capsules	1,53 €	3,06 €
Spéciafoldine	5mg	5mg, boîte de 20 comprimés	1,43 €	2,96 €

* Déférasirox (transfusions régulières uniquement)

Coûts liés à la prise en charge des EI :

Tableau 28. Valorisation des événements indésirables (EI) graves associés aux traitements de l'évaluation d'efficacité (source : dossier de l'industriel du 03/2022)

Evénements	Code CIM 10	Libellé	Coût moyen actualisé €2021	Coût (€ 2021) + coûts de transport
Anémie	D649	Anémie, sans précision	1 903,95 €	2 019,53 €
Anémie hémolytique	D599	Anémie hémolytique acquise, sans précision	3 026,93 €	3 142,51 €
Hyperthermie	R509	Fièvre, sans précision	1 600,94 €	1 716,52 €
Douleurs abdominales	R104	Douleurs abdominales, autres et non précisées	819,39 €	934,97 €
Infection bactérienne	G009	Méningite bactérienne sans précision	9 033,88 €	9 149,45 €
Gastro-entérite	A099	Gastroentérites et colites d'origine non précisée	1 481,24 €	1 596,81 €
Fibrillation auriculaire	I480	Fibrillation auriculaire paroxystique	3 473,37 €	3 588,95 €
Paralysie faciale	G510	Paralysie faciale a frigore	1 981,37 €	2 096,95 €
Dyspnée	R060	Dyspnée	1 189,81 €	1 305,39 €
Colique biliaire	K805	Calcul des canaux biliaires	2 253,96 €	2 369,54 €
Lésion hépatocellulaire	K711	Maladie toxique du foie avec nécrose hépatique	4 073,17 €	4 188,75 €
Hyperbilirubinémie	R170	Hyperbilirubinémie, avec mention d'ictère, non classée ailleurs	1 945,48 €	2 054,10 €
Jaunisse	R179	Hyperbilirubinémie, sans mention d'ictère, non classée ailleurs	1 781,61 €	

Coûts liés aux complications de l'HPN :

Tableau 29. Valorisation des complications associées aux traitements de l'évaluation d'efficacité (source : dossier de l'industriel du 03/2022)

Evénements	Code CIM 10	Libellé	Coût moyen actualisé €2021	Coût (€ 2021) + coûts de transport
Hémolyse aigüe	D689	Anomalie de la coagulation, sans précision (Hémolyse aiguë)	3 131,62 €	3 247,19 €
Thrombose	I74 (I740 à I749)	Embolie et thrombose artérielle	6 526,08 €	6 247,72 €
	I82 (I820 à I829)	Autres embolies et thromboses veineuses	2 398,11 €	
Lésion rénale aiguë	N179	Insuffisance rénale aiguë	4 528,50 €	4 644,07 €
Surcharge en fer	E831	Anomalies du métabolisme du fer	2 320,24 €	2 435,82 €

Tableau 30. Valorisation des réactions aiguës liées aux transfusions (source : dossier de l'industriel du 03/2022)

Événements	Code CIM 10	Libellé	Coût moyen actualisé €2021	Coût (€ 2021) + coûts de transport
Transfusion	Z513	Transfusion sanguine (sans mention de diagnostic)	937,53 €	1052,86 €
Allo-immunisation isolée	T80 (T800 à T806)	Complications consécutives à une injection thérapeutique, une perfusion et une transfusion	2 474,12 €	2 589,70 €
Incompatibilité immunologique				
Inefficacité transfusionnelle				
Réaction fébrile non hémolytique	R509	Fièvre sans précision (syndrome fébrile aigu)	1 660,29 €	1 775,87 €
Allergie	T784	Allergie sans précision	972,21 €	1 087,79 €
Œdème pulmonaire de surcharge	J81	Œdème pulmonaire	4 303,63 €	4 419,21 €
Œdème pulmonaire lésionnel				
Réaction hypertensive	I10	Hypertension essentielle	1 888,34 €	2 003,92 €
Réaction hypotensive	I952	Hypotension médicamenteuse	3 893,01 €	4 008,59 €
Hémosidérose	E831	Anomalies du métabolisme du fer [Hémosidérose]	2 384,51 €	2 500,09 €
Hémolyse drépanocytaire	D599	Anémie hémolytique acquise, sans précision [Hémolyse]	2 904,54 €	3 020,12 €
Hémolyse autre				
Dyspnée non liée à un œdème pulmonaire	R060	Dyspnée [Dyspnée]	1 189,81 €	1 305,39 €

Coûts liés à la fin de vie

Tableau 31. Valorisation des coûts liés à la fin de vie (source : dossier de l'industriel du 03/2022)

GHMs associé au code Z515	N séjours Scansanté 2019 Public	N séjours Scansanté 2019, Privé	Coût complet hors structure, Public (€2018)	Coût complet hors structure, Privé (€2018)	Coût moyen (€2021)
23Z02T Soins Palliatifs, avec ou sans acte, très courte durée	72 943	22 722	7 874,76 €	6 648,52 €	7 583,51 €
10M14Z Symptômes et autres recours aux soins de la CIM 10	6 440	1 249	631,32 €	663,51 €	636,55 €
Coût moyen agrégé € 2018			7 066,69 €		
Coût moyen agrégé actualisé € 2021			6 953,58 €		
Coût moyen agrégé actualisé avec transport € 2021			7 011,36 €		

Table des annexes

Annexe 1.	Documents supports	35
Annexe 2.	Échange technique avec l'industriel	36

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 26/11/2021) ;
- Rapport technique de l'analyse de l'efficience (version 26/11/2021) ;
- Version électronique du modèle économique au format Excel (version 26/11/2021)
- Rapport technique de l'analyse de l'efficience (version actualisée du 04/03/2022) ;
- Version électronique du modèle économique au format Excel (version actualisée du 04/03/2022) ;
- Réponses aux questions techniques adressées le 04/03/2022.

Des documents complémentaires ont également été fournis dans le dossier :

- Bibliographies du rapport de présentation et des rapports techniques.
- Documents supports

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.

Analyse médico-économique de ASPAVELI (pegcecatoplan) dans le traitement de l'hémoglobi-nurie paroxystique nocturne (HPN) chez les patients adultes anémiques après un traitement par inhibiteur de C5 pendant au moins 3 mois

Avertissements

L'échange technique est à l'initiative de la DEAI 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 principale sont recommandées dans le modèle d'efficacité 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'efficacité

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.

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

Certaines analyses de sensibilité supplémentaires pourraient améliorer l'exploration de l'incertitude au regard de l'évaluation déposée initialement. Les questions posées peuvent amener l'industriel à proposer d'autres analyses de sensibilité que celles proposées, s'il le juge pertinent.

Questions d'ordre général

Dans l'état actuel, la qualité du dossier soumis est insuffisante. En effet certaines parties ne sont pas suffisamment détaillées, voire non décrites, et plusieurs choix méthodologiques importants ne sont pas convenablement justifiés. Par ailleurs il existe des incohérences dans le dossier rendant la lecture difficile (ex : 4 matrices de transition dans le texte, 3 utilisées dans le modèle). De plus l'ensemble des données intégrées dans le modèle doivent être présentées et explicitées dans le rapport technique (ex : les patients qui arrêtent ASPAVELI retrouvent les probabilités de transitions de SOLIRIS). Enfin, il est attendu une analyse critique des résultats et des données d'entrée du modèle afin de s'assurer de la cohérence clinique et méthodologique.

Dans ce contexte, veuillez compléter le dossier initial *a minima* sur les points suivants :

- **Choix structurants :**

Horizon temporel : Il est attendu des arguments cliniques pour justifier un horizon temporel restreint à 10 ans. Les arguments avancés présentant l'espérance de vie des patients atteints d'HPN n'appuient en aucun cas ce choix méthodologique.

Transposabilité : Le recours à un avis d'expert n'est pas suffisant pour assurer la transposabilité des patients de l'essai à la population française. De plus la transposabilité ne peut se justifier par l'inclusion de 20 patients français sur une population cible d'environ 650 patients. Une justification plus robuste est attendue, et semble pouvoir être discutée *a minima* avec les différentes études mentionnées dans le rapport (ex : étude BOI...).

– **Description des états de santé :**

L'état transfusion : Merci de décrire cet état. Enfin, afin de s'assurer de la robustesse des données intégrées veuillez discuter de la maturité de ces données.

– **Intégration des données d'efficacité et de tolérance :**

Arrêt de traitement : L'essai PEGASUS présente un arrêt de traitement pour effets indésirables chez 7% des patients (tableau 18), or ceci semble être incohérent avec les données intégrées dans le modèle qui considèrent un arrêt de traitement pour effets indésirables chez 0% des patients (tableau 28). Merci de justifier ce point.

Complications liées à l'HPN : De la même manière, les probabilités de survenues des complications ont été estimées à partir de l'essai PEGASUS, dans ce contexte et afin de s'assurer de la robustesse des données intégrées dans le modèle veuillez présenter le nombre de complications observées dans l'essai. Le fait de ne pas observer une complication sur la durée de suivi de l'essai ne peut être traduit comme une probabilité nulle de survenue sur toute la durée de l'horizon temporel. Des données externes peuvent être utilisées pour documenter l'incertitude associée à ce choix.

Surcharge en fer : Il semblerait que la surcharge en fer soit liée à l'état « transfusion », dans ce contexte merci d'expliquer pourquoi les patients du bras pegcetacoplan ont une probabilité nulle d'avoir une surcharge en fer (tableau 30).

Événements indésirables liés au traitement : Les EI graves liés au traitement dont l'incidence diffère de 2 % ou plus entre le groupe pegcetacoplan et le groupe eculizumab ont été retenus. Veuillez justifier cette approche par rapport à l'intégration de tous les EI graves observés dans l'essai avec une incidence supérieure à un certain seuil. Tous comme les points précédents, l'impact de ce choix devra être dûment justifié.

– **Estimations des probabilités de transitions et hypothèses d'extrapolation :**

Estimation des probabilités de transition de la matrice 3 pour le bras pegcetacoplan : Dans la mesure où une partie des patients initialement traités par eculizumab seul vont recevoir eculizumab + pegcetacoplan de la semaine 16 à 20 merci de présenter comment ont été estimées les probabilités de transition tenant compte de cette période.

Mortalité : Aucun paragraphe spécifique à l'intégration de la mortalité n'est présenté dans le rapport technique. Après vérification dans le modèle Excel, le choix qui semble avoir été fait d'utiliser les données de survie de la population générale, n'est pas conforme aux recommandations du comité scientifique qui a conseillé d'appliquer un surrisque de mortalité. Merci d'ajouter une partie spécifique dans le rapport décrivant l'approche finalement retenue et présentant toutes les justifications associées.

Effet traitement : Merci de justifier le choix de maintenir un effet traitement sur toute la durée de l'horizon temporel.

– **Données de qualité de vie :**

Dans la mesure où le différentiel d'efficacité est uniquement exprimé par la différence en termes de QALY. Il est attendu que cette partie soit présentée, discutée et justifiée de manière plus approfondie.

- Présentation de l'étude BOI de manière précise ;
- Présentation plus précise de l'ensemble de la méthodologie utilisée (taux de complétion des questionnaires, modèle de régression linéaire, modèle TOBIT) ;
- Justification d'utiliser le premier mapping à partir de l'étude BOI au lieu du deuxième mapping issu de l'étude Longworth ;
- Rationnel de ne pas avoir suivi les conseils de la rencontre pré-dépôt sur ce point.

– **Validation externe :**

Il est mentionné qu'aucune publication n'est disponible pour documenter l'évolution des patients atteints d'HPN et traités par des inhibiteurs du complément C5. Or, dans le rapport technique, il est mentionné différentes sources qui pourraient être utilisées (ex : Panse J, 2021 ; étude BOI, données à long terme de SOLIRIS ect ...). Merci d'étayer cette partie, et préciser si une revue de la littérature a été conduite pour identifier toutes les données qui auraient pu être mobilisées.

Seuls les points majeurs ont été identifiés ci-dessus, le reste du dossier est à compléter de la même manière.

Table des illustrations et des tableaux

Table des figures

Figure 1 : Schéma de l'étude PEGASUS (source : dossier de l'industriel du 03/2022).....	22
Figure 2 : Structure du modèle de Markov (source : dossier de l'industriel du 03/2022).....	23

Table des tableaux

Tableau 1. Synthèse des réserves sur l'étude d'efficience	6
Tableau 2. Contexte administratif*	7
Tableau 3. Contexte clinique	8
Tableau 4. Essais cliniques en cours	8
Tableau 5 : Caractéristiques des patients de l'étude BOI (source : dossier de l'industriel du 03/2022)	22
Tableau 6: Probabilités de transition appliquées au bras pegcetacoplan dans le modèle sur la période contrôlée et randomisée de l'essai PEGASUS (prise en compte uniquement des patients sous pegcetacoplan depuis le cycle 1 dans le bras pegcetacoplan) (source : dossier de l'industriel du 03/2022)	23
Tableau 7: Probabilités de transitions appliquées pour le bras eculizumab sur toute la période (source : dossier de l'industriel du 03/2022)	24
Tableau 8: Probabilité de développer un EI par cycle (source : dossier de l'industriel du 03/2022)	24
Tableau 9: Taux d'arrêt de traitement lié aux EIs et une perte d'efficacité dans le bras pegcetacoplan (source : dossier de l'industriel du 03/2022)	25
Tableau 10: Probabilité de développer une complication par cycle (source : dossier de l'industriel du 03/2022)	25
Tableau 11. Probabilité de développer une surcharge en fer par bras et par cycle dans l'état « transfusion nécessaire » (source : dossier de l'industriel du 03/2022)	26
Tableau 12 : Sélection du modèle de régression (source : dossier de l'industriel du 03/2022)	26
Tableau 13. Durée moyenne des complications (source : dossier de l'industriel du 03/2022)	26
Tableau 14. Désutilités liées aux événements indésirables (source : dossier de l'industriel du 03/2022)	27
Tableau 15. Désutilités liées aux complications (source : dossier de l'industriel du 03/2022)	27
Tableau 16. Désutilité liée à l'administration en IV (source : dossier de l'industriel du 03/2022)	27
Tableau 17. Posologie de pegcetacoplan et répartition à partir de l'essai PEGASUS (source : dossier de l'industriel du 03/2022)	28
Tableau 18. Posologies d'eculizumab et répartition à partir de l'essai PEGASUS (source : dossier de l'industriel du 03/2022)	28
Tableau 19. Valorisation des coûts d'administration de pegcetacoplan à domicile (source : dossier de l'industriel du 03/2022)	28

Tableau 20. Valorisation des coûts d'administration d'eculizumab en HAD (source : dossier de l'industriel du 03/2022)	29
Tableau 21. Coût d'une administration intraveineuse en HDJ (source : dossier de l'industriel du 03/2022)	29
Tableau 22. Coût de transport (source : dossier de l'industriel du 03/2022)	29
Tableau 23. Ressources consommées par cycle de 4 semaines, pour le suivi des patients recevant les traitements de l'évaluation d'efficacité de pegcetacoplan (source : dossier de l'industriel du 03/2022)	30
Tableau 24. Valorisation des consultations médicales (source : dossier de l'industriel du 03/2022)	30
Tableau 25. Valorisation des actes biologiques (source : dossier de l'industriel du 03/2022)	30
Tableau 26. Coûts d'acquisition des vaccins délivrés en ville (source : dossier de l'industriel du 03/2022)	31
Tableau 27. Coûts d'acquisition des traitements concomitants délivrés en ville (source : dossier de l'industriel du 03/2022)	31
Tableau 28. Valorisation des événements indésirables (EI) graves associés aux traitements de l'évaluation d'efficacité (source : dossier de l'industriel du 03/2022)	32
Tableau 29. Valorisation des complications associées aux traitements de l'évaluation d'efficacité (source : dossier de l'industriel du 03/2022)	32
Tableau 30. Valorisation des réactions aigües liées aux transfusions (source : dossier de l'industriel du 03/2022)	33
Tableau 31. Valorisation des coûts liés à la fin de vie (source : dossier de l'industriel du 03/2022)	33

Références bibliographiques

ANSM. 17e rapport national d'hémovigilance. 2020;

Assurance Maladie. Table Nationale de codage de Biologie [Internet]. [cité 25 août 2020]. Disponible sur: http://www.codage.ext.cnamts.fr/codif/nabm/index_presentation.php

Assurance Maladie. Infirmiers libéraux : Guide pratique - NGAP [Internet]. 2017. Disponible sur: https://www.ameli.fr/sites/default/files/guide-ngap-infi_cpam-cote-d-or.pdf

Bass EB, Steinberg EP, Pitt HA, Griffiths RI, Lillemoe KD, Saba GP, et al. Comparison of the Rating Scale and the Standard Gamble in Measuring Patient Preferences for Outcomes of Gallstone Disease. *Med Decis Making*. oct 1994;14(4):307-14.

Beusterien KM, Davies J, Leach M, Meiklejohn D, Grinspan JL, O'Toole A, et al. Population preference values for treatment outcomes in chronic lymphocytic leukaemia: a cross-sectional utility study. *Health Qual Life Outcomes*. 2010;8(1):50.

Cour des comptes. Les transports programmés dans les secteurs sanitaire et médico-social : des enjeux à mieux reconnaître, une régulation à reconstruire. 2019; Disponible sur: <https://www.ccomptes.fr/system/files/2019-10/RALFSS-2019-06-transports-programmes-secteurs-sanitaire-medicosocial.pdf>

DGOS. Le référentiel des actes innovants hors nomenclature de biologie et d'anatomopathologie (RIHN) [Internet]. Ministère des Solidarités et de la Santé. 2020 [cité 25 août 2020]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/systeme-de-sante-et-medico-social/recherche-et-innovation/rihn>

Doyle S, Lloyd A, Walker M. Health state utility scores in advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2008;62(3):374-80.

Kelly RJ, Hill A, Arnold LM, Brooksbank GL, Richards SJ, Cullen M, et al. Long-term treatment with eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: sustained efficacy and improved survival. *Blood*. 23 juin 2011;117(25):6786-92.

Lloyd AJ, Gallop K, Ali S, Myren KJ, Sierra JR, Anokhina K, et al. PRO32 PREFERENCE WEIGHTS FOR QUALITY-ADJUSTED LIFE-YEARS ESTIMATION FOR TREATMENTS OF PAROXYSMAL NOCTURNAL HEMOGLOBINURIA IN FIVE COUNTRIES. *Value Health*. 1 mai 2020;23:S334.

Lloyd A, Nafees B, Narewska J, Dewilde S, Watkins J. Health state utilities for metastatic breast cancer. *Br J Cancer*. 2006;95(6):683-90.

Longworth L, Yang Y, Young T, Mulhern B, Alava MH, Mukuria C, et al. Use of generic and condition-specific measures of health-related quality of life in NICE decision-making: a systematic review, statistical modelling and survey. *NIHR Journals Library*; 2014.

Nafees B, Stafford M, Gavriel S, Bhalla S, Watkins J. Health state utilities for non small cell lung cancer. *Health Qual Life Outcomes*. 21 oct 2008;6:84.

Panse J, Matos JE, Mnif T, Lehrhaupt K. Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria's humanistic and economic burden in patients receiving C5 inhibitors in Europe. *EHA virtual: European Hamatology Association*. 2021.

Peffautl de la Tour R, Mary JY, Salanoubat C, Terriou L, Etienne G, Mohty M, et al. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: natural history of disease subcategories. *Blood*. 15 oct 2008;112(8):3099-106.

Shafie AA, Chhabra IK, Wong JHY, Mohammed NS. EQ-5D-3L health state utility values in transfusion-dependent thalassemia patients in Malaysia: a cross-sectional assessment. *Health Qual Life Outcomes*. 7 janv 2021;19:10.

Sullivan PW, Ghushchyan V. Preference-Based EQ-5D index scores for chronic conditions in the United States. *Med Decis Mak Int J Soc Med Decis Mak*. août 2006;26(4):410-20.

Abréviations et acronymes

ACE	Analyse coût efficacité
ACU	Analyse coût utilité
ASD	Analyse de sensibilité déterministe
ASMR	Amélioration du service médical rendu
ASP	Analyse de sensibilité probabiliste
AV	Année de vie
BIC	Bayesian information criterion
BOI	Burden of Illness
CCAM	Classification Commune des Actes Médicaux
CEESP	Commission d'évaluation économique et de santé publique
CEPS	Comité économique des produits de santé
EI	Evénement indésirable
ENC	Etude Nationale Commune de Coûts
EORTC QLQ-C30	European Organisation for Research and Treatment of Cancer - Quality of life questionnaire C30
EQ-5D	EuroQol 5 Dimensions
GHM/GHS	Groupe Homogène de Malades / Groupe Homogène de Séjour
GHPC	Groupes homogènes de prise en charge
HAD	Hospitalisation à domicile
HAS	Haute Autorité de santé
HDJ	Hôpital de jour
HPN	Hémoglobulinurie paroxystique nocturne
IPC	Indice des prix à la consommation
NABM	Nomenclature des actes de biologie médicale
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
PD-L1	Programmed Death-Ligand 1
PPTTC	Prix Public Toutes Taxes Comprises
QALY	Quality-adjusted life year (i.e. année de vie pondérée par la qualité)
RDCR	Ratio différentiel coût-résultat
RMSE	<i>Root-mean-square deviation</i>
VBA	<i>Visual Basic Application</i>

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

