



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

ÉVALUER

LES TECHNOLOGIES DE SANTÉ

AVIS ECONOMIQUE

Zolgensma (onasemnogene abeparvovec)

Amyotrophie spinale

Validé par la CEESP le 15 décembre 2020

Sommaire

1. Avis de la CEESP relatif aux produits de santé	4
1.1. Avis de la CEESP	4
1.1.1. Sur le contexte	4
1.1.2. Sur l'analyse de l'efficience	7
1.1.3. Sur l'analyse d'impact budgétaire	9
1.1.4. Conclusion de la commission	10
1.1.5. Données complémentaires	12
1.2. Synthèse des réserves émises par la CEESP	12
2. Complément A. Contexte de la demande	14
3. Complément B. Tableaux de synthèse	16
3.1. Étude d'efficience : synthèse de l'analyse critique	16
3.2. Étude d'efficience : synthèse des résultats et de l'analyse de l'incertitude	27
3.3. Analyse d'impact budgétaire : synthèse de l'analyse critique	30
3.4. Analyse d'impact budgétaire : synthèse des résultats et de l'analyse de l'incertitude	34
4. Complément C. Analyse de l'efficience – Matériel complémentaire	39
4.1. Modélisation	39
4.1.1. Comparaison des caractéristiques de la population simulée	39
4.1.2. Choix et structure du modèle	41
4.1.3. <i>Matching-adjusted indirect comparison</i> (MAIC) d'onasemnogene abeparvovec versus nusinersen telle que présentée par l'industriel	45
4.1.4. Estimation des probabilités de transition vers un état d'amélioration des fonctions motrices (Etats C, B et A)	54
4.1.5. Extrapolation des courbes de survie	55
4.1.6. Principales hypothèses du modèle	67
4.2. Mesure et valorisation des coûts	67
4.2.1. Coût d'acquisition et d'administration des traitements	67
4.2.2. Coût hospitalier	68
4.2.3. Coût de suivi de la pathologie	68
5. Complément D. Analyse d'impact budgétaire – Matériel complémentaire	71
5.1. Présentation des populations	71
Table des annexes	72
Table des illustrations et des tableaux	85
Références bibliographiques	89

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 Avexis (renommée Novartis Gene Therapies), soutient une demande d'inscription de Zolgensma (onasemnogene abeparvovec) sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics.

L'indication de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) conditionnelle obtenue le 19/05/2020 en procédure centralisée est identique à celle de l'autorisation temporaire d'utilisation (ATU) de cohorte octroyée le 15/05/2020, et correspond aux :

- patients atteints d'amyotrophie spinale (SMA, de l'anglais *spinal muscular atrophy*) 5q avec une mutation bi allélique du gène SMN1 et ayant un diagnostic clinique de SMA de type 1, et
- patients atteints de SMA 5q avec une mutation bi allélique du gène SMN1 et jusqu'à trois copies du gène SMN2.

La demande de remboursement de l'industriel est plus restreinte et concerne :

- les patients atteints de SMA 5q avec une mutation bi allélique du gène SMN1 et ayant un diagnostic clinique de SMA de type 1 avec une fonction ventilatoire préservée et en l'absence de troubles de la déglutition (estimés par l'industriel à 39 patients par an), et
- les patients pré-symptomatiques ayant jusqu'à trois copies du gène SMN2 et diagnostiqués génétiquement en raison d'un malade dans la fratrie (estimés par l'industriel à 23 patients par an).


L'industriel estime la population cible totale à 62 patients par an.

Le montant de l'indemnité maximale d'onasemnogene abeparvovec en ATU/post-ATU publiée sur le site du CEPS au 27/04/2020 était de [REDACTED] € TTC.

1.1.1.2. Revendications de l'industriel

L'industriel revendique :

- Un service médical rendu important (SMR important) et une amélioration du service médical rendu importante (ASMR II) ;
- Un prix identique au montant de l'indemnité fixée dans le cadre de son ATU, à savoir [REDACTED] € TTC pour une administration unique ;
- Un RDCR de 511 945 € par année de vie gagnée versus les meilleurs soins de support (MSS ou en anglais *best supportive care* ; BSC) sur un horizon temporel de 10 ans chez les patients ayant un diagnostic de SMA de type 1 avec une fonction ventilatoire préservée et en l'absence

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

Haute Autorité de santé – Service communication information

5 avenue du Stade de France – 93218 Saint-Denis la Plaine Cedex. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – décembre 2020 – ISBN :

de troubles de la déglutition (aucune donnée clinique n'est disponible chez les patients pré-symptomatique) ;

- un impact budgétaire de 241,6 millions d'euros cumulés sur 5 ans en considérant la population de remboursement ;
- un impact budgétaire de 120,8 millions d'euros cumulés sur 5 ans en considérant la population d'analyse de l'efficience (excluant les patients pré-symptomatiques) ;
- Un impact sur l'organisation des soins, les pratiques professionnelles et les conditions de prises en charge des malades.

Le chiffre d'affaires prévisionnel de Zolgensma (onasemnogene abeparvovec) pour l'ensemble de ses indications est estimé par l'industriel à [REDACTED] € TTC sur la période correspondant à la 2^e année pleine de commercialisation.

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

L'industriel mentionne 2 études en cours susceptibles de donner lieu à des extensions d'indication, dans la SMA de type 2 et 3, les études STRONG et AVX-101-LT-002.

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

Dans le cadre de ce dossier, les contributions des associations françaises ECLAS (Ensemble Contre L'Amyotrophie Spinale de type 1) et AFM-Téléthon (Association Française contre les Myopathies), ont été transmises à la HAS.

- L'Association ECLAS a été créée en 2013 via la rencontre de parents d'enfants atteints de SMA de type 1, avec les objectifs d'accompagner une très grande majorité des familles dont l'enfant est diagnostiqué puis pris en charge en France, c'est à dire environ 150 enfants (traités et non traités), de contribuer à l'amélioration de leur prise en charge et d'accompagner le déploiement des thérapies innovantes. Elle est partenaire de l'AFM Téléthon et membre de l'Alliance Maladies Rares. Concernant les potentiels conflits d'intérêt, l'association ECLAS précise qu'elle « *collabore régulièrement avec les professionnels de santé et les laboratoires concernés par l'amyotrophie spinale de type 1 sous forme d'ateliers de travail et de réflexion, d'échanges et de création de divers supports et documents afin de les aider à mieux comprendre la maladie et le quotidien des familles, mais n'a perçu en 2019 et 2020 aucune rémunération ni soutien financier de la part des 3 laboratoires investis dans la production et la commercialisation des traitements actuellement potentiellement prescrits par les neuropédiatres dans l'amyotrophie spinale de type 1 (sociétés Biogen Avexis et Roche).* ».

À la suite du questionnaire de recueil du point de vue des patients et usagers pour l'évaluation d'onasemnogene abeparvovec, l'association conclut que « *L'amyotrophie spinale est une maladie génétique évolutive qui conduit à la perte inexorable des fonctions motrices et respiratoires, à des situations de handicap et au décès dans le cas des type 1 (première cause de décès d'origine génétique d'enfants de moins de 2 ans). Les traitements actuellement disponibles montrent des bénéfices mais partiels, leur administration présente des contraintes.* ».

L'AFM-Téléthon est une association française exclusivement dirigée par des malades et parents de malades neuromusculaires, créée en 1958 reconnue d'utilité publique depuis 1976, qui a pour principales activités de vaincre les maladies neuromusculaires grâce à la recherche et au développement de nouvelles thérapies, ainsi qu'accompagner les malades au quotidien. L'AFM-Téléthon finance l'association de recherche Généthon et en assure la présidence. Comme le précise l'association « *C'est sur la base des brevets issus de ces travaux que Généthon a signé en*

2018 avec Avexis un accord exclusif mondial de licence pour l'administration in vivo dans le système nerveux central du vecteur de thérapie génique AAV9 pour le traitement de l'amyotrophie spinale » [...] « Avexis a ultérieurement été racheté par la société Novartis et a récemment été rebaptisé Novartis Gene Therapies. Cet accord prévoit des versements échelonnés, au fur et à mesure des étapes de développement, et un pourcentage sur les ventes du médicament aux États-Unis et en Europe. Généthon touchera des revenus issus des ventes mais n'a aucun lien privilégié ou influence sur les choix et les stratégies commerciales de Novartis Gene Therapies. Les sommes recueillies seront partagées entre Généthon et le CNRS, co-proprétaires des brevets. Les sommes touchées par Généthon seront entièrement réinvesties dans de nouveaux programmes de recherche, notamment pour des maladies rares, dans le respect de la vocation non lucrative du laboratoire. ».

La synthèse de la contribution de l'AFM-Téléthon est la suivante :

« 1 - **La différenciation clinique classique de la SMA en plusieurs types est trompeuse. Il s'agit d'une même et seule maladie grave.** Les formes précoces les plus fulgurantes ne doivent pas masquer la gravité de toutes les autres car toutes sont caractérisées par une atteinte génétique unique et les mêmes mécanismes physiopathologiques de destruction irréversible des neurones moteurs.

2 - **La corrélation n'est pas systématique entre le nombre de copie du gène SMN2 et l'évolution et la sévérité de la maladie. Mais avec deux ou trois copies du gène SMN2, dans tous les cas il s'agit d'une maladie grave lourdement invalidante ayant des conséquences négatives importantes sur les parcours de vie des personnes et de leur entourage.**

3 – **La SMA est une maladie rare. Chaque année en France, naît une centaine de bébés atteints de la maladie et parmi ceux-ci environ 60 sont atteints de la forme la plus grave qui, jusqu'à hier, tuait 95% d'entre eux avant l'âge de 24 mois et une vingtaine de la forme infantile non létale mais très sévère.**

4 – **Du fait de son mode d'administration par une intraveineuse unique mais aussi de son efficacité** mesurée dans les essais cliniques et observée auprès des premiers enfants traités en France, le Zolgensma répond à une attente très forte des parents d'enfants atteints.

5 - **Pour la sous indication de l'AMM du Zolgensma concernant les enfants diagnostiqués type 1, il n'est pas souhaitable d'introduire des limitations en termes de poids ou d'âge ou de symptômes affectant la déglutition ou la respiration.** En conditionnant la prescription de ce traitement à une RCP nationale de la filière FILNEMUS, **c'est la décision collégiale au vu de l'état clinique de chaque enfant et en interaction avec les parents qui doit permettre de prendre les décisions éclairées au cas par cas.**

6 – **La prise en charge du traitement pour tous les malades pré-symptomatiques (2 et 3 copies de gène SMN2) est nécessaire** car elle accroît fortement l'efficacité de traitements qui de toute façon seront administrés lorsque la maladie sera devenue symptomatique. Elle ne peut être limitée aux seuls enfants diagnostiqués du fait d'un autre enfant malade dans la fratrie.

7 - **Pour les enfants dont les symptômes ont démarré après 6 mois et ayant jusqu'à trois copies, bien que le laboratoire n'en ai pas fait la demande, nous demandons une prise en charge pour les enfants jusqu'à 13,5 kg, conformément au consensus européen des cliniciens experts de la maladie.**

8 – **La prescription de ce traitement, comme c'est actuellement le cas dans le cadre de l'ATU, doit se faire dans le cadre d'une RCP nationale organisée par FILNEMUS, la Filière nationale des maladies rares neuromusculaires.** La décision collégiale doit se faire au cas par cas en fonction de la situation de chaque enfant et de l'avis de ses parents.

9 - Nous dénonçons le fait que les restrictions larges par rapport à l'AMM dans la demande de remboursement présentée par l'industriel répondent avant tout à une stratégie d'obtention d'un prix excessivement élevé qui ne correspond ni à l'intérêt des patients ni aux enjeux de pérennité de notre système de santé solidaire. ».

1.1.2. Sur l'analyse de l'efficience

L'objectif de l'analyse est de documenter l'efficience d'onasemnogene abeparvovec chez les patients atteints de SMA 5q avec une mutation bi allélique du gène SMN1 et ayant un diagnostic clinique de SMA de type 1 avec une fonction ventilatoire préservée et en l'absence de troubles de la déglutition. Cet objectif limite la portée des conclusions de l'analyse à cette seule population, en excluant la partie de la demande de remboursement concernant les patients pré-symptomatiques, faute de données cliniques disponibles dans cette population au moment de la demande. Un essai clinique est en cours, dont les résultats ne sont pas encore disponibles.

À noter que la demande de remboursement est elle-même plus restreinte que le champ de l'AMM, qui ne limite pas l'utilisation d'onasemnogene abeparvovec aux seuls patients pré-symptomatiques ayant jusqu'à 3 copies du gène SMN2, mais autorise le traitement de tous les patients ayant jusqu'à 3 copies de ce gène (symptomatiques ou non).

D'après les estimations de l'industriel, la population sur laquelle porte l'analyse représente entre 50 et 60% de la population de l'AMM.

1.1.2.1. En ce qui concerne la conformité méthodologique

La méthode sur laquelle repose l'analyse coût-résultat d'onasemnogene abeparvovec chez les patients atteints de SMA 5q avec une mutation bi allélique du gène SMN1 et ayant un diagnostic clinique de SMA de type 1 avec une fonction ventilatoire préservée et en l'absence de troubles de la déglutition est acceptable, bien qu'elle soulève 4 réserves importantes (cf. tableau de synthèse des réserves) portant sur :

- la faible représentativité de la population simulée par rapport à la population française diagnostiquée plus tardivement et qui est donc plus âgée ;
- l'estimation des probabilités de décès dans l'état « Non assis » pour Spinraza (nusinersen) et onasemnogene abeparvovec qui se fonde sur les extrapolations des données de survie globale (SG) des essais cliniques des produits, sans censure des patients atteignant l'état « Assis ». L'impact est jugé mineur par l'industriel sans qu'aucun élément de justification ne soit présenté pour argumenter ce point ;
- la justification insuffisante de l'absence de prise en compte des événements indésirables ;
- le manque de validation des résultats du modèle par rapport aux données existantes.

Les 7 réserves mineures détaillées dans le tableau de synthèse ajoutent de l'incertitude aux résultats.

1.1.2.2. En ce qui concerne l'efficience

Selon les hypothèses de l'industriel, au prix revendiqué de ██████████ € l'injection, l'utilisation d'onasemnogene abeparvovec est associée à un RDCR de 511 945 €/AVG versus les meilleurs soins de support sur un horizon temporel de 10 ans pour les patients atteints de SMA 5q avec une mutation bi allélique du gène SMN1 et ayant un diagnostic clinique de SMA de type 1 avec une fonction ventilatoire préservée et en l'absence de troubles de la déglutition. Le traitement par onasemnogene abeparvovec permettrait de gagner 3,44 années de vie pour un coût supplémentaire de 1 955 849 € par rapport aux

meilleurs soins de support. Avec l'introduction d'onasemnogene abeparvovec, le nusinersen sort de la frontière d'efficience par le principe de la dominance généralisée.

Les résultats de l'analyse coût-utilité n'ont pas été retenus en raison de la faible robustesse des données de qualité de vie disponibles. Les différentes sources de données de qualité de vie présentées par l'industriel, bien que non exhaustives, démontrent la grande variabilité des résultats entre les études. L'hétérogénéité des données d'utilité disponibles se répercute directement sur le niveau de RDCR, qui varie d'environ 576 000 €/QALY à plus de 2,6 millions d'euros/QALY sur un horizon temporel de 10 ans et de 212 226 €/QALY à plus de 1,5 millions d'euros/QALY sur un horizon temporel vie entière en fonction de la source de données choisie. La grande variabilité du RDCR exprimé en coût par QALY atteste d'une incertitude majeure concernant la qualité de vie des personnes traitées par onasemnogene abeparvovec sur un horizon de 10 ans. De plus, aucune donnée d'utilité chez les patients atteints de SMA de type 1 traités sur le long terme n'est à ce jour disponible.

Malgré sa difficulté, la production de données robustes est une nécessité pour que l'évaluation de l'efficience intègre la qualité de vie, essentielle pour des patients atteints de SMA pour lesquels un handicap moteur très sévère persiste. À titre d'exemple, selon la modélisation de l'industriel, les patients sous onasemnogene abeparvovec passeraient en moyenne 2 mois sur une période de 10 ans dans les états « marchant sans assistance » ou « développement normal ».

Il est donc important de souligner que bien que l'analyse de référence en année de vie soit acceptable compte tenu de l'absence de données de qualité de vie robustes, elle ne permet pas de rendre compte de l'effet d'onasemnogene abeparvovec sur l'évolution du handicap des enfants atteints de SMA sur le long terme. Par ailleurs, au regard de la persistance d'un handicap moteur pour une majorité de patients atteints de SMA malgré un traitement, il serait pertinent de prendre en compte l'ensemble de ces coûts associés dans une perspective collective (p.ex. allocations handicaps, scolarisation et éducation spécialisés).

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

La faible qualité des données cliniques intégrées à l'analyse

- Les résultats des essais d'onasemnogene abeparvovec sont fondés sur une faible taille d'échantillon du fait de la rareté de la pathologie (START 12 patients + STRIVE-US 22 patients), ce qui ne garantit pas une puissance statistique suffisante pour extrapoler les résultats à une population plus large de patients atteints de SMA ;
- Les restrictions sur les critères d'éligibilité, notamment le nombre de copies SNM2, la fonction ventilatoire préservée et l'absence de troubles de la déglutition, ne permettent pas d'obtenir des données d'efficacité d'onasemnogene abeparvovec sur l'ensemble de la population d'AMM ;
- Il n'existe pas de données comparatives directement issues des essais d'onasemnogene abeparvovec puisqu'aucun bras comparateur n'a été inclus. Les données d'efficacité du modèle sont issues d'une comparaison indirecte (MAIC) dont les résultats sont fragiles et ne permettent pas de conclure sur l'efficacité relative entre onasemnogene abeparvovec et nusinersen ;
- Les différences entre la population des essais et les patients français qui sont diagnostiqués et traités plus tardivement (notamment en l'absence de test néonatal en France) pourraient diminuer l'efficacité du produit en vie réelle en France par rapport à celle observée dans les essais si les atteintes motrices des patients français étaient déjà plus sévères.

Les événements indésirables ne sont pas considérés dans l'analyse alors qu'il existe une hépatotoxicité liée au traitement

- bien que l'atteinte hépatique grave puisse être atténuée en administrant de la prednisolone avant et après la perfusion d'onasemnogene abeparvovec, 2 cas ont été relevés en dehors des essais.

L'absence de données de long terme sur l'efficacité et la tolérance d'onasemnogene abeparvovec

- Les essais cliniques d'onasemnogene abeparvovec ont une durée de suivi de 18 mois pour STRIVE US, et de 24 mois pour START. L'évolution des patients traités par thérapie génique est inconnue, tant sur le maintien de l'effet traitement sur le long terme, que sur la tolérance du produit. Une étude observationnelle de suivi à long terme pendant 15 ans a débuté (LT-001), cependant les résultats ne sont pas directement exploitables pour la modélisation selon l'industriel¹.

L'absence de données permettant de prendre en compte convenablement l'impact du handicap moteur

- Un handicap moteur persiste pour une majorité des patients malgré un traitement par onasemnogene abeparvovec (ou nusinersen).

L'évolution possible de la prise en charge de la pathologie à court et moyen termes, en particulier :

- la possibilité d'une thérapie combinée ou séquentielle avec nusinersen ou d'un traitement de rattrapage suite aux échecs.
- une stratégie de dépistage (par exemple néonatale) qui évoluerait en France et permettrait de traiter plus tôt les patients.
- l'arrivée prochaine de nouvelles thérapies dans l'indication (risdiplam).

1.1.3. Sur l'analyse d'impact budgétaire

L'objectif de l'analyse est de documenter l'impact budgétaire de l'arrivée d'onasemnogene abeparvovec sur les dépenses de l'assurance maladie. L'industriel propose deux analyses :

- Une analyse intégrant la totalité de la population de remboursement, soit une population cible estimée à 62 nouveaux patients par an ;
- Une analyse se focalisant sur la seule population pour laquelle le laboratoire dispose de données cliniques, correspondant aux patients avec un diagnostic clinique de SMA de type 1 (première partie de l'AMM et de la demande de remboursement), soit une population cible estimée à 31 nouveaux patients par an.

1.1.3.1. En ce qui concerne la conformité méthodologique

La méthode sur laquelle repose l'évaluation de l'impact budgétaire d'onasemnogene abeparvovec est acceptable, bien qu'elle soulève 2 réserves importantes portant sur :

- le calcul de la population cible qui se fonde sur une donnée américaine d'incidence de la SMA, inférieure aux données françaises disponibles, générant une probable sous-estimation du montant de l'impact budgétaire total ;
- l'absence de description du calcul de la population d'analyse restreinte à 31 patients, ne permettant pas d'établir sa pertinence.

¹ Réponses échange technique 04/09/2020 : « les données disponibles ne fournissent pas le détail de l'atteinte des étapes du développement moteur par les patients au cours du temps ».

1.1.3.2. En ce qui concerne l'impact budgétaire

Selon les choix et hypothèses de l'industriel, l'impact budgétaire de l'arrivée d'onasemnogene abeparvovec sur le marché dans la totalité de la population concernée par la demande de remboursement s'élève à environ 241,6 millions d'euros pour le traitement de [REDACTED] patients par onasemnogene abeparvovec sur 5 ans.

Le coût d'acquisition d'onasemnogene abeparvovec cumulé sur 5 ans est estimé à environ [REDACTED] d'euros, ce qui représente [REDACTED] % de la dépense totale de la prise en charge de la population concernée par la demande, estimée à 395,3 millions d'euros sur 5 ans. L'arrivée d'onasemnogene abeparvovec est associée à une augmentation de la dépense de l'assurance maladie de 257%.

Cet impact budgétaire pourrait être sous-estimé au regard des données épidémiologiques françaises publiées, présentant une incidence de la maladie supérieure à celle utilisée par l'industriel. L'utilisation des données françaises pourrait augmenter la taille de la population cible de 50% à 100%. Ces changements augmenteraient l'impact budgétaire du même ordre.

1.1.4. Conclusion de la commission

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

Sur l'efficacité et le ratio différentiel coût-résultat

- L'analyse coût-utilité n'a pas été retenue par l'industriel en raison de l'incertitude majeure qui caractérise les données d'utilité disponibles. L'évolution au cours des années de la qualité de vie des patients traités est inconnue.
- L'industriel n'a pas évalué l'efficacité d'onasemnogene abeparvovec sur l'ensemble des indications de l'AMM. L'efficacité de ce produit sur le périmètre de son AMM n'est donc pas démontrée.
- Pour les patients pré-symptomatiques ayant jusqu'à trois copies du gène SMN2 et diagnostiqués génétiquement en raison d'un malade dans la fratrie (estimés par l'industriel à 23 patients par an) pour lesquels une demande de remboursement est déposée, l'efficacité n'est pas démontrée.
- Sous les hypothèses retenues par l'industriel, onasemnogene abeparvovec est associé à un RDCR de 511 945 €/ADV versus les meilleurs soins de support sur un horizon temporel de 10 ans, pour les patients ayant un diagnostic clinique de SMA de type 1 avec une fonction ventilatoire préservée et en l'absence de troubles de la déglutition, soit 50% à 60% de la population d'AMM. Ce niveau de RDCR est extrêmement élevé, y compris pour un médicament orphelin pédiatrique. La CEESP rappelle également qu'un besoin médical non couvert ne préjuge pas du caractère acceptable par la collectivité d'un tel niveau de RDCR. Plusieurs limites sont susceptibles de biaiser la transposabilité des résultats précédents en vie réelle. La faible qualité des données d'efficacité comparatives et de leur extrapolation, ainsi que l'absence de données de qualité de vie robustes et de prise en compte des coûts du handicap, génèrent une incertitude importante quant à la valeur du RDCR d'onasemnogene abeparvovec. Dans l'analyse de sensibilité en coût par QALY pour la population concernée par l'évaluation déposée par l'industriel, le niveau de RDCR varie très fortement selon la source retenue : d'environ 200 000 €/QALY à plus de 1,5 millions d'euros/QALY sur un horizon temporel vie entière.
- L'efficacité d'onasemnogene abeparvovec est susceptible d'évoluer à court ou moyen terme, du fait de l'arrivée de nouveaux produits, de nouvelles recommandations de prises en charge (p.ex. combinaison de traitements ou traitement de rattrapage en cas d'échec), et de la mise

en place d'un dépistage néo-natal qui permettrait potentiellement de traiter les patients plus tôt, ce qui pourrait avoir un impact sur l'efficacité du traitement, ou serait susceptible d'élargir la population cible. Dans ce contexte, la portée de la présente évaluation de l'efficacité d'onasemnogene abeparvovec est limitée dans le temps.

Sur le prix et l'impact budgétaire

- L'industriel revendique un prix de [REDACTED] TTC pour une administration unique. Ce prix peut être qualifié d'extrêmement élevé.
- L'impact budgétaire est estimé par l'industriel à environ 241,6 millions d'euros, pour le traitement de [REDACTED] par onasemnogene abeparvovec sur 5 ans. Le nombre de patients traités pourrait être sous-estimé, signifiant que le montant de l'impact budgétaire pourrait être augmenté de 50% à 100% par rapport à celui présenté.
- La CEESP rappelle qu'elle ne dispose pas du prix réel des traitements comparateurs. En l'occurrence, la prise en compte d'une différence potentielle entre prix réel et prix public pour le comparateur nusinersen – dont la CEESP avait déjà qualifié d' « extrêmement élevée » la revendication de prix à [REDACTED] € PPTTC par flacon, soit 245 376 € par an par patient dans son avis du 12 décembre 2017 – serait de nature à influencer sur les résultats d'onasemnogene abeparvovec.

Sur l'utilité (effet sur le bien-être et la qualité de vie des patients) et l'organisation des soins, les pratiques professionnelles et les conditions de prises en charge des malades

- L'analyse de référence en année de vie gagnée, quoique recevable, ne permet pas de prendre en compte les déficiences fonctionnelles, les limitations d'activité et de participation et, in fine, la qualité de vie des enfants traités par onasemnogene abeparvovec, notamment en raison de l'absence de données chez des patients traités au long cours. Pourtant, selon les résultats du modèle proposé par l'industriel, 98% des patients ne verront pas leur fonction motrice s'améliorer au-delà de la position « assis pendant au moins 30 secondes sans assistance », indiquant la persistance d'un handicap très sévère. Au vu du peu de données disponibles à ce jour sur les états de santé et les déficits fonctionnels après traitement, et au vu de l'effet du traitement sur la prolongation de la vie, la CEESP considère d'une part, qu'une analyse en coût-utilité recevable serait hautement nécessaire pour objectiver les bénéfices de santé pour les patients, ainsi que les coûts d'opportunités, inconnus à ce jour. D'autre part, au regard de la rareté, de la gravité de la maladie, de l'âge des patients concernés et des données limitées sur les effets du traitement en particulier au long terme, la CEESP souligne la nécessité d'un examen approfondi des questions éthiques associées au déploiement de cette stratégie de soins.
- Au vu des éléments à sa disposition, la CEESP considère que le prolongement de la vie attendu sous onasemnogene abeparvovec, associé à des déficiences fonctionnelles potentiellement très sévères, rend indispensable la mise en place, pour les patients concernés et leurs familles, d'aides techniques, humaines et financières, et plus généralement d'un accompagnement médico-social coordonné dans les différents aspects de la vie quotidienne (éducation spécialisée, soutien psychologique, activités adaptées, référent-coordonateur de parcours complexe...), dès l'annonce du diagnostic et tout au long de la vie du patient.

Remarque générale

Au regard du niveau extrêmement élevé du prix revendiqué, la CEESP fait part de son souhait que la fixation des prix des médicaments s'exerce dans le cadre des principes édictés par la résolution de l'OMS du 28 mai 2019 sur l'accessibilité économique et l'amélioration de la transparence des marchés de médicaments, de vaccins et d'autres produits sanitaires dans le but de garantir un accès abordable et équitable à ces produits.

Au regard des niveaux de prix revendiqués et de leur impact budgétaire, elle recommande également que soit menée une évaluation plus globale de l'impact des innovations de thérapies géniques et cellulaires sur les équilibres budgétaires globaux de l'assurance-maladie.

1.1.5. Données complémentaires

Compte tenu des incertitudes sur l'efficacité et la tolérance, un suivi au long cours des patients traités en vie réelle par onasemnogene abeparvovec est attendu. Ce recueil de données intégrera notamment l'évaluation des étapes de développement moteur des patients sur le long terme, le temps passé dans chacun des états, la survenue des événements indésirables, la mesure de la qualité de vie et le recueil des coûts associés à la prise en charge du handicap (aides techniques, humaines et financières, accompagnement médico-social coordonné dans les différents aspects de la vie quotidienne, etc.).

Ce recueil pourra s'inscrire dans les registres déjà existants sur le suivi des patients atteints d'amyotrophie spinale. Une vigilance doit être portée à ce que les données récoltées pour onasemnogene abeparvovec puissent être comparées aux données disponibles pour les autres traitements comparateurs, en termes de caractéristiques des patients, de critères d'efficacité et de tolérance, dans la perspective d'une réévaluation de ces produits.

Si les registres ou études existants ne permettent pas de renseigner les critères énoncés ci-dessus, notamment pour la mesure de la qualité de vie au travers de scores d'utilité pour les patients et permettant de prendre en compte la diversité de l'expression phénotypique de la maladie, la CEESP recommande qu'une étude spécifique soit mise en place.

Cette étude pourrait faire partie des engagements du laboratoire fixés dans la convention avec le CEPS.

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.

Synthèse des réserves sur l'étude d'efficience

Libellé de la réserve	-	+	++
Modélisation			
Manque de représentativité de la population simulée par rapport à la population française (données des essais sur population américaine avec diagnostic et début de traitement plus précoces que la population française de l'ATU) avec un impact inconnu sur le résultat.		+	
Absence d'interprétation des résultats de la revue de la littérature des évaluations économiques, permettant d'éclairer les choix retenus dans la modélisation.	-		
Non recours aux résultats de l'étude Neuronext en analyse de sensibilité pour évaluer l'incertitude autour des données d'efficacité du bras « meilleurs soins de support » alors que les données individuelles de l'étude étaient disponibles.	-		

Libellé de la réserve	-	+	++
Hypothèse d'une amélioration de la proportion des patients atteignant le stade « assis » entre 24 et 36 mois pour onasemnogene abeparvovec non justifiée, et non testée.	-		
Hypothèse selon laquelle les patients dans l'état « marche sans assistance » transitent automatiquement après 5 ans dans l'état « développement normal » appliquée uniquement aux patients sous onasemnogene abeparvovec, et non considérée pour nusinersen. Ce choix n'est pas discuté, ni testé.	-		
Absence de discussion de la non-significativité du hazard ratio de la survie globale issue de la MAIC entre nusinersen et onasemnogene abeparvovec. Les résultats des analyses de sensibilité associées ne sont pas discutés.	-		
L'estimation des probabilités de décès dans l'état « Non assis » pour nusinersen et onasemnogene abeparvovec se fonde sur les extrapolations des données de survie globale des essais cliniques des produits, sans censure des patients transitant dans l'état « Assis ». L'impact est jugé mineur par l'industriel sans qu'aucun élément justificatif ne soit présenté pour argumenter cette conclusion.		+	
Justification insuffisante de la non prise en compte des effets indésirables. Ce choix est potentiellement en faveur d'onasemnogene abeparvovec, mais l'impact reste inconnu en l'absence d'analyse de sensibilité.		+	

Mesure et valorisation des états de santé

Absence d'explicitation de la méthode de sélection des sources potentielles des données d'utilité.	-		
--	---	--	--

Mesure et valorisation des coûts

Absence d'explication associée à la méthode d'implémentation du coût du handicap dans le modèle en analyse de sensibilité, ne rendant pas exploitable ces résultats.	-		
--	---	--	--

Validation

Manque de validation des résultats du modèle par rapport aux données existantes.		+	
--	--	---	--

Synthèse des réserves sur l'étude d'impact budgétaire

Libellé de la réserve	-	+	++
-----------------------	---	---	----

Population

Probable sous-estimation de l'incidence de la maladie au vu de la littérature française.		+	
Absence de détails des calculs utilisés pour estimer la population cible de l'analyse en population restreinte.		+	

Modélisation

Absence de données d'efficacité pour une partie de la population et hypothèse de transposabilité des résultats disponibles non discutée.	-		
--	---	--	--

Présentation des résultats

Résultats erronés en termes de population qui ne permettent pas de connaître le nombre exact de patients sous chaque traitement par année.	-		
--	---	--	--

2. Complément A. Contexte de la demande

Contexte administratif

Objet	Description
Traitement	Zolgensma (onasemnogene abeparvovec) dose de $1,1 \times 10^{14}$ vg/kg
Laboratoire	Avexis, renommé Novartis Gene Therapies
Domaine thérapeutique	Maladie génétique
Motif de l'examen	Primo-inscription
Listes concernées	Collectivités et divers services publics (CSP L.5123-2)
Indication de l'AMM	AMM centralisée en date du 19/05/2020 Onasemnogene abeparvovec est indiqué dans le traitement : <ul style="list-style-type: none"> – des patients atteints de SMA 5q avec une mutation bi-allélique du gène SMN1 et ayant un diagnostic clinique de SMA de type 1, ou – des patients atteints de SMA 5q avec mutation bi-allélique du gène SMN1 et jusqu'à 3 copies du gène SMN2.
Indication demandée au remboursement	Avexis sollicite l'inscription au remboursement d'onasemnogene abeparvovec chez : <ul style="list-style-type: none"> – les patients ayant un diagnostic clinique de SMA de type 1 avec une fonction respiratoire préservée et en l'absence de troubles de la déglutition et – les patients pré-symptomatiques ayant jusqu'à 3 copies du gène SMN2 et diagnostiqué génétiquement en raison d'un malade dans la fratrie.
SMR revendiqué	Important
ASMR revendiquée	Important (niveau II)
Statut particulier	Médicament orphelin
ATU	ATU nominative depuis le 15/05/2020 (14 patients traités). Indication : <ul style="list-style-type: none"> – patients atteints d'amyotrophie spinale (SMA, de l'anglais spinal muscular atrophy) 5q avec une mutation bi allélique du gène SMN1 et ayant un diagnostic clinique de SMA de type 1, et – patients atteints de SMA 5q avec une mutation bi allélique du gène SMN1 et jusqu'à trois copies du gène SMN2.
Indemnité maximale d'ATU	Coût pour une injection unique = : 1 945 000 € TTC
Population cible	Population cible : 62 patients par an.
Montants remboursables	Montants remboursables : environ ██████████ cumulés sur 5 ans
CA annuel	CA : environ ██████████ par an (à 2 ans)
Prise en charge à l'étranger	Allemagne : 1 945 000 € par injection Espagne : non commercialisé Italie : non commercialisé Royaume-Uni : non commercialisé

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

Contexte clinique

Objet	Description (source industrielle)
Mécanisme d'action du produit évalué	Le principe actif du Zolgensma est le onasemnogene abeparvovec (OA), c'est un produit de thérapie génique conçu pour introduire une copie fonctionnelle du gène codant pour la protéine de survie des neurones moteurs (SMN1) dans les cellules transduites pour traiter la cause principale monogénique de la maladie. En fournissant une source alternative d'expression de la protéine SMN dans les neurones moteurs, il prévient la mort neuronale.
Pathologie concernée	Amyotrophie spinale de type 1, et amyotrophie spinale avec jusqu'à 3 copies du gène SMN2.
Prise en charge thérapeutique	Nusinersen, et traitements symptomatiques (meilleurs soins de support)
Place revendiquée dans la stratégie thérapeutique	En première intention : <ul style="list-style-type: none">– chez les patients symptomatiques atteints de SMA de type 1 avec une fonction ventilatoire préservée et en l'absence de troubles de la déglutition, ou– chez les patients pré-symptomatiques atteints de SMA 5q avec une mutation bi allélique du gène SMN1 jusqu'à trois copies du gène SMN2 et diagnostiqués génétiquement en raison d'un malade dans la fratrie.

Essais cliniques en cours

En novembre 2020, 7 études et 1 registre sont en cours ou terminés, dans la prise en charge de l'amyotrophie spinale 5q :

- 5 études sont strictement menées dans l'indication faisant l'objet de la demande
- 2 études sont menées dans des populations différentes susceptibles d'entraîner des extensions d'indication ou une modification de la population d'onasemnogene abeparvovec.

3. Complément B. Tableaux de synthèse

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

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP	Réserve
Objectif		
<p>L'objectif de cette évaluation médico-économique est d'évaluer l'efficacité d'onasemnogene abeparvovec dans « le traitement des patients ayant un diagnostic clinique de SMA de type 1 avec une fonction ventilatoire préservée et en l'absence de trouble de la déglutition. »</p> <p>L'industriel précise que « Pour la population pré-symptomatique, l'estimation du RDCR n'est pas possible car les données de survie globale et de développement des fonctions motrices de l'étude SPRINT, spécifique pour ces patients, ne sont pas suffisamment matures », et n'inclut donc pas la population des pré-symptomatique dans l'objectif de l'analyse.</p>	<p>L'objectif de l'analyse porte sur une population restreinte par rapport à celle de l'AMM, ainsi qu'à celle de la demande de remboursement. L'objectif est cohérent avec les données d'efficacité disponibles collectées dans les essais cliniques d'onasemnogene abeparvovec, dans lesquels les patients traités correspondent à cette restriction.</p> <p>Ainsi, en l'absence de données, l'efficacité d'onasemnogene abeparvovec chez les patients ayant jusqu'à 3 copies du gène SMN2 ainsi que celle chez les patients pré-symptomatiques n'ont pas été évaluées par le laboratoire. Les conclusions de l'analyse couvrent alors entre 50% et 60% de la population d'AMM.</p>	Aucune
Choix structurant		
<p>Type d'analyse : Analyse coût-efficacité (Année de vie)</p> <p><i>Analyses de sensibilité : Analyse coût-utilité (QALY)</i></p>	<p>Le choix d'une analyse de référence coût-efficacité est cohérent avec les données disponibles. Aucune donnée d'utilité n'était collectée dans les essais, et les données disponibles dans la littérature pour cette population pédiatrique manquent de robustesses. Les difficultés de collecter des données solides dans la population particulièrement jeune de l'indication, ainsi que l'incertitude que générerait l'utilisation de ces données sur les résultats en QALY, peuvent être considérées comme des justifications acceptables.</p>	Aucune
<p>Perspective : Collective</p>	<p>Conforme</p>	Aucune
<p>Horizon temporel : durée déterminée fixé à 10 ans</p> <p><i>Analyses de sensibilité : 20 ans, vie entière</i></p>	<p>Le choix d'utiliser un horizon temporel déterminé est acceptable. Bien qu'il s'agisse d'une maladie chronique pour laquelle le traitement est supposé avoir un effet jusqu'au décès du patient, plusieurs critères favorisent l'utilisation d'un horizon temporel plus court :</p> <ul style="list-style-type: none"> – la non-utilisation de données de qualité de vie, ainsi que le manque de donnée sur le coût du handicap limitent la portée des conclusions sur le long terme ; 	Aucune

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP	Réserve
	<ul style="list-style-type: none"> Le mécanisme d'action d'onasemnogene abeparvovec est nouveau dans cette pathologie, l'extrapolation de son efficacité à vie entière est une forte source d'incertitude en l'absence de données à long terme. 	
<p>Actualisation : 2,5%</p> <p><i>Analyses de sensibilité</i> : 0% (RDCR -14%), 4% (RDCR +9%)</p>	Conforme	Aucune
<p>Population d'analyse : patients atteints de SMA de type 1 possédant 2 copies du gène SMN2, équivalente à celle des essais cliniques d'onasemnogene abeparvovec utilisés pour alimenter le modèle (START et STR1VE-US).</p> <p>Sous-population d'analyse : pas de sous population.</p>	<p>La population d'analyse est restreinte par rapport à la demande d'AMM et à la demande de remboursement mais elle est cohérente avec l'objectif de l'analyse.</p> <p>[cf. Complément C - Tableau 9]</p>	Aucune
<p>Options comparées</p> <ul style="list-style-type: none"> Intervention évaluée : onasemnogene abeparvovec Comparateurs : Meilleurs soins de support (MSS, ou <i>best supportive care</i> en anglais– BSC) et Spinraza (nusinersen) 	Tous les comparateurs d'intérêt ont été intégrés au modèle.	Aucune
Modélisation		
<p>Population simulée : population des essais START et STR1VE-US (population américaine)</p> <p>Comparaison avec la population française : les patients français sont plus âgés, avec un poids plus élevé que les patients américains des essais cliniques d'onasemnogene abeparvovec. L'apparition des premiers symptômes ainsi que le diagnostic génétique apparaît plus tardif en France. Plus de 40% des patients présentaient 3 copies du gène SMN2 alors que tous les patients des essais en posédaient 2 (critère d'inclusion).</p> <p>[cf. Complément C – Tableau 9 pour la comparaison de la population simulée vs. la population française de l'ATU, et Tableau 10 pour les caractéristiques des patients des essais START et STR1VE-US, comparées à celles des études NeuroNext et du bras Best Standard of Care de l'essai ENDEAR].</p>	<p>L'industriel présente les différences entre la population simulée et la population française traitée dans le cadre de l'ATU mais n'en discute pas les causes ni les conséquences.</p> <p>L'absence de test néonatal en France pourrait expliquer certaines des différences observées entre les caractéristiques des populations française et américaine des études (p.ex. âge moyen à la première dose : 109 jours dans les essais vs. 212 jours dans l'ATU ; Poids : 5,8kg dans les essais vs. 7,1kg dans l'ATU).</p> <p>La représentativité n'est pas assurée, et l'impact sur les résultats de ces différences entre les populations n'est pas discuté, ni testé (p.ex. possibilité d'un effet traitement différent chez les patients traités plus tardivement).</p>	Réserve importante
<p>Choix du modèle : L'industriel a développé un modèle <i>de novo</i> en collaboration avec l'institut américain ICER (<i>Institute for Clinical and Economic Review</i>). Une revue de la littérature des modèles existants a été conduite (28 publications identifiées ; cf. Complément C - Tableau 12). L'industriel précise qu'il est différent de ceux déjà publiés pour l'évaluation de nusinersen.</p>	<p>Choix du modèle : Le choix du modèle est acceptable.</p> <p>Une revue complète de la littérature des modélisations médico-économiques existantes dans la pathologie a été conduite cependant l'industriel ne présente pas de synthèse de ces résultats qui aurait permis d'éclairer les choix retenus dans la modélisation.</p>	Réserve mineure

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP	Réserve
<p>Structure du modèle [cf. Complément C - Figure 1 et Tableau 11 pour les symptômes associés à chaque état] : Markov à 6 états de santé :</p> <ul style="list-style-type: none"> - [A] Développement normal - [B] Marchant sans assistance - [C] Assis - [D] Non assis - [E] Ventilation permanente - Décès <p style="margin-left: 40px;">} Amélioration des fonctions motrices</p> <p style="margin-left: 40px;">} Histoire naturelle de la SMA de type 1</p> <p>Durée des cycles : 6 mois pendant les 3 premières années puis de 1 an jusqu'à la fin de l'horizon temporel.</p>	<p>Structure du modèle : Les différents états du modèle permettent de décrire convenablement l'évolution des patients atteints de SMA de type 1 en fonction du traitement reçu.</p> <p>Durée des cycles : La durée des cycles est justifiée au regard de la fréquence des événements observés.</p>	
<p>Estimation des probabilités de transition et des courbes de survie</p> <p>Il est supposé que tous les patients entrent dans le modèle dans l'état « D – Non assis », et peuvent ensuite :</p> <ul style="list-style-type: none"> - soit transiter vers des états de santé associés à une amélioration des fonctions motrices (vers les états C, B ou A) ; - soit évoluer selon l'histoire naturelle de la SMA de type 1 (vers les états D, E ou décès) <p>Probabilités de transition vers les états d'amélioration des fonctions motrices (Etats C, B et A) :</p> <p>Source : les probabilités pour onasemnogene abeparvovec et nusinersen sont issues de la MAIC conduite par l'industriel qui incluait les données des essais START et STRIVE-US pour onasemnogene abeparvovec et SHINE/ENDEAR pour nusinersen [cf. Complément C - <i>Matching-adjusted indirect comparison</i> (MAIC) d'onasemnogene abeparvovec versus nusinersen telle que présentée par l'industriel].</p> <p>Un modèle logistique de score de propension a été développé incluant les variables pour lesquelles les données individuelles étaient disponibles : score CHOP-INTEND moyen à l'inclusion, proportion avec assistance nutritionnelle, proportion avec assistance ventilatoire, âge au début des symptômes, âge au début de l'étude (première dose), poids à l'inclusion, nombre de copies SMN2 et sexe.</p> <p>Deux variables ont été considérées dans le score de propension de la MAIC : le score CHOP-INTEND à l'inclusion et la proportion de patients avec une assistance nutritionnelle. A partir des différences standardisées entre les sous-populations du bras onasemnogene abeparvovec issues de la MAIC et des bras placebo (MSS) et</p>	<p>Les données issues de la MAIC sont peu fiables et reposent sur une méthode fragile. Cependant, en l'absence de données comparatives entre les différents traitements rendant impossible la conduite de méta-analyse en réseau, le choix de l'approche méthodologique est acceptable.</p> <p>Concernant l'étude observationnelle NeuroNext, comme stipulé dans le rapport de l'industriel « <i>Les données individuelles patients étaient disponibles</i> ». Cependant, l'industriel n'a pas conduit d'analyse équivalente, au moins à titre exploratoire, à partir de ces données pour le bras MSS.</p> <p>Probabilités de transition vers les états d'amélioration des fonctions motrices</p> <ul style="list-style-type: none"> - Etat C - Position assise : comme précisé par l'industriel, il n'existe aucune différence significative à 99% entre les probabilités d'atteindre la position assise entre onasemnogene abeparvovec et nusinersen. Il peut même être constaté une plus forte proportion à 6 mois (non significative) pour nusinersen vs. onasemnogene abeparvovec, ce qui est reflétée dans les données utilisées dans la modélisation par l'industriel (cf. Complément C - Tableau 25). <p>Il peut être cependant précisé que le risque relatif à 24 mois est significatif à 95% (non à 99%), mais que sous onasemnogene abeparvovec, les proportions de patients atteignant la position assise dans le modèle à 36 mois est de 67%, contre 61% à 24 mois dans les données présentées dans la MAIC, soit six points de plus en 1 an. Pour nusinersen, aucune amélioration n'est supposée entre 24 mois et 36 mois (c.à.d. la proportion reste fixe à 23%). Cet effet en faveur du produit n'est pas justifié, ni testé.</p>	<p>Réserve mineure</p> <p>Réserve mineure</p>

Évaluation déposée par l'industriel

nusinersen de l'essai ENDEAR/SHINE, l'industriel conclut en une répartition acceptable de ces deux variables entre les deux traitements ce qui garantit selon lui une comparabilité des populations des différents essais [cf. Complément C - Tableau 19].

L'industriel fait l'hypothèse que les patients sous MSS n'évoluent pas vers les états d'amélioration des fonctions motrices, ainsi l'ensemble des probabilités de transitions vers les états C, B et A pour le MSS sont supposées nulles.

[cf. Complément C – Tableau 6 pour le nombre de patients dans chaque état en fonction de études, ainsi que la section pour plus de détails sur les données de la MAIC]

Distributions et probabilités de transition associées au développement moteur supérieur pour onasemnogène abeparvéc [Source : MAIC]

Cycle	Age** (mois)	Distribution sous Onasemnogène abeparvéc*			Proba de transition Source : Calculs		
		D – Non assis	C - Assis***	B – Marchant	D à C	C à B	B à A
1	6	100%	0%	0%	0%	0%	0%
2	12	100%	0%	0%	0%	0%	0%
3	18	82%	18%	0%	18%	0%	0%
4	24	50%	49%	1%	39%	4%	0%
5	30	32%	65%	3%	36%	4%	0%
6	36	30%	67%	3%	6%	0%	0%
7	48	30%	67%	3%	0%	0%	0%
8	60	30%	67%	3%	0%	0%	0%
9	72	30%	67%	0%	0%	0%	100%§

* Excluant les patients décédés et sous ventilation permanente

Analyse critique SEESP

La HAS a conduit une analyse exploratoire pour évaluer l'impact de cette hypothèse, et conclut que cela fait varier le RDCR de 5% en faveur d'onasemnogène abeparvéc.

- Etat B - Marche : comme précisé par l'industriel « *Aucun des résultats n'étaient statistiquement significatifs* » (cf. Complément C - Tableau 26).
- Etat A – Développement normal : l'industriel fait l'hypothèse que tous les patients sous onasemnogène abeparvéc atteignant l'état « marche sans assistance » transiteront automatiquement à 5 ans dans l'état « développement normal », ce qui n'est pas le cas pour nusinersen dans la même situation. Cette hypothèse est fragile, génère de l'incertitude et favorise le produit.

Finally, aucune des différences de proportions associées à l'amélioration des fonctions motrices entre onasemnogène abeparvéc et nusinersen n'est statistiquement significative. Ceci pourrait avoir un impact plus important sur les conclusions si les résultats de l'analyse de référence étaient considérés en termes de qualité de vie. Ces points ne sont pas discutés par l'industriel.

Il peut être néanmoins noté que les analyses de sensibilité semblent montrer que la MAIC ne favorise pas le produit par rapport à une approche exploratoire à partir de comparaisons naïves.

Probabilités de transition suivant l'histoire naturelle de la SMA type 1

Les HR entre onasemnogène abeparvéc et nusinersen pour la survie globale ne sont pas significatifs à 1% ni 5% (cf. les bornes des IC à 95% et 99% : HR = 0,35 [0,09 ; 1,32] / [0,06 ; 2,01]).

Ce point n'est pas mentionné par l'industriel. Les résultats des analyses de sensibilités associées ne sont pas discutés.

Réserve

Réserve mineure

Réserve mineure

Évaluation déposée par l'industriel				Analyse critique SEESP			Réserve																																																																																						
<p>** Age à la fin du cycle</p> <p>*** Défini avec un seuil de 30 secondes</p> <p>§ Hypothèse : les patients sous onasemnogene abeparvec dans l'états Marchant [B] à l'âge de 24 mois transitent tous vers l'état Développement normal [A]</p> <p>Distributions et probabilités de transition associées au développement moteur supérieur pour nusinersen [Source : MAIC]</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Cycle</th> <th rowspan="2">Age** (mois)</th> <th colspan="3">Distribution sous nusinersen*</th> <th colspan="3">Probabilité de transition</th> </tr> <tr> <th>D – Non assis</th> <th>C - Assis***</th> <th>B – Marchant</th> <th>D à C</th> <th>C à B</th> <th>B à A</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>1</td><td>6</td><td>100%</td><td>0%</td><td>0%</td><td>0%</td><td>0%</td><td>0%</td></tr> <tr><td>2</td><td>12</td><td>95%</td><td>5%</td><td>0%</td><td>0%</td><td>0%</td><td>0%</td></tr> <tr><td>3</td><td>18</td><td>84%</td><td>16%</td><td>0%</td><td>5%</td><td>0%</td><td>0%</td></tr> <tr><td>4</td><td>24</td><td>77%</td><td>23%</td><td>0%</td><td>11%</td><td>0%</td><td>0%</td></tr> <tr><td>5</td><td>30</td><td>77%</td><td>23%</td><td>0%</td><td>9%</td><td>0%</td><td>0%</td></tr> <tr><td>6</td><td>36</td><td>77%</td><td>23%</td><td>0%</td><td>0%</td><td>0%</td><td>0%</td></tr> <tr><td>7</td><td>48</td><td>77%</td><td>23%</td><td>0%</td><td>0%</td><td>0%</td><td>0%</td></tr> <tr><td>8</td><td>60</td><td>77%</td><td>23%</td><td>0%</td><td>0%</td><td>0%</td><td>0%</td></tr> <tr><td>9</td><td>72</td><td>77%</td><td>23%</td><td>0%</td><td>0%</td><td>0%</td><td>0%</td></tr> </tbody> </table> <p>* Excluant les patients décédés et sous ventilation permanente</p> <p>** Age à la fin du cycle</p> <p>*** Défini avec un seuil de 30 secondes</p> <p>Probabilités de transition suivant l'histoire naturelle de la SMA de type 1 (vers Etats E et décès) :</p> <p>Source : Les données sont également issues de la MAIC. Un modèle de risques proportionnels de Cox a été ajusté aux données, afin de calculer des HR de nusinersen vs. onasemnogene abeparvec pour :</p>								Cycle	Age** (mois)	Distribution sous nusinersen*			Probabilité de transition			D – Non assis	C - Assis***	B – Marchant	D à C	C à B	B à A	1	6	100%	0%	0%	0%	0%	0%	2	12	95%	5%	0%	0%	0%	0%	3	18	84%	16%	0%	5%	0%	0%	4	24	77%	23%	0%	11%	0%	0%	5	30	77%	23%	0%	9%	0%	0%	6	36	77%	23%	0%	0%	0%	0%	7	48	77%	23%	0%	0%	0%	0%	8	60	77%	23%	0%	0%	0%	0%	9	72	77%	23%	0%	0%	0%	0%
Cycle	Age** (mois)	Distribution sous nusinersen*			Probabilité de transition																																																																																								
		D – Non assis	C - Assis***	B – Marchant	D à C	C à B	B à A																																																																																						
1	6	100%	0%	0%	0%	0%	0%																																																																																						
2	12	95%	5%	0%	0%	0%	0%																																																																																						
3	18	84%	16%	0%	5%	0%	0%																																																																																						
4	24	77%	23%	0%	11%	0%	0%																																																																																						
5	30	77%	23%	0%	9%	0%	0%																																																																																						
6	36	77%	23%	0%	0%	0%	0%																																																																																						
7	48	77%	23%	0%	0%	0%	0%																																																																																						
8	60	77%	23%	0%	0%	0%	0%																																																																																						
9	72	77%	23%	0%	0%	0%	0%																																																																																						

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP	Réserve								
<ul style="list-style-type: none"> la survie sans événement (en anglais <i>event-free survival</i> (EFS)) pour les transitions de l'état « D – non assis » vers l'état « E - Ventilation permanente » [cf. Complément C - Survie sans événement (en anglais <i>Event-free survival</i> – EFS) dans la MAIC] la survie globale (en anglais <i>overall survival</i> (OS)) pour les transitions de l'état « D – non assis » vers l'état « Décès » [cf. Complément C Survie globale (en anglais <i>overall survival</i> – OS) dans la MAIC] 	<p>Extrapolation des courbes de survie</p> <p>Dans les bras onasemnogene abeparvovec et nusinersen, les patients « Assis » ne sont pas censurés des courbes d'OS et d'EFS appliquées aux patients dans l'état « D – non assis ». Cette hypothèse simplificatrice surestime la survie des patients dans l'état « D – non assis ».</p>	<p>Réserve importante</p>								
<p>Survie sans événement (EFS) – MAIC : Hazard ratio onasemnogene abeparvovec vs nusinersen</p> <table border="1" data-bbox="165 488 1057 746"> <thead> <tr> <th>Essais</th> <th>Comparaison</th> <th>HR [IC 95%] / [IC 99%]</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">START+STR1VE-US vs SHINE</td> <td>Onasemnogene abeparvovec vs nusinersen</td> <td>0,19 [0,07 ; 0,54] / [0,05 ; 0,74]</td> </tr> <tr> <td>nusinersen vs onasemnogene abeparvovec</td> <td>5,13 [1,87 ; 14,10] / [1,36 ; 19,42]</td> </tr> </tbody> </table> <p>IC : intervalle de confiance</p>			Essais	Comparaison	HR [IC 95%] / [IC 99%]	START+STR1VE-US vs SHINE	Onasemnogene abeparvovec vs nusinersen	0,19 [0,07 ; 0,54] / [0,05 ; 0,74]	nusinersen vs onasemnogene abeparvovec	5,13 [1,87 ; 14,10] / [1,36 ; 19,42]
Essais	Comparaison	HR [IC 95%] / [IC 99%]								
START+STR1VE-US vs SHINE	Onasemnogene abeparvovec vs nusinersen	0,19 [0,07 ; 0,54] / [0,05 ; 0,74]								
	nusinersen vs onasemnogene abeparvovec	5,13 [1,87 ; 14,10] / [1,36 ; 19,42]								
<p>Survie globale (OS) – MAIC : Hazard ratio onasemnogene abeparvovec vs nusinersen</p> <table border="1" data-bbox="165 877 1057 1136"> <thead> <tr> <th>Essais</th> <th>Comparaison</th> <th>HR [IC 95%] / [IC 99%]</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">START+STR1VE-US vs SHINE</td> <td>Onasemnogene abeparvovec vs nusinersen</td> <td>0,35 [0,09 ; 1,32] / [0,06 ; 2,01]</td> </tr> <tr> <td>nusinersen vs onasemnogene abeparvovec</td> <td>2,87 [0,76 ; 10,83] / [0,50 ; 16,50]</td> </tr> </tbody> </table> <p>IC : intervalle de confiance</p>	Essais	Comparaison	HR [IC 95%] / [IC 99%]	START+STR1VE-US vs SHINE	Onasemnogene abeparvovec vs nusinersen	0,35 [0,09 ; 1,32] / [0,06 ; 2,01]	nusinersen vs onasemnogene abeparvovec	2,87 [0,76 ; 10,83] / [0,50 ; 16,50]	<ul style="list-style-type: none"> Transition de l'état E à l'état Décès : Source : l'étude observationnelle de Gregoretti et al. 2013 portant sur 194 patients atteints de SMA de type 1, avec une durée de suivi de 7 ans. L'industriel fait l'hypothèse qu'en « l'absence de données pertinente, la probabilité de transition à partir de l'état E n'est pas modifiée par le traitement administré ». 	
Essais	Comparaison	HR [IC 95%] / [IC 99%]								
START+STR1VE-US vs SHINE	Onasemnogene abeparvovec vs nusinersen	0,35 [0,09 ; 1,32] / [0,06 ; 2,01]								
	nusinersen vs onasemnogene abeparvovec	2,87 [0,76 ; 10,83] / [0,50 ; 16,50]								

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP	Réserve
<p>Extrapolation des courbes de survie [cf. Complément C -Extrapolation des courbes de survie pour plus d'information]</p> <ul style="list-style-type: none"> – A court terme, les données observées dans les essais et ajustées via la MAIC sont utilisées (courbes de Kaplan Meier des pseudo-populations). Les courbes de survie sont extrapolées au-delà des périodes d'observation soit à partir de 30 mois pour onasemnogene abeparvovec, de 36 mois pour nusinersen et de 24 mois pour MSS. – Des distributions paramétriques (exponentielle, log-normal, log-logistique, Weibull, gamma généralisée, et Gompertz) ont été ajustées aux données empiriques pour extrapoler la survie et calculer les probabilités de transition correspondantes ; – Les distributions avec les valeurs de critères AIC et BIC les plus faibles ont été utilisées. 	<p>L'industriel explique que l'impact de ce choix est estimé à moins de 5 000 € sur le RDCR, sans qu'aucun élément justificatif ne soit présenté pour argumenter cette conclusion.</p>	
Méthode d'extrapolation des données de survie		
	Hypothèses	
Etat D vers E et décès – MSS	<ul style="list-style-type: none"> - Utilisation des courbes d'EFS et d'OS obtenues pour les pseudo-populations via la MAIC pendant la période observée dans les essais de 24 mois ; - Extrapolation au-delà via fonction paramétrique log-normale 	
Etat D vers E et décès – onasemnogene abeparvovec et nusinersen	<ul style="list-style-type: none"> - Utilisation des courbes d'EFS et d'OS obtenues pour les pseudo-populations via la MAIC pendant les périodes observées dans les essais (30 mois pour onasemnogene abeparvovec, 36 mois pour nusinersen) - Après la période d'observation, les patients suivent la même courbe extrapolée que le MSS 	
Etat E vers décès	Extrapolation des données de Gregorretti et al 2013	
Etat C vers décès	Extrapolation des données de Zerres et al 1997, portant sur des patients atteints de SMA de type 2, sauf pour les 5 premiers cycles sous onasemnogene abeparvovec où il est supposé une survie de 100%.	
Etat B et A vers décès	Mortalité générale, sauf pour les 5 premiers cycles sous onasemnogene abeparvovec où il est supposé une survie de 100%. Les patients sous MSS n'atteignent pas ces états.	

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP	Réserve
<p><i>Analyses de sensibilité :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> – Les patients recevant les meilleurs soins de support n'atteignent pas l'état C. – Limite de survie dans l'état D (non assis) : limitée à 4 ans vs pas de limite en AR – Modification des fonctions d'extrapolation pour les différentes transitions – Incertitude liée au développement des fonctions motrices : Données MAIC versus BSC et ITC versus nusinersen 		
<p>Principales hypothèses</p> <ul style="list-style-type: none"> – L'efficacité d'onasemnogene abeparvovec est maintenue au cours du temps, ou en d'autres termes les patients sous onasemnogene abeparvovec ne peuvent pas régresser ; – La survie est améliorée en corrélation avec l'atteinte des étapes de développement des fonctions motrices ; – l'espérance de vie dans l'état assis peut être estimée à partir d'équivalences avec celle des patients atteints de SMA de type 2 ; – Les coûts de chaque étape de développement moteur peuvent être estimés à partir d'équivalences avec les autres formes de SMA ; – Les données d'efficacité d'onasemnogene abeparvovec correspondent aux données de la pseudo-population issue de la MAIC. <p>[cf. Tableau 27 pour la synthèse et les justifications des hypothèses]</p>	<p>En l'absence de données de long terme, l'hypothèse d'une efficacité constante et interrompue sur 10 ans d'onasemnogene abeparvovec génère une forte incertitude.</p>	Aucune
<p>Événements intercurrents</p> <ul style="list-style-type: none"> – Effet indésirables (EI) : Les EI ne sont pas considérés. Le laboratoire justifie ce choix au regard du faible nombre d'EI liés au traitement observés dans les essais. Seuls 5 EI, à type d'élévation des enzymes hépatiques sont survenus chez 4 patients. De plus, aucun EI lié au traitement dans les essais de nusinersen n'a été détecté. <p><i>Analyses de sensibilité : aucune</i></p> <ul style="list-style-type: none"> – Arrêts de traitement : valable uniquement pour les patients traités par nusinersen (dose unique pour onasemnogene abeparvovec). Les arrêts de traitements ne sont pas considérés en analyse de référence. Aucun traitement n'est administré en cas d'échec au onasemnogene abeparvovec ou au nusinersen. <p><i>Analyse de sensibilité :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> – possibilité de recevoir du nusinersen après injection d'onasemnogene abeparvovec, comme observé dans le 1er essai clinique d'onasemnogene abeparvovec. 	<p>La non prise en compte des EI n'est pas suffisamment justifiée. Cette hypothèse semble être en faveur d'onasemnogene abeparvovec, mais aucun profil de tolérance n'est présenté ni discuté aussi bien pour onasemnogene abeparvovec que pour nusinersen.</p> <p>L'absence d'analyse de sensibilité sur cette hypothèse ne permet pas de connaître l'impact de ce choix sur le résultat, ni d'en explorer l'incertitude</p> <p>Concernant l'analyse de sensibilité avec administration possible du nusinersen post onasemnogene abeparvovec, les hypothèses en termes de pourcentage de patients ne sont pas explicitées. En l'absence de description des hypothèses, cette analyse n'est pas interprétable.</p> <p>Le laboratoire ne précise pas la proportion de patients concernés par les EI à type d'élévation des enzymes hépatiques. Aucune information sur la possible récurrence ou même le temps jusqu'à rétablissement n'est présentée.</p>	Réserve importante

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP	Réserve
<ul style="list-style-type: none"> – Interruption de traitement de nusinersen : 2% des patients du bras nusinersen interrompent leur traitement (au lieu de 0% en AR) 	<p>De plus, si aucun EI lié au traitement n'a été observé dans les essais de nusinersen, ne pas considérer d'EI dans la modélisation est une hypothèse en faveur d'onasemnogene abeparvovec sans justification valable.</p> <p>A minima, une analyse de sensibilité incluant les EI aurait permis de se rendre de l'impact, ou non, de leur inclusion dans l'analyse.</p>	

Estimation de l'utilité

Les données d'utilité ne sont présentées que dans le cadre d'une analyse de sensibilité. L'analyse de référence étant une analyse coût-efficacité.

Sources de données : pas de donnée d'utilité recueillie dans le cadre des essais cliniques d'onasemnogene abeparvovec. L'industriel a conduit une revue systématique de la littérature des données d'utilité des patients atteints de SMA, ayant inclus 17 études. Seuls les résultats de 4 de ces études sont présentés comme pouvant être de potentielles source de données pour le modèle. L'exclusion des autres publications inclus dans la revue n'est pas discutée. L'industriel a finalement utilisé les mêmes données que celles retenues par l'institut américain ICER dans son modèle. Un gain d'utilité est inclus pour les traitements par onasemnogene abeparvovec et nusinersen de 0,1 et 0,05 dans les états non assis et assis respectivement, afin de prendre en compte l'atteinte d'étapes de développement moteur intermédiaires. Différentes sources sont utilisées en fonction de l'état de santé.

Scores d'utilité retenus dans l'analyse de sensibilité coût-utilité (ICER)

Etat de santé	Utilité	Source
Etats E et D	0,190	Thompson et al 2017
Etat C	0,600	Tappenden et al (évaluation du NICE de nusinersen en 2018)
Etats B et A	Population générale	Valorisation depuis méthode d'Ara and Brazier 2010

A titre informatif, les 3 autres sources de données potentielles sélectionnées par l'industriel sont présentées dans le tableau ci-dessous.

Au regard de l'âge des patients concernés par l'indication d'onasemnogene abeparvovec, la HAS reconnaît la difficulté d'obtenir des données de qualité de vie robustes dans une population pédiatrique. Cet argument est soutenu par la présentation des résultats de 4 études entre lesquelles une grande hétérogénéité des données de qualité de vie est observée.

La faible robustesse des données disponibles dans la littérature rend acceptable la non-utilisation du QALY en analyse de référence. Les sources de données retenues dans l'analyse de sensibilité coût-utilité sont acceptables.

Toutefois, la HAS souligne le manque d'interprétation des résultats de la revue de la littérature, qui ne permet pas de justifier la sélection des 4 études comme potentielles source de données d'utilité par rapport aux autres études incluses dans la revue.

A titre d'exemple, l'étude de Love et al. (2019) inclus dans la revue de littérature présente des résultats dans la population d'intérêt via le questionnaire HUI3. La non-sélection de cette publication comme potentielle source de donnée n'est pas argumentée. Les résultats de cette étude sont présentés dans le tableau ci-dessous :

Scores d'utilité HUI-3 par type de SMA de l'étude de Love et al (2019)

Type de SMA	Réponses des parents	Réponses des enfants
Toutes SMA	0,31	0,33
Type 1	0,14	0,29
Type 2	0,24	0,23
Type 3	0,62	0,41

Bien que l'analyse coût-utilité soit considérée comme une analyse de sensibilité, il aurait été pertinent que le résultat soit discuté en fonction de la source

Réserve mineure

Évaluation déposée par l'industriel				Analyse critique SEESP	Réserve
Autres données d'utilités disponibles				de données d'utilité sélectionnée, puisque le RDCR pourrait varier du simple au quadruple en fonction de celle-ci. Cette variation importante du RDCR montre la nécessité de collecter des données chez les jeunes patients.	
Etat de santé	Etude CHERISH (Mer- curi et al 2018)	Lloyd et al. 2017	Etude euro- péenne Avexis		
Etat E	0,730	-0,33	0,190		
Etat D	0,756	-0,12	0,190		
Etat C	0,764	-0,04	0,100		
Etat B	0,878	0,71	0,540		
Etat A	Population gé- nérale	Population gé- néral	Population géné- rale		

Estimation des coûts

Le détail des coûts est présenté dans le complément C.

Coûts d'acquisition : pour nusinersen, le coût d'acquisition se fonde sur la posologie décrite dans son RCP, ainsi que sur le prix publié sur la base des médicaments.

Coût d'acquisition	Année 1	Années suivantes
Nusinersen	428 820 €	214 410 €
Onasemnogene abeparvovec	██████ €	0 €

Pour les patients recevant onasemnogene abeparvovec, un traitement à base de prednison est pris en compte pendant 2 mois, représentant un coût moyen de 2,82 € par patient traité.

Coût d'administration : prise en compte des hospitalisations nécessaires pour l'administration d'onasemnogene abeparvovec et nusinersen. Valorisation via ENC (GHM 28Z17Z «chimiothérapie pour affection non tumorale »).

Suivi médical : consultations médicales, examens biologiques et radiologiques, actes paramédicaux, dispositifs médicaux. Fréquences et natures des examens repris de l'évaluation de nusinersen. Valorisation via tarif CCAM et TNB.

Coût d'hospitalisation : coût annuel de prise en charge hospitalière des patients en fonction du type de SMA (type 1, 2 ou 3), issu d'une étude PMSI sur la prise en charge hospitalière des patients atteints de SMA et valorisés via ENC.

Les coûts pris en compte décrivent convenablement la prise en charge médicale des patients atteints de SMA. En revanche, les coûts directs non-médicaux ne sont pas considérés, comme par exemple le coût des allocations handicap et celui de la scolarité spécialisée ou avec auxiliaire de l'enfant.

Dans le cas de la SMA, où les patients développent un handicap moteur important sur le long terme, ces coûts sont pourtant susceptibles de représenter une partie non négligeable de la dépense. La seule prise en compte des coûts du matériel médical et des actes paramédicaux ne suffit pas à se rendre compte du coût du handicap.

De plus, l'analyse de scénario présentée par l'industriel appliquant un coût supplémentaire associé au handicap n'est pas suffisamment détaillée pour pouvoir être interprétée. L'industriel n'a pas explicité la manière dont ont été appliqués ces coûts et le résultat présenté semble contre-intuitif.

Dans la mesure où l'analyse de référence ne prend pas non plus en compte la qualité de vie des patients, et où l'horizon temporel est réduit à 10 ans, la non prise en compte de ces coûts reste acceptable.

L'analyse de sensibilité faisant l'hypothèse de l'administration du nusinersen post onasemnogene abeparvovec chez une partie de la population n'est pas explicitée. L'industriel ne précise pas la proportion de patients à laquelle est appliquée cette hypothèse. Les résultats ne sont pas interprétables.

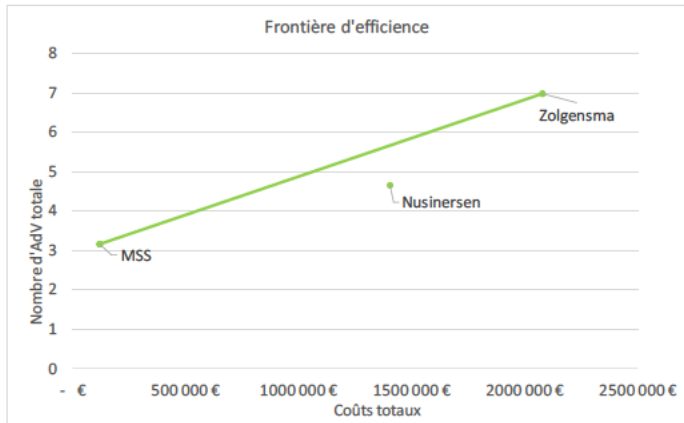
Réserve
mineure

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP	Réserve
<p>Transport sanitaire (Cours des comptes 2016) : aller-retour estimé à 103,24 € (en € 2020).</p> <p>Coûts du décès : il est fait l'hypothèse que les coûts dans l'état E (ventilation permanente) correspondent aux coûts de fin de vie des patients. Pour les patients qui décèdent en dehors de cet état, il est fait l'hypothèse que le décès interviendrait au cours d'une hospitalisation, dont les coûts sont déjà pris en compte.</p> <p><i>Analyses de sensibilité : administration de nusinersen post onasemnogene abeparvovec pour une proportion de patients ; durée de traitement par nusinersen ; prise en compte du coût du handicap avec application d'un coût moyen annuel repris de la publication de Pena-Longobardo et al (2020) estimé à 27 370 €.</i></p>		
Validation		
<p>Validation interne : Tests de validation réalisés par un statisticien non impliqué dans le développement du modèle : vérification des formules, de la concordance des données d'entrée et des sources mentionnées, tests de valeurs extrêmes.</p> <p>Validation externe : Pour le bras BSC, comparaison des années de vie gagnées par rapport aux données de mortalité décrite dans l'analyse de l'efficacité de nusinersen.</p> <p>Validation croisée : Une revue systématique de la littérature des modèles économique a été conduite. Les 12 études finalement inclus dans la revue sont décrites, mais aucune comparaison n'est proposée.</p>	<p>Validation interne : acceptable.</p> <p>Validation externe : L'industriel ne propose pas de réelle validation externe des résultats de son modèle. Les résultats du bras MSS ne sont pas discutés au regard des autres sources disponibles mais uniquement au regard d'un avis de la CEESP reprenant les hypothèses de l'industriel d'une espérance de vie de 2 ans.</p> <p>Les quelques résultats disponibles au long cours pour onasemnogene abeparvovec sont décrits, mais peu comparés à ceux modélisés.</p> <p>Manque de synthèse et de comparaison des données.</p> <p>Validation croisée : Une analyse des différences et des similitudes entre toutes les études retrouvées dans la revue de la littérature aurait été préférable à une simple présentation des études une à une. Cette présentation ne permet pas d'interpréter les résultats de la revue.</p>	Réserve importante
Analyse de l'incertitude		
<p>Choix structurant : horizon temporel (20 ans et vie entière), taux d'actualisation (0% et 4%), critère de résultats (QALY)</p> <p>Hypothèses et choix méthodologiques de modélisation : arrêt du nusinersen chez 50% des patients qui transitent vers l'état E ; arrêt du nusinersen chez 2% des patients annuellement ; limite de la survie des patients dans l'état D à 4 ans ; variation de la fonction paramétrique appliquée aux données de SG et SSE dans les états C, D et E ; hypothèses d'extrapolation, variation du prix (cf. ci-dessus pour le détail).</p>	<p>Les analyses de sensibilités présentées sont acceptables et permettent d'appréhender convenablement l'incertitude.</p> <p>Une analyse plus complète de l'analyse cout-utilité aurait cependant été pertinente.</p>	Aucune

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP	Réserve
<p>Analyse déterministe sur les paramètres : bornes arbitraires (+/- 20%) Variables testées : coûts, limite de survie, répartition entre ventilation invasive et non invasive.</p> <p>Analyse probabiliste (liste des variables incluses) :</p> <ul style="list-style-type: none"> – Paramètres des fonctions paramétriques : distribution normale multivariée – Coûts : distribution gamma <p>Le détail des analyses de sensibilités est présenté dans le complément C.</p>		

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

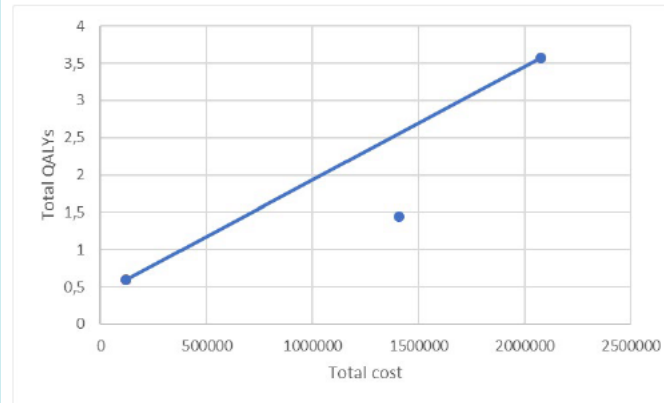
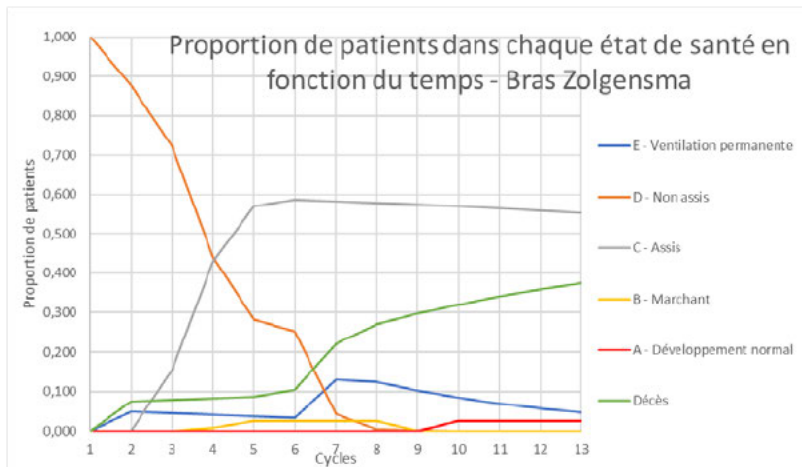
Résultats de l'analyse de référence	Analyses de sensibilité coût-utilité																																
<p>L'analyse de référence conduit à un RDCR de 511 945 €/ADV versus MSS sur 10 ans. Soit, un nombre d'année de vie supplémentaire associé à onasemnogene abeparvovec vs. MSS de 3,82 années cumulées sur 10 ans, pour un coût supplémentaire de 1 955 849€.</p> <p>Résultats en année de vie à 10 ans</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Stratégie</th> <th>Coûts totaux</th> <th>ADV</th> <th>RDCR (€/ADV)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>MSS</td> <td>119 778 €</td> <td>3,16</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Nusinersen</td> <td>1 404 783 €</td> <td>4,65</td> <td>Dominance généralisée</td> </tr> <tr> <td>Onasemnogene abeparvovec</td> <td>2 075 626 €</td> <td>6,98</td> <td>511 945 €/ADV vs MSS</td> </tr> </tbody> </table> <p>AdV : année de vie ; MSS : meilleur soin de support ; RDCD : ratio différentiel coût-efficacité</p> <p>Frontière d'efficacité</p>	Stratégie	Coûts totaux	ADV	RDCR (€/ADV)	MSS	119 778 €	3,16		Nusinersen	1 404 783 €	4,65	Dominance généralisée	Onasemnogene abeparvovec	2 075 626 €	6,98	511 945 €/ADV vs MSS	<p>Résultats de l'analyse de sensibilité en coût/QALY</p> <p>Le RDCR de l'analyse coût-utilité est estimé à 656 379 €/QALY sur 10 ans versus MSS. Les résultats sont présentés dans le tableau ci-dessous.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Stratégie</th> <th>Coûts (€)</th> <th>QALY</th> <th>RDCR (€/QALY)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>BSC</td> <td>119 778</td> <td>0,60</td> <td></td> </tr> <tr> <td>nusinersen</td> <td>1 404 783</td> <td>1,45</td> <td>Dominance généralisée</td> </tr> <tr> <td>Onasemnogene abeparvovec</td> <td>2 075 626</td> <td>3,579</td> <td>656 379 vs MSS</td> </tr> </tbody> </table> <p>Frontière d'efficacité – analyse coût-utilité</p>	Stratégie	Coûts (€)	QALY	RDCR (€/QALY)	BSC	119 778	0,60		nusinersen	1 404 783	1,45	Dominance généralisée	Onasemnogene abeparvovec	2 075 626	3,579	656 379 vs MSS
Stratégie	Coûts totaux	ADV	RDCR (€/ADV)																														
MSS	119 778 €	3,16																															
Nusinersen	1 404 783 €	4,65	Dominance généralisée																														
Onasemnogene abeparvovec	2 075 626 €	6,98	511 945 €/ADV vs MSS																														
Stratégie	Coûts (€)	QALY	RDCR (€/QALY)																														
BSC	119 778	0,60																															
nusinersen	1 404 783	1,45	Dominance généralisée																														
Onasemnogene abeparvovec	2 075 626	3,579	656 379 vs MSS																														



Le graphique ci-dessous présente les résultats cliniques simulés par le modèle pour les patients traités par onasemnogene abeparvec. Il décrit la proportion de patients dans les états de santé en fonction du temps.

Le modèle prédit qu'une majorité des patients traités par onasemnogene abeparvec resteront dans l'état « Assis ». Les patients sous onasemnogene abeparvec passeraient en moyenne 2,5 mois sur une période de 10 ans dans un état debout ou marchant.

Proportion de patients dans chaque état de santé en fonction du temps – bras onasemnogene abeparvec – Reconstitue par la HAS



Le tableau ci-dessous présente la variation du RDCR en fonction de la source de donnée d'utilité sélectionnée, et de l'horizon temporel (analyses exploratoires conduites par la HAS). La frontière d'efficace ne serait pas modifiée dans aucun des scenario.

Source de données	Horizon temporel de 10 ans	Horizon temporel vie entière
Scenario optimiste, source CHERISH	576 060 €/QALY (-12%)	212 326 €/QALY (-68%)
Scenario pessimiste, source Lloyd et al (2017)	2 661 939 €/QALY (+405%)	1 457 920 €/QALY (+222%)

Analyse de l'incertitude

Principales hypothèses sources d'incertitude

Analyse de référence : 511 945 €/ADV	RDCR vs MSS en €/ADV	
Durée de simulation vie entière	179 249	-65%
Durée de simulation 20 ans	271 598	-47%
Intégration de l'administration de nusinersen post onasemnogene abeparvovec	571 379	+12%
Hypothèse pessimiste sur la durée de l'effet traitement	527 844	+3%
Hypothèse optimiste sur la durée de l'effet du traitement	491 967	-4%
Hypothèse d'une survie inférieure dans les état C, B et A	513 263	+0.3%

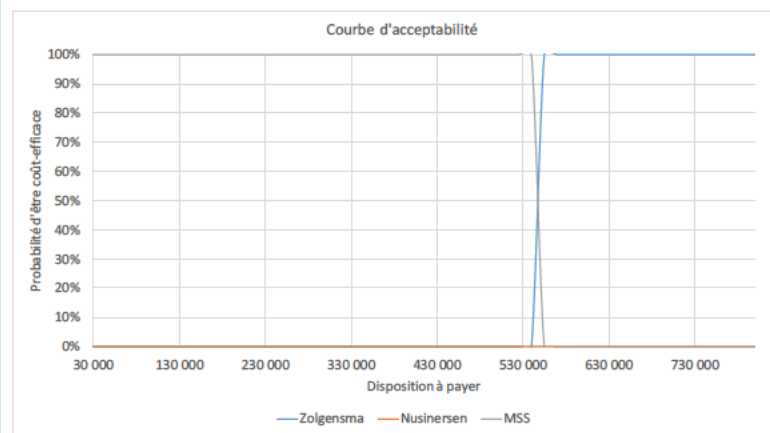
Analyse déterministe

Tous les paramètres testés font varier le RDCR de moins de 1%.

Analyse probabiliste

La probabilité de 100% pour onasemnogene abeparvovec d'être efficace est atteinte pour une disposition à payer de 555 000 €/AV

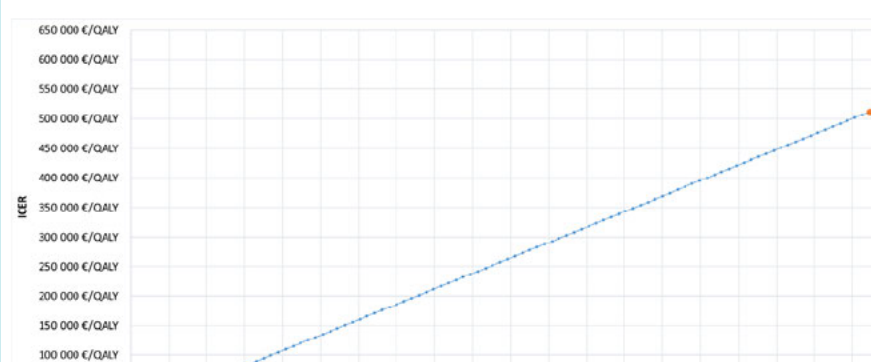
Courbe d'acceptabilité



Variation du RDCR en fonction du prix

Variation du prix	■%	■%	Référence	■%
RDCR onasemnogene abeparvovec vs BSC (€/ADV)	410 124	461 034	511 945	613 766

Courbe de la variation du RDCR en fonction du prix (horizon temporel= 10 ans)



3.3. Analyse d'impact budgétaire : synthèse de l'analyse critique

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP	Réserve
Objectif		
<p>L'objectif de l'analyse est d'évaluer l'impact sur les dépenses de l'assurance maladie de l'introduction d'onasemnogene abeparvovec sur le marché, chez les patients ayant un diagnostic clinique de SMA de type 1 avec une fonction ventilatoire préservée et en l'absence de troubles de la déglutition.</p> <p>L'objectif est restreint par rapport au champ de demande de remboursement puisque le laboratoire ne dispose pas de données sur l'utilisation d'onasemnogene abeparvovec chez les patients pré-symptomatiques.</p> <p>Toutefois, une analyse complémentaire est présentée comme incluant les patients pré-symptomatiques, afin d'évaluer l'impact budgétaire de l'arrivée d'onasemnogene abeparvovec dans le traitement des patients concernée par la demande de remboursement c'est-à-dire :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Les patients ayant un diagnostic clinique de SMA de type 1 et avec une fonction ventilatoire préservée et en l'absence de trouble de la déglutition ET - Les patients pré-symptomatiques avec jusqu'à 3 copies du gène SMN2 et diagnostiqués génétiquement en raison d'un malade dans la fratrie. <p>Ces 2 analyses seront appelées respectivement dans la suite du document :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Analyse dans la population restreinte - Analyse dans la population de remboursement 	<p>L'industriel décrit deux objectifs distincts, le premier étant cohérent avec les données d'efficacité disponibles pour onasemnogene abeparvovec, et le second étant cohérent avec la taille de la population concernée par la demande de remboursement. Le choix de présenter ces deux analyses est acceptable.</p>	<p>Aucune</p>
Perspective et horizon temporel		
<p>Perspective : assurance maladie</p> <p>Horizon temporel : 5 ans</p> <p>Aucune actualisation des résultats n'est réalisée.</p>	<p>Acceptable</p>	<p>Aucune</p>
Population		
<p>La population cible est présentée par l'industriel selon le calcul suivant :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Il estime l'incidence de la SMA à 9,4 patients pour 100 000 naissances, soit environ 67 patients par an (source américaine, Lally et al 2017); 	<p>La population cible calculée par l'industriel semble être sous-estimée au regard des données épidémiologiques françaises, puisque l'industriel utilise une donnée d'incidence américaine de 9,4 patients atteints de SMA</p>	<p>Réserve importante</p>

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP	Réserve
<ul style="list-style-type: none"> - La SMA de type 1 représente 58% des SMA diagnostiquées, soit environ 39 patients par an ; - La SMA de type 2 représente 29% des SMA diagnostiquées, dont 92,7% auraient jusqu'à 3 copies du gène SMN2, soit environ 18 patients par an ; - La SMA de type 3 représente 13% des SMA diagnostiquées, dont 54,5% auraient jusqu'à 3 copies du gène SMN2, soit environ 5 patients par an. <p>L'industriel revendique un total de 62 patients par an éligibles au onasemnogene abeparvovec. Il s'agit de la population qui est utilisée dans l'analyse dans « la population de remboursement ».</p> <p>Il est à noter que ce calcul correspondrait finalement à l'estimation de la population incidente de l'AMM, sans précision sur les patients pré-symptomatiques diagnostiqués en France en raison d'un malade dans la fratrie. Selon l'industriel, la population prévalente de l'AMM serait estimée à 150 patients atteints de SMA de type 1, et à 535 patients atteints de SMA avec jusqu'à 3 copies du gènes SMN2. Aucune information n'est apportée sur ces chiffres.</p> <p>L'analyse dans la population restreinte considère une population cible de 31 patients par an. Aucune information sur le calcul de cette population n'est apportée.</p> <p>Un tableau résumant les différences entre les populations d'AMM, de remboursement, et celle de l'analyse restreinte est présenté dans le complément D.</p>	<p>pour 100 000 naissances, alors qu'une étude française (Urtizbera et al 2018) l'estime plutôt entre 15 et 19 patients atteints pour 100 000 naissances.</p> <p>Si l'incidence française est appliquée dans le calcul de l'industriel, alors la population cible serait comprise entre 98 et 125 patients par an, contre 62 patients utilisé dans son analyse dans « la population de remboursement ».</p> <p>De plus, dans son calcul l'industriel estime que le nombre de patients avec une SMA de type 2 ou 3 avec jusqu'à 3 copies du gène SMN2 correspondent aux patients pré-symptomatiques diagnostiqués en raison d'un malade dans la fratrie, ce qui est faux. Les patients pré-symptomatiques viennent s'ajouter à cette population. Selon l'avis de la CT de nusinersen, il a été établi qu'il s'agirait d'environ 5 patients par an.</p> <p>Finalement, le calcul proposé par l'industriel permet de se rendre compte de la population incidente ciblée par l'indication de l'AMM, en levant la restriction proposée au remboursement. Toutefois, l'incidence utilisée pour le calcul est inférieure à celle observée en France et sous-estime la population éligible à onasemnogene abeparvovec, les patients pré-symptomatiques ne sont pas considérés et aucune information n'est apportée quant à la prise en charge des patients prévalents.</p> <p>L'analyse dans la population restreinte n'est pas interprétable puisque le calcul n'est pas explicité, et semble lui aussi sous-estimer la population d'intérêt, passant de 39 patients dans le calcul global, à 31 sans justification.</p>	<p>Réserve</p> <p>Réserve importante</p>

Comparateurs

<p>Les comparateurs suivants ont été intégrés à l'analyse :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Meilleurs soins de support (BSC) : prise en charge historique en l'absence de traitement curatif, porte sur les aspect respiratoires, alimentaires et musculaires de la maladie ; - nusinersen, seul traitement à disposer d'une AMM dans le traitement de la SMA de type 1, remboursé en France depuis fin 2017. 	<p>Acceptable, le choix des comparateurs reflète la prise en charge actuelle des patients français inclus dans l'analyse.</p>	<p>Aucune</p>
--	---	---------------

Scenarios comparés

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP	Réserve
<p>Deux scénarios sont comparés :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Le monde « sans onasemnogene abeparvovec », qui reflète la prise en charge actuelle avec le BSC et le nusinersen - Le monde « avec onasemnogene abeparvovec », qui reflète l'évolution de la prise en charge, suite à l'arrivée d'onasemnogene abeparvovec sur le marché. 	Acceptable au regard de l'objectif de l'analyse.	Aucune

Parts de marché et estimation de la population rejointe

Les parts de marchés ont été estimées par l'industriel annuellement. Dans les 2 scénarios avec et sans onasemnogene abeparvovec, elles ne proviennent pas d'une étude de marché, mais simplement d'hypothèses posées par le laboratoire.

Répartition des parts de marché dans le monde sans onasemnogene abeparvovec

	Année1	Année 2	Année 3	Année 4	Année 5
Nusinersen	55%	60%	65%	65%	65%
BSC	45%	40%	35%	35%	35%

Répartition des parts de marché dans le monde avec onasemnogene abeparvovec

	Année1	Année 2	Année 3	Année 4	Année 5
Onasemnogene abeparvovec	■	■	■	■	■
Nusinersen	■	■	■	■	■
BSC	■	■	■	■	■

Il s'agit d'une estimation arbitraire des parts de marché entre les traitements utilisés actuellement, rendant difficile de juger de la pertinence des hypothèses à 5 ans, notamment de l'utilisation du BSC pour plus d'un tiers des patients dans le monde sans onasemnogene abeparvovec.

Dans le monde avec onasemnogene abeparvovec, la répartition entre BSC et nusinersen n'est pas discutée, il est fait l'hypothèse que plus de patients seraient toujours sous BSC que sous nusinersen sans rationnel clair.

■ des parts de marché est lié d'après l'industriel à la restriction de l'administration du traitement aux patients sans problème respiratoire/de déglutition. Justification en décalage avec la définition de la population incidente, qui représenterait 100% de la demande de remboursement et de l'AMM d'après l'industriel.

Les résultats d'une analyse faisant l'hypothèse d'une prise de part de marché de 100% dès l'année 1 sont brièvement présentés sans être discutés.

Aucune

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP	Réserve
Modélisation		
<p>La structure de l'AIB repose sur une approche comparative des 2 scénarios présentés ci avant. Chaque scénario comporte une population de même taille qui évolue dans un modèle identique à celui de l'analyse de l'efficacité. Les mêmes données et résultats en termes d'efficacité que ceux du modèle d'efficacité sont ainsi utilisés.</p>	<p>Acceptable bien que l'utilisation des données du modèle d'efficacité requière de faire une hypothèse sur l'efficacité du traitement chez les patients pour lesquels aucune donnée n'est disponible dans l'analyse dans la population de remboursement.</p> <p>L'industriel estime que les données d'efficacité de la population restreinte (patients avec un diagnostic clinique de SMA de type 1) sont transposables aux autres patients inclus dans le libellé de la demande d'AMM et de remboursement, soit les patients avec jusqu'à 3 copies du gène SMN2 et les patients pré-symptomatiques.</p>	<p>Réserve mineure</p>
Mesure et valorisation des coûts		
<p>Les mêmes coûts que ceux décrits dans l'analyse de l'efficacité sont pris en compte. En revanche, ils ont été valorisés selon la perspective de l'assurance maladie (non prise en compte des dépassements, utilisation des tarifs et non des coûts ENC).</p>	<p>Acceptable</p> <p>Non prise en compte du handicap</p>	<p>Aucune</p>
Analyses de sensibilité		
<p>Analyse de sensibilité déterministes :</p> <p>Variation arbitraire de +/- 10% des paramètres du calcul de la population cible ; des coûts d'acquisition des traitements, des hospitalisations (écart type issu de l'étude), des soins auxiliaires, des dispositifs médicaux, des consultations, des examens biologiques et du transport.</p> <p>Analyse de scénarios :</p> <ul style="list-style-type: none"> – Variation des parts de marché d'onasemnogene abeparvec +/- 10% chaque année – 100% des parts de marché pour onasemnogene abeparvec dès l'année 1 – Prix revendiqué d'onasemnogene abeparvec (+20% ; -10% et -20%) – Administration du nusinersen dans l'état E : 50% des patients du bras nusinersen arrête le traitement. 	<p>Les analyses de sensibilité proposées sont acceptables.</p>	<p>Aucune</p>

3.4. Analyse d'impact budgétaire : synthèse des résultats et de l'analyse de l'incertitude

Résultats de l'analyse d'impact budgétaire – Population de remboursement (n=62)							Analyse de l'incertitude – population de remboursement																																																											
<p>Analyse dans la population de remboursement (n=62 patients par an)</p> <ul style="list-style-type: none"> Présentation de la population rejointe <p>Il s'agit du nombre de nouveaux patients traités tous les ans par onasemnogene abeparvovec (patients incidents X part de marché)</p> <p>Population rejointe estimée – analyse dans la population de remboursement – recalculée par la HAS</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Année 1</th> <th>Année 2</th> <th>Année 3</th> <th>Année 4</th> <th>Année 5</th> <th>Cumulé</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Population incidente</td> <td>62</td> <td>62</td> <td>62</td> <td>62</td> <td>62</td> <td>310</td> </tr> <tr> <td>Population rejointe</td> <td>■</td> <td>■</td> <td>■</td> <td>■</td> <td>■</td> <td>■</td> </tr> </tbody> </table> <p>Au total, selon l'estimation d'une population cible incidente de 62 patients par an, et selon les prévisions de parts de marché de l'industriel, environ ■ recevront onasemnogene abeparvovec sur 5 ans.</p> <p>D'après les hypothèses de l'industriel, l'introduction d'onasemnogene abeparvovec permettrait de garder en vie 43 patients supplémentaires, par rapport au monde sans onasemnogene abeparvovec.</p> <p>La répartition annuelle des patients au sein de chaque traitement (incidents et prévalents) n'est pas présentée par l'industriel.</p> <p>Nombre de patients incidents et prévalents en vie chaque année – analyse dans la population de remboursement (source : rapport technique de l'industriel – septembre 2020)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Année 1</th> <th>Année 2</th> <th>Année 3</th> <th>Année 4</th> <th>Année 5</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Patients en vie – Monde sans onasemnogene abeparvovec</td> <td>61</td> <td>107</td> <td>146</td> <td>177</td> <td>200</td> </tr> <tr> <td>Patients en vie – Monde avec onasemnogene abeparvovec</td> <td>62</td> <td>112</td> <td>161</td> <td>202</td> <td>243</td> </tr> </tbody> </table> <ul style="list-style-type: none"> Impact budgétaire de l'analyse dans la population de remboursement 								Année 1	Année 2	Année 3	Année 4	Année 5	Cumulé	Population incidente	62	62	62	62	62	310	Population rejointe	■	■	■	■	■	■		Année 1	Année 2	Année 3	Année 4	Année 5	Patients en vie – Monde sans onasemnogene abeparvovec	61	107	146	177	200	Patients en vie – Monde avec onasemnogene abeparvovec	62	112	161	202	243	<p>Analyse de sensibilité déterministe</p> <p>Les paramètres influençant le plus les résultats sont les hypothèses de prix des traitements et le calcul de la population cible (variation de +/- 10% de tous les paramètres)</p> <p>Tableau 2 Résultats de l'analyse de sensibilité déterministe – analyse dans la population de remboursement (source : rapport technique de l'industriel – septembre 2020)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Résultat borne basse</th> <th>Résultat borne haute</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Prix onasemnogene abeparvovec</td> <td>■</td> <td>■</td> </tr> <tr> <td>Naissance avec SMA</td> <td>-10,8%</td> <td>+9,2%</td> </tr> <tr> <td>Population française</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Pourcentage SMA type 1</td> <td>-7,5%</td> <td>+4,3%</td> </tr> <tr> <td>Prix nusinersen</td> <td>+6,0%</td> <td>-2,0%</td> </tr> </tbody> </table> <p>Les résultats sont repris dans le diagramme de Tornado ci-dessous.</p>				Résultat borne basse	Résultat borne haute	Prix onasemnogene abeparvovec	■	■	Naissance avec SMA	-10,8%	+9,2%	Population française			Pourcentage SMA type 1	-7,5%	+4,3%	Prix nusinersen	+6,0%	-2,0%
	Année 1	Année 2	Année 3	Année 4	Année 5	Cumulé																																																												
Population incidente	62	62	62	62	62	310																																																												
Population rejointe	■	■	■	■	■	■																																																												
	Année 1	Année 2	Année 3	Année 4	Année 5																																																													
Patients en vie – Monde sans onasemnogene abeparvovec	61	107	146	177	200																																																													
Patients en vie – Monde avec onasemnogene abeparvovec	62	112	161	202	243																																																													
	Résultat borne basse	Résultat borne haute																																																																
Prix onasemnogene abeparvovec	■	■																																																																
Naissance avec SMA	-10,8%	+9,2%																																																																
Population française																																																																		
Pourcentage SMA type 1	-7,5%	+4,3%																																																																
Prix nusinersen	+6,0%	-2,0%																																																																

Le tableau ci-dessous reprend les résultats de l'analyse dans la population de remboursement. L'impact budgétaire de l'arrivée sur le marché d'onasemnogene abeparvovec est estimé par l'industriel à environ 241,6 millions d'euros cumulés sur 5 ans, pour le traitement de [REDACTED] patients. Le coût total d'acquisition d'onasemnogene abeparvovec cumulé sur 5 ans est estimé quant à lui à environ [REDACTED] d'euros, soit [REDACTED] % de la dépense totale du monde avec onasemnogene abeparvovec estimée à 395,3 millions d'euros sur 5 ans. L'arrivée d'onasemnogene abeparvovec serait associée à une augmentation de la dépense de l'assurance maladie de 257%.

Impact budgétaire par poste de coût, en € – analyse dans la population de remboursement (source : rapport technique de l'industriel – septembre 2020)

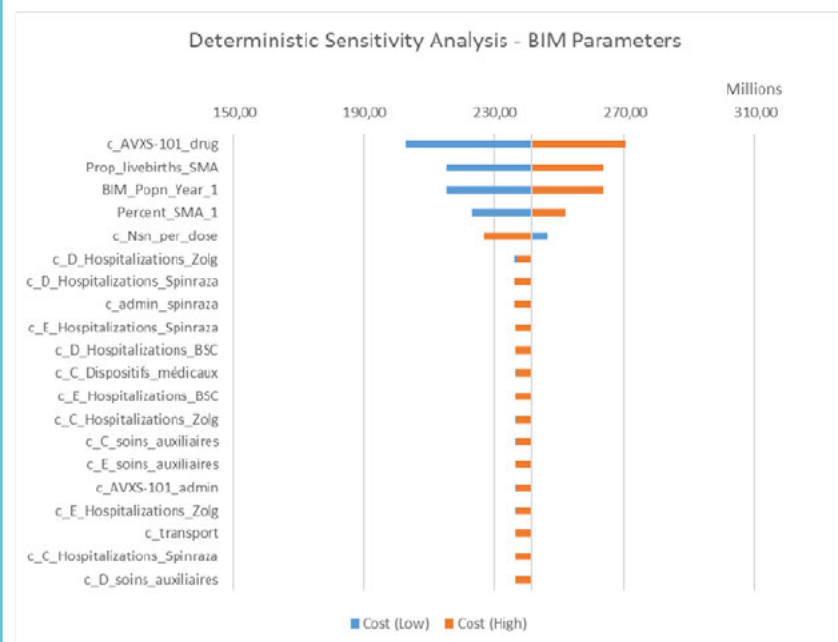
Coût	Année 1	Année 2	Année 3	Année 4	Année 5	Cumulé
Acquisition	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Administration	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Suivi	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Hospitalisation	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Total	39 348 209	45 121 858	51 355 242	51 814 517	53 936 507	241 576 332

Les coûts totaux par poste de coûts en fonction du monde sans ou avec onasemnogene abeparvovec sont présentés dans le tableau ci-dessous.

Tableau 1 Coût totaux annuels en fonction du scenario, et coût d'onasemnogene abeparvovec, en € – analyse dans la population de remboursement (source : rapport technique de l'industriel – septembre 2020)

	Année 1	Année 2	Année 3	Année 4	Année 5	Cumulé
Monde sans	15 656 302	24 049 424	32 272 036	38 465 784	43 317 721	153 761 266
Monde avec	55 004 511	69 171 282	83 627 278	90 280 301	97 254 228	395 337 599

Figure 1 Diagramme de tornado – analyse dans la population de remboursement



Analyses de scenario

Les scenario proposés par l'industriel sont présentés dans le tableau ci-dessous.

Tableau 3 Résultats des analyses de scenario – population de remboursement (source : rapport technique de l'industriel)

Scenario	Impact budgétaire	Variation
+10points de parts de marché tous les ans	301 643 251 €	+25%
-10points de parts de marché tous les ans	187 519 306 €	-22%
Prix d'onasemnogene abeparvovec [REDACTED]	172 840 032 €	-28%
Prix d'onasemnogene abeparvovec [REDACTED]	207 208 182 €	-14%
Prix d'onasemnogene abeparvovec [REDACTED]	310 312 632 €	+28%

- Dont onasemnogene abeparvovec	■	■	■	■	■	■	■
---------------------------------	---	---	---	---	---	---	---

Résultats de l'analyse d'impact budgétaire – Analyse dans la population restreinte (n= 31)

Analyse dans la population restreinte (n=31 patients par an)

- Présentation de la population rejointe

Il s'agit du nombre de nouveaux patients traités tous les ans par onasemnogene abeparvovec (patients incidents X part de marché)

Tableau 4 Population rejointe estimée – analyse dans la population restreinte – recalculée par la HAS

	Année 1	Année 2	Année 3	Année 4	Année 5	Cumulé
Population incidente	31	31	31	31	31	155
Population rejointe	■	■	■	■	■	■

Au total, selon l'estimation d'une population cible incidente de 31 patients par an, et selon les prévisions de parts de marché de l'industriel, environ ■ patients recevront onasemnogene abeparvovec sur 5 ans.

D'après les hypothèses de l'industriel, l'introduction d'onasemnogene abeparvovec chez les patients avec un diagnostic clinique de SMA de type 1 permettrait de garder en vie 22 patients supplémentaires, par rapport au monde sans onasemnogene abeparvovec.

La répartition annuelle des patients au sein de chaque traitement (incidents et prévalents) n'est pas présentée par l'industriel.

Analyse de l'incertitude

Analyse de sensibilité déterministe

Les paramètres influençant le plus le résultats sont les hypothèses de prix des traitement et le calcul de la population cible (variation de +/- 10% de tous les paramètres)

Tableau 8 Résultats de l'analyse de sensibilité déterministe – analyse dans la population restreinte (source : rapport technique de l'industriel – septembre 2020)

	Résultat borne basse	Résultat borne haute
Prix onasemnogene abeparvovec	■	■
Naissance avec SMA	-9,68%	+9,68%
Population française		
Pourcentage SMA type 1		
Prix nusinersen	+4,11%	-4,11%

Les résultats sont repris dans le diagramme de Tornado ci-dessous.

Tableau 5 Nombre de patients incidents et prévalents en vie chaque année – population restreinte (source : rapport technique de l'industriel – septembre 2020)

	Année 1	Année 2	Année 3	Année 4	Année 5
Patients en vie – Monde sans onasemnogene abeparvec	31	54	73	88	100
Patients en vie – Monde avec onasemnogene abeparvec	31	56	81	101	122

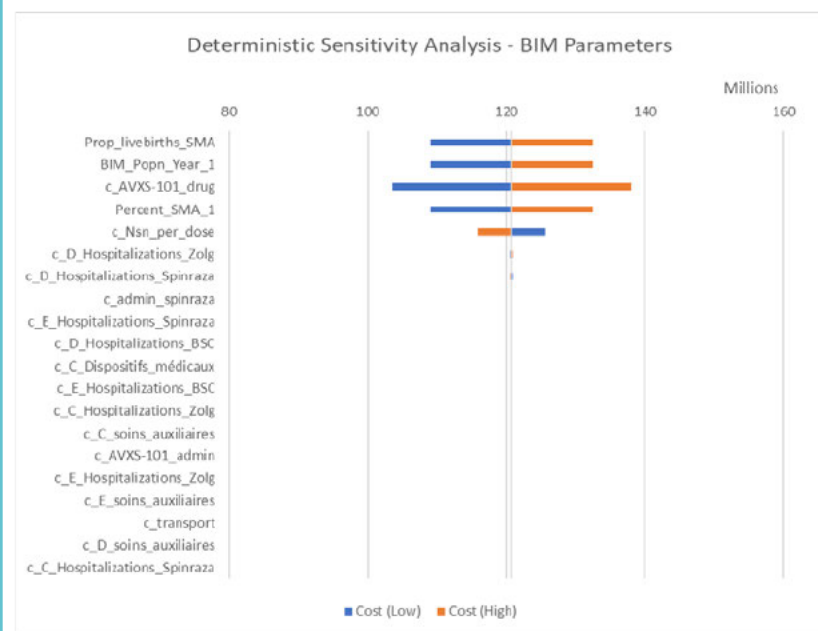
– Impact budgétaire de l'analyse dans la population restreinte

Le tableau ci-dessous reprend les résultats de l'analyse dans la population de remboursement. L'impact budgétaire de l'arrivée sur le marché d'onasemnogene abeparvec est estimé par l'industriel à environ 120,8 millions d'euros cumulés sur 5 ans, pour le traitement de [REDACTED] patients. Le coût total d'acquisition d'onasemnogene abeparvec cumulé sur 5 ans est estimé quant à lui à environ [REDACTED] d'euros, soit [REDACTED] % de la dépense totale du monde avec onasemnogene abeparvec estimée à 197,7 millions d'euros sur 5 ans. L'arrivée d'onasemnogene abeparvec serait associée à une augmentation de la dépense de l'assurance maladie de 250%.

Tableau 6 Impact budgétaire par poste de coût, en € – population restreinte (source : rapport technique de l'industriel – septembre 2020)

Coût	Année 1	Année 2	Année 3	Année 4	Année 5	Cumulé
Acquisition	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Administration	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Suivi	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Hospitalisation	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Impact budgétaire	19 674 105	22 560 929	25 677 621	25 907 258	26 928 253	120 788 166

Figure 2 Diagramme de Tornado – analyse dans la population restreinte (source : rapport technique de l'industriel)



Analyses de scenario

Les scenario proposés par l'industriel sont présentés dans le tableau ci-dessous.

Tableau 9 Résultats des analyses de scenario – population restreinte (source : rapport technique de l'industriel)

Scenario	Impact budgétaire	Variation
+10points de parts de marché tous les ans	150 821 626 €	+25%
-10points de parts de marché tous les ans	90 754 707 €	-25%
Prix d'onasemnogene abeparvec [REDACTED]	86 420 016 €	-28%
Prix d'onasemnogene abeparvec [REDACTED]	103 604 091 €	-14%

Les coûts totaux par poste de coûts en fonction du monde sans ou avec onasemnogene abeparvovec sont présentés dans le tableau ci-dessous.

Tableau 7 Coût totaux annuels en fonction du scenario, et coût d'onasemnogene abeparvovec, en € – population restreinte (source : rapport technique de l'industriel – septembre 2020)

	Année 1	Année 2	Année 3	Année 4	Année 5	Cumulé
Monde sans	7 828 151	12 024 712	16 136 018	19 232 892	21 658 860	78 880 633
Monde avec	27 502 256	34 585 641	41 813 639	45 140 150	48 627 114	197 668 800
– Dont onasemnogene abeparvovec						

Prix d'onasemnogene abeparvovec 155 156 316 € +28%

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

4.1. Modélisation

4.1.1. Comparaison des caractéristiques de la population simulée

Les Tableau 10 et Tableau 11 comparent les caractéristiques de la population simulée dans la modélisation issue des essais ST1VE-US et START, à celles de la population française de l'ATU, de l'étude observationnelle NeuroNext, et du bras meilleurs soin de support de l'essai ENDEAR.

Tableau 10. Comparaison des caractéristiques des patients de l'analyse vs. celles des patients français de l'ATU

Caractéristiques	SMA type 1	
	Modèle (STR1VE-US & START poolées) (N = 34)	Population française (ATU) (N = 14)
Age moyen (en jours)	108,6	212,1*
- Première dose	(15,2-240,3)	(17-348)
- Apparition symptômes	52,5 (0 - 120)	130,6** (30-205)
- Diagnostic génétique	62,5 (0 - 136)	198,3* (48-322)
Sexe (% femmes)	19 (56 %)	8 (57 %)
2 copies du gène SMN2	34 (100%)	8 (57,1%)
Poids moyen (kg)	5,8 (3,6 - 8,4)	7,1 (5 – 9)
Score CHOP-INTEND moyen	30,8 (12 - 52)	29,2 (9 – 57)
Score HINE-2 moyen	NR	4,5 (0 – 8)
N (%) support nutritionnel	5 (15 %)	NR
N (%) support ventilatoire	2 (6 %)	0

* N=16 ; **N=15 ; NR : non renseigné.

Tableau 11. Caractéristiques des patients des essais START et STR1VE US, comparées à celles des études NeuroNext et du bras meilleurs soin de support de l'essai ENDEAR

Variable	START, horte 2 (N=12)	Co-STR1VE-US (N = 22)	NeuroNext control (N=27)	BSC ENDEAR (N = 41)
Garçon, n (%)	5 (41,7)	10 (45,5)	13 (48,1)	17 (41)
Âge à l'inclusion (mois), moyenne (ET)	3,4 (2,06)	3,7 (1,61)	3,3 (2,0)	181 jours (NA)
Poids initial (kg), moyenne (ET)	5,7 (1,34)	5,82 (1,05)	6,07 (3,3)	NA
Âge gestationnel à la naissance (semaines), moyenne (ET)	38,5 (1,43) (n = 0)	39,0 (0,95)	39,0 (1,4)	NA
Âge de survenue des symptômes (mois), moyenne (intervalle)	1,4 (1,00)	1,9 (0 – 4,0)	NA	9,6 semaines (NA)
Age au diagnostic (jours), moyenne (intervalle)	60	62 (15-120)	NA	17,5 semaines (NA)
Score CHOP-INTEND, moyenne (intervalle)	28,17 (12,291)	32 (17-52)	50,1 (10,2) (n = 14)	28,43 (7,56)
Déglutition de liquides clairs n (%)				
Oui	4 (33,3)	22 (100)	NA	NA
Non	8 (66,7)	0	NA	NA
Assistance nutritionnelle, n (%)				
Oui	5 (41,7)	22 (100)	NA	5 (12)
Non	7 (58,3)	0	NA	36 (88)
Assistance respiratoire, n (%)				
Oui	1 (8,3) ^a	0	NA	6 (15)
Non	11 (91,7)	22 (100)	NA	35 (85)
Nombre de copies du gène SMN2 N (%)				
1	0 (0)	0 (0)	12 (44)	0 (0)
2	12 (100)	22 (100)	13 (48)	41 (100)
3	0 (0)	0 (0)	1 (4)	0 (0)
4	0 (0)	0 (0)	0	0 (0)
Inconnu	0 (0)	0 (0)	1 (4)	0 (0)

4.1.2. Choix et structure du modèle

4.1.2.1. Revue de la littérature des évaluations économiques

Le Tableau 12 reporte l'ensemble des publications identifiées lors de la revue de la littérature économique par l'industriel.

Tableau 12. Liste des publications incluses dans la revue économique

Auteur	Année	Titre	Pays	Type
Analyses des coûts				
Ali et al.	2019	Healthcare utilisation in children with SMA type 1 treated with Spinraza: A single centre retrospective review	Royaume-Uni	AC
Armstrong et al.	2016	The economic burden of spinal muscular atrophy	Etats-Unis	AC
Cardenas et al.	2019	High healthcare resource use in hospitalized patients with a diagnosis of spinal muscular atrophy type 1 (sma1): Retrospective analysis of the kids' inpatient database (kid)	Etats-Unis	AC
Dabbous et al.	2018	Economic burden of infant-onset (type 1) spinal muscular atrophy: A retrospective claims database analysis	Etats-Unis	AC
Droege et al.	2020	Economic burden of spinal muscular atrophy in the united states: A contemporary assessment	Etats-Unis	AC
Goble et al.	2018	The economic burden of spinal muscular atrophy patients in a commercially insured population in the united states	Etats-Unis	AC
Hall et al.	2017	Healthcare resource utilization and costs of spinal muscular atrophy care in the U.S. Medicaid population	Etats-Unis	AC
Klug et al.	2016	Disease burden of spinal muscular atrophy in Germany	Allemagne	AC
Koch et al.	1986	Outpatient rehabilitation for chronic neuromuscular diseases	Etats-Unis	AC
Kockaya et al.	2019	Annual cost of treatment of spinal muscular atrophy patients in turkey	Turquie	AC
Lee et al.	2019	Pre-Spinraza hospitalization costs of children with spinal muscular atrophy	Etats-Unis	AC
Lopez-Bastida et al.	2017	Social/economic costs and health-related quality of life in patients with spinal muscular atrophy (SMA) in Spain	Espagne	AC
Lopez Bastida et al.	2019	The economic impact and health-related quality of life of spinal muscular atrophy (sma). An analysis across three european countries	Royaume-Uni, France et Allemagne	AC
Starner et Gleason	2019	Spinal muscular atrophy: An integrated medical and pharmacy claims analysis of Spinraza uptake and gene therapy forecast among 15 million commercially insured	Etats-Unis	AC

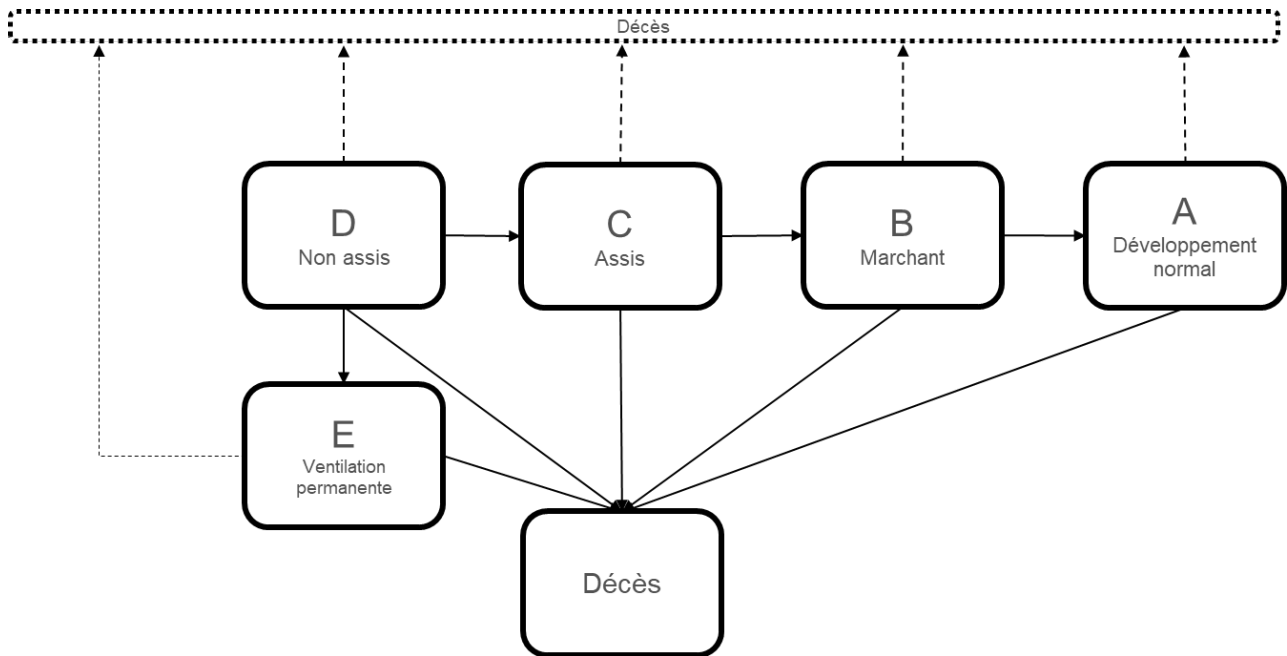
Evaluations économiques				
Dabbous et al.	2019	Cost-effectiveness and budget impact of onasemnogene abeparvovec for spinal muscular atrophy type 1: Post-hoc analysis of a model developed by icer	Etats-Unis	ACE
Malone et al.	2019	Cost-utility analysis of single dose gene-replacement therapy for spinal muscular atrophy type 1 compared to chronic Spinraza treatment	Etats-Unis	ACE
Malone et al.	2019	Cost-effectiveness analysis of using onasemnogene abeparvovec (avxs-101) in spinal muscular atrophy type 1 patients	Etats-Unis	ACE
Thokala et al.	2019	Cost-effectiveness of Spinraza and onasemnogene abeparvovec for infantile-onset spinal muscular atrophy (type 1 sma) in the us	Etats-Unis	ACE
Zuluaga-Sanchez et al.	2019	Cost effectiveness of Spinraza in the treatment of patients with infantile-onset and later-onset spinal muscular atrophy in Sweden	Suède	ACE
Zuluaga Sanchez et al.	2019	Improved quality of life and life-years in patients with infantile-onset sma following treatment with Spinraza	Etats-Unis	ACE
Zuluaga Sanchez et al.	2019	Improved quality of life for patients and caregivers among patients with later-onset sma following treatment with Spinraza	Etats-Unis	ACE
NICE	2018	Spinraza for treating spinal muscular atrophy [ID1069]	Angleterre et Pays de Galle	HTA
SMC	2018	Spinraza 12mg solution for injection (Spinraza®) [SMC No. 1318/18]	Ecosse	HTA
CADTH	2017	CADTH Canadian Drug Expert Committee Recommendation- Spinraza (Spinraza — Biogen Canada Inc.)	Canada	HTA
AAZ	2017	Spinraza (Spinraza) in the treatment of patients with spinal muscular atrophy (SMA) [Spinraza (Spinraza) u liječenju bolesnika sa spinalnom mišićnom atrofijom (SMA)]	Croatie	HTA
TLV	2017	Spinraza (Spinraza)	Suède	HTA
NCPE	2017	Cost-effectiveness of Spinraza (Spinraza) for the treatment of 5q spinal muscular atrophy (SMA)	Irlande	HTA
ICER	2019	Spinraza® and Zolgensma® for Spinal Muscular Atrophy: Effectiveness and Value	Etats-Unis	HTA

AAZ : agence nationale d'évaluation des technologies de santé croate (en anglais : Agency for the Quality and Accreditation in Health Care and Social Welfare, ou en croate : Agencija za kvalitetu i akreditaciju u zdravstvu i socijalnoj skrbi ; AC : analyse des coûts ; ACE : analyse coût-efficacité ; ACMTS/CADTH : Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (en anglais : Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health) ; HTA : évaluation des technologies de santé (en anglais : health technology assessment) ; NCPE : agence nationale d'évaluation des technologies de santé irlandaise (en anglais : National Centre for Pharmacoeconomics) ; ICER : Institute for Clinical and Economic Review ; NICE : agence nationale d'évaluation des technologies de santé anglaise et galloise (en anglais : National Institute for Health and Care Excellence) ; SMC : agence nationale d'évaluation des technologies de santé écossaise (en anglais : Scottish Medicine Consortium) ; TLV : agence nationale d'évaluation des technologies de santé suédoise (en anglais : Swedish Dental and Pharmaceutical Benefits Agency, ou en suédois : Tandvårds- och läke-medelsförmånsverket)

4.1.2.2. Type de modèle et états modélisés

Le modèle de Markov utilisé par l'industriel est présenté à la Figure 1 ci-dessous. Il s'agit du même modèle que celui développé par l'institut américain ICER.

Figure 3. Structure du modèle de "Markov (source : rapport technique de l'industriel – septembre 2020)



Le Tableau 13 ci-dessous décrit plus spécifiquement les caractéristiques associées à chaque état de santé.

Tableau 13 Caractéristique des états du modèle (source : rapport technique de l'industriel – septembre 2020)

Etat	Caractéristiques motrices	Caractéristiques supplémentaires
A	Comparable à un développement normal	Comparable à un développement normal
B	Marche sans assistance	<p>Pas de difficultés respiratoires</p> <p>Nombre et sévérité d'infections thoraciques similaire à un enfant du même âge avec un développement normal</p> <p>Ne nécessite pas de sonde d'alimentation – quelques difficultés pour avaler, capable de manger et par exemple d'avalier de l'eau</p> <p>Capacité de parole similaire à un enfant du même âge avec un développement normal</p>
C	Assise sans assistance	<p>Peut avoir des problèmes respiratoires et parfois avoir besoin d'une VNI</p> <p>Développement d'infections thoraciques plus fréquent qu'un enfant du même âge avec un développement normal</p> <p>Quelques difficultés pour manger et avaler mais capable d'avalier des liquides fins et quelques aliments par la bouche</p> <p>Risque d'étouffement</p> <p>Possible nécessité d'utilisation temporaire d'un tube gastrique</p> <p>Besoin d'aide pour se déplacer</p> <p>Peut parler, mais capacité qui se détériore avec le temps</p>
D	Non assis	<p>Problèmes respiratoires et besoin d'une VNI régulière pendant un certain nombre d'heures chaque nuit ou pendant la journée</p> <p>Développement d'infections thoraciques plus fréquent qu'un enfant du même âge au développement normal</p> <p>Difficultés d'alimentation et de déglutition</p> <p>Risque élevé d'étouffement</p> <p>Ne peut avaler que des liquides épais</p> <p>Alimenté par un tube d'alimentation (gastrostomie) placé chirurgicalement directement dans l'estomac</p> <p>Nécessité de mouvement régulier pour éviter les escarres</p> <p>Incapable de parler, mais peut faire des bruits et pleurer</p>
E	Support de ventilation permanente	<p>VNI 24 heures sur 24</p> <p>Peut nécessiter une trachéotomie si la VNI ne fonctionne pas bien</p> <p>Gastrostomie placée chirurgicalement directement dans l'estomac en raison des difficultés à se nourrir et à avaler</p> <p>Risque élevé d'étouffement</p> <p>Nécessité de mouvement régulier pour éviter les escarres</p> <p>Incapable de parler, mais peut faire des bruits et pleurer</p> <p>Développement d'infections thoraciques plus souvent que les enfants en bonne santé du même âge</p>

4.1.3. Matching-adjusted indirect comparison (MAIC) d'onasemnogene abeparvovec versus nusinersen telle que présentée par l'industriel

4.1.3.1. Données incluses dans la MAIC

Les études disponibles identifiées via la revue de la littérature conduite par l'industriel, ainsi que les critères d'éligibilité de ces études sont présentées dans les Tableau 14 et Tableau 15 ci-dessous.

Tableau 14. Résumé des essais évaluant AVXS-101 et nusinersen chez les patients atteints de SMA de type 1 [Source : rapport industriel 2020]

Nom de l'étude	Numéro de l'essai	Reference principale	Type(s) de SMA	Sponsor de l'essai	Traitement	Phase	Schéma de l'étude
ENDEAR	NCT02193074	Finkel 2017	Type 1; 2 copies du gène SMN2	Ionis/Biogen	Nusinersen	III	Randomisé, multicentrique, contrôle par placebo
SHINE STRIVE-US	NCT02594124	NICE 2018	Apparition durant l'enfance et l'adolescence (type 1, 2, and 3)	Biogen	Nusinersen	III	Ouvert, extension de ENDEAR
START (CL-101)	NCT02122952	Mendell 2017	Type 1; 2 copies du gène SMN2	AveXis	AVXS-101	I	Ouvert, doses progressives
STRIVE-US	NCT03306277	AveXis CSR	Type 1; 2 copies du gène SMN2*	AveXis	AVXS-101	III	Ouvert, mono-bras

Note de l'industriel : « *STRIVE-US a sélectionné des patients avec 1 ou 2 copies du gène SMN2, mais seuls les patients avec 2 copies ont finalement été inclus ».

Tableau 15. Critères d'éligibilité des essais inclus dans l'évaluation de faisabilité [Source : rapport industriel 2020]

Nom de l'étude	Age	Gène SMN	Durée de gestation	Age d'apparition	Poids corporel
START(CL-101)	≤ 6 mois	Mutations prouvées du gène SMN1 avec 2 copies du gène SMN2	NR	0-6 mois	> 5ème percentile pour l'âge
ENDEAR	≤ 210 jours	2 copies de SMN2	37-42 semaines	Signes de SMA à 0-6 mois et diagnostic à 0-7 mois	≥ 3 ^e percentile pour l'âge
SHINE	≤ 210 jours	2 copies de SMN2	37-42 semaines	NR	≥ 3 ^e percentile pour l'âge
STRIVE-US	≤ 6 mois	Mutations prouvées du gène SMN1 avec 1 ou 2 copies du gène SMN2	<35 semaines	0-6 mois	≥ 3 ^e percentile pour l'âge

Les Tableau 16 à Tableau 19 ci-dessous présentent les caractéristiques des traitements et des patients des essais inclus.

Tableau 16. Caractéristiques des traitements des essais inclus dans l'évaluation de faisabilité [Source : rapport industriel 2020]

Nom de l'étude	Traitement	Dose	Fréquence
ENDEAR	Nusinersen	12 mg (ajusté*)	J1, J15, J29, J64, J183**, J302**
ENDEAR	Contrôle	Procédure contrôle	J1, J15, J29, J64, J183**, J302**
SHINE	Nusinersen	12 mg (ajusté*)	J1, J15, J29, J64, J183**, J302**
START	AVXS-101 – faible dose	6.7x10 ¹³ vg par kg de poids corporel	J1
START	AVXS-101 – dose thérapeutique	2.0x10 ¹⁴ vg par kg de poids corporel***	J1
STR1VE-US	AVXS-101	1.1x10 ¹⁴ vg par kg de poids corporel	J1

Notes de l'industriel : « * = dose ajustée selon l'âge, une échelle de dose équivalente a été fournie, basée sur le volume CSF prévisionnel ; ** = doses d'entretien ; *** = L'analyse directe du lot de produit expérimental utilisé dans START par une méthode analytique améliorée et plus qualifiée (droplet digital PCR) a déterminé la dose réelle reçue par la Cohorte 2 (dose thérapeutique) à 1.1 x 10¹⁴ vg/kg (la même méthode a été utilisée pour établir la dose équivalente pour les IMP dans tous les essais de phase 3). »

Tableau 17. Caractéristiques des patients des essais inclus dans l'évaluation de faisabilité, démographie [Source : rapport industriel 2020]

Nom de l'étude	Traitement	N pts	Age moyen au début de l'étude (première dose), en jours (étendue)	Age moyen à l'apparition des symptômes, en jours (étendue)	Age moyen au diagnostic génétique, en jours (étendue)	N (%) féminin
ENDEAR	Nusinersen	80	163 (52-242)	55,3 (14-126)	88,2 (0-203)	43 (54%)
SHINE	Nusinersen*	81*	164,3 (60,8-456,3)	48,7 (0-121,7)	NR	44 (54%)
START	AVXS-101 - thérapeutic dose	12	103,4 (27,4-240,3)	42,6 (0-91,3)	60 (0-136)	7 (58%)
STR1VE-US	AVXS-101	22	112,5 (15,2-179,5)	57,8 (0-121,7)	63,9 (15,2-121,7)	12 (55%)
STR1VE-US et START pooled	AVXS-101	34	108,6 (15,2-240,3)	52,5 (0-120)	62,5 (0-136)	19 (56%)

Note de l'industriel : « Un nourrisson randomisé pour recevoir nusinersen dans ENDEAR n'a pas reçu le traitement, mais l'a reçu dans SHINE ».

Tableau 18. Caractéristiques des patients des essais inclus dans l'évaluation de faisabilité, mesures de référence [Source : rapport industriel 2020]

Nom de l'étude	Traitement	N pts	Poids moyen, kg (étendue)	Score CHOP-INTEND moyen (étendue)	Score HINE-2 moyen (étendue)	N (%) support nutritionnel	N (%) support ventilatoire
ENDEAR	Nusinersen	80	NR	26,6 (8,1)*	1,3 (1,1)*	7 (9%)	21 (26%)
SHINE	Nusinersen	81	NR	26,7 (8,1)*	1,3 (1,1)*	NR	NR
START	AVXS-101 – dose thérapeutique	12	5,7 (3,6-8,4)	28 (12-50)	NR	5 (42%)	2 (17%)

STR1VE-US	AVXS-101	22	5,8 (3,9-7,5)	32 (18-52)	NR	0	0
STR1VE-US et START poolées	AVXS-101	34	5,8 (3,6-8,4)	30,8 (12-52)	NR	5 (15%)	2 (6%)

Note de l'industriel : « * déviation standard ».

Tableau 19. Caractéristiques des patients des essais après pondération – pseudo-population [Source : rapport industriel 2020]

Nom de l'étude	Proportion de femmes	Poids à baseline (kg)	Proportion en support ventilatoire	Proportion en support nutritionnel	Age à l'initiation du traitement (mois)	Age à l'apparition des symptômes	Score CHOP-INTEND à baseline
STR1VE US pondéré	61,1%	5,72	0,0%	0,00%	3,58	1,76	26,62
START pondéré	57,0%	3,19	34,3%	9,17%	3,89	1,66	26,93
STR1VE US et START pondéré	60,1%	5,08	8,6%	2,31%	3,66	1,74	26,70

Le Tableau 20 résume la disponibilité des résultats d'efficacité des essais inclus dans la MAIC.

Tableau 20. Disponibilité des résultats d'efficacité dans les essais inclus dans l'évaluation de faisabilité [Source : rapport industriel 2020]

Résultat	START		STR1VE-US		SHINE	
	Disponibilité	Groupé ou individuel	Disponibilité	Groupé ou individuel	Disponibilité	Groupé ou individuel
Survie sans événement	Oui, données individuelles fournies par AveXis	Individuel	Oui, données individuelles fournies par AveXis	Individuel	Oui, Fig. 6A dans les documents de la commission NICE STA Nusinersen pour le traitement de l'atrophie musculaire spinale [ID1069].	Les deux
Survie globale	Oui, données individuelles fournies par AveXis	Individuel	Oui, données individuelles fournies par AveXis	Individuel	Oui, Fig. 6B dans les documents de la commission NICE STA Nusinersen pour le traitement de l'atrophie musculaire spinale [ID1069].	Les deux
Atteinte des étapes du développement moteur : assis sans assistance	Oui, données individuelles fournies par AveXis	Individuel	Oui, données individuelles fournies par AveXis	Individuel	Oui, page 23 dans les documents de la commission NICE STA Nusinersen pour le traitement de l'atrophie musculaire spinale [ID1069].	Groupé
Atteinte des étapes du développement moteur : marche sans assistance	Oui, données individuelles fournies par AveXis	Individuel	Oui, données individuelles fournies par AveXis	Individuel	Oui, page 23 dans les documents de la commission NICE STA Nusinersen pour le traitement de l'atrophie musculaire spinale [ID1069].	Groupé

Les Tableau 21 et Tableau 22 présentent respectivement les poids individuels des patients dans les essais START et STR1VE-US, et le résumé de l'appariement des deux co-variables (score CHOP-INTEND à l'inclusion, proportion avec assistance nutritionnelle).

Tableau 21. Poids individuels des patients dans START et STR1VE-US [Source : rapport industriel 2020]

Essai	SUBJID	Poids, selon les scores CHOP-INTEND et l'assistance nutritionnelle à l'inclusion poolés – START & STR1VE-US poolés	Poids, selon les scores CHOP à l'inclusion poolés – START seul	Poids, selon les scores CHOP à l'inclusion poolés – STR1VE-US seul
START	E04-186	1,168225	0,9830386	
	E05-829	1,168225	0,9830386	
	E06-965	0,334713	0,8083004	
	E07-254	0,318544	1,0267364	
	E08-208	0,785653	1,1826228	
	E09-860	0,825532	0,9310223	
	E10-243	0,271767	0,7823597	
	E11-174	0,595109	1,1322905	
	E12-343	0,77015	0,9209541	
	E13-842	0,683776	1,1571803	
	E14-078	1,089853	0,9724079	
	E15-098	0,555186	1,1200457	
STR1VE-US	001-001	2,507669		2,145929
	001-002	0,825532		0,720636
	001-003	0,334713		0,296943
	002-001	0,625316		0,548582
	003-001	1,438805		1,243557
	004-002	2,036079		1,748877
	005-001	0,718483		0,628751
	005-002	1,342281		1,161575
	006-001	0,718483		0,628751
	008-001	2,036079		1,748877
	008-003	0,77015		0,673128
	008-004	0,441883		0,390075
	008-005	1,438805		1,243557
	009-001	1,899486		1,633581
	009-002	1,342281		1,161575
	010-001	0,54423		0,478635
	010-002	0,884896		0,771498

	012-001	0,412238		0,364359
	014-001	0,236527		0,211144
	014-002	1,653176		1,42529
	014-003	0,718483		0,628751
	015-001	2,507669		2,145929

Note de l'industriel : « L'algorithme utilisé pour estimer les poids n'ayant pas convergé en utilisant le set complet des facteurs d'ajustement (caractéristiques à l'inclusion), une méthode de sélection pas à pas a été mise en œuvre pour supprimer les variables par étape jusqu'à ce qu'à obtenir une convergence du modèle. Pour START/STR1VE-US poolées, la convergence a été obtenue en utilisant à la fois le score CHOP-INTEND et la présence d'assistance nutritionnelle à l'inclusion. Pour l'analyse de sensibilité utilisant START ou STR1VE-US seul, la convergence n'a été obtenue qu'en ajustant avec le score CHOP-INTEND à l'inclusion. Ces problèmes de convergence sont liés aux faibles effectifs des essais inclus ».

Tableau 22. Résumé de l'appariement des covariables pour la moyenne commune nusinersen, non pondérée et pondérée START AVXS-101 IPD [Source : rapport industriel 2020]

Trial	Scenario	Score CHOP-INTEND score à l'inclusion	Assistance nutritionnelle inclusion	ESS
START et STR1VE-US poolées	Moyenne de nusinersen poolé	26,7	0,09	24,6
	Données individuelles d'AVXS-101 pondérées	26,7	0,09	
	Données individuelles d'AVXS-101 non-pondérées	30,6	0,15	
START	Moyenne de nusinersen poolé	26,7	DNC	11,8
	Données individuelles d'AVXS-101 pondérées	26,7		
	Données individuelles d'AVXS-101 non-pondérées	28,2		
STR1VE-US	Moyenne de nusinersen poolé	26,7	DNC	16,4
	Données individuelles d'AVXS-101 pondérées	26,7		
	Données individuelles d'AVXS-101 non-pondérées	32,0		

ESS : effective sample size ; DNC : did not converge with this covariate

Notes de l'industriel :

- « A noter, la convergence n'a été obtenue avec aucune covariable. ».
- « Dans l'analyse principale qui compile les patients de START et STR1VE-US, la taille d'échantillon effective après pondération était de 23,6, par comparaison à un total de 34 patients. Pour START seul, la taille d'échantillon effective était de 11,8, versus 12 patients au total. Pour STR1VE-US, la repondération a produit un échantillon de taille effective de 16,4 patients, versus 22 patients au total. A noter que la pondération des patients des essais poolés (START et STR1VE-US) est basé sur deux variables. Une réduction importante de l'ESS peut indiquer que le chevauchement est faible entre les études comparées dans la MAIC. Une valeur absolue petite d'ESS montre que la comparaison est dépendante du nombre limité d'individus dans les essais de ZOLGENSMA. »

Le Tableau 23 présente la comparaison des différences standardisées avant et après pondération.

Tableau 23. Comparaison des différences standardisées avant et après pondération entre les études ENDEAR et les études poolées de START et STR1VE-US [Source : Echange technique industriel 2020]

Population	STR1VE-US et START poolés		ENDEAR
Comparison	ENDEAR+SHINE nusinersen vs AVXS	ENDEAR sham vs AVXS	Randomisation

Avant pondération			
CHOP-INTEND score at baseline	-0,42	-0,24	0,23
Proportion with nutritional support	-0,18	-0,08	0,10
Proportion with ventilator support (non inclus dans la MAIC)	0,69	0,43	-0,28
Après pondération			
CHOP-INTEND score at baseline	0,00	0,21	
Proportion with nutritional support	0,01	0,11	

Note industriel : « Il est communément admis que dans les analyses avec appariement ou pondération par score de propension, une différence standardisée <0,2 signifie que l'effet est petit. Cela signifie que si deux groupes ne diffèrent pas de 0,2 écart-type ou plus, la différence est négligeable, même si elle est statistiquement significative.

A titre d'élément de comparaison, les différences standardisées entre les 2 bras randomisés de l'étude ENDEAR ont, également, été calculées. Etant donné qu'il s'agit d'un essai randomisé, on s'attend à une bonne répartition de la distribution des variables d'inclusion entre ces deux bras de traitement grâce au hasard. Les différences dans l'essai sont autour de 0,25.

Entre Zolgensma et nusinersen, on observe après pondération une excellente répartition pour les 2 variables qui ont été considérés dans le score de propension de la MAIC. Par la suite, les différences standardisées ont été calculées entre la sous-population de Zolgensma provenant de la MAIC et les données du bras BSC de l'essai ENDEAR. La taille de l'effet est faible et est très similaire à celle observée suite à la randomisation dans l'essai ».

4.1.3.2. Atteinte des étapes du développement moteur dans la MAIC

Etat C - Assis sans assistance

Le Tableau 24 présente les risques relatifs (RR) entre onasemnogene abeparvovec et nusinersen pour la position assise sans assistance (définie avec un seuil à 30 secondes).

Tableau 24. Risque relatif d'onasemnogene abeparvovec vs. nusinersen pour la position assise sans assistance – période à l'étude – (≥30 deuxième définition for STR1VE-US and START) [Source : rapport industriel 2020]

Comparaison	Période	Onasemnogene n/N (%),	Nusinersen n/N (%),	Risque relatif (95% CrI) (99% CrI)	Différence de risques (95% CrI) (99% CrI)	Nombre de pa- tients à inclure (95% CrI) (99% CrI)
START STR1VE-US SHINE + vs	6 mois	0,8/24,6 (3,3%)	3/65 (4,6%)	0,72 (0,07-7,95) (0,03-16,89)	-0,01 (-0,10-0,07) (-0,13-0,10)	-77,54 (-9,98-13,44) (-7,83-9,82)
START STR1VE-US SHINE + vs	12 mois	6,4/24,6 (26,2%)	7/48 (14,6%)	1,79 (0,69-4,66) (0,51-6,28)	0,12 (-0,08-0,32) (-0,15-0,38)	8,64 (-11,82-3,16) (-6,78-2,64)
START STR1VE-US SHINE + vs	18 mois	13,3/24,6 (54,1%)	9/31 (29%)	1,86 (0,96-3,60) (0,78-4,43)	0,25 (-0,00-0,50) (-0,08-0,58)	3,99 (-320,69-1,98) (-12,08-1,71)
START STR1VE-US SHINE + vs	24 mois*	15,1/24,6 (61,3%)	4/17 (23,5%)	2,60 (1,05-6,49) (0,78-8,64)	0,38 (0,10-0,66) (0,01-0,74)	2,65 (1,52-10,13) (1,34-89,98)

Notes de l'industriels :

- « Les estimations des effets relatifs au traitement présentés en gras sont statistiquement significatives. Les odds ratios ne sont pas présentés à cause d'estimations instables. * Les résultats à 18-mois pour STR1VE-US ont été prolongés pour la période de 24 mois. »
- « Il est à noter que les résultats sur l'âge à l'atteinte de l'assise sans assistance n'ont pas pu être fournis car les données dans ENDEAR/SHINE étaient seulement présentées comme des étapes de suivi »

Etat B - Marchant sans assistance

Le Tableau 25 présente les risques relatifs (RR) entre onasemnogene abeparvovec et nusinersen pour la position assise sans assistance (définie avec un seuil à 30 secondes).

Tableau 25. Risque relatif d'onasemnogene abeparvovec vs. nusinersen pour la marche sans assistance – période à l'étude [Source : rapport industriel 2020]

Comparaison	Période	Ona- semno- gene n/N (%),	Nusiner- sen n/N (%),	Risque re- latif (95% CrI) (99% CrI)	Différence de risques (95% CrI) (99% CrI)	de Nombre de patients à trai- ter (95% CrI) (99% CrI)
START + STR1VE-US vs SHINE	6 mois	0/24.6 (0%)	0/65 (0%)			
START + STR1VE-US vs SHINE	12 mois	0/24.6 (0%)	0/48 (0%)			
START + STR1VE-US vs SHINE	18 mois	0.2/24.6 (0.7%)	0/31* (0%)	1.40 (0.04-54.50) (0.01- 172.35)	1.39 (0.04-50.16) (0.01-154.90)	0.01 (-0.07-0.08) (-0.09-0.11)
START + STR1VE-US vs SHINE	24 mois **	0.6/24.6 (2.5%)	0/17* (0%)	2.08 (0.06-76.33) (0.02- 236.73)	2.03 (0.06-67.02) (0.02-201.04)	0.02 (-0.08-0.13) (-0.12-0.17)

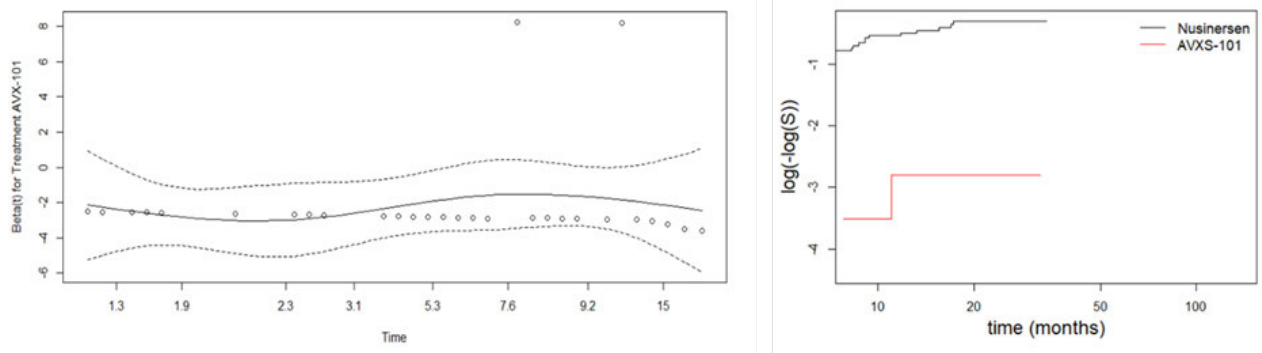
Notes de l'industriels :

- « Les estimations des effets relatifs au traitement présentés en gras sont statistiquement significatives. Les odds ratios ne sont pas présentés à cause d'estimations instables. * Les résultats à 18-mois pour STR1VE-US ont été prolongés pour la période de 24 mois»
- « Il est à noter que les calculs n'ont pas été réalisés aux instants où aucune des études ne rapportaient d'événement. Une correction de continuité a été appliquée pour les analyses à 18 mois car aucun événement n'était rapporté dans SHINE. Puisque qu'il y a une perte de suivi dans SHINE, le nombre de patients observés diminue au cours du temps. A 18 mois, seulement 31 des 81 patients de départ avaient des données de suivi.
- Et comme précisé précédemment en l'absence de données de temps jusqu'à événement (courbe de Kaplan Meier) pour les milestones de SHINE/ENDEAR, il n'a pas été possible de calculer des hazard ratio».

4.1.3.3. Survie sans événement (en anglais *Event-free survival* – EFS) dans la MAIC – Etats E

La Figure 4 présente les résidus de Schoenfeld et les log-Hazard cumulés pour nusinersen et onasemnogene abeparvovec.

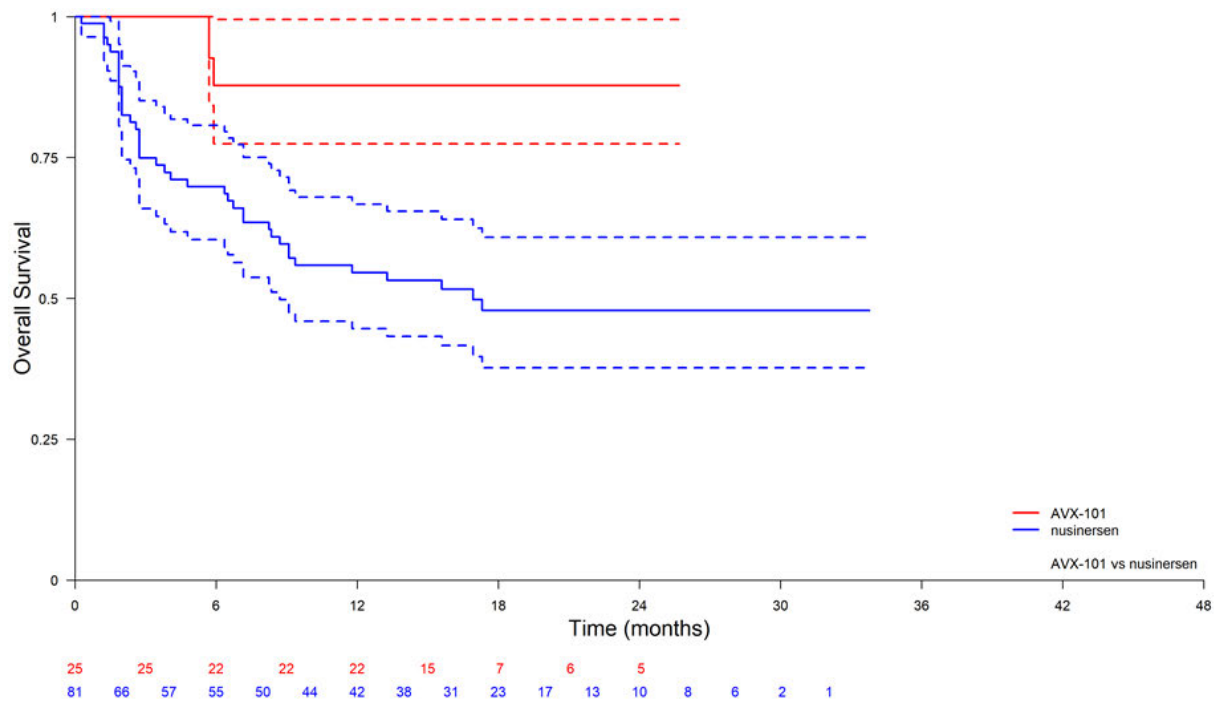
Figure 4. Résidus de Schoenfeld et cumulative log-hazard -EFS [source : rapport de l'industriel – septembre 2020]



Note de l'industriel : « Le test de proportionnalité des risques de Grambsch-Therneau a rapporté une p-value de 0,528, n'indiquant pas de non-proportionnalité ».

La Figure 5 présente les courbes de Kaplan-Meier (KM) repondérées pour onasemnogene abeparvec, et les courbes de KM de SHINE publiées reconstruites.

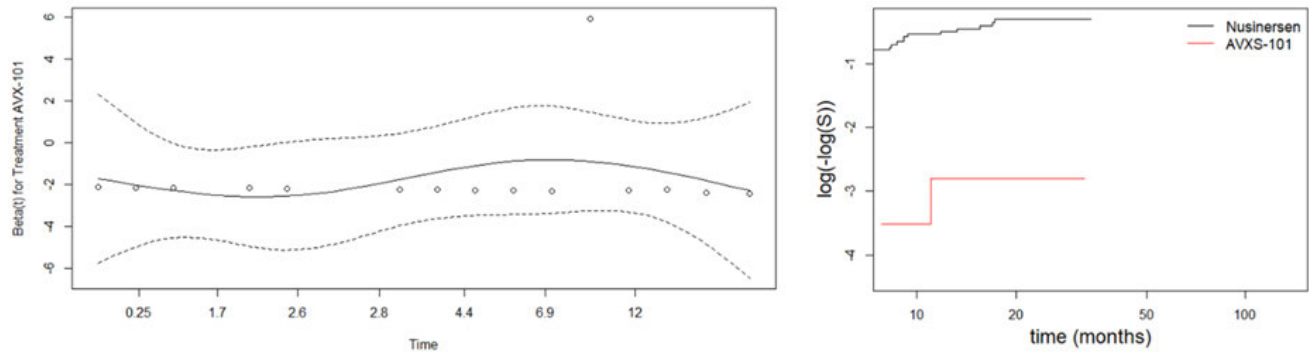
Figure 5. MAIC pour la survie sans événement pour onasemnogene abeparvec (START and STRIVE-US) vs. nusinersen



4.1.3.4. Survie globale (en anglais *overall survival* – OS) dans la MAIC – Etat Décès

La Figure 6 présente les résidus de Schoenfeld et les log-Hazard cumulés pour nusinersen et onasemnogene abeparvec.

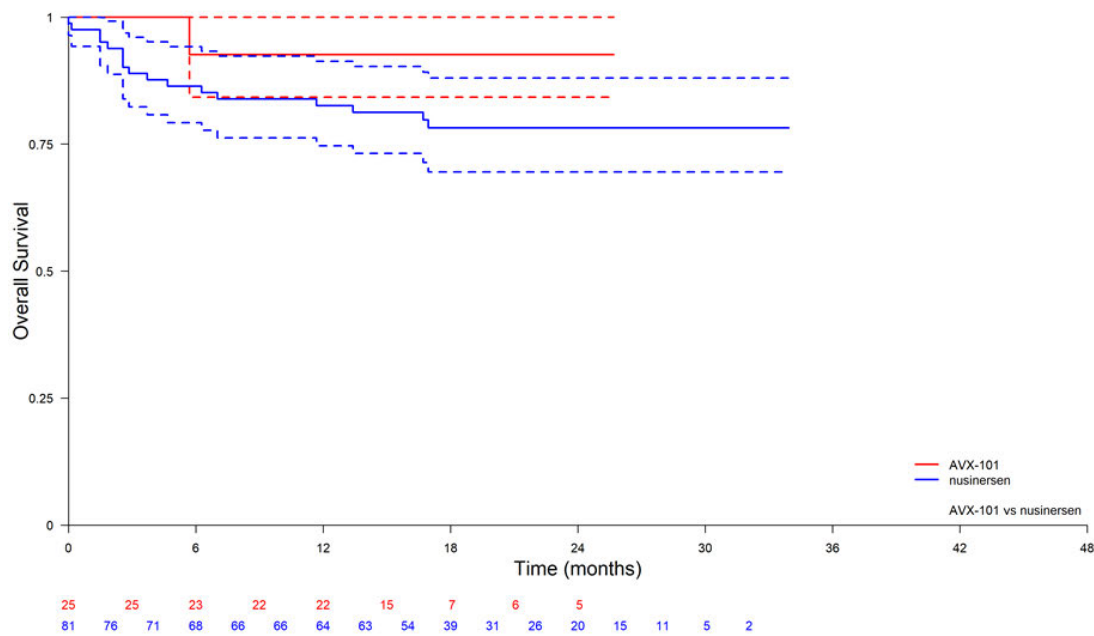
Figure 6. Résidus de Schoenfeld et cumulative log-hazard - OS [source : rapport de l'industriel – septembre 2020]



Note de l'industriel : « Le test de proportionnalité des risques de Grambsch-Therneau a rapporté une p-value de 0,627, n'indiquant pas de non-proportionnalité ».

La Figure 5 Figure 7 présente les courbes de Kaplan-Meier (KM) repondérées pour onasemnogene abeparvovec, et les courbes de KM de SHINE publiées reconstruites.

Figure 7. MAIC pour la survie globale (OS) pour onasemnogene abeparvovec (START and STR1VE-US) vs. nusinersen [source : rapport de l'industriel – septembre 2020]



4.1.4. Estimation des probabilités de transition vers un état d'amélioration des fonctions motrices (Etats C, B et A)

Le Tableau 26 présente le nombre de patients dans chaque états à chaque cycle dans les essais cliniques et ceux dérivés dans la MAIC, utilisés pour dériver les probabilités de transition vers les états C, B et A associées à onasemnogene abeparvec.

Tableau 26. Nombre de patients dans chaque état de santé utilisés pour dériver les probabilités de transition associées à onasemnogene abeparvec

Cycle	Age fin du cycle (mois)	Etats de santé															
		B - Marchant				C- Assis (30 secondes)				D - Non assis				Décès			
		START	STR1VE	POOL	MAIC	START	STR1VE	POOL	MAIC	START	STR1VE	POOL	MAIC	START	STR1VE	POOL	MAIC
1	6	0	0	0	0,0	0	0	0	0,0	12	22	34	24,6	0	0	0	0,0
2	12	0	0	0	0,0	0	0	0	0,0	12	20	32	21,6	0	2	2	3,0
3	18	0	0	0	0,0	2	6	8	3,8	10	14	24	17,7	0	2	2	3,0
4	24	0	1	1	0,2	5	12	17	10,5	7	7	14	10,9	0	2	2	3,0
5	30	2	1	3	0,6	6	13	19	14,0	4	6	10	6,9	0	2	2	3,0
6	36	2	1	3	0,6	7	13	20	14,5	3	6	9	6,5	0	2	2	3,0
7	48	2	1	3	0,6	7	13	20	14,5	3	6	9	6,5	0	2	2	3,0
8	60	2	1	3	0,6	7	13	20	14,5	3	6	9	6,5	0	2	2	3,0

4.1.5. Extrapolation des courbes de survie

4.1.5.1. Résumé des distributions et des sources utilisées

Tableau 27. Résumé des distributions paramétriques de survie pour les périodes d'essais cliniques et au-delà utilisées en analyse de référence [source : rapport de l'industriel – septembre 2020]

Courbe de survie	Distribution utilisée dans le modèle pour la durée de l'essai clinique	Distribution utilisée au-delà de l'essai clinique (après l'âge de 30 mois)
Etat E – Tous les bras	Exponentielle	Exponentielle
Etat D – OS du BSC (courbes agrégées et désagrégées)	Kaplan-Meier (Empirique)	Log normale
Etat D – EFS du BSC	Kaplan-Meier (Empirique)	Log normale
Etat D – OS d'onasemnogene abeparvovec	Kaplan-Meier (Empirique)	Log normale †
Etat D – EFS d'onasemnogene abeparvovec	Kaplan-Meier (Empirique)	Log normale †
Etat D – OS de nusinersen	Kaplan-Meier (Empirique)	Log normale †
Etat D – EFS de nusinersen	Kaplan-Meier (Empirique)	Log normale †
Etat C – OS d'onasemnogene abeparvovec	Gamma généralisée	Gamma généralisée
Etat C – OS de nusinersen	Gamma généralisée	Gamma généralisée
Etat B et A – OS d'onasemnogene abeparvovec	Table de mortalité générale	Table de mortalité générale
Etat B et A – OS de nusinersen OS	Table de mortalité générale	Table de mortalité générale

BSC, Best supportive care ; EFS, Event free survival ; OS, Overall Survival.

Note de l'industriel : « † Utilise des distribution agrégées et désagrégées du bras BSC de ENDEAR au-delà de la période d'étude »

Tableau 28. Résumé des sources de données de survie en analyse de référence [source : rapport de l'industriel – septembre 2020]

Transition	onasemnogene abeparvovec	nusinersen	MSS
D vers décès	Modèle à court terme, données observées Age de 0 à 30 mois : pseudo-population de la MAIC Modèle à long terme, données extrapolées Age supérieur à 30 mois : survie projetée à l'aide d'une distribution paramétrique ajustée aux données du bras MSS de la MAIC issue des essais ENDEAR/SHINE	Modèle à court terme, données observées Age de 0 à 36 mois : pseudo-population de la MAIC Modèle à long terme, données extrapolées Age supérieur à 30 mois : survie projetée à l'aide d'une distribution paramétrique ajustée aux données du bras MSS de la MAIC issue des essais ENDEAR/SHINE	Modèle à court terme, données observées Age de 0 à 24 mois : pseudo-population de la MAIC Modèle à long terme, données extrapolées Age supérieur à 30 mois : survie projetée à l'aide d'une distribution paramétrique ajustée aux données du bras MSS de la MAIC issue des essais ENDEAR/SHINE
D vers E	Modèle à court terme, données observées Age de 0 à 30 mois : données poolées de START et STR1VE-US	Modèle à court terme, données observées Age de 0 à 36 mois : essai SHINE Modèle à long terme, données extrapolées	Modèle à court terme, données observées Age de 0 à 24 mois : ENDEAR/SHINE

	Modèle à long terme, données extrapolées Age supérieur à 30 mois : survie projetée à l'aide d'une distribution paramétrique ajustée aux données du bras MSS de la MAIC issue des essais ENDEAR/SHINE	Age supérieur à 30 mois : survie projetée à l'aide d'une distribution paramétrique ajustée aux données du bras MSS de la MAIC issue des essais ENDEAR/SHINE	Modèle à long terme, données extrapolées Age supérieur à 30 mois : survie projetée à l'aide d'une distribution paramétrique ajustée aux données du bras MSS de la MAIC issue des essais ENDEAR/SHINE
E vers décès	Modèle à court et long terme : Les patients de l'état E nécessitant une ventilation permanente sont considérés comme ayant une survie à long terme équivalente à celle des patients SMA de type 1 de l'étude de Gregoretti et al. sous ventilation non invasive. La distribution paramétrique ajustée sur les données observées est utilisée sur tout l'horizon temporel, même pendant la période observée de l'étude.		
C vers décès	Modèle à court et long terme : La survie des patients SMA type 1 assis sans assistance est modélisée à partir de la survie à long terme à 52 ans de l'étude prospective et rétrospective de Zerres et al. portant sur des patients SMA type 2. La distribution paramétrique ajustée aux données observées est utilisée sur tout l'horizon temporel excepté les 5 premiers cycles du modèle (jusqu'à l'âge de 30 mois), où une survie de 100% a été modélisée.	Modèle à court et long terme : La survie des patients SMA type 1 assis sans assistance est modélisée à partir de la survie à long terme à 52 ans de l'étude prospective et rétrospective de Zerres et al. portant sur des patients SMA type 2. La distribution paramétrique ajustée aux données observées est utilisée sur tout l'horizon temporel, même pendant la période observée.	N/A : les patients sous BSC n'atteignent jamais l'état C
B/A vers décès	Dans les 5 premiers cycles du modèle (jusqu'à un âge de 30 mois), une survie de 100% a été modélisée. A partir du cycle 6, la survie des patients SMA type 1 assis sans assistance est modélisée sur la base de la mortalité de la population générale.	La survie des patients SMA type 1 assis sans assistance est modélisée sur la base de la mortalité de la population générale.	N/A : les patients sous BSC n'atteignent jamais les états A et B

Tableau 29. Sources de données de survie pour le MSS – état D, analyse de référence et autre sources non utilisées [source : rapport de l'industriel – septembre 2020]

Caractéristiques	Analyse de référence	Autres sources disponibles non utilisées		
	ENDEAR Sham-control Finkel et al 2017	NeuroNext† AveXis external control database Kolb et al 2017	PNCR‡ AveXis external control database Finkel et al 2014	PNCR <i>De Sanctis et al. 2016</i>
Taille, n	41	16	23	26
Définition de la ventilation permanente	Trachéotomie ou support ventilatoire pour ≥ 16 heures par jours pour > 21 jours continus en absence d'événement aiguë réversible	Intubation seule	Trachéotomie ≥ 16 heures d'assistance respiratoire continue par jour pour ≥14 jours en l'absence de maladie aiguë, et réversible ou d'état per-opératoire	<i>Trachéotomie ou ventilation non invasive (durée sous ventilation non invasive non décrite)</i>
Profil génétique	Délétion homozygote de l'exon 7 du gène SMN1 2 copies du gène SMN2	Délétion homozygote de l'exon 7 du gène SMN1 2 copies du gène SMN2	Délétion homozygote de l'exon 7 du gène SMN1 2 copies du gène SMN2	<i>Délétion homozygote de l'exon 7 du gène SMN1</i>

		Exclusion de mutation c.859G>C du gène SMN2		Nombre de copies du gène SMN2 non rapporté
Région(s)	US and Germany	US	US	US and Italy
Année d'inclusion	2014 à 2015	2012 à 2014	2005 à 2009	2010 à 2014
Durée de suivi	13 mois (394 jours)	24 mois	36 mois §	24 mois
Résultats principaux à la fin de l'étude				
Décès, n (%)	16 (39,0)	8 (50,0)	11 (47,8)	12 (46,2)
Décès ou ventilation permanente, n (%)	28 (68,3)	10 (62,5)	18 (78,3)	24 (92,3)
Vivant ou ventilation permanente, n (%)	12 (29,3)	2 (12,5)	7 (30,4)	12 (46,2)
Vivant et sans ventilation, n (%)	13 (31,7)	6 (37,5)	5 (21,7)	2 (7,7)

BSC/MSS, best supportive care/meilleur soin de support; NIV, non-invasive ventilation; PAV, permanent assisted ventilation

Note industriel : «

† Cohorte NeuroNext telle que rapportée dans la base de données contrôle d'AveXis (n = 16 patients avec 2 copies du gène SMN2).

‡ Cohorte PNCR telle que rapportée dans la base de données contrôle d'AveXis (n = 23 patients avec 2 copies du gène SMN2).

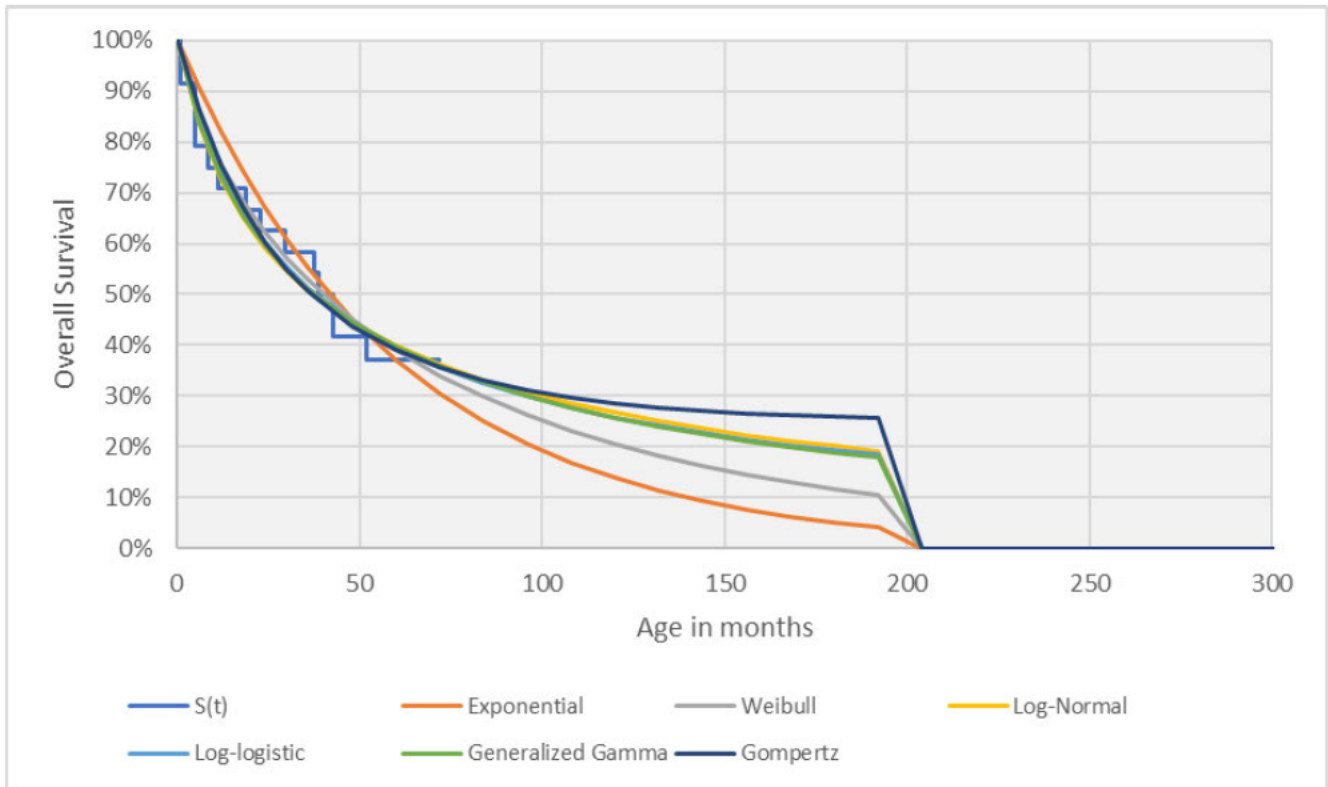
§ Les patients précédemment identifiés et diagnostiqués ont été recrutés. Rétrospectivement, les patients recrutés incluaient trois patients de 90 mois, 116 mois et 171 mois à l'inclusion. Ces trois patients étaient sous ventilation permanente à l'inclusion, avec une durée journalière passée sous ventilation à double niveau de pression de 24 heures, 24 heures et 20 heures, respectivement. Quatre autres patients étaient âgés de 28 à 44 mois respectivement à l'inclusion ; avec une ventilation permanente rapportée à l'inclusion pour un de ces patients ».

4.1.5.2. Etat E (ventilation permanente) – Tous les bras

Tableau 30. Evaluation de l'ajustement des distributions pour la survie globale dans l'état E [source : rapport de l'industriel – septembre 2020]

Distributions paramétrique	AIC	BIC
Exponentielle	155,09	156,27
Weibull	155,40	157,76
Log-Normale	154,97	157,33
Log-Logistique	155,25	157,61
Gamma généralisée	156,96	160,49
Gompertz	155,44	157,80

Figure 8. Distributions paramétriques de la survie globale dans l'état E (tous les bras de traitement) [source : rapport de l'industriel – septembre 2020]



4.1.5.3. Etat D (non assis) – BSC

Tableau 31. Evaluation de l'ajustement des distributions la survie globale dans l'état D : BSC [source : rapport de l'industriel – septembre 2020]

Distributions paramétriques	Bras contrôle ENDEAR	
	AIC	AIC
Exponentielle	148,55	150,27
Weibull	143,51	146,93
Log-Normale	139,74	143,17
Log-Logistique	141,83	145,26
Gamma généralisée	142,40	147,54
Gompertz	147,32	150,74

Abréviations : AIC, Akaike information criterion ; BIC, Bayesian information criterion

Figure 9. Distributions paramétriques de la survie globale dans l'état D : BSC (ENDEAR) [source : rapport de l'industriel – septembre 2020]

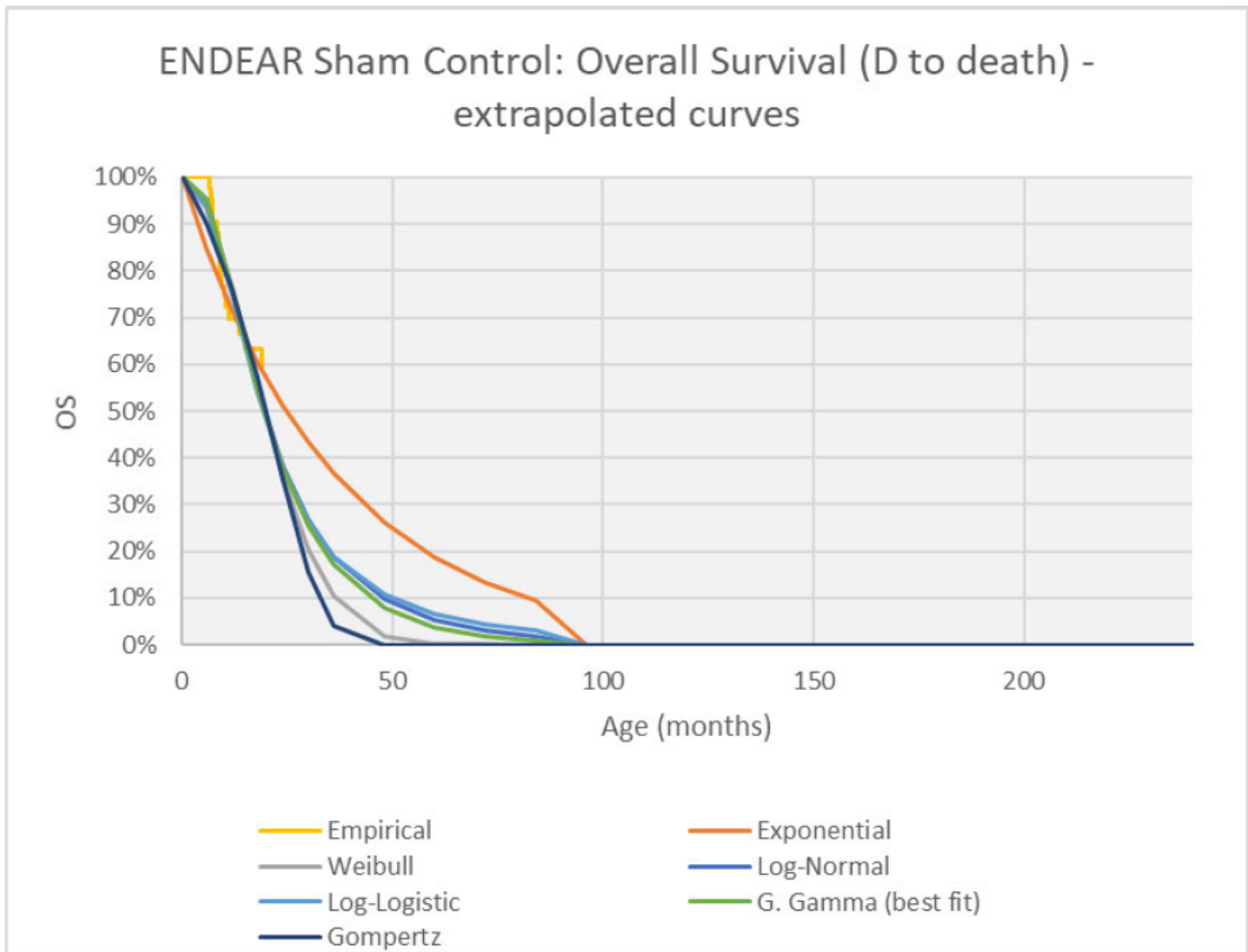


Tableau 32. Evaluation de l'ajustement des distributions pour la survie sans événement de l'état D : BSC [source : rapport de l'industriel – septembre 2020]

Distributions paramétriques	ENDEAR	
	AIC	AIC
Exponentielle	148,55	150,27
Weibull	143,51	146,93
Log-Normale	139,74	143,17
Log-Logistique	141,83	145,26
Gamma généralisée	142,40	147,54
Gompertz	147,32	150,74

Abréviations : AIC, Akaike information criterion ; BIC, Bayesian information criterion

Figure 10. Distributions paramétriques de la survie sans événement pour l'état : BSC [source : rapport de l'industriel – septembre 2020]

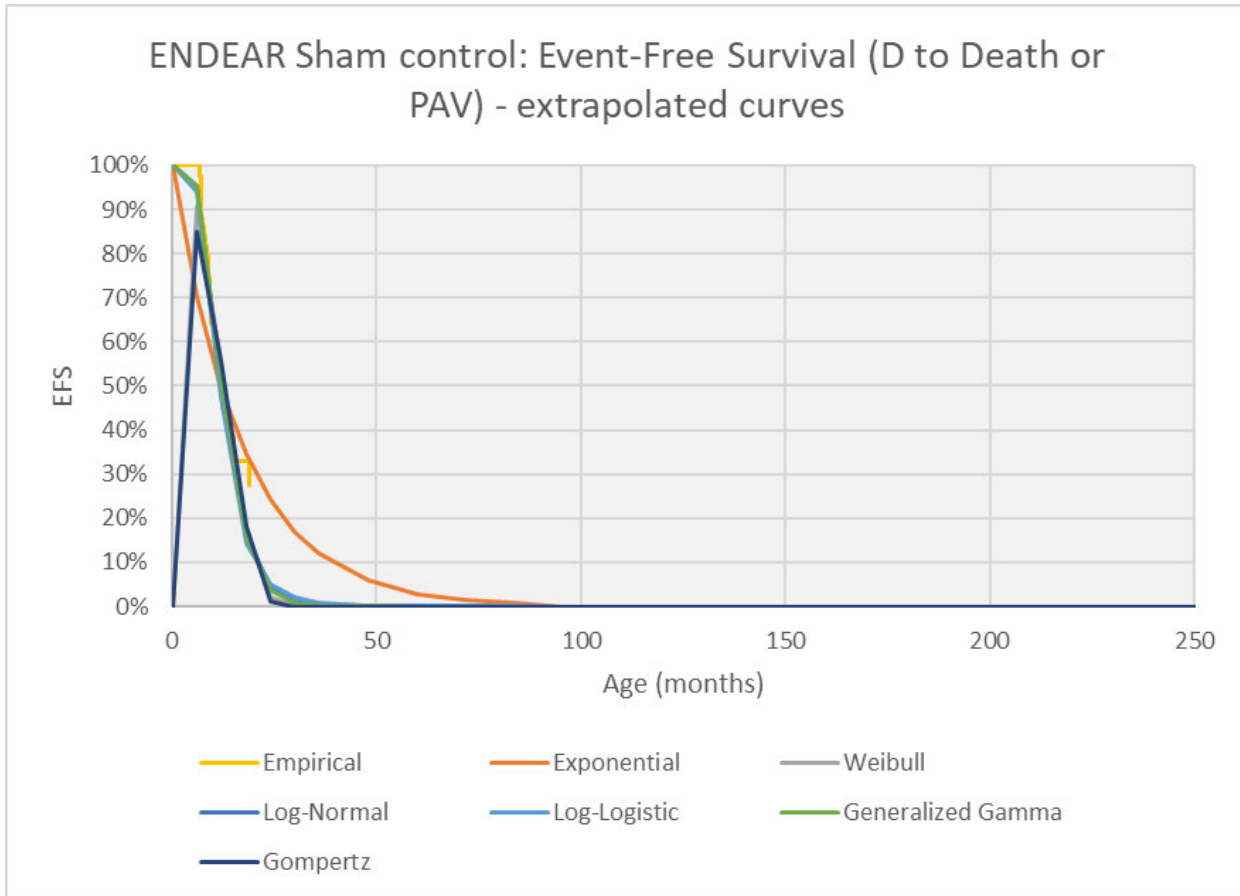
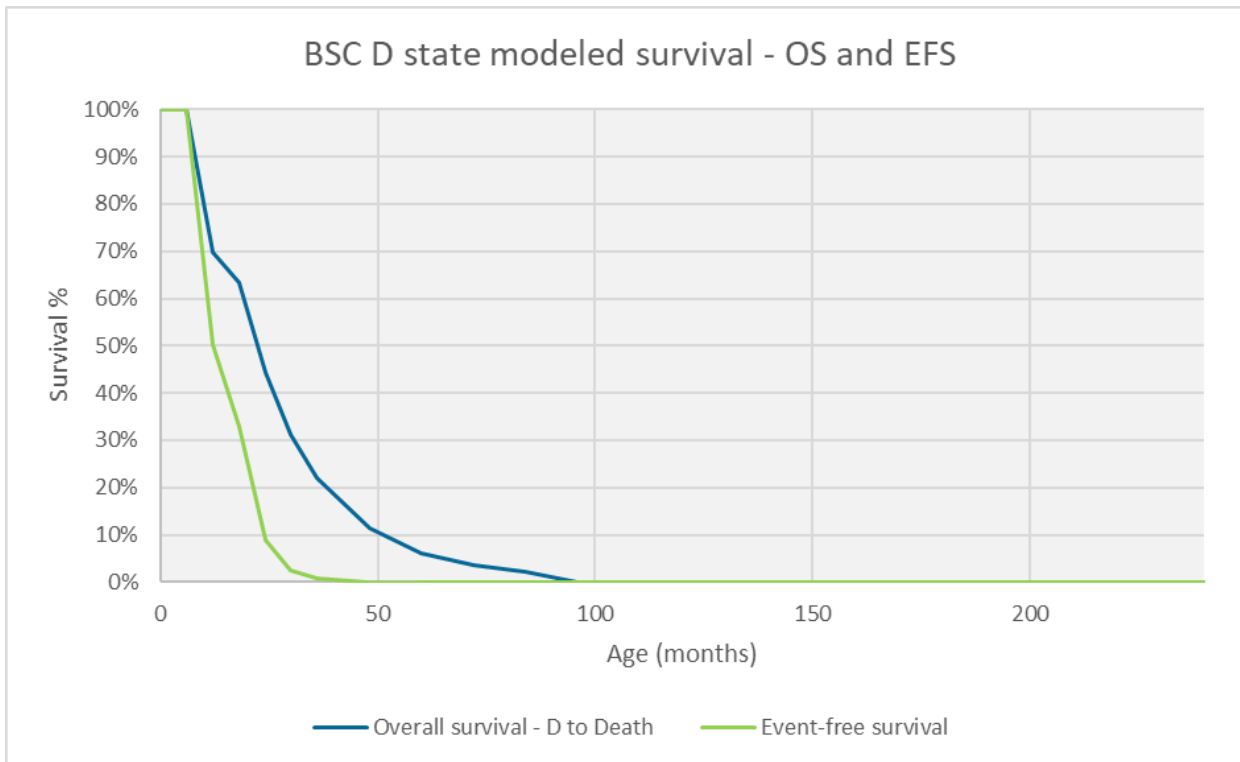


Figure 11. Etat D, courbes ajustées de la survie globale et de la survie sans événement pour le BSC (bras contrôle ENDEAR) [source : rapport de l'industriel – septembre 2020]



4.1.5.4. Etat D (non assis) – Onasemnogene abeparvovec

Figure 12. : Etat D, survie globale pour onasemnogene abeparvovec (KM suivi de la distribution paramétrique basée sur le bras contrôlé ENDEAR en analyse de référence) [source : rapport de l'industriel – septembre 2020]

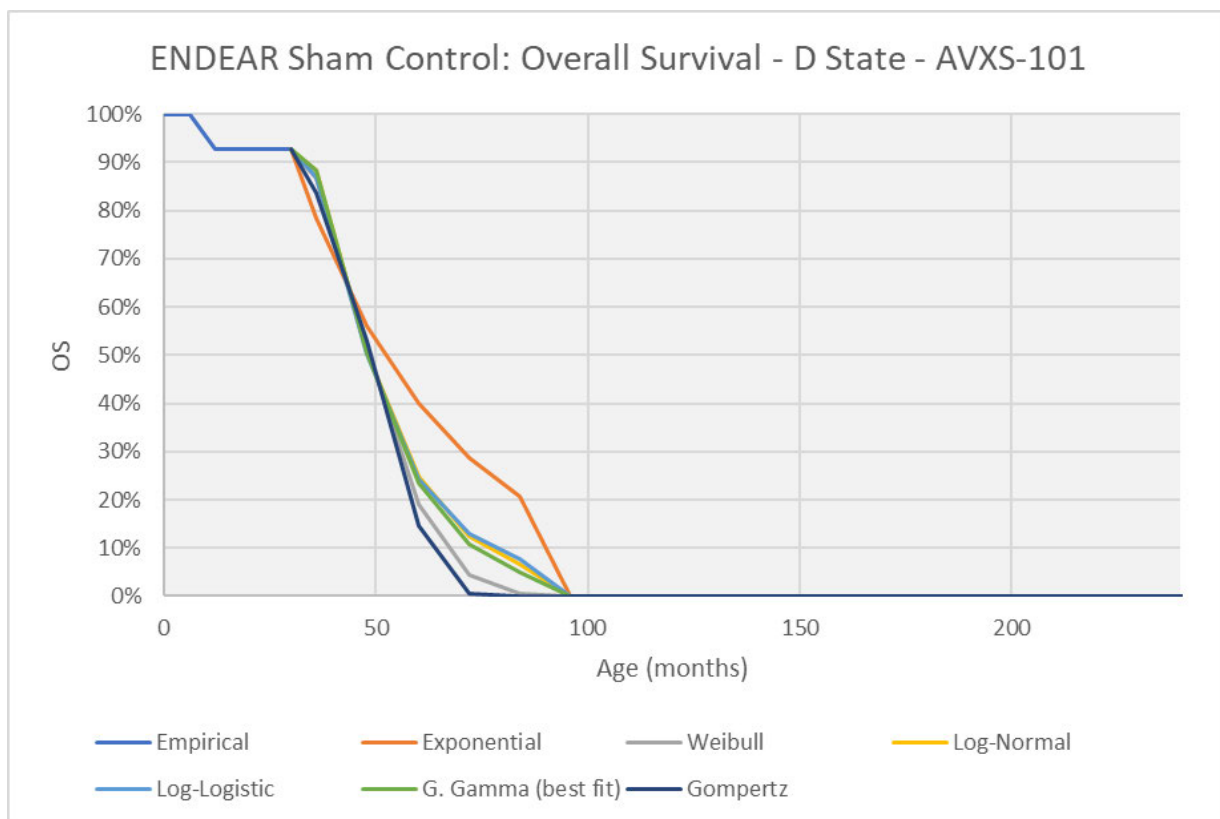


Figure 13. Etat D, survie sans événement pour onasemnogene abeparvovec (KM suivi de la distribution paramétrique basée sur bras contrôlé ENDEAR en analyse de référence) [source : rapport de l'industriel – septembre 2020]

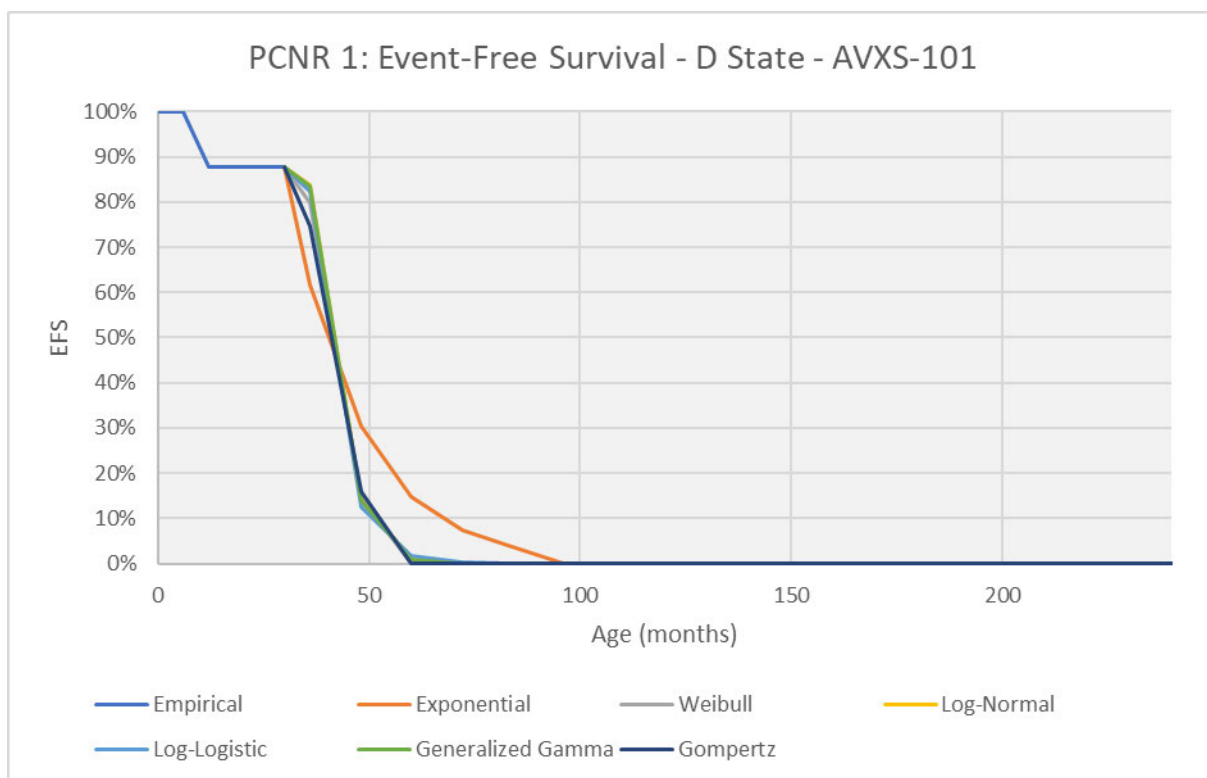
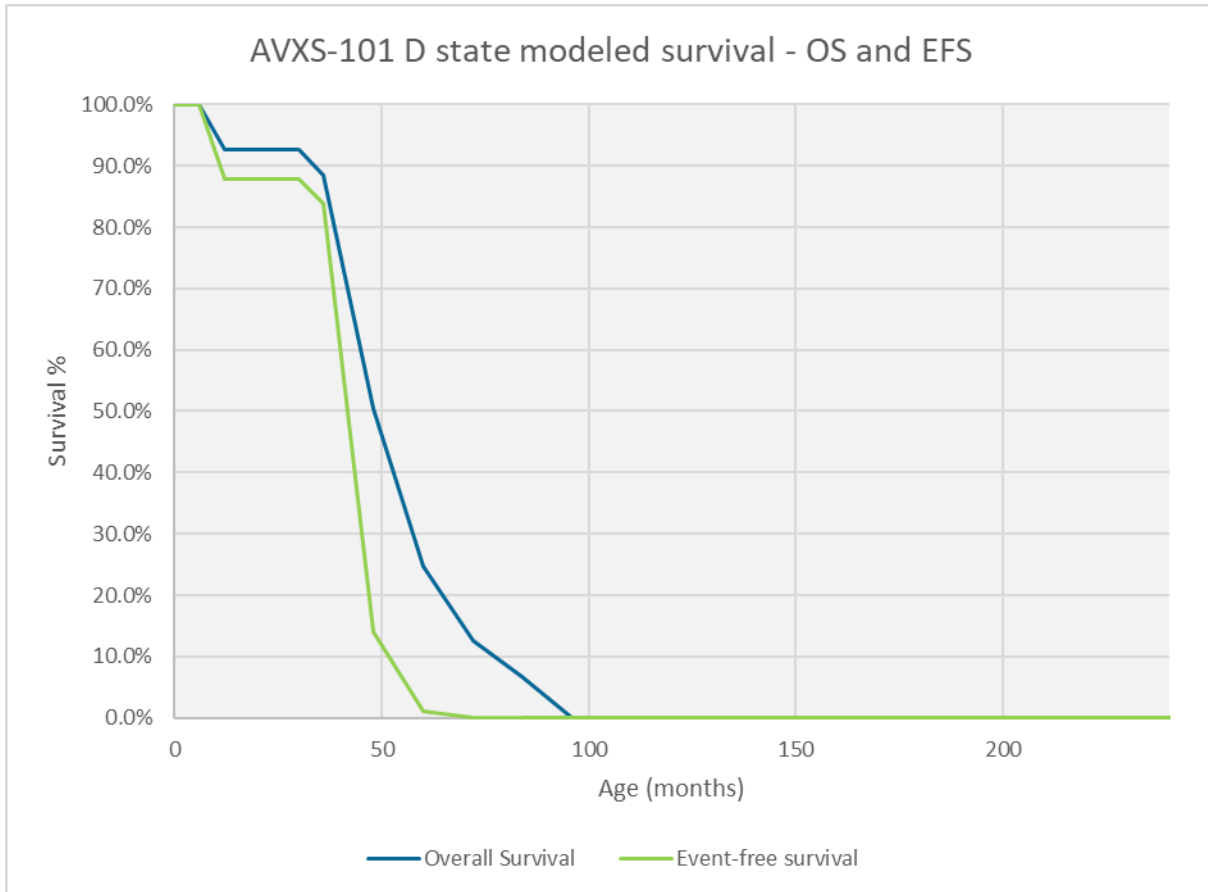


Figure 14. Etat D, survie globale et survie sans événement pour Onasemnogène abéparvévec [source : rapport de l'industriel – septembre 2020]



4.1.5.5. Etat D (non assis) – Nusinersen

Figure 15. Etat D, survie globale pour nusinersen (KM suivi de la distribution paramétrique basée sur ENDEAR en analyse de référence) [source : rapport de l'industriel – septembre 2020]

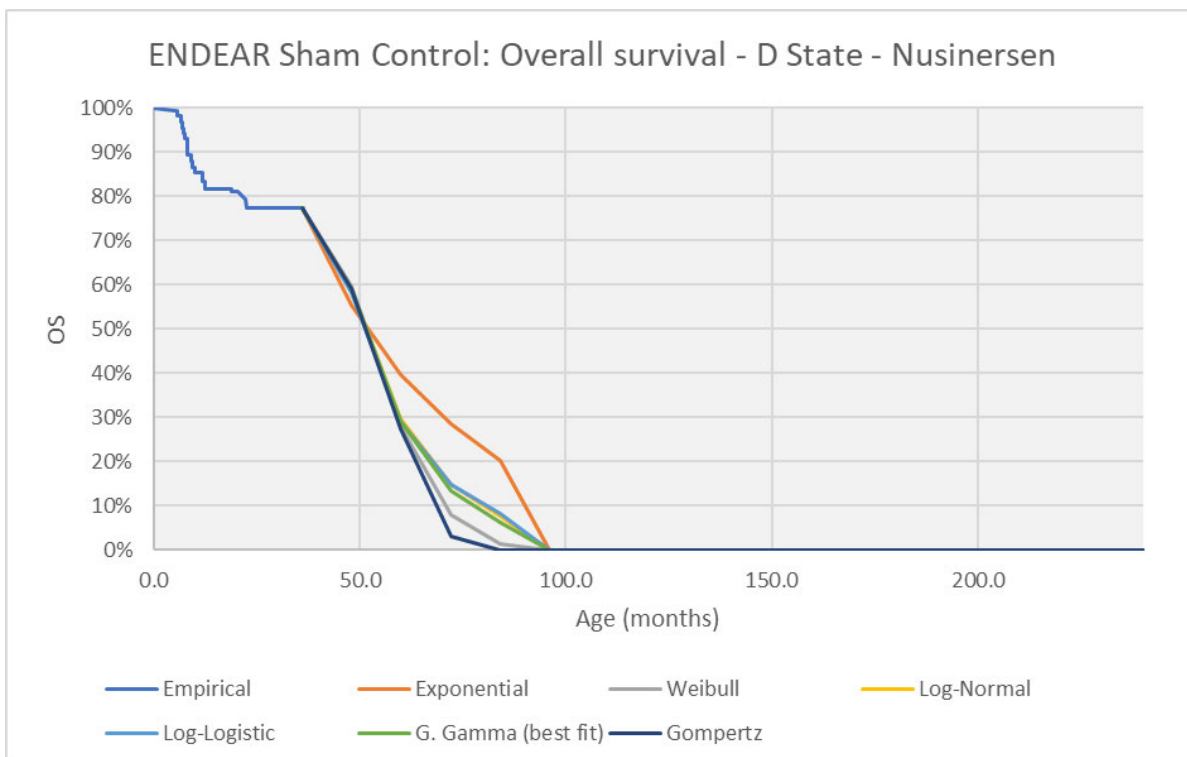


Figure 16. Etat D, survie sans événement pour nusinersen (KM suivi de la distribution paramétrique basée sur ENDEAR en analyse de référence) [source : rapport de l'industriel – septembre 2020]

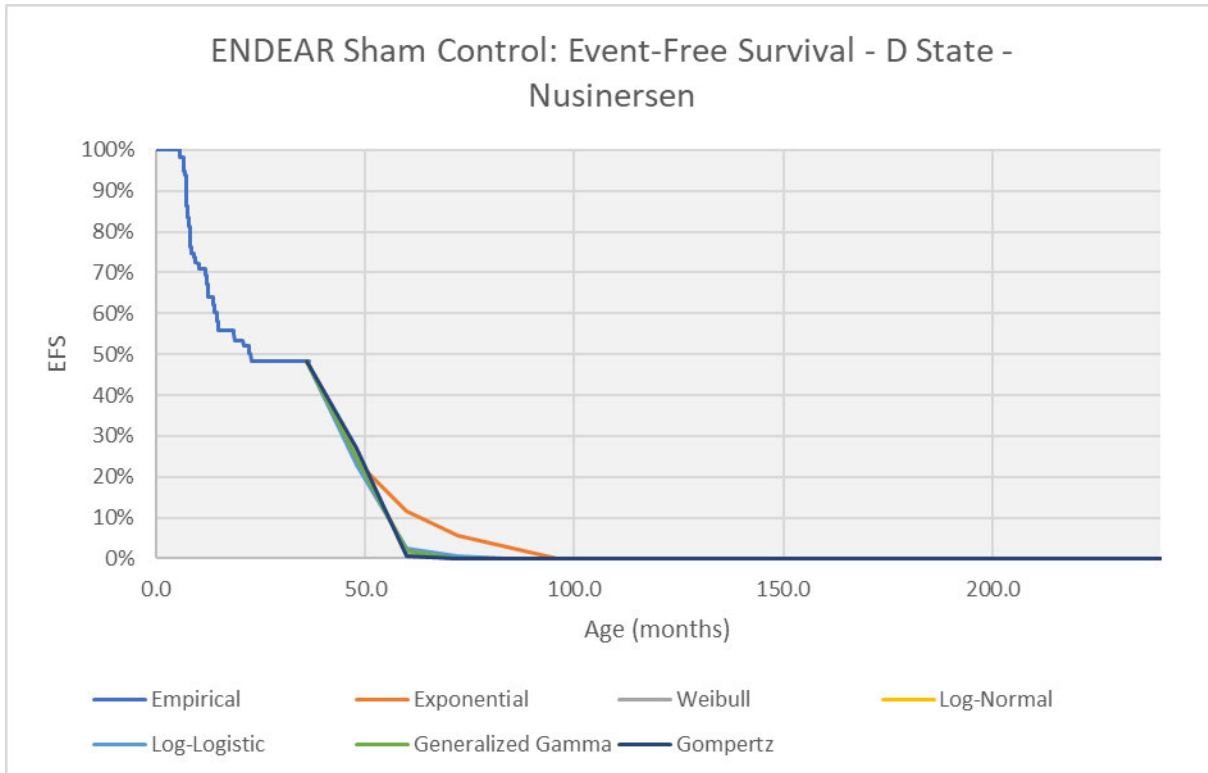
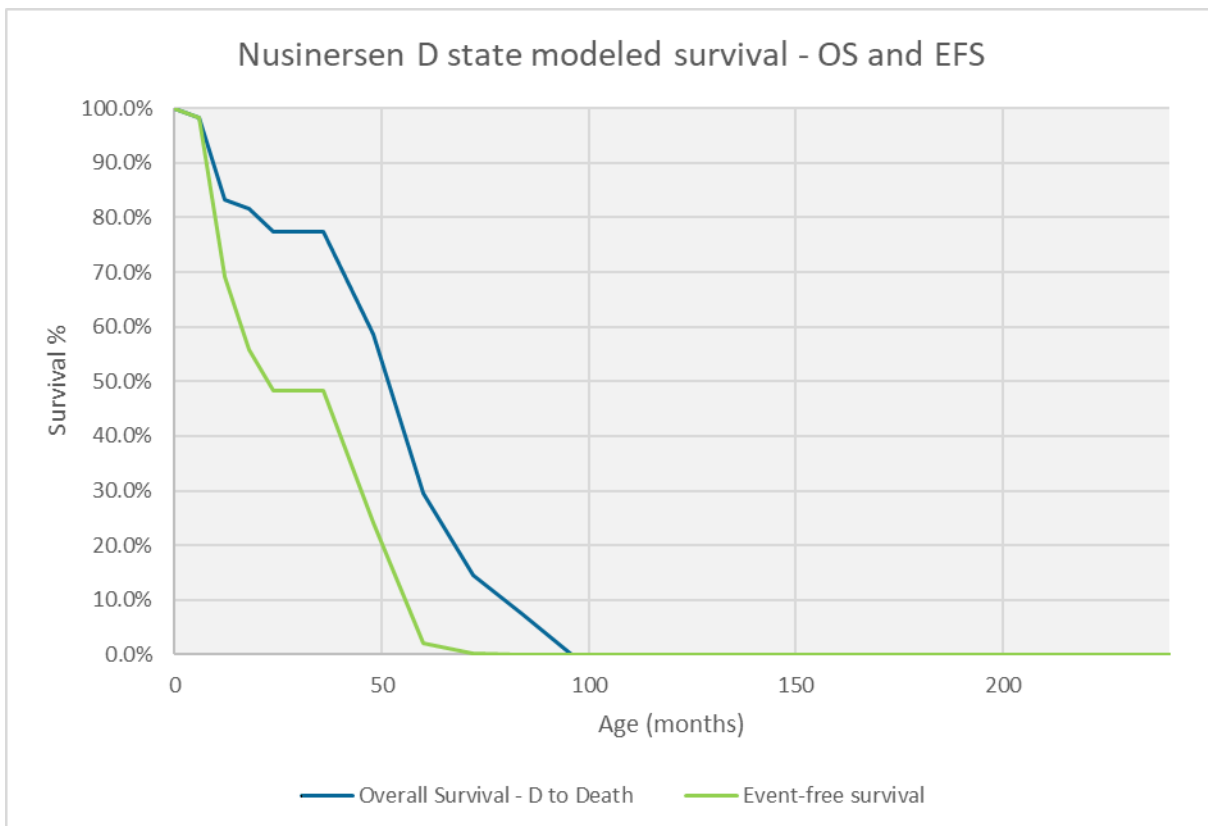


Figure 17. Etat D, survie globale et survie sans événement pour nusinersen [source : rapport de l'industriel – septembre 2020]



4.1.5.6. Etat C (non assis) – Bras de traitement

Tableau 33. Evaluation de l'ajustement des distributions pour la survie globale dans l'état C nusinersen [source : rapport de l'industriel – septembre 2020]

Distribution paramétrique	AIC	BIC
Exponentielle	1 151,27	1 154,66
Weibull	1 093,97	1 100,76
Log-Normale	1 103,72	1 110,50
Log-Logistique	1 131,50	1 138,28
Gamma généralisée	1 087,90	1 098,08
Gompertz	1 263,74	1 270,53

Figure 18. Distributions paramétriques de la survie globale dans l'état C basée sur les données de Zerres et al. [source : rapport de l'industriel – septembre 2020]

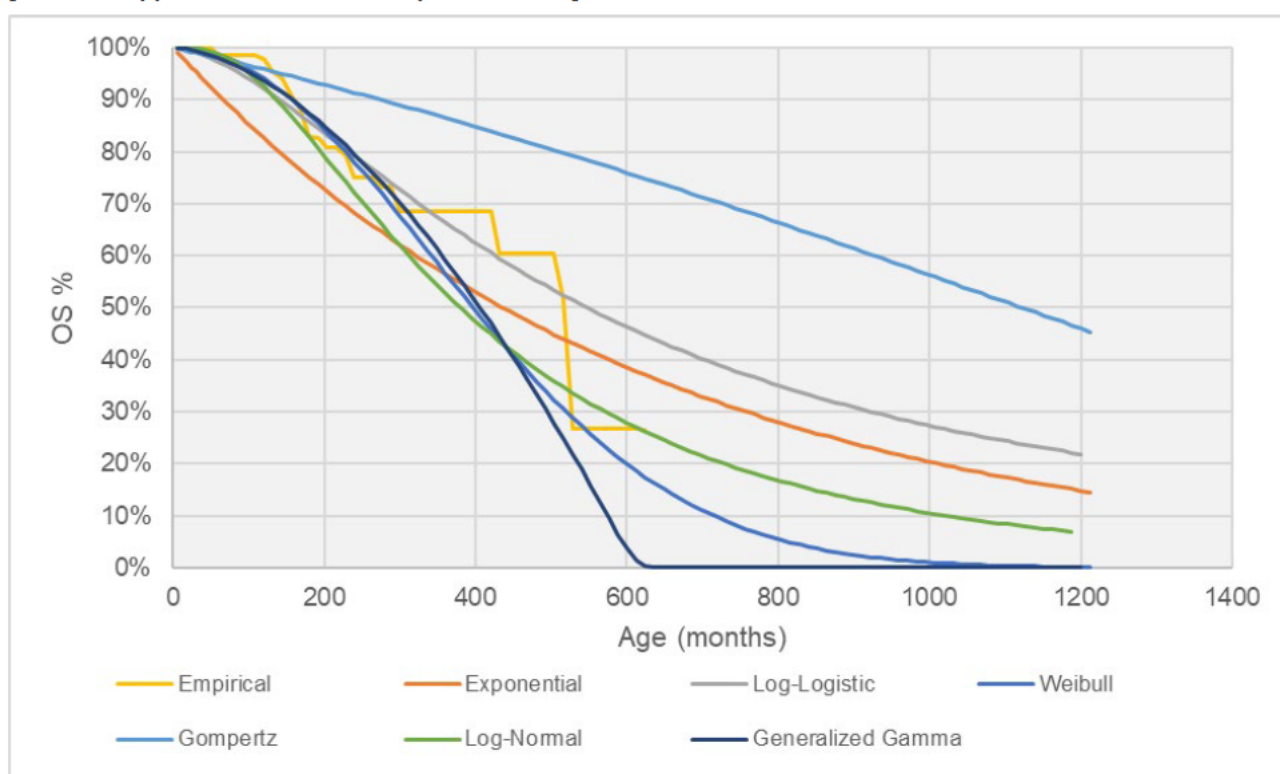


Figure 19. Courbe de survie globale pour onasemnogène abéparvévec dans l'état C [source : rapport de l'industriel – septembre 2020]

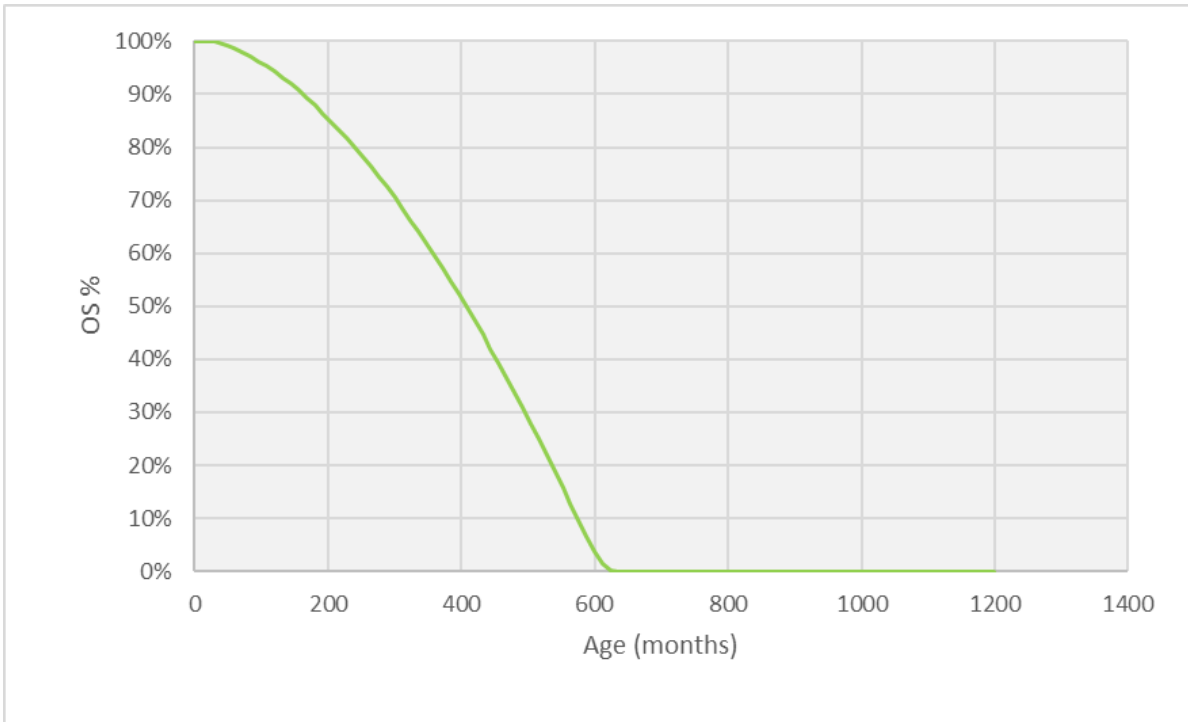
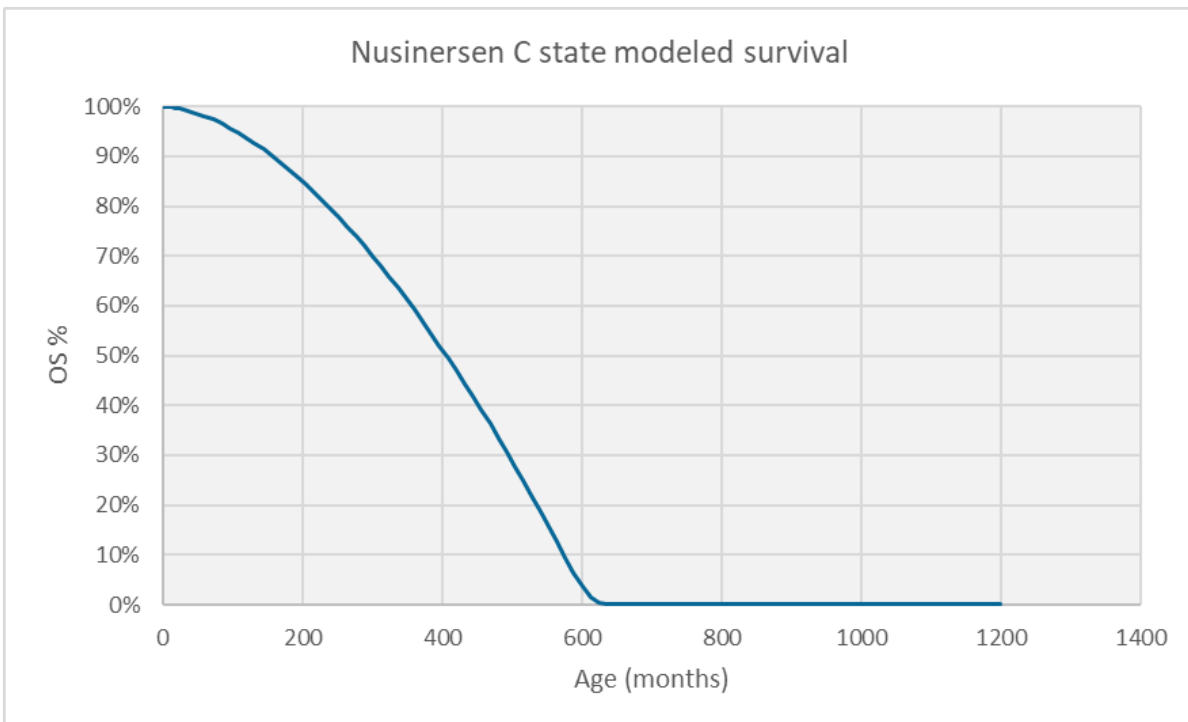
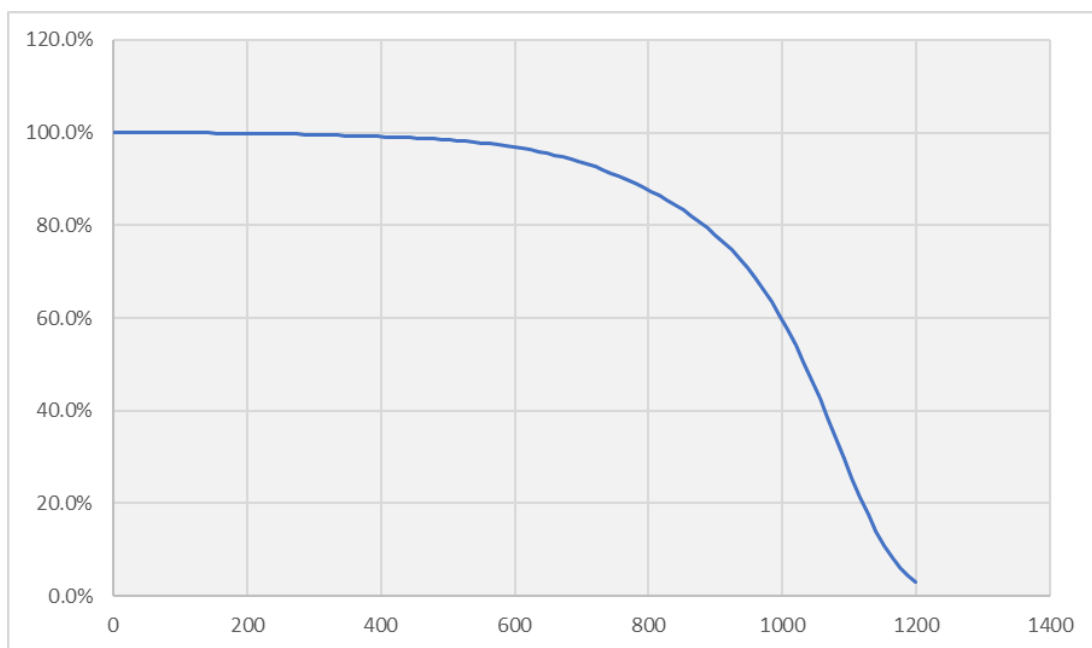


Figure 20. Courbe de survie globale pour nusinersen dans l'état C [source : rapport de l'industriel – septembre 2020]



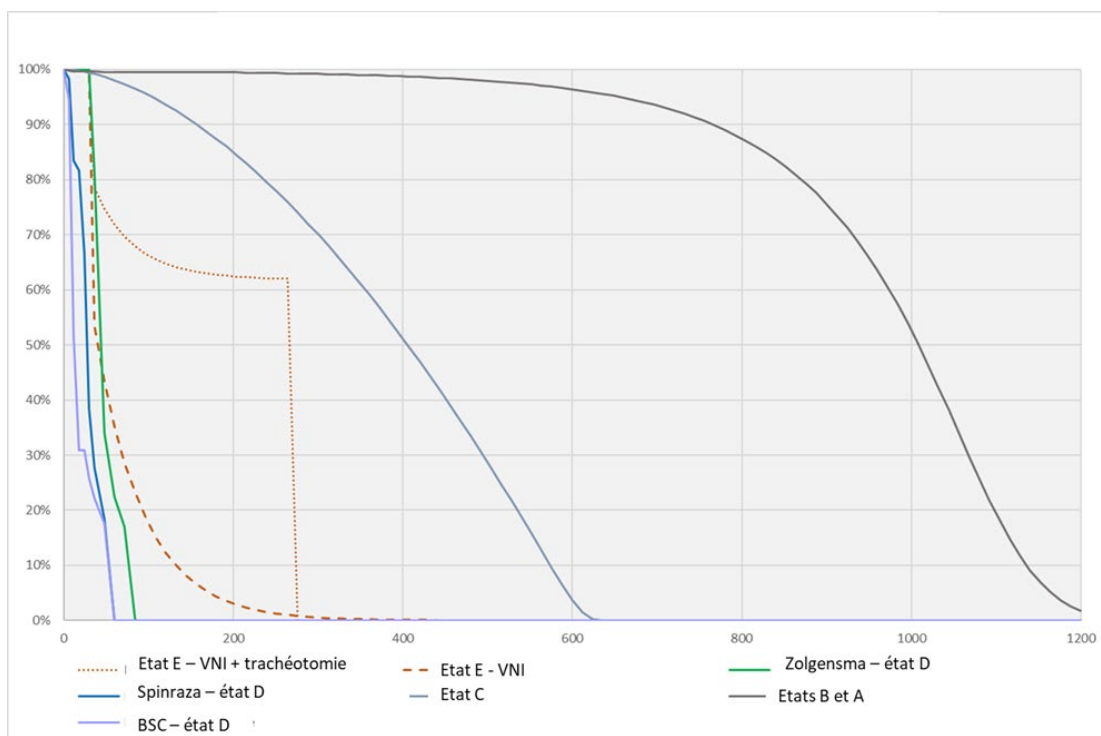
4.1.5.7. Etat B (marche sans assistance) et état A (développement normal) – Bras de traitement

Figure 21. Survie globale pour onasemnogène abéparvévec dans les états B et A [source : rapport de l'industriel – septembre 2020]



4.1.5.8. Synthèse des courbes de survie utilisées dans la modélisation

Figure 22 Illustration du risque de décès à partir des différents états du modèle [source : rapport de l'industriel – septembre 2020]



4.1.6. Principales hypothèses du modèle

Le Tableau 35 présente une synthèse des principales hypothèses du modèle ainsi que leur justification par l'industriel.

Tableau 34. Principales hypothèses du modèle et justification de l'industriel

Hypothèses	Justifications industriel
Maintien de l'efficacité d'onasemnogene abeparvovec au cours du temps	« Les résultats de l'étude LT-001 indiquent qu'une administration IV unique de ZOLGENSMA à la dose thérapeutique proposée produit une efficacité prolongée pour une durée supérieure à 5 ans (jusqu'à 61,9 mois) après l'administration de la thérapie génique. De plus, le mécanisme d'action de ZOLGENSMA permet de délivrer un gène SMN stable et fonctionnel qui demeure dans les cellules non mitotiques indéfiniment, et permet une expression continue et soutenue de la protéine SMN, éliminant le besoin d'administrations répétées de ZOLGENSMA. Des données provenant de modèles animaux soutiennent aussi la durée prolongée de l'effet de ZOLGENSMA. Dans un modèle de SMA chez la souris, la thérapie génique a conduit à une survie supérieure à 250 jours, comparé aux animaux traités par le traitement contrôle qui n'ont pas survécu au-delà de 22 jours : cela suggère une expression continue du gène. De plus, de l'ADN et de l'ARN dérivés du vecteur de thérapie génique ont été détectés dans les tissus de souris examinés 24 semaines après l'injection, indiquant la persistance de l'expression du gène. »
Amélioration de la survie en lien avec l'atteinte des étapes de développement des fonctions motrices Estimation de l'espérance de vie à partir d'équivalences avec les autres formes de SMA	« L'utilisation comme proxy de données de survie à long terme correspond à l'approche adoptée dans l'analyse indépendant réalisée par l'Institute for Clinical and Economic Review pour ZOLGENSMA et Spinraza. Cette approche a été jugée appropriée par les participants d'un board clinique réalisé au UK. »
Estimation des coûts de chaque étape de développement motrice à partir d'équivalences avec les autres formes de SMA	« L'utilisation comme proxy de données de survie à long terme correspond à l'approche adoptée dans l'analyse indépendant réalisée par l'Institute for Clinical and Economic Review pour ZOLGENSMA et Spinraza. Cette approche a été jugée appropriée par les participants d'un board clinique réalisé au UK. »

4.2. Mesure et valorisation des coûts

Tous les coûts sont valorisés en Euros 2020.

4.2.1. Coût d'acquisition et d'administration des traitements

Tableau 35. Coût d'acquisition et d'administration [source : rapport de l'industriel – septembre 2020]

	Volume/fréquence	Coût unitaire	Coût total (annuel)	Sources
Acquisition				
Onasemnogene abeparvovec	1	██████████	██████████	Industriel
Prednisone (associé au Onasemnogene abeparvovec uniquement)	1mg/kg pendant 31 jours puis 0.5mg/kg pendant 14 jours puis 0.25 mg/kg pendant 14 jours	0,0117 € / mg	2,82 €	Industriel et BdM
Nusinersen 1 ^{re} année	6/an	71 470 € / dose	428 820 €	RCP, BdM

Nusinersen années suivantes	3/an	71 470 € / dose	214 410 €	RCP, BdM
Administration				
Onasemnogene abeparvovec	1	1 922 €	1 922 €	ENC
Nusinersen année 1	6/an		11 532 €	
Nusinersen années suivantes	3/an		5 766 €	

4.2.2. Coût hospitalier

Tableau 36. Coût hospitalier (source : rapport technique de l'industriel – septembre 2020)

	Volume/fréquence	Coût total (annuel)	Source
SMA type 1	1 / an	26 252 €	Etude PMSI
SMA types 2 et 3	1 / an	11 247 €	Etude PMSI

4.2.3. Coût de suivi de la pathologie

Les différents postes de coûts inclus dans le suivi sont détaillés dans les tableaux suivants.

4.2.3.1. Coût des consultations :

Tableau 37. Coût des consultations [source : rapport de l'industriel – septembre 2020 : Avis d'efficience de nusinersen]

	Volume/Fréquence	Coût unitaire	Coût total (annuel)
Type 1			
Pneumologue	1 / an	58,94 €	58,94 €
Nutritionniste	4 / an	33,21 €	132,85 €
Pédiatre	4 / an	40,25 €	161 €
Coût total annuel moyen des consultations			352,78 €
Types 2 et 3			
Nutritionniste	0,33 / an	33,21 €	11,07 €
Pédiatre	0,33 / an	40,25 €	13,42 €
Coût total annuel moyen des consultations			24,49 €

4.2.3.2. Coût des soins auxiliaires :

Tableau 38. Coûts des soins auxiliaires [source : rapport de l'industriel – septembre 2020 : Avis d'efficience de nusinersen]

	Volume/fréquence	Coût unitaire	Coût total (annuel)
Soins auxiliaires – SMA type 1 (compris dans les soins de suivi en ville)			
Soins infirmiers	17,11 / an pour 96% des patients	7,95 €	131 €

Masseurs-kiné-rééducateur : respiratoire	32,37 / an pour 42% des patients	17,85 €	243 €
Kinésithérapie respiratoire de fin de vie	32,37 / an pour 42% des patients	17,85 €	243 €
Masseurs – kinésithérapeutes – rééducateurs : motrice	156 / an pour 100% des patients	23,65 €	3 689 €
Coût total annuel moyen des soins auxiliaires			4 305 €
Soins auxiliaires – SMA type 2 et 3 (compris dans les soins de suivi en ville)			
Masseurs-kiné-rééducateurs : respiratoire	12 / an pour 74% des patients	17,85 €	158 €
Masseurs – kiné – rééducateurs : motrice	156 / an pour 100% des patients	23,65 €	3 689 €
Coût total annuel moyen des soins auxiliaires			3 851 €

4.2.3.3. Coût des dispositifs médicaux :

Tableau 39. Coût des dispositifs médicaux – SMA type 1 [source : rapport de l'industriel – septembre 2020 : Avis d'efficacité de nusinersen]

	Volume/Fréquence	Coût unitaire	Coût total (annuel)
Coque moulée	1,09 / an pour 11% des patients	1 883,98 €	226,08 €
Appareillage des membres inférieurs	1,09 / an pour 11% des patients	2 465,82 €	295,9 €
Attelles longues de nuit des membres inférieurs	0,92 / an pour 2% des patients	2 465,82 €	45,52 €
Attelles courtes de nuit des membres inférieurs	0,92 / an pour 6% des patients	2 465,82 €	136,57 €
Attelles des membres supérieurs	0,92 / an pour 2% des patients	596,97 €	11,02 €
Corset garchois	1,09 / an pour 5% des patients	1 062,30 €	57,94 €
Corset siège	0,16 / an pour 2% des patients	1 062,30 €	3,54 €
Verticalisateurs	0,6 / an pour 1% des patients	2 376,06 €	14,25 €
Fauteuil roulant manuel	0,25 / an pour 5% des patients	562,91 €	7,04 €
Fauteuil roulant électrique	0,25 / an pour 1% des patients	3 227,63 €	8,07 €
Coût total annuel moyen des dispositifs médicaux			805,93 €

Tableau 40. coût des dispositifs médicaux – SMA types 2 et 3 [source : rapport de l'industriel – septembre 2020 : Avis d'efficacité de Nusinersen]

	Volume/Fréquence	Coût unitaire	Coût total (annuel)
Coque moulée	1 / an pour 56% des patients	1 883,98 €	1055,03 €
Appareillage des membres inférieurs	0,4 / an pour 63% des patients	2 465,82 €	621,39 €
Attelles longues de nuit des membres inférieurs	0,86 / an pour 17% des patients	2 465,82 €	359,31 €
Attelles courtes de nuit des membres inférieurs	0,86 / an pour 17% des patients	2 465,82 €	359,31 €
Attelles des membres supérieurs	0,4 / an pour 28% des patients	596,97 €	66,86 €

Corset non garchois	0,86 / an pour 35% des patients	1 062,30 €	318,69 €
Corset garchois	0,86 / an pour 35% des patients	1 062,30 €	318,69 €
Corset siège	1,09 / an pour 48% des patients	1 062,30 €	556,26 €
Verticalisateurs	0,25 / an pour 30% des patients	2 376,06 €	178,20 €
Fauteuil roulant manuel	0,25 / an pour 83% des patients	562,91 €	116,80 €
Fauteuil roulant électrique	1,875 / an pour 24% des patients	3 227,63 €	1452,43 €
Coût total annuel moyen des dispositifs médicaux			5 402,97 €

4.2.3.4. Coût des examens biologiques :

Tableau 41. Coût du suivi biologique (source : rapport technique de l'industriel)

	Fréquence annuelle	Coût unitaire	Coût total (annuel)
SMA type 1			
Albuminémie + pré-albuminémie	0,5 / an pour 10% des patients	16,37 €	0,82 €
SMA types 2 et 3			
Albuminémie + pré-albuminémie	0,5 / an pour 44% des patients	16,37 €	3,60 €

4.2.3.5. Coût du transport :

Tableau 42. Coût du transport [source : rapport technique de l'industriel – septembre 2020]

	Nombre de transports en 2015	Montants remboursés en 2015	Coût (aller simple) en 2015	%	Coût moyen (aller simple) en 2015	Coût moyen (aller simple) en 2020	Coût moyen (aller-retour) en 2020
Ambulances	14 547 132	1 321 738 525 €	90,86 €	23%	53,26 €	51,62 €	103,24 €
VSL	20 860 009	684 841 667€	32,83 €	33%			
Taxis	27 919 779	1 366 326 774 €	48,94 €	44%			
Total	63 326 920	3 372 906 966 €					

5. Complément D. Analyse d'impact budgétaire – Matériel complémentaire

5.1. Présentation des populations

Le Tableau 44 ci-dessous reprend les définitions des populations telles que présentées par l'industriel, afin de détailler les différences entre la population concernée par l'AMM, celle concernée par la demande de remboursement, et celle pour laquelle le laboratoire dispose de données cliniques.

Tableau 43. Présentation des populations (source : document de réponses à l'échange technique – septembre 2020)

Population	Définition	Taille (effectif et/ou proportion)
AMM et ATU*	<ul style="list-style-type: none"> - (1) Patients atteints d'amyotrophie spinale (SMA) 5q avec une mutation bi allélique du gène SMN1 et ayant un diagnostic clinique de SMA de type 1, ou - (2) Patients atteints de SMA 5q avec une mutation bi allélique du gène SMN1 et jusqu'à trois copies du gène SMN2. 	<ul style="list-style-type: none"> - (1) n = 39 incidents + 150 prévalents - (2) n = 23 incidents + 535 prévalents
Remboursement (SMR important et ASMR II revendiqués)	<ul style="list-style-type: none"> - (1) Patients atteints d'amyotrophie spinale (SMA) 5q avec une mutation bi allélique du gène SMN1 et ayant un diagnostic clinique de SMA de type 1 avec une fonction ventilatoire préservée et en l'absence de troubles de la déglutition, ou - (2) Patients pré-symptomatiques atteints de SMA 5q avec une mutation bi allélique du gène SMN1 jusqu'à trois copies du gène SMN2 et diagnostiqués génétiquement en raison d'un malade dans la fratrie. 	<ul style="list-style-type: none"> - (1) n = 39 - (2) n = 23 TOTAL = 62 100% de la population incidente de l'AMM
Population de l'objectif	<ul style="list-style-type: none"> - (1) Patients ayant un diagnostic clinique de SMA de type 1 avec une fonction ventilatoire préservée et en l'absence de troubles de la déglutition. 	<ul style="list-style-type: none"> - (1) n = maximum 31 patients TOTAL = maximum 31 patients
Population d'analyse	<ul style="list-style-type: none"> - Patients atteints de SMA de type 1 possédant 1 ou 2 copies du gène SMN2. 	<ul style="list-style-type: none"> - n = 31*

Note industriel : « données épidémiologiques retrouvées en France ».

Plusieurs incohérences sont à relever dans ce tableau, qui n'ont pas été explicitées par l'industriel :

- Il est écrit que la 2^e partie du libellé de l'AMM correspond au même nombre de patient que la 2^e partie du libellé de la demande de remboursement, soit 23 patients incidents. Cette interprétation est fautive, puisqu'elle considère que tous les patients atteints de SMA avec jusqu'à 3 copies du gène SMN2 sont tous pré-symptomatiques et diagnostiqués génétiquement en raison d'un malade dans la fratrie. Le libellé de l'AMM est plus large, et englobe les patients symptomatiques, diagnostiqués plus tardivement.
- La population de l'objectif, à savoir l'évaluation de l'impact budgétaire d'onasemnogene abeparvovec dans la première partie de la demande de remboursement, est estimée à 31 patients par an, contre 39 lorsque l'industriel décrit la première partie de sa population de remboursement. Aucune information sur le calcul des 31 patients n'a été communiquée.

Table des annexes

Annexe 1. Documents supports	73
Annexe 2. Échange technique avec l'industriel	74

Annexe 1. Documents supports

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

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 02/07/2020) ;
- Rapports techniques du modèle d'efficience et du modèle d'impact budgétaire (version du 02/07/2020) ;

Version électronique du modèle économique au format Excel (version 02/07/2020)

- Rapports techniques du modèle d'efficience et du modèle d'impact budgétaire (versions actualisées du 11/09/2020) ;

Version électronique du modèle économique au format Excel (version actualisée du 11/09/2020) ;

- Réponses aux questions techniques adressées le 11/09/2020.

Des documents complémentaires ont également été fournis dans le dossier :

- Bibliographies du rapport de présentation et des rapports techniques.

Annexe 2. Échange technique avec l'industriel

La liste de questions techniques ci-dessous a été adressée à l'industriel le 07/08/2020. L'industriel a adressé des réponses écrites à la HAS le 11/09/2020.

ECHANGE TECHNIQUE

Analyse médico-économique de Zolgensma (onasemnogene abeparvovec) chez les patients atteints d'amyotrophie spinale (SMA)

Avertissements

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

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

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

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

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

Tout dossier incomplet entraînera sa suspension.

Analyse d'efficience

Les questions développées plus loin invitent les auteurs à expliquer ou justifier certains choix méthodologiques et, le cas échéant, à les modifier faute d'arguments solides – notamment concernant les points synthétisés dans le Tableau 1 ci-dessous.

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

Tableau 44. Principaux éléments d'attention

Choix de l'industriel	Modification suggérées	Q.
Objectif		
Analyse portant sur : - « des patients atteints d'amyotrophie spinale (SMA) 5q avec une mutation bi allélique du gène SMN1 et ayant un diagnostic clinique de SMA de type 1, ou - des patients atteints de SMA 5q avec une mutation bi allélique du gène SMN1 et jusqu'à trois copies du gène SMN2. »	Analyse portant uniquement sur des patients atteints d'amyotrophie spinale (SMA) 5q avec une mutation bi allélique du gène SMN1 et ayant un diagnostic clinique de SMA de type 1	Q.1
Choix structurants		
> Analyse économique : comparaison deux à deux	> Analyse économique : Analyse en frontière d'efficience incluant Zolgensma, Spinraza et BSC	Q.2
> Horizon temporel : Vie entière	> Horizon temporel : Un horizon très court compte tenu de l'absence d'ACU	Q.4
Modélisation		
> Sources de données : Etude d'extension LT-001 non utilisée	> Source de données : Utilisation des données de l'étude LT-001 (en fonction des disponibilités ; à minima pour valider la progression des patients entre 18 mois et 5 ans).	Q.9
> Intégration des données cliniques : Données d'efficacité non ajustées pour le bras BSC	> Intégration des données cliniques : Utilisation d'une MAIC vs. BSC	Q.15
> Hypothèses et extrapolations : - Recours à des hypothèses optimistes pour ajuster les probabilités de transition dans la phase de long terme - Définition de l'état « assis sans assistance » pendant au moins 5 secondes - Probabilités de décès depuis l'état « non assis » calculées via les courbes de survie globale des populations ITT des essais de Zolgensma et Spinraza (sans censure des patients assis) - Non prise en compte de l'administration de Spinraza chez une proportion de patients sous Zolgensma	> Hypothèses et extrapolations : - Utilisation des données brutes des essais en AR + scénarios optimistes et pessimistes en AS - Définition de l'état « assis sans assistance » pendant au moins 30 secondes (critère principal des essais) - Utilisation d'une source de données cohérente avec l'état de santé - Prise en compte de l'administration de Spinraza chez une proportion de patients sous Zolgensma	Q.19 Q.20 Q. 18 Q. 24

ACU : analyse coût-utilité ; AR : analyse de référence ; AS : analyse de sensibilité ; BSC : meilleurs soins de support (best supportive care en anglais) ; MAIC : méthode de comparaison indirecte avec

ajustement (matching-adjusted indirect comparison en anglais) ; Q : question ; SMA : amyotrophie spinale (spinal muscular atrophy en anglais) ; SMN : survie du motoneurone (survival Motor Neuron en anglais)

Certaines analyses de sensibilité supplémentaires pourraient améliorer l'exploration de l'incertitude au regard de l'évaluation déposée initialement, notamment celles qui sont reportées dans le Tableau 2 ci-dessous. Les questions posées peuvent amener l'industriel à proposer d'autres analyses de sensibilité que celles proposées, s'il le juge pertinent.

Tableau 45. Analyses de sensibilité supplémentaires (liste non exhaustive)

Principales analyses de sensibilité souhaitées	Question
Variation de l'efficacité de Zolgensma dans le temps (hypothèses optimistes et pessimistes)	Q. 28
Variation de la survie dans les états C, B et A	
Intégration du coût du handicap (p.ex. soins paramédicaux, scolarité, aménagement, allocations, etc.)	

OBJECTIF

1. **L'analyse porte uniquement sur les patients atteints d'amyotrophie spinale (SMA) 5q avec une mutation bi allélique du gène SMN1 et ayant un diagnostic clinique de SMA de type 1 (aucune donnée disponible pour analyser les patients atteints de SMA 5q avec une mutation bi allélique du gène SMN1 et jusqu'à trois copies du gène SMN2). Sauf justification contraire, il est attendu que l'objectif soit modifié en conséquence, et ce au regard des données mobilisées dans l'analyse.**

CHOIX STRUCTURANTS DE L'ÉVALUATION

Analyse économique

2. **Sauf justification, il est attendu que l'analyse de l'efficacité soit conduite en construisant la frontière d'efficacité (incluant Zolgensma, Spinraza et BSC).**

Explication : Pour justifier d'une approche de comparaison deux à deux, il est mentionné dans le rapport p. 19 : « En absence de données cliniques pour ZOLGENSMA issues d'un essai avec un bras contrôle il n'est pas possible de comparer les stratégies thérapeutiques dans le même réseau et ainsi produire une frontière d'efficacité. Les comparaisons ont donc été présentées deux à deux. », puis p.108 « Les résultats de la MAIC permettent d'estimer une efficacité relative pour ZOLGENSMA par rapport à nusinersen en ajustant les caractéristiques des patients des essais de ZOLGENSMA sur celles des patients des essais de nusinersen. Mais cette nouvelle population (pseudo population) n'est pas comparable à la population du BSC. ».

Des explications et discussions supplémentaires sont attendues pour justifier de la non-possibilité d'intégrer le bras BSC dans la MAIC (sachant que l'essai ENDEAR inclus le bras BSC).

A minima, il est attendu une discussion sur la faisabilité d'utiliser les données individuelles de l'étude NeuroNext pour conduire une MAIC vs. BSC (cf. Q. 15).

- 3. Une discussion de l'impact sur les conclusions du choix finalement retenu à la question 2 est attendue, en particuliers sur la présence ou non de Spinraza (nursinersen) sur la frontière d'efficience, et notamment de sa potentielle exclusion par dominance étendue.**

Horizon temporel et actualisation

- 4. En l'absence de données de qualité de vie robustes, l'efficience du Zolgensma ne pourra être établie à vie entière. De plus, l'estimation des effets de santé des comparateurs nécessite l'utilisation de méthodes de comparaison indirecte avec ajustement, fragilisant la portée des conclusions au long terme.**

Dans ces conditions, une analyse en coût par années de vie gagnées sans ajustement par la qualité, présentant les résultats en frontière d'efficience, demeure l'approche préférable bien que fragile, sous condition qu'elle soit conduite sur un horizon temporel très court.

Explication : p.ex. le Tableau 71 p. 155 du rapport indique qu'un patient sous Zolgensma passera en moyenne 12 ans dans l'état « Assis » sur une moyenne d'années de vie totale de 15,18, soit environ 80% en moyenne. La non prise en compte de la qualité de vie des patients sous Zolgensma, ainsi que des coûts liés au handicap ne permet pas de conclure sur son efficience à vie entière.

Population d'analyse

- 5. Il est attendu une présentation claire des différences de populations entre le libellé de l'AMM obtenu, la demande de remboursement, l'objectif et la population d'analyse (cf. Tableau 3, fourni uniquement à titre indicatif, les données peuvent être complétées, corrigées, etc.).**

Plus précisément, il est attendu que soient discutés les points suivants :

- Pouvez-vous expliquer le choix d'une sous-population d'analyse plus restreinte que l'indication de l'AMM (justifications cliniques, méthodologiques, économiques, etc.) et les conséquences de ce choix sur les conclusions ?
- Quelle proportion du libellé de l'AMM est comprise dans la demande de remboursement ?
- Quelle est la place des patients pré-symptomatiques dans le libellé de l'AMM ?
- L'AMM précise que le traitement peut être administré chez les patients ayant jusqu'à 3 copies du gène SMN2. Au regard de la description de la pathologie dans la section 2.1.2 du rapport technique, et notamment des figures 3 et 4, pourriez-vous indiquer le(s) type(s) de SMA visé(s) par le libellé de l'AMM ?

Tableau 46. Exemple de tableau - Définition et taille de la population

Population	Définition	Taille (effectif et/ou proportion)
AMM	- (1) - (2) si plusieurs sous populations - (x)	- (1) n = - (2) n = - (x) n = TOTAL =
ATU (si ATU de cohorte)	- (1) - (2) si plusieurs sous populations - (x)	- (1) n = - (2) n = - (x) n = TOTAL =
Remboursement (SMR et ASMR revendiqués)	- (1) - (2) si plusieurs sous populations - (x)	- (1) n = - (2) n = - (x) n = TOTAL = % vs. AMM =
Population de l'objectif (préciser si différent de population de remboursement)	- (1) - (2) si plusieurs sous populations - (x)	- (1) n = - (2) n = - (x) n = TOTAL = % vs. AMM = % vs. Rbt
Population d'analyse (préciser si différent de population de l'objectif)	- (1) - (2) si plusieurs sous populations - (x)	- (1) n = - (2) n = - (x) n = TOTAL = % vs. AMM = % vs. Rbt =
Population simulée (préciser si différent de population d'analyse)	- (1) - (2) si plusieurs sous populations - (x)	- (1) n = - (2) n = - (x) n = TOTAL = % vs. AMM = % vs. Rbt =

Interventions comparées

6. Pouvez-vous préciser si :

- a. les patients atteints de SMA de type I sont tous éligibles au nusinersen ?

- b. des différences existent entre les patients traités par nusinersen et ceux éligibles à Zolgensma ?

CHOIX DE MODELISATION

Population simulée

7. En complément du Tableau 16 p.63 du rapport, il est attendu une présentation sous forme d'un tableau synthétique, ainsi qu'une discussion, portant sur les caractéristiques des patients de tous les essais de Zolgensma vs. les études Neuronext, PNCR, ainsi que le bras BSC de ENDEAR (notamment concernant l'âge, le nombre de copies du gène SMN2, la gastrostomie, la ventilation à l'inclusion...).
8. **Une comparaison détaillée des caractéristiques patients entre les populations des essais START et STRIVE et celle de l'ATU est attendue (cf. Tableau 4 ; fourni uniquement à titre indicatif, les données peuvent être complétées, corrigées, etc.).**

Explication : Dans le rapport p.96, il est précisé : « Une transposabilité des résultats des études START et STRIVE-US aux patients français est attendue, les patients de ces études ayant des caractéristiques globalement comparables à celles rapportées au cours de l'ATU nominative protocolisée en termes d'âge, de poids, de scores CHOP-INTEND, d'indépendance ventilatoire. »

Cependant, les avis d'experts ne semblent pas aller dans ce sens :

Question 5, document de réponse des experts : « Selon vous, la population de l'étude START est-elle représentative de la population cible de Zolgensma en France ? ». Réponse des 3 experts :

- « Non car enfants petits, l'âge moyen au diagnostic est plus élevé en France au vu de l'absence de diagnostic néonatal et des délais/retard au diagnostic qui persistent malgré les efforts de tous »
- « La population de l'étude START ne sera pas représentative de celle de Zolgensma en France, car l'absence de dépistage systématique à la naissance laisse présager une prise du médicament après l'apparition des premiers symptômes de la maladie alors qu'une prise en charge très précoce offre une meilleure chance d'efficacité du traitement »
- « Probablement non. La population dans un premier temps sera nettement plus âgée (les « vieux » patients voudront être traités), et dans un second temps un peu plus âgé. Il n'y aura aucun des deux patients « high functioning » identifiés par screening ou examen prénatal. Je pense que pour être honnête, ces deux patients ne devraient pas être considérés ».

Une discussion détaillée sur ces points et sur l'impact sur les conclusions est attendue.

Tableau 47. Comparaison population modèle vs. population française (ATU)

Caractéristiques	SMA type 1			
	Modèle (STRIVE-US & START poolées) (N = 34)	Population française (ATU) (N = 12)	fran-	Discussion différences population

Age moyen (en jours) :			
- Première dose	- 108,6 (15,2-240,3)	-	
- Apparition symptômes	- 52,5 (0 - 120)	-	
- Diagnostic génétique	- 62,5 (0 - 136)	-	
Sexe (% femmes)	19 (56 %)	7 (58 %)	
Poids moyen (kg)	5,8 (3,6 - 8,4)		
Score CHOP-INTEND moyen	30,8 (12 - 52)		
Score HINE-2 moyen			
N (%) support nutritionnel	5 (15 %)		
N (%) support ventilatoire	2 (6 %)		
...			
...			

Sources des données d'efficacité

9. Il est attendu une présentation détaillée, incluant les résultats disponibles, de l'étude d'extension LT-001 de Zolgensma.
Sauf justification, il est attendu que les données de cette étude soient utilisées dans l'analyse, soit, si possible, directement dans le calcul des probabilités de transition dans la phase de long terme, soit à minima pour valider les simulations de l'évolution des patients entre 18 mois et 5 ans dans la modélisation.
10. Des premières données de STRIVE EU étaient-elles disponibles au moment du dépôt ? Si oui, il est attendu leur présentation et leur utilisation dans l'analyse.
11. Concernant les co-critères primaires de jugement de l'étude STRIVE US, pouvez-vous apporter des explications sur les différences de période d'évaluation : à 14 mois pour la survie sans événement, et à 18 mois pour l'acquisition de la fonction assise ?
12. Dans les essais STRIVE US et START, combien de temps en moyenne les patients sont-ils restés à l'hôpital après l'administration de Zolgensma ?
13. Il est attendu une présentation synthétique des 3 études de l'histoire naturelle de la maladie (design, nombre de patients et leurs caractéristiques, critères de jugement, principaux résultats, etc.).
14. La sélection de l'étude Neuronext pour les données d'efficacité du BSC se fonde sur sa représentativité par rapport aux patients de START. Il est attendu une discussion sur la représentativité des patients de toutes les sources de données mobilisées dans le modèle pour Zolgensma, STRIVE US et START.

Intégration des données cliniques

15. Les comparaisons indirectes naïves ne sont pas acceptées pour évaluer l'effet relatif d'une intervention en analyse de référence. Dans le cas où seules des comparaisons indirectes naïves peuvent être réalisées, l'analyse est alors exploratoire et ne permet pas de conclure sur l'efficacité de l'intervention évaluée.
Sauf justification, il est attendu que le bras BSC soit intégré à la MAIC (cf. Q.2 ; essai ENDEAR ou étude NeuroNext).

Explication : Aucune justification n'est apportée quant à l'absence d'ajustement entre les populations des essais de Zolgensma et celle du bras BSC de l'essai ENDEAR ou des données de l'étude Neuronext (dont les données individuelles sont disponibles ; cf. page 104 du rapport : « Les données individuelles patients étaient disponibles »).

16. Concernant la MAIC versus nusinersen, merci de préciser le sens de la phrase « Les résultats à 18 mois pour STRIVE-US ont été prolongés pour la période de 24 mois » (annotée sous les tableaux 30 à 33). Quel est l'impact de cette hypothèse sur les résultats d'efficacité ? Ce choix est-il en faveur du produit évalué ?
17. Merci de discuter les points suivants concernant le calcul des probabilités de transition :
 - a. Probabilité de transition de l'état D aux états B et C : Dans le Tableau 42 p.108 du rapport, il est précisé que les probabilités de transition de l'état D à C et B sont « issues de l'essai START » et non des données poolées. Merci de discuter ce point ou de corriger le tableau le cas échéant.
 - b. Probabilité de transition de l'état D au décès : Quel est l'argument permettant d'appliquer une probabilité différente pour un même état de santé en fonction du traitement reçu ? En d'autres termes, a-t-il été prouvé que Zolgensma et Nusinersen avait un effet sur la mortalité chez les patients non assis comparativement aux patients recevant les soins de support ? Dans le cas contraire, une approche conservatrice est attendue en analyse de référence.**
 - c. Probabilité de transition vers l'état E : A-t-il été observé dans les essais des patients assis (état C) qui ont nécessité une ventilation permanente au cours du temps ?
18. Merci de discuter les points suivants concernant les données de survie :
 - a. Général : il est attendu que toutes les courbes de Kaplan Meier soient présentées en indiquant le nombre de patients à risque à chaque temps.
 - b. Survie globale dans l'état D pour le bras BSC : D'après quelle(s) référence(s) peut-on faire l'hypothèse que les patients décèdent à 5 ans ? Il est attendu une validation des données de survie du bras BSC des patients non assis (cf. section validation).
 - c. Survie globale dans l'état D pour les bras Zolgensma et nusinersen : L'utilisation des données de survie globale dans l'état D des essais de Zolgensma et nusinersen ne semble pas cohérente ; ces données correspondent-elles à la survie de tous les patients de ces essais et non pas uniquement à ceux non assis ? Il est attendu qu'une hypothèse alternative soit posée dans l'analyse de référence pour estimer la survie des patients dans cet état (changement de source de donnée par exemple). Cette question s'applique également à l'estimation des données de survie sans événement.**

Explication : Il n'est pas explicité dans le rapport si les patients « assis » sont censurés des données de survie globale utilisées pour les traitements par Zolgensma et nusinersen dans l'état « non assis ». De plus, l'utilisation de ces données génère un plateau qui questionne sur la plausibilité clinique de la courbe finalement obtenue.
 - d. Survie globale dans l'état E : Quelle est la justification de la durée de survie maximum de 16 ans dans cet état ?
 - e. Survie globale dans les états E et D : Pouvez-vous discuter le fait que la survie globale soit supérieure dans l'état E que dans l'état D ?

Hypothèses et extrapolations

19. En analyse de référence dans la phase de long terme, il est attendu que soient utilisées les données observées non ajustées des essais cliniques de Zolgensma portant sur l'atteinte des étapes du développement moteur afin de calculer les probabilités de transition (c.à.d. les données empiriques présentées dans le tableau 50 p. 124 du rapport technique).

Des scénarios optimistes et pessimistes devront être conduits afin de prendre en compte l'incertitude associée à l'évolution des patients après les données observées dans les essais cliniques.

Explication : Bien qu'il existe des arguments pour supposer que les conditions de certains patients continueront de s'améliorer après la fin des essais cliniques, il est également envisageable, entre autres, qu'une proportion de patients dans l'état « Assis » subissent une dégradation de leur développement moteur au-delà des données observées dans les essais (18 mois). Des scénarios (optimistes et pessimistes) doivent permettre de rendre compte de l'impact de ces hypothèses sur les résultats par rapport au cas de référence (données observées à la fin des essais).

De plus, les experts semblent émettre des doutes importants quant au maintien de l'effet traitement à long terme (cf. question 6 aux questionnaires aux experts français).

20. **Il est attendu que le critère principal des essais cliniques du maintien de la position assise sans assistance (c.à.d. ≥ 30 secondes) soit utilisé pour dériver les probabilités de transition dans l'état de santé du modèle correspondant. Comme pour la question 19 précédente, des scénarios optimistes et pessimistes peuvent être conduits afin d'évaluer l'incertitude associée à la projection des données observées à la fin des essais.**
21. Il est fait l'hypothèse que l'atteinte des étapes du développement moteur est corrélée à une amélioration de la survie. Néanmoins, est-ce qu'une détérioration respiratoire peut être observée dans le temps chez les patients assis ou même debout ?

IDENTIFICATION, MESURE ET VALORISATION DES COÛTS

22. **Il est attendu que soit discuté et pris en compte, à minima dans une analyse en scénario, les coûts associés au handicap, en particulier pour les patients dans l'état C (« Assis ») ; p.ex. paramédicaux, scolarité, allocation, aménagement de l'habitat, etc.**
23. Le GHM pour administration de Zolgensma correspond-t-il à la durée d'hospitalisation observée dans les essais STRIVE, START, et dans l'ATU ?
24. Une proportion de patients sous Zolgensma a également reçu du Spinraza dans les essais. Il est attendu que l'administration de Spinraza chez ces patients soit discutée et considérée dans la modélisation.
-

VALIDATION

25. **Pouvez-vous proposer des analyses portant sur la validation externe du modèle ? Le cas échéant une comparaison de la structure et des résultats du modèle proposé par rapport aux modélisations identifiées dans la littérature est attendue (NB : de préférence non sponsorisées par AveXis / Novartis ; p.ex. ICER, Thokala 2019 ? etc.).**

Explication :

- Pour la comparaison des modèles identifiés : discuter les choix et les résultats du modèle ; par exemple en termes d'années de vie (et de QALY), de proportions de patients dans différents états de santé comparables, à différentes périodes de l'horizon temporel, etc. ;
- Pour la validité externe : seul l'espérance de vie des patients sans assistance ventilatoire permanente est comparée. Il est attendu que des données de la littérature soient identifiées (ex : Gregoretti et al. 2013, les experts [Question 10] mentionnent l'étude d'Annie Barrois 2005² portant sur les données de mortalité etc.) permettant de valider un ou plusieurs résultats du modèle.

26. Si les données de l'étude LT-001 ne sont finalement pas utilisées dans la modélisation, il est attendu une validation détaillée de la progression des patients à différents moments de la simulation entre 18 mois et 5 ans.

27. En fonction de leurs disponibilités, il est attendu une comparaison détaillée des résultats du modèle par rapport aux données d'efficacité de l'ATU.

ANALYSES DE SENSIBILITE

28. En plus des analyses de sensibilité déjà présentées, les scénarios listés dans le Tableau 5 ci-dessous sont attendus (liste non exhaustive, l'ajout d'un scénario, si jugé pertinent par l'industriel n'est pas à exclure) :

Tableau 48. Analyses de sensibilité

Variable	Scénario
Efficacité de Zolgensma	<ul style="list-style-type: none"> - Différentes hypothèses plus ou moins pessimistes sur la durée de l'effet traitement : détérioration d'une proportion de patients après la durée d'observation des essais. - Hypothèse optimiste sur la durée de l'effet traitement : ajout d'atteinte d'étapes motrices par rapport aux données observées dans les essais. - Hypothèse favorable au traitement sur le critère de jugement principal : utilisation de la définition de l'atteinte assise pour ≥ 5sec.
Survie dans les états C, B et A	Hypothèse pessimiste sur les probabilités de décès : les patients dans les états C, B et A n'atteignent pas les espérances de vie des patients avec une SMA de type 2, type 3 et celle de la mortalité générale respectivement.
Coût du handicap	Prise en compte des coûts générés par la prise en charge du handicap moteur des patients (scolarité, allocations, aménagement du logement/de la voiture...)

Les résultats pourront être présentés dans un seul tableau, reprenant les coûts totaux, les années de vie totale, le RDCR et la variation par rapport à l'analyse de référence.

² Barrois et al. 2005 « Spinal muscular atrophy. A 4-year prospective, multicenter, longitudinal study (168 cases) » Bull Acad Natl Med. 2005 Jun;189(6):1181-98; discussion 1198-9.

Analyses d'impact budgétaire

Lorsque l'analyse d'impact budgétaire (AIB) est liée à l'analyse de l'efficacité, toute modification de l'analyse d'efficacité entraîne une modification adaptée de l'AIB.

Objectif

29. L'objectif doit être cohérent avec celui de l'analyse de l'efficacité, à savoir évaluer l'impact budgétaire des patients atteints de type 1.

Il est également attendu une analyse complète (analyses de référence et de sensibilité) portant sur la population de remboursement.

Population

30. Il est attendu que les valeurs utilisées pour les calculs de la population cible soient arrondies et non supposées égales à l'entier inférieur.

31. Merci de discuter de la non prise en compte des critères d'exclusion respiratoire et de déglutition dans le calcul de la population cible.

Comparateurs et parts de marché

32. Pourquoi il n'est jamais fait l'hypothèse, en analyse de référence ou même en scénario, que Zolgensma prendrait 100% des parts de marché, étant donné qu'il est le seul traitement à visée curative disponible ? Il est attendu que cette possibilité soit discutée et prise en compte.

Coûts

33. Comme dans l'analyse d'efficacité, il est attendu que la possibilité d'administration de Spinraza après Zolgensma soit prise en compte, au regard de ce qui a été observé dans les essais de Zolgensma.

Résultats et analyses de sensibilité

34. Il est attendu la présentation de la population rejointe, c'est-à-dire le nombre de patient ayant reçu un traitement par Zolgensma sur l'horizon temporel.

Explication : les résultats sur la population, tels que présentés actuellement, intègrent les patients incidents, prévalents, et les décès tous les ans. Il manque la simple présentation des patients initiant un traitement, en cumulé sur 5 ans (population incidente × part de marché).

35. Merci d'interpréter les résultats cumulés sur 5 ans sur la population.

Explication : page 31 du rapport technique, il est indiqué que 614 patients et 719 patients ont été traités respectivement dans le monde sans et le monde avec Zolgensma en cumulé sur 5 ans. Ce chiffre ne correspond pas aux 303 patients ayant débuté un traitement sur les 5 ans de l'horizon temporel.

36. Présentation des coûts totaux : il est attendu que les coûts d'acquisition de Zolgensma soient également présentés dans le Tableau 17 du rapport d'AIB (cf. exemple de présentation ci-dessous).

Coûts d'acquisition des traitements	XXX €
Dont Zolgensma	XXX €

37. Il est attendu la présentation de l'impact budgétaire par poste de coût.

Table des illustrations et des tableaux

Table des figures

Figure 1 Diagramme de tornado – analyse dans la population de remboursement.....	35
Figure 2 Diagramme de Tornado – analyse dans la population restreinte (source : rapport technique de l'industriel).....	37
Figure 3. Structure du modèle de "Markov (source : rapport technique de l'industriel – septembre 2020).....	43
Figure 4. Résidus de Schoenfeld et cumulative log-hazard -EFS [source : rapport de l'industriel – septembre 2020].....	52
Figure 5. MAIC pour la survie sans événement pour onasemnogene abeparvovec (START and STRIVE-US) vs. nusinersen	52
Figure 6. Résidus de Schoenfeld et cumulative log-hazard - OS [source : rapport de l'industriel – septembre 2020].....	53
Figure 7. MAIC pour la survie globale (OS) pour onasemnogene abeparvovec (START and STRIVE-US) vs. nusinersen [source : rapport de l'industriel – septembre 2020].....	53
Figure 8. Distributions paramétriques de la survie globale dans l'état E (tous les bras de traitement) [source : rapport de l'industriel – septembre 2020].....	58
Figure 9. Distributions paramétriques de la survie globale dans l'état D : BSC (ENDEAR) [source : rapport de l'industriel – septembre 2020].....	59
Figure 10. Distributions paramétriques de la survie sans événement pour l'état : BSC [source : rapport de l'industriel – septembre 2020].....	60
Figure 11. Etat D, courbes ajustées de la survie globale et de la survie sans événement pour le BSC (bras contrôle ENDEAR) [source : rapport de l'industriel – septembre 2020].....	60
Figure 12. : Etat D, survie globale pour onasemnogene abeparvovec (KM suivi de la distribution paramétrique basée sur le bras contrôle ENDEAR en analyse de référence) [source : rapport de l'industriel – septembre 2020].....	61
Figure 13. Etat D, survie sans événement pour onasemnogene abeparvovec (KM suivi de la distribution paramétrique basée sur bras contrôle ENDEAR en analyse de référence) [source : rapport de l'industriel – septembre 2020].....	61
Figure 14. Etat D, survie globale et survie sans événement pour Onasemnogene abeparvovec [source : rapport de l'industriel – septembre 2020].....	62
Figure 15. Etat D, survie globale pour nusinersen (KM suivi de la distribution paramétrique basée sur ENDEAR en analyse de référence) [source : rapport de l'industriel – septembre 2020].....	62
Figure 16. Etat D, survie sans événement pour nusinersen (KM suivi de la distribution paramétrique basée sur ENDEAR en analyse de référence) [source : rapport de l'industriel – septembre 2020].....	63
Figure 17. Etat D, survie globale et survie sans événement pour nusinersen [source : rapport de l'industriel – septembre 2020].....	63

Figure 18. Distributions paramétriques de la survie globale dans l'état C basée sur les données de Zerres et al. [source : rapport de l'industriel – septembre 2020].....	64
Figure 19. Courbe de survie globale pour onasemnogene abeparvovec dans l'état C [source : rapport de l'industriel – septembre 2020].....	65
Figure 20. Courbe de survie globale pour nusinersen dans l'état C [source : rapport de l'industriel – septembre 2020].....	65
Figure 21. Survie globale pour onasemnogene abeparvovec dans les états B et A [source : rapport de l'industriel – septembre 2020].....	66
Figure 22 Illustration du risque de décès à partir des différents états du modèle [source : rapport de l'industriel – septembre 2020].....	66

Table des tableaux

Tableau 1 Coût totaux annuels en fonction du scenario, et coût d'onasemnogene abeparvovec, en € – analyse dans la population de remboursement (source : rapport technique de l'industriel – septembre 2020).....	35
Tableau 2 Résultats de l'analyse de sensibilité déterministe – analyse dans la population de remboursement (source : rapport technique de l'industriel – septembre 2020).....	34
Tableau 3 Résultats des analyses de scenario – population de remboursement (source : rapport technique de l'industriel).....	35
Tableau 4 Population rejointe estimée – analyse dans la population restreinte – recalculée par la HAS.....	36
Tableau 5 Nombre de patients incidents et prévalents en vie chaque année – population restreinte (source : rapport technique de l'industriel – septembre 2020).....	37
Tableau 6 Impact budgétaire par poste de coût, en € – population restreinte (source : rapport technique de l'industriel – septembre 2020).....	37
Tableau 7 Coût totaux annuels en fonction du scenario, et coût d'onasemnogene abeparvovec, en € – population restreinte (source : rapport technique de l'industriel – septembre 2020).....	38
Tableau 8 Résultats de l'analyse de sensibilité déterministe – analyse dans la population restreinte (source : rapport technique de l'industriel – septembre 2020).....	36
Tableau 9 Résultats des analyses de scenario – population restreinte (source : rapport technique de l'industriel).....	37
Tableau 10. Comparaison des caractéristiques des patients de l'analyse vs. celles des patients français de l'ATU.....	39
Tableau 11. Caractéristiques des patients des essais START et STRIVE US, comparées à celles des études NeuroNext et du bras meilleurs soin de support de l'essai ENDEAR.....	40
Tableau 12. Liste des publications incluses dans la revue économique.....	41
Tableau 13 Caractéristique des états du modèle (source : rapport technique de l'industriel – septembre 2020).....	44
Tableau 14. Résumé des essais évaluant AVXS-101 et nusinersen chez les patients atteints de SMA de type 1 [Source : rapport industriel 2020].....	45

Tableau 15. Critères d'éligibilité des essais inclus dans l'évaluation de faisabilité [Source : rapport industriel 2020]	45
Tableau 16. Caractéristiques des traitements des essais inclus dans l'évaluation de faisabilité [Source : rapport industriel 2020]	46
Tableau 17. Caractéristiques des patients des essais inclus dans l'évaluation de faisabilité, démographie [Source : rapport industriel 2020]	46
Tableau 18. Caractéristiques des patients des essais inclus dans l'évaluation de faisabilité, mesures de référence [Source : rapport industriel 2020]	46
Tableau 19. Caractéristiques des patients des essais après pondération – pseudo-population [Source : rapport industriel 2020]	47
Tableau 20. Disponibilité des résultats d'efficacité dans les essais inclus dans l'évaluation de faisabilité [Source : rapport industriel 2020]	47
Tableau 21. Poids individuels des patients dans START et STR1VE-US [Source : rapport industriel 2020]	48
Tableau 22. Résumé de l'appariement des covariables pour la moyenne commune nusinersen, non pondérée et pondérée START AVXS-101 IPD [Source : rapport industriel 2020]	49
Tableau 23. Comparaison des différences standardisées avant et après pondération entre les études ENDEAR et les études poolées de START et STR1VE-US [Source : Echange technique industriel 2020]	49
Tableau 24. Risque relatif d'onasemnogene abeparvovec vs. nusinersen pour la position assise sans assistance – période à l'étude – (≥ 30 deuxième définition for STR1VE-US and START) [Source : rapport industriel 2020]	50
Tableau 25. Risque relatif d'onasemnogene abeparvovec vs. nusinersen pour la marche sans assistance – période à l'étude [Source : rapport industriel 2020]	51
Tableau 26. Nombre de patients dans chaque état de santé utilisés pour dériver les probabilités de transition associées à onasemnogene abeparvovec	54
Tableau 28. Résumé des distributions paramétriques de survie pour les périodes d'essais cliniques et au-delà utilisées en analyse de référence [source : rapport de l'industriel – septembre 2020]	55
Tableau 29. Résumé des sources de données de survie en analyse de référence [source : rapport de l'industriel – septembre 2020]	55
Tableau 30. Sources de données de survie pour le MSS – état D, analyse de référence et autre sources non utilisées [source : rapport de l'industriel – septembre 2020]	56
Tableau 31. Evaluation de l'ajustement des distributions pour la survie globale dans l'état E [source : rapport de l'industriel – septembre 2020]	57
Tableau 32. Evaluation de l'ajustement des distributions la survie globale dans l'état D : BSC [source : rapport de l'industriel – septembre 2020]	58
Tableau 33. Evaluation de l'ajustement des distributions pour la survie sans événement de l'état D : BSC [source : rapport de l'industriel – septembre 2020]	59
Tableau 34. Evaluation de l'ajustement des distributions pour la survie globale dans l'état C nusinersen [source : rapport de l'industriel – septembre 2020]	64

Tableau 35. Principales hypothèses du modèle et justification de l'industriel	67
Tableau 36. Coût d'acquisition et d'administration [source : rapport de l'industriel – septembre 2020]	67
Tableau 37. Coût hospitalier (source : rapport technique de l'industriel – septembre 2020).....	68
Tableau 38. Coût des consultations [source : rapport de l'industriel – septembre 2020 : Avis d'efficience de nusinersen]	68
Tableau 39. Coûts des soins auxiliaires [source : rapport de l'industriel – septembre 2020 : Avis d'efficience de nusinersen]	68
Tableau 40. Coût des dispositifs médicaux – SMA type 1 [source : rapport de l'industriel – septembre 2020 : Avis d'efficience de nusinersen]	69
Tableau 41. coût des dispositifs médicaux – SMA types 2 et 3 [source : rapport de l'industriel – septembre 2020 : Avis d'efficience de Nusinersen].....	69
Tableau 42. Coût du suivi biologique (source : rapport technique de l'industriel)	70
Tableau 43. Coût du transport [source : rapport technique de l'industriel – septembre 2020]	70
Tableau 44. Présentation des populations (source : document de réponses à l'échange technique – septembre 2020).....	71
Tableau 45. Principaux éléments d'attention.....	75
Tableau 46. Analyses de sensibilité supplémentaires (liste non exhaustive).....	76
Tableau 47. Exemple de tableau - Définition et taille de la population.....	78
Tableau 48. Comparaison population modèle vs. population française (ATU)	79
Tableau 49. Analyses de sensibilité	83

Références bibliographiques

- J. Andoni Urtizberea, Ferroudja Daidj et le réseau Filmemus. Combien de patients atteints de SMA en France ? *Médecine/sciences* 2018 ; 34 : 32-4.
- Ara R, Brazier JE. Populating an economic model with health state utility values: moving toward better practice. *Value Health J Int Soc Pharmacoeconomics Outcomes Res.* août 2010;13(5):509-18.
- De Sanctis R, Coratti G, Pasternak A, Montes J, Pane M, Mazzone ES, et al. Developmental milestones in type I spinal muscular atrophy. *Neuromuscul Disord NMD.* 2016;26(11):754-9.
- Finkel RS, McDermott MP, Kaufmann P, Darras BT, Chung WK, Sproule DM, et al. Observational study of spinal muscular atrophy type I and implications for clinical trials. *Neurology.* 26 août 2014;83(9):810-7.
- Finkel RS, Mercuri E, Darras BT, Connolly AM, Kuntz NL, Kirschner J, et al. Nusinersen versus Sham Control in Infantile-Onset Spinal Muscular Atrophy. *N Engl J Med.* 02 2017;377(18):1723-32.
- Gregoretti C, Ottonello G, Chiarini Testa MB, Mastella C, Ravà L, Bignamini E, et al. Survival of patients with spinal muscular atrophy type 1. *Pediatrics.* mai 2013;131(5):e1509-1514.
- Institute for Clinical and Economic Review. Spinraza® and Zolgensma® for Spinal Muscular Atrophy: Effectiveness and Value. Final Evidence Report. [Internet]. 2019. Disponible sur: https://icer-review.org/wp-content/uploads/2018/07/ICER_SMA_Final_Evidence_Report_052419.pdf
- Kolb SJ, Coffey CS, Yankey JW, Krosschell K, Arnold WD, Rutkove SB, et al. Natural history of infantile-onset spinal muscular atrophy. *Ann Neurol.* déc 2017;82(6):883-91.
- Lally C, Jones C, Farwell W, Reyna SP, Cook SF, Flanders WD. Indirect estimation of the prevalence of spinal muscular atrophy Type I, II, and III in the United States. *Orphanet J Rare Dis.* Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5704427>
- Lloyd A, Gallop K, Thompson R, Vaidya S, Teynor M. Estimation Of The Health-Related Quality Of Life Benefits Of Treatment For Spinal Muscular Atrophy (SMA). *Value Health.* oct 2017;20(9):A559.
- Love D, Hicks R, Wei Y, Aldana EZ, Almobarak S, Campbell C. P. 218. Utility based health related quality of life in children and adolescents with spinal muscular atrophy. *Neuromuscul Disord.* 2019;29:S130
- Mercuri E, Darras BT, Chiriboga CA, Day JW, Campbell C, Connolly AM, et al. Nusinersen versus Sham Control in Later-Onset Spinal Muscular Atrophy. *N Engl J Med.* 15 févr 2018;378(7):625-35.
- Peña-Longobardo LM, Aranda-Reneo I, Oliva-Moreno J, et al. The Economic Impact and Health-Related Quality of Life of Spinal Muscular Atrophy. An Analysis across Europe. *Int J Environ Res Public Health.* 2020;17(16):5640.
- Tappenden et al. Nusinersen for treating spinal muscular atrophy: A Single Technology Appraisal. School of Health and Related Research (SchARR). 2018.
- Thompson R, Vaidya S, Teynor M. The Utility of Different Approaches to Developing Health Utilities Data in Childhood Rare Diseases – A Case Study in Spinal Muscular Atrophy (SMA). *Value Health.* oct 2017;20(9):A725-6.
- Zerres K, Rudnik-Schöneborn S, Forrest E, Lusakowska A, Borkowska J, Hausmanowa-Petrusewicz I. A collaborative study on the natural history of childhood and juvenile onset proximal spinal muscular atrophy (type II and III SMA): 569 patients. *J Neurol Sci.* 27 févr 1997;146(1):67-72.

Abréviations et acronymes

AMM	Autorisation de mise sur le marché
AR	Analyse de référence
ASMR	Amélioration du service médical rendu
ATU	Autorisation temporaire d'utilisation
AVG	Année de vie gagnée
BSC	Best supportive care
CA	Chiffre d'affaire
CEESP	Commission d'évaluation économique et de santé publique
CEPS	Comité économique des produits de santé
EI	Événement indésirable
ENC	Echelle nationale des coûts
HAS	Haute Autorité de santé
HR	Hazard ratio
HT	Hors taxe
MAIC	Matching-adjusted indirect comparison
MSS	Meilleur soins de support
PMSI	Programme de médicalisation des systèmes d'information
PPTTC	Prix public toutes taxes comprises
QALY	Quality-adjusted life year
RDCR	Ratio différentiel coût résultat
SG	Survie globale
SMA	Spinal muscular atrophy
SMN	Survival motor neuron
SMR	Service médical rendu
SSP	Survie sans progression

Retrouvez tous nos travaux sur

www.has-sante.fr

