



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

ÉVALUER

LES TECHNOLOGIES DE SANTÉ

AVIS ECONOMIQUE

EVRYSDI (risdiplam)


Amyotrophie spinale (SMA)

Validé par la CEESP le 14 septembre 2021

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	6
1.1.3. Sur l'analyse d'impact budgétaire	8
1.1.4. Conclusion de la commission	9
1.1.5. Données complémentaires	10
1.2. Synthèse des réserves émises par la CEESP	10
2. Complément A. Contexte de la demande	12
3. Complément B. Tableaux de synthèse	14
3.1. Étude d'efficience : synthèse de l'analyse critique, modélisation des patients SMA de type I	14
3.2. Étude d'efficience : synthèse de l'analyse critique, modélisation des patients SMA de type II/III non -ambulants	27
3.3. Étude d'efficience : synthèse des résultats et de l'analyse de l'incertitude, modélisation des patients SMA de type I	40
3.4. Étude d'efficience : synthèse des résultats et de l'analyse de l'incertitude, modélisation des patients SMA de type II/III non -ambulants	45
3.5. Analyse d'impact budgétaire : synthèse de l'analyse critique	49
3.6. Analyse d'impact budgétaire : synthèse des résultats et de l'analyse de l'incertitude	54
4. Complément C. Éléments complémentaires	58
4.1. Modélisation dans la SMA de type I	58
4.2. Modélisation dans la SMA de type II/III non-ambulant	64
4.3. Mesure et valorisation des utilités	69
4.4. Mesure et valorisation des coûts	70
4.5. Validation dans la SMA de type I	71
4.6. Validation dans la SMA de type II/III	73
4.7. Présentation des résultats et exploration de l'incertitude	73
5. Complément D. Analyse critique et résultats de l'analyse d'impact budgétaire	76
5.1. Détails des parts de marché pour le scénario sans risdiplam, selon le type de SMA	76
5.2. Mesure et valorisation des coûts	77
5.3. Présentation des résultats et exploration de l'incertitude	79
5.3.1. Présentation des populations	79
5.3.2. Présentation des postes de coûts	80

5.3.3. Résultats de l'analyse d'impact budgétaire	88
5.3.4. Analyses de sensibilité de l'analyse d'impact budgétaire	92
Table des annexes	98
Table des illustrations et des tableaux	106
Références bibliographiques	109
Abréviations et acronymes	110

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

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

Haute Autorité de santé – Service communication et information

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

© Haute Autorité de santé – septembre 2021 – ISBN :

1. Avis de la CEESP relatif aux produits de santé

1.1. Avis de la CEESP

1.1.1. Sur le contexte

1.1.1.1. Informations générales

L'évaluation, présentée par la société ROCHE, soutient une demande de première inscription de EVRYSDI (risdiplam) sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics.

La demande de remboursement concerne le traitement de l'amyotrophie spinale (SMA) 5q chez les patients de types I, II et III, non-ambulant et ambulant, et chez les patients pré-symptomatiques avec une à quatre copies du gène SMN2. La demande de remboursement correspond à l'indication de l'AMM obtenue le 26/03/2021 en procédure centralisée. L'évaluation porte sur la partie de l'indication pour laquelle une ASMR III est revendiquée. De ce fait, le périmètre de l'évaluation économique est plus restreint que la demande de remboursement (cf. Tableau 6 Périmètre de l'évaluation) et représente environ 77% de la population de remboursement et d'AMM.

L'industriel estime la population cible à environ 1 200 patients dans l'ensemble de l'indication.

Le montant de l'indemnité maximale en ATU/post-ATU communiqué par le laboratoire au 16/04/2021 était de [REDACTED] € TTC par flacon 0,75 mg/ml (60mg) [REDACTED] € HT).

1.1.1.2. Revendications de l'industriel

L'industriel revendique :

- un service médical rendu important
- une amélioration du service médical rendu
 - « modérée (ASMR III) dans la stratégie thérapeutique de l'amyotrophie spinale de type I au même titre que Spinraza¹ et Zolgensma², de type II au même titre que Spinraza et de type III pour les patients non ambulants » ;
 - « pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique de l'amyotrophie spinale de type III pour les patients ambulants et chez les patients pré-symptomatiques avec 1 à 4 copies du gènes SMN2 » ;
- un RDCR de 327 728 € par **année de vie gagnée** versus meilleurs soins de support au prix de de [REDACTED] € TTC ([REDACTED] € HT) introduit dans la modélisation dans le type I non retenu par la CEESP ;
- risdiplam est dominé en coût par QALY au prix de [REDACTED] € TTC ([REDACTED] € HT) introduit dans la modélisation dans le type II et III non-ambulant, résultat non retenu par la CEESP ;
- un impact budgétaire de [REDACTED] d'euros sur 5 ans au prix de de [REDACTED] € TTC ([REDACTED] € HT) retenu dans la modélisation.

¹ nusinersen

² onasemnogene abeparvovec

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

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

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

L'industriel mentionne que deux études sont en cours et sont susceptibles de donner lieu à des extensions d'indication évaluant le profil pharmacocinétique (PK) / pharmacodynamique (PD) et la tolérance de risdiplam chez les patients atteints de SMA, âgés de 6 mois à 60 ans et précédemment traités par RO6885247, nusinersen, olesoxime ou onasemnogene abeparavec et le profil PK / PD, la tolérance et l'efficacité de risdiplam chez les nourrissons pré-symptomatiques atteints de SMA génétiquement diagnostiquée et âgés de moins de 6 semaines.

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

Dans le cadre de ce dossier, la contribution de l'association française ECLAS (Ensemble Contre l'Amyotrophie Spinale de type 1) a été transmise à la HAS en mai 2021. Cette association a été fondée en 2013 ; elle est partenaire de l'AFM Téléthon et membre de l'Alliance Maladies Rares.

L'association précise que : « *L'association ECLAS collabore régulièrement avec les professionnels de santé et les laboratoires concernés par l'amyotrophie spinale, sous forme d'ateliers de travail et de réflexion, de participation à des symposiums, 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 2020 et 2021 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)* ». Le questionnaire a été rempli par les membres du Conseil d'Administration de l'association. Cette contribution met en avant : « *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 types 1 (première cause de décès d'origine génétique d'enfants de moins de 2 ans). L'avènement des 3 thérapies innovantes actuellement accessibles est un bienfait et a grandement modifié la qualité de vie des patients sous traitement, et amélioré le pronostic. Il nous paraît pertinent de raisonner en terme de population globale atteinte d'amyotrophie spinale et de permettre un accès le plus large possible au Risdiplam (et aux 2 autres thérapies)* ».

Dans le cadre de ce dossier, la contribution de l'association française AFM-Téléthon, Association Française contre les Myopathies a été transmise à la HAS en juillet 2021. L'association mentionne que le questionnaire a été rempli sur la base de leur expérience et de la connaissance ancienne et précise de la maladie, de ses enjeux et de ses conséquences. Il a été complété en toute indépendance des laboratoires ou des cliniciens impliqués dans les essais cliniques.

Cette contribution met en avant que :

- « *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. La corrélation n'est pas systématique entre le nombre de copie du gène SMN2 et l'évolution et la sévérité de la maladie. La frontière entre les types 2 et 3 est floue et parfois clinicien dépendant. Les témoignages de patients ayant changé de catégorie en changeant de*

cliniciens ne sont pas rares. En raison du continuum de la maladie, différencier l'accès entre les types 2 et les types 3 ne reposerait pas sur des frontières rigoureuses. Comme pour le Spinraza, il ne doit pas y avoir de différence d'accès entre ces deux types.

- *Le mode d'administration d'Evrysdi par voie orale en fait une solution thérapeutique très attendue par les patients qui aujourd'hui ont comme seule alternative le Spinraza, dont l'administration hospitalière est particulièrement lourde. Au-delà d'une amélioration considérable pour la qualité de vie du patient et de sa famille, ce nouveau mode d'administration soulage aussi l'organisation hospitalière. Les moyens humains spécialisés et techniques importants à mobiliser régulièrement à l'hôpital pour le traitement de référence sont importants alors qu'ils sont rares.*
- *Pour des patients chez qui l'administration du Spinraza est impossible du fait de leur situation orthopédique l'Evrysdi est la seule thérapeutique qui leur est accessible. Elle est à ce titre particulièrement attendue par les patients.*
- *Pour des raisons de facilitation méthodologique, les études disponibles n'ont pas inclus de patients ambulants. Toutefois, comme traitement permettant de prévenir les dégradations de la fonction motrice, Evrysdi, dans le cadre de son autorisation de mise sur le marché, doit pouvoir être prescrit à des patients qui n'ont pas encore perdu la marche et qui aujourd'hui sont éligibles au Spinraza. Pour les patients pour lesquels les données existent, l'efficacité du Spinraza et d'Evrysdi sont globalement comparables. Il serait paradoxal que seule une injection intrathécale puisse être proposée aux patients type 3 ambulants et qu'il soit nécessaire qu'ils attendent la perte de la marche pour passer de l'injection lourde au sirop ».*

1.1.2. Sur l'analyse de l'efficience

L'objectif de l'évaluation est d'analyser l'efficience de risdiplam dans le traitement de l'amyotrophie spinale, en distinguant les patients de type I d'une part et de type II/III non-ambulants d'autre part comparativement aux soins symptomatiques, nusinersen et onasemnogene abeparavec.

L'évaluation porte sur la partie de l'indication pour laquelle une ASMR III est revendiquée (cf. Tableau 6 Périmètre de l'évaluation), concernant environ 77% de la population de remboursement et d'AMM.

1.1.2.1. En ce qui concerne la conformité méthodologique

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

Concernant l'évaluation du risdiplam dans la SMA de type I, l'analyse économique soulève 5 réserves importantes :

- l'absence de prise en compte des coûts du secteur médico-social dans une pathologie associée à un handicap important ;
- l'absence de données pour analyser la transposabilité des populations simulées aux populations susceptibles d'être traitées ;
- l'hypothèse non étayée d'effets traitement constants au cours de la modélisation ;
- l'estimation des probabilités de transition fondée sur des données insuffisantes ;
- les comparaisons indirectes non robustes.

Concernant l'évaluation du risdiplam dans la SMA de type II/III non ambulants, l'analyse économique soulève 8 réserves importantes :

- l'absence de prise en compte des coûts du secteur médico-social dans une pathologie associée à un handicap important ;
- l'absence de données pour analyser la transposabilité des populations simulées aux populations susceptibles d'être traitées ;
- l'hypothèse non étayée d'effets traitement constants au cours de la modélisation ;
- l'estimation des probabilités de transition fondée sur des données insuffisantes ;
- les comparaisons indirectes non robustes ;
- L'hypothèse d'un traitement à vie pour risdiplam et nusinersen non étayée dans le type II/III non-ambulant ;
- la méthode d'estimation des valeurs d'utilité trop peu détaillée pour mener l'analyse critique dans le type II/III non-ambulant ;
- la présentation d'analyses déterministes en considérant le RDCR de risdiplam vs. meilleurs soins de support alors que risdiplam est dominé en analyse de référence.

Les réserves mineures sont détaillées dans le tableau de synthèse des réserves.

1.1.2.2. En ce qui concerne l'efficience

Dans la SMA de type I, selon les hypothèses de l'industriel, au prix retenu dans la modélisation de ████████ € TTC par flacon, l'utilisation de risdiplam est associée à un RDCR de 327 728 € par année de vie gagnée versus meilleurs soins de support sur un horizon temporel de 10 ans. Ce RDCR est non retenu par la CEESP en raison d'une incertitude globale majeure associée à ce résultat.

Dans la SMA de type I, l'analyse principale ne tient pas compte de l'impact sur la qualité de vie, difficile à évaluer chez les nourrissons. L'analyse exploratoire indique la très forte sensibilité du résultat à l'intégration des utilités. Malgré la difficulté de leur mise en œuvre, la collecte et la production de données robustes de qualité de vie sont une nécessité pour que l'évaluation intègre la qualité de vie, essentielle pour des patients atteints de SMA pour lesquels un handicap moteur très sévère persiste.

Il est donc important de souligner que bien que l'analyse principale en année de vie soit acceptable compte tenu de l'absence de données de qualité de vie robustes dans la SMA de type I, elle ne permet pas de rendre compte de l'effet du risdiplam sur l'évolution du handicap des enfants atteints de SMA de type I sur le long terme. Par ailleurs, au regard de la persistance d'un handicap moteur pour une majorité de patients atteints de SMA (que ce soit pour le type I ou pour le type II/III non ambulant) malgré un traitement, il serait pertinent de prendre en compte l'ensemble des coûts associés au handicap dans une perspective collective (p.ex. allocations liées au handicap, scolarisation aménagée).

Dans la SMA de type II/III non ambulant, sur la base de l'hypothèse d'équivalence d'efficacité entre risdiplam et nusinersen retenue par l'industriel, risdiplam est dominé par nusinersen en coût par QALY au prix de ████████ € TTC (██████ € HT) introduit dans la modélisation sur un horizon temporel de 40 ans. Risdiplam reste dominé dans toutes les analyses en scénario à l'exception de deux analyses : celle fondée sur les *point estimates* de la MAIC comparant risdiplam à nusinersen, risdiplam domine alors nusinersen et, le RDCR de risdiplam est de 25 402 353 € par QALY vs. meilleurs soins de support, et celle associée à une baisse de prix de █████% de risdiplam, le RDCR est alors de 19 079 196 €/QALY vs meilleurs soins de support. Une incertitude globale majeure entoure ce résultat.

Dans les deux évaluations réalisées, les données sont très insuffisantes pour réaliser des modélisations robustes et les résultats présentés sont associés à une incertitude globale majeure. Celle-ci concerne la progression des patients dans les états de santé, l'effet relatif des traitements et l'impact des

traitements sur la qualité de vie. Les résultats des analyses produites par l'industriel sont ainsi à interpréter au regard de plusieurs limites et des sources d'incertitude.

L'intégration de données cliniques limitées et le manque de robustesse des comparaisons indirectes

L'ensemble des comparaisons indirectes introduites dans le modèle se fondent sur des données très limitées et comportent des fragilités qui empêchent toute confiance dans les résultats obtenus. Une part de l'incertitude est mesurée et apparaît dans les intervalles de confiance extrêmement larges de l'estimation de l'effet relatif des traitements. Une autre part de l'incertitude n'est pas mesurée et correspond par exemple à l'absence de prise en compte de certaines variables d'appariement.

L'absence de données à long terme sur l'efficacité de risdiplam

Les données d'efficacité intégrées dans la modélisation reposent sur des données des essais cliniques FIREFISH et SUNFISH avec des résultats à 12 mois. Des analyses de sensibilité avec les résultats à 24 mois ont été menées. Quel que soit le type de SMA, un maintien de l'effet traitement sur le long terme a été appliqué sur l'ensemble de l'horizon temporel. L'incertitude liée à cette hypothèse a été explorée en analyse de sensibilité.

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

Les coûts totaux sont sous-estimés puisqu'ils ne prennent pas en compte les coûts non retrouvés dans le SNDS tels que les aides à domicile, les coûts liés à la scolarisation ..., alors que ces coûts peuvent être particulièrement importants dans une pathologie associée à un handicap important.

1.1.3. Sur l'analyse d'impact budgétaire

L'objectif de l'évaluation est d'analyser l'impact budgétaire de risdiplam dans le traitement de l'amyotrophie spinale, en distinguant les patients de type I d'une part et de type II/III non-ambulants d'autre part comparativement aux soins symptomatiques, nusinersen et onasemnogene abeparavec.

L'évaluation porte sur la partie de l'indication pour laquelle une ASMR III est revendiquée (cf. Tableau 6 Périmètre de l'évaluation).

1.1.3.1. En ce qui concerne la conformité méthodologique

La méthode sur laquelle repose l'évaluation de l'impact budgétaire d'Evrysdi (risdiplam) est acceptable et ne soulève pas de réserves méthodologiques.

1.1.3.2. En ce qui concerne l'impact budgétaire

Selon les choix et hypothèses de l'industriel, l'introduction de risdiplam entraîne, pour son prix revendiqué (indemnité ATU), un impact budgétaire cumulé sur 5 ans de [REDACTED] d'euros, soit une augmentation de 26,7% par rapport au scénario n'incluant pas risdiplam. En année 5, lorsque le taux de pénétration de risdiplam est considéré maximal, sur une population cible de 1 116 patients, [REDACTED] patients seront traités par risdiplam.

Cet impact budgétaire est réparti selon les types de SMA :

- 0,9% [REDACTED] pour le type I,
- 66,9% [REDACTED] pour le type II
- 32,2% [REDACTED] pour le type III non-ambulant.

En année 5, sur les dépenses totales de prise en charge :

- les patients non traités représentent 1% des dépenses ;

- les patients traités par nusinersen en représentent 14% des dépenses ;
- les patients traités par risdiplam représentent 57% des dépenses ;
- les patients traités par onasemnogene abeparvovec représentent 28% des dépenses.

Il convient de mentionner que cette analyse d'impact budgétaire ne tient pas compte de la possibilité pour un patient de recevoir des combinaisons de thérapies de manière concomitante ou séquentielle. De plus, l'industriel retient les hypothèses selon lesquelles [REDACTED] et l'incidence de la SMA est considérée comme constante dans le temps.

1.1.4. Conclusion de la commission

Compte tenu de ce qui précède, la Commission d'évaluation économique et de santé publique conclut que l'évaluation déposée par l'industriel ne permet pas de démontrer l'efficacité de risdiplam pour les indications pour lesquelles il demande le remboursement en raison d'une incertitude globale majeure, qui rend le résultat ininterprétable.

La baisse de prix qui permet d'égaliser le coût total des stratégies nusinersen et risdiplam ne garantit en aucun cas une dépense efficiente compte-tenu du niveau extrêmement élevé du RDCR obtenu et des incertitudes associées aux estimations.

Les données sur lesquelles s'appuie l'évaluation sont très limitées et insuffisantes pour comparer les produits. Il n'existe pas de données comparatives directement issues des essais de risdiplam permettant de comparer risdiplam à ses comparateurs nusinersen et onasemnogène abeparvovec. Les données d'efficacité du modèle sont issues de comparaisons indirectes (MAIC et STC) dont les résultats sont fragiles et ne permettent pas de conclure sur l'efficacité relative entre risdiplam et ses comparateurs nusinersen et onasemnogène abeparvovec. Dès lors, il est impossible d'identifier si un des traitements évalués est plus efficace que l'autre. La sophistication des approches calculatoires ne peut pas compenser l'insuffisance des données initiales. Suite à la transmission des contributions des associations de patients, la CEESP est attentive à l'importance de disposer de différents traitements, disponibles par différentes modalités d'administration dont certaines peuvent être moins contraignantes pour les patients et leurs familles que d'autres.

Malgré un niveau d'incertitude majeur, le coût apparaît extraordinairement élevé au regard du bénéfice clinique attendu, dans un contexte de budget limité et alors que d'autres interventions à financer sont susceptibles d'être plus efficaces. Par conséquent, l'évaluation du risdiplam indique que l'acceptabilité du remboursement ne peut pas être fondée sur l'efficacité et le remboursement au prix revendiqué, et même aux prix simulés en analyses de sensibilité, conduit à une allocation non efficiente des ressources collectives, qui pourraient produire un résultat de santé global plus important en étant dépensées autrement. Néanmoins, une dépense non efficiente peut être justifiée en connaissance de cause au regard des préférences de la société.

L'industriel retient un prix de [REDACTED] € TTC ([REDACTED] € HT) par flacon 0,75 mg/ml (60mg), soit [REDACTED] € TTC par an par patient. La commission souhaite attirer l'attention du décideur sur le fait que le traitement par risdiplam est un traitement administré sur la vie entière.

- Dans l'analyse principale de la SMA de type I, sur un horizon temporel de 10 ans, le coût total moyen associé à la stratégie thérapeutique risdiplam est évalué par l'industriel à environ 2,2 millions d'euros (actualisés) par patient dont [REDACTED] (actualisés) pour le coût d'acquisition du traitement risdiplam.
- Dans l'analyse principale de la SMA de type II/III non ambulants, sur un horizon de 40 ans, le coût total moyen associé à la stratégie thérapeutique risdiplam est évalué par l'industriel à environ 7 millions d'euros (actualisés) par patient dont [REDACTED] (actualisés) pour le coût

d'acquisition du traitement risdiplam. Dans la SMA de type II/III non ambulants, pour un seuil de disposition à payer inférieur à 4 millions d'euros, les meilleurs soins de support sont toujours le traitement le plus coût-efficace alors que le nusinersen est toujours le traitement le moins coût-efficace et le risdiplam est dominé. Au regard des résultats présentés par l'industriel, aucun effet sur la durée de vie n'est attendu avec l'introduction de risdiplam dans la SMA de type II/III non-ambulant. Les résultats de l'analyse principale du nusinersen par rapport aux meilleurs soins de support (risdiplam étant dominé) sont exprimés uniquement en impact sur la qualité de vie. Or, compte tenu des données disponibles, l'estimation des QALY demeure incertaine.

Par ailleurs, la CEESP souhaite attirer l'attention du CEPS sur deux éléments non pris en compte dans l'évaluation et susceptibles de modifier l'efficacité des traitements et leur impact budgétaire :

- l'éventuel questionnement sur une stratégie de dépistage (par exemple néonatal) qui évoluerait en France, et permettrait de traiter plus tôt les patients ;
- la possibilité d'administrer aux patients des combinaisons de thérapies, de manière concomitante ou séquentielle (bien qu'il n'existe à ce jour pas de résultats d'essais cliniques sur l'utilisation de deux traitements successifs chez les patients atteints de SMA).

1.1.5. Données complémentaires

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

- la durée effective de traitement qui pourrait être observée à travers le SNDS ;
- l'efficacité et la tolérance à moyen et long terme, qui pourraient être observées à partir des données de registres ou du SNDS, notamment pour observer la survie globale associée aux traitements ;
- les séquences ou éventuelles associations de traitement, qui pourraient être observées à travers le SNDS ;
- la qualité de vie des patients et des aidants ;
- le coût du handicap (hors de ceux disponibles dans le SNDS).

1.2. Synthèse des réserves émises par la CEESP

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

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

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

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

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

Libellé de la réserve	-	+	++
SMA de type I			
Choix structurants			
Perspective limitée aux coûts du système de santé hors secteur médico-social dans un contexte de maladie associée à un fort handicap		+	

Libellé de la réserve	-	+	++
Modélisation			
Absence de données pour analyser la transposabilité de la population simulée à la population susceptible d'être traitée		+	
Hypothèse non étayée d'un effet traitement constant au cours de la modélisation		+	
Estimation des probabilités de transition fondée sur des données insuffisantes, dans le contexte d'une maladie touchant un faible nombre de patients		+	
Comparaison indirecte non robuste, dans le contexte d'une maladie touchant un faible nombre de patients		+	
Non prise en compte des EI des comparateurs	-		
Validation insuffisante des simulations	-		
SMA de type II/III non-ambulant			
Choix structurants			
Perspective limitée aux coûts du système de santé hors secteur médico-social dans un contexte de maladie associée à un fort handicap		+	
Modélisation			
Données limitées pour analyser la transposabilité de la population simulée à la population susceptible d'être traitée		+	
Hypothèse d'effet traitement constant au cours de la modélisation		+	
Estimation des probabilités de transition fondée sur des données limitées, dans le contexte d'une maladie touchant un faible nombre de patients		+	
Comparaison indirecte non robuste, dans le contexte d'une maladie touchant un faible nombre de patients		+	
Non prise en compte des EI des comparateurs	-		
Hypothèse d'un traitement à vie pour risdiplam et nusinersen non étayée		+	
Mesure et valorisation des états de santé			
Méthode d'estimation des valeurs d'utilité trop peu détaillée pour réaliser une analyse critique complète et choix méthodologiques non étayés		+	
Résultats et analyses de sensibilité			
Analyses déterministes en considérant le RDCR de risdiplam vs. meilleurs soins de support alors que risdiplam est dominé en analyse de référence		+	

2. Complément A. Contexte de la demande

Tableau 2. Contexte administratif*

Objet	Description
Traitement	0,75 mg/ml, poudre pour solution buvable (flacon de 60 mg) Dose quotidienne recommandée en fonction de l'âge et du poids corporel (de 0,20 mg/kg à 20 mg/jour)
Laboratoire	Roche
Domaine thérapeutique	Désordres musculosquelettiques
Motif de l'examen	Primo-inscription
Listes concernées	Spécialités remboursables aux assurés sociaux Collectivités et divers services publics (CSP L.5123-2)
Indication de l'AMM	AMM centralisée en date du 26/03/2021 Traitement de l'amyotrophie spinale (SMA) 5q chez les patients âgés de 2 mois et plus, avec une à quatre copies de SMN2 ou avec un diagnostic clinique de SMA de Type 1, Type 2 ou Type 3
Indication demandée au remboursement	Traitement de l'amyotrophie spinale (SMA) 5q chez les patients âgés de 2 mois et plus, avec un diagnostic clinique de SMA de Type I, Type II ou Type III ou avec une à quatre copies du gène SMN2.
SMR revendiqué	Important
ASMR revendiquée	<ul style="list-style-type: none"> – « Modérée (ASMR III) dans la stratégie thérapeutique de l'amyotrophie spinale de type 1 au même titre que SPINRAZA et ZOLGENSMA, de type 2 au même titre que SPINRAZA et de type 3 pour les patients non ambulants » ; – « Pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique de l'amyotrophie spinale de type III pour les patients ambulants et chez les patients pré-symptomatiques avec 1 à 4 copies du gènes SMN2 »
Statut particulier	Médicament orphelin, 26/02/2019
ATU ou RTU	ATU nominative depuis le 24/03/2020 (121 patients traités). ATU de cohorte depuis le 06/04/2021 (3 patients traités). Indication : indication de l'AMM, à l'exception des patients pré-symptomatiques, en cas d'échec, d'intolérance ou d'impossibilité d'administration des alternatives thérapeutiques disponibles, après avis d'une RCP nationale (pédiatrique ou adulte) de la filière Filnemus
Indemnité maximale d'ATU (si primo-inscription)	Coût pour une dose de ████████ € TTC par flacon 0,75 mg/ml (60mg) ████████ € HT) Coût de traitement annuel équivalent : ████████ € TTC par an
Population cible	Population cible : 1 200 patients dans l'ensemble de l'indication
Dépense moyenne/patient	██████████ € TTC par an
Montant remboursable	Montant remboursable dans l'indication pour laquelle une ASMR III est revendiquée : ██████████ d'euros en 2e année pleine de commercialisation
CA annuel	Montant remboursable toutes indications confondues : ██████████ d'euros en 2e année pleine de commercialisation de l'indication évaluée
Commercialisation et prise en charge à l'étranger dans l'indication, telle que déclarée par l'industriel	Allemagne : non commercialisé Espagne : non commercialisé Italie : non commercialisé

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

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

Tableau 3. Contexte clinique

Objet	Description (source industrielle)
Mécanisme d'action du produit évalué	Le principe actif d'Evrysdi est le risdiplam. Il s'agit d'un modificateur d'épissage qui se lie à deux sites activateurs d'épissage (5'splice site et ESE2) de l'ARN pré-messager du gène de survie du motoneurone 2 (SMN2) afin d'améliorer la reconnaissance et la stabilité de la liaison entre le spliceosome et les sites d'épissages du pré-ARNm, favorisant l'inclusion de l'exon 7 dans l'ARN messenger et, par conséquent, la synthèse d'une protéine SMN fonctionnelle.
Pathologie concernée	Amyotrophie spinale.
Prise en charge thérapeutique	Traitement symptomatique, avec une approche pluridisciplinaire neurologique, orthopédique, chirurgicale, respiratoire, digestive, éducationnelle, psychologique et sociale dans l'objectif : <ul style="list-style-type: none"> – d'améliorer la survie des patients atteints de SMA de type I et de préserver leurs capacités motrices – de réduire/stabiliser le handicap des patients atteints de SMA de types II et III et d'améliorer/maintenir leur autonomie <p>SPINRAZA (nusinersen), un oligonucléotide antisens administré par voie intrathécale qui augmente la production de protéine SMN fonctionnelle en agissant sur l'épissage du gène SMN2.</p> <p>ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec), une thérapie génique administrée par voie intraveineuse ciblant le gène SMN1.</p>
Place revendiquée dans la stratégie thérapeutique	Traitement de première intention dans l'indication de l'AMM.

Dans le dossier déposé auprès de la commission de transparence, l'industriel déclare deux études cliniques en cours concernant l'aire thérapeutique. Des demandes d'extension sont susceptibles d'intervenir dans les 3 années à venir.

Tableau 4. Essais cliniques en cours

Essais
<p>RAINBOWFISH : étude de phase II dont l'objectif est d'évaluer l'efficacité, la tolérance et le profil PK/PD de risdiplam chez des enfants pré-symptomatiques (génétiquement dépistés), âgés de la naissance à 6 semaines, ayant 2 copies du gène SMN2 et une amplitude des potentiels d'action musculaires $\geq 1,5$ mV au moment de l'inclusion.</p> <p>Critère de jugement principal : proportion de patients pouvant s'asseoir sans soutien après 12 mois de traitement par risdiplam</p> <p>██████████.</p>

JEWELFISH : étude chez les patients prétraités.

3. Complément B. Tableaux de synthèse

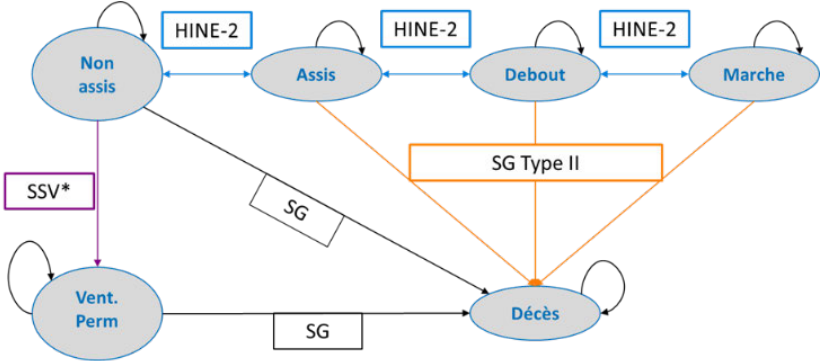
3.1. Étude d'efficacité : synthèse de l'analyse critique, modélisation des patients SMA de type I

Tableau 5 Synthèse de l'analyse critique, modélisation des patients SMA de type I

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP	Réserve
Objectif		
<p>Analyser l'efficacité de risdiplam dans le traitement de l'amyotrophie spinale, en distinguant les patients de type I d'une part et de type II/III non-ambulants d'autre part, comparativement aux traitements existants sur le marché (soins symptomatiques, nusinersen et onasemnogene abeparvovec).</p>	<p>L'objectif est cohérent avec l'ASMR III revendiquée, et correspond à une partie de l'indication d'AMM, pour laquelle le remboursement est sollicité.</p> <p>Le choix de distinguer deux sous-populations est cohérent avec l'histoire naturelle de la maladie et la prise en charge des patients.</p>	Aucune
Choix structurants		
<p>Type d'analyse : analyse coût-efficacité en coût par année de vie</p> <p><i>Analyse exploratoire : analyse coût-utilité en coût par QALY (RDCR : 690 671 €/QALY vs MSS ; nusinersen est dominé)</i></p>	<p>Compte-tenu de l'impact très fort de la maladie et du traitement sur la qualité de vie des patients, l'approche la plus pertinente serait d'adopter une analyse coût-utilité en analyse principale. Cependant, compte-tenu de l'âge des patients, de 1 à 7 mois, et de l'absence de consensus sur la méthode d'estimation des utilités dans cette population, la prise en compte de la qualité de vie en analyse exploratoire est recevable, bien que limitée dans sa portée.</p> <p>Dans la mesure où un impact du traitement est également attendu sur la mortalité, l'analyse coût-efficacité en année de vie reste néanmoins informative.</p>	Aucune
<p>Perspective : collective restreinte au système de santé (assurance maladie, assurances complémentaires et reste à charge du patient)</p>	<p>Le choix de limiter l'analyse au périmètre du système de santé ne permet pas de prendre en compte l'ensemble des coûts directs pertinents dans l'analyse, dans une pathologie marquée par un handicap important. Celui-ci est en effet à l'origine de nombreux coûts pour les familles des</p>	Importante

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP	Réserve
	<p>patients ou le secteur médico-social qui ne sont pas identifiés via le système national des données de santé (SNDS).</p> <p>L'industriel n'attend pas de différence de coût sur ces dimensions selon les traitements, sans justifier cette hypothèse, et alors que la modélisation réalisée indique des évolutions différentes, vers la ventilation permanente et le décès, des enfants selon le traitement reçu, et des coûts par état de santé différents entre les états de motricité et la ventilation permanente.</p> <p>Les données limitées ne permettent pas d'estimer l'impact de la non prise en compte des coûts non médicaux liés au handicap sur le résultat.</p>	
<p>Horizon temporel : 10 ans</p> <p><i>Analyse en scénario</i> : 5 ans (RDCR -9,9%)</p>	<p>Le choix est cohérent avec l'histoire naturelle de la maladie et l'analyse à 5 ans permet d'explorer l'incertitude associée.</p>	Aucune
<p>Actualisation : 2,5%</p> <p><i>Analyses de sensibilité</i> : 0% (RDCR +0,6%), 4% (variation du RDCR <0,1%)</p>	<p>Les analyses proposées sont conformes au guide méthodologique.</p>	Aucune
<p>Population d'analyse : patients atteints de SMA de type I</p>	<p>Le choix de la population d'analyse est adapté à l'objectif de l'évaluation.</p>	Aucune
<p>Options comparées</p> <p>Intervention évaluée : risdiplam</p> <p>Compareurs :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Meilleurs soins de support (traitement symptomatique) - nusinersen (Spinraza) - onasemnogene abeparvovec (Zolgensma) <p>En cas d'arrêt de traitement, les patients reçoivent les meilleurs soins de support.</p>	<p>Le choix des comparateurs est adapté à la prise en charge de la pathologie.</p> <p>Le choix de ne pas changer de traitement en cas d'arrêt résulte de l'absence de données d'efficacité chez des patients prétraités, dans un souci de limiter l'incertitude associée à la modélisation. Le laboratoire s'attend par ailleurs à ce que le risdiplam soit principalement administré à des patients naïfs de traitement lors de l'initiation, sauf en cas d'échec ou difficulté d'injection du traitement précédent.</p>	Aucune

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP	Réserve																
	La modélisation ne tient donc pas compte de la possibilité de recevoir un traitement actif après arrêt d'un traitement actif précédent.																	
Modélisation																		
<p>Population simulée : population de l'essai FIREFISH ayant reçu la dose évaluée pour l'efficacité (soit 58 patients).</p> <table border="1" data-bbox="147 459 1229 938"> <thead> <tr> <th></th> <th>FIREFISH risdiplam N = 58</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Âge moyen des patients (min-max)</td> <td>163 jours (68-212)</td> </tr> <tr> <td>Age moyen d'apparition des symptômes</td> <td>51 jours</td> </tr> <tr> <td>Age moyen au diagnostic</td> <td>12,7 semaines</td> </tr> <tr> <td>Durée moyenne de la maladie à l'inclusion</td> <td>91 jours</td> </tr> <tr> <td>Assistance ventilatoire</td> <td>29%</td> </tr> <tr> <td>Score moyen CHOP-INTEND</td> <td>22,47</td> </tr> <tr> <td>Score moyen HINE-2</td> <td>0,93</td> </tr> </tbody> </table> <p>Analyse de la représentativité : les données de l'ATU portent sur des patients atteints de SMA de types I et II et ne permettent pas de distinguer les patients selon le type de SMA.</p> <p>Analyses de sensibilité :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Variation de +20% du poids des patients (RDCR +6,7%) - Variation de -20% du poids des patients (RDCR -9,8%) - Variation +20% de l'âge des patients (RDCR +0,9%) - Variation de -20% de l'âge des patients (RDCR -1,0%) 		FIREFISH risdiplam N = 58	Âge moyen des patients (min-max)	163 jours (68-212)	Age moyen d'apparition des symptômes	51 jours	Age moyen au diagnostic	12,7 semaines	Durée moyenne de la maladie à l'inclusion	91 jours	Assistance ventilatoire	29%	Score moyen CHOP-INTEND	22,47	Score moyen HINE-2	0,93	<p>La population simulée correspond à la population de l'essai clinique pivot.</p> <p>La transposabilité de la population simulée à la population d'analyse n'est pas menée, faute de données disponibles par type de SMA dans les rapports d'ATU ou dans le SNDS et faute d'accès aux données de la filière Filmemus.</p>	Importante
	FIREFISH risdiplam N = 58																	
Âge moyen des patients (min-max)	163 jours (68-212)																	
Age moyen d'apparition des symptômes	51 jours																	
Age moyen au diagnostic	12,7 semaines																	
Durée moyenne de la maladie à l'inclusion	91 jours																	
Assistance ventilatoire	29%																	
Score moyen CHOP-INTEND	22,47																	
Score moyen HINE-2	0,93																	
<p>Modèle : semi-Markov à 6 états.</p> <p>États du modèle :</p>	La structure du modèle est cohérente avec l'histoire naturelle de la maladie.	Aucune																

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP	Réserve
 <p>*Survie sans ventilation</p> <p>La totalité des patients entrent dans l'état « Non assis » du modèle. SSV : Survie sans ventilation ; SG : Survie globale ; HINE : Hammersmith Infant Neurological Examination</p>		
<p>Événements intercurrents</p> <p>Effets indésirables : les évènements indésirables sont intégrés sous la forme de probabilités mensuelles et ont un impact sur les coûts. Seuls les EI liés au traitement de grade 3 et plus sont retenus.</p> <p>Les probabilités d'arrêt de traitement sont estimées à partir de l'extrapolation des données observées à 1 an dans l'essai FIREFISH.</p> <p>La fonction minimisant le critère BIC (exponentielle) a été retenue (cf. Tableau 10 : Résultats des critères AIC/BIC selon les différentes fonctions paramétriques pour la durée de traitement et Figure 6 : Comparaison des fonctions d'extrapolation pour la durée de traitement).</p> <p>La probabilité d'arrêt de traitement mensuelle est de 0,006145.</p> <p>Après arrêt de traitement, les patients évoluent selon les paramètres des meilleurs soins de support.</p> <p><i>Analyse de sensibilité, extrapolation de la durée de traitement selon la fonction gamma généralisée minimisant le critère AIC (risque instantané non constant) (RDCR : +0,4%)</i></p>	<p>La prise en compte des évènements indésirables sous la forme d'évènements intercurrents est recevable.</p> <p>Il semble que retenir la loi gamma généralisée pour extrapoler la durée de traitement aurait été plus conservateur. Toutefois, l'impact sur les résultats est négligeable.</p>	Aucune
<p>Gestion de la dimension temporelle</p> <p>Durée de simulation : 10 ans</p> <p>Cycles : 1 mois, avec correction de demi-cycle</p> <p>Hypothèses d'extrapolation :</p>	<p>La durée de simulation est cohérente avec l'horizon temporel.</p> <p>La durée des cycles est cohérente avec l'histoire naturelle de la maladie.</p>	

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP	Réserve																				
<ul style="list-style-type: none"> – Les données observées peuvent être ajustées par une fonction paramétrique permettant leur extrapolation au-delà du suivi de l'essai, pour l'estimation de la transition vers la ventilation permanente et le décès ; – L'effet traitement relatif est supposé maintenu et constant dans le temps pour les transitions entre les états de motricité. <p><i>Analyse en scénario : atténuation de l'effet traitement à 5 ans puis arrêt de l'effet à 7 ans (RDCR -9,2%)</i></p>	<p>L'hypothèse d'un risque d'évolution constant sur la durée de l'horizon temporel repose sur des données limitées. L'analyse en scénario simulant une atténuation de l'effet traitement n'est que partiellement décrite ne permettant pas d'évaluer l'impact sur les résultats.</p>	<p>Importante</p>																				
<p>Méthodes d'estimation des probabilités de transition</p> <p>Sources de données</p> <p>Étude FIREFISH</p> <p>Étude non comparative multicentrique en 2 parties (PK/PD, tolérance, recherche de dose et efficacité).</p> <p>Nourrissons de 1 à 7 mois atteints de SMA de type I, n=62.</p> <p>Critère de jugement principal d'efficacité : proportion de nourrissons pouvant s'asseoir sans soutien pendant 5 secondes après 12 mois de traitement (BSID-III).</p> <p>Autres critères de jugement (hiérarchisés) : fonction motrice (HINE-2) et développement, survie globale, fonction respiratoire, nutrition.</p> <p>Résultat sur le critère principal : 12/41 patients (29,3%) ont atteint le critère.</p> <p>Estimation des probabilités de transition</p> <p>Probabilités de transition entre les états de fonction motrice estimées à partir des données de l'étude FIREFISH, en faisant l'hypothèse que les évolutions observées sur 12 mois sont constantes sur l'horizon temporel.</p> <p>Probabilités de transition mensuelles de risdiplam (IC 95%)</p> <table border="1" data-bbox="147 1078 1252 1433"> <thead> <tr> <th>De/Vers</th> <th>Non assis</th> <th>Assis</th> <th>Debout</th> <th>Marche</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Non assis</td> <td>0.9098 (0.8775-0.9332)</td> <td>0.0902 (0.0665-0.1216)</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Assis</td> <td>0.0088 (0.0021-0.0401)</td> <td>0.9819 (0.9512-0.9924)</td> <td>0.0093 (0.0027-0.0277)</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Debout</td> <td>0</td> <td>0.1074 (0.0156-0.555)</td> <td>0.8926 (0.4333-0.9844)</td> <td>0</td> </tr> </tbody> </table>	De/Vers	Non assis	Assis	Debout	Marche	Non assis	0.9098 (0.8775-0.9332)	0.0902 (0.0665-0.1216)	0	0	Assis	0.0088 (0.0021-0.0401)	0.9819 (0.9512-0.9924)	0.0093 (0.0027-0.0277)	0	Debout	0	0.1074 (0.0156-0.555)	0.8926 (0.4333-0.9844)	0	<p>L'estimation des probabilités mensuelles de transition repose sur un effectif très limité (58 patients, soit les patients de la partie 2 de l'étude FIREFISH et les patients de la partie 1 ayant reçu la dose évaluée pour l'efficacité dans la partie 2). Cependant, dans un contexte de pathologie rare, la quantification de l'évolution des patients dans l'histoire naturelle de la maladie est difficile.</p> <p>L'analyse de sensibilité probabiliste réduit en partie l'incertitude associée aux estimations mais une partie reste néanmoins non quantifiable (en particulier dans le cas des</p>	<p>Importante</p>
De/Vers	Non assis	Assis	Debout	Marche																		
Non assis	0.9098 (0.8775-0.9332)	0.0902 (0.0665-0.1216)	0	0																		
Assis	0.0088 (0.0021-0.0401)	0.9819 (0.9512-0.9924)	0.0093 (0.0027-0.0277)	0																		
Debout	0	0.1074 (0.0156-0.555)	0.8926 (0.4333-0.9844)	0																		

Évaluation déposée par l'industriel					Analyse critique SEESP	Réserve
Marche	0	0	0	0	<p>transitions non observées dans l'essai clinique). Bien que l'approche soit recevable dans le contexte particulier de la pathologie rare, l'estimation de ces probabilités de transition entre les fonctions motrices, paramètres clés du modèle demeure trop incertaine et ainsi associée à une incertitude majeure.</p> <p>Les fonctions d'extrapolation testées montrent une très forte hétérogénéité des estimations, et, pour la plupart, une probable surestimation de la survie sans événement, à mettre en regard de l'imaturité des données par rapport à l'horizon temporel retenu dans la modélisation.</p> <p>La probabilité de décès à partir des états assis, debout et marche est similaire dans le type I à la probabilité de décès dans la SMA de type II. Selon le laboratoire, cette fonction est conservatrice par rapport à la fonction gamma généralisée à l'horizon de 40 ans retenu dans la SMA de type II/III non ambulant. La fonction gamma généralisée était cependant recommandée en priorité par les experts interrogés par le laboratoire.</p>	
<p>Probabilité de transition vers l'état ventilation permanente, depuis l'état non-assis estimée en ajustant une distribution paramétrique aux données observées sur 12 mois sur la totalité de l'horizon temporel puis en recalculant une probabilité mensuelle égale à la proportion de patients présentant un événement au temps t+1 divisée par la proportion de patients au temps t.</p> <p>La fonction la moins favorable (exponentielle) a été retenue sur le critère de plausibilité clinique, toutes les autres fonctions ayant été jugées trop optimistes (cf. Tableau 7 : Résultats des critères AIC/BIC selon les différentes fonctions paramétriques pour la survie sans événement et Figure 2 : Comparaison des fonctions d'extrapolation pour la survie sans événement).</p> <p>La probabilité de transition mensuelle, constante au cours du temps, est de 0,008544.</p> <p><i>Analyse de sensibilité :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> – Estimation des probabilités de transition à partir de la fonction gamma (risque instantané non constant) (variation du RDCR <0,1%) <p>La probabilité de transition vers l'état décès, depuis les états non-assis et ventilation permanente, est estimée en ajustant une distribution paramétrique aux données observées sur 12 mois.</p> <p>La fonction la moins favorable (exponentielle) a été retenue sur le critère de plausibilité clinique, toutes les autres fonctions ayant été jugées trop optimistes (cf. Tableau 8 : Résultats des critères AIC/BIC selon les différentes fonctions paramétriques pour la survie globale et Figure 3 : Comparaison des fonctions d'extrapolation pour la survie globale).</p> <p>La probabilité de transition mensuelle est de 0,005203.</p> <p>La probabilité de transition vers le décès des états assis, debout et marche est estimée comme équivalente à la survie globale des patients atteints de SMA de type II et s'appuie sur les observations issues d'études identifiées par une revue systématique de la littérature. Les auteurs ont rejeté une étude jugée trop optimiste par les cliniciens et entachée de biais et ont reconstitué une courbe de survie à partir des résultats regroupés (cf. Figure 4 : Courbe de KM poolée des 6 études identifiées, excluant Belter 2018). À partir de cette courbe reconstituée, l'industriel a estimé la probabilité de décès en ajustant une distribution paramétrique aux données reconstituées.</p> <p>La fonction la plus plausible (Gompertz) a été retenue sur le critère de plausibilité clinique (cf. Tableau 9 : AIC et BIC des différentes fonctions paramétriques (scénario excluant Belter) et Figure 5 : Courbes d'extrapolation des différentes fonctions paramétriques).</p> <p><i>Analyse de sensibilité :</i></p>						

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP	Réserve
<p>– Estimation des probabilités de transition des états assis, debout marché vers décès à partir de la fonction gamma généralisée (risque instantané non constant) (RDCR -0.1%)</p> <p>– Estimation des probabilités de transition de non-assis et ventilation permanente vers décès à partir des données à 24 mois de FIREFISH, avec la fonction exponentielle, soit une probabilité de 0,003159 et de l'état non-assis vers la ventilation permanente à partir des données à 24 mois de FIREFISH, avec la fonction exponentielle, soit une probabilité mensuelle de 0,005945 (RDCR +10,7%).</p> <p>Estimation de l'effet relatif des comparateurs</p> <p>Deux essais identifiés dans la littérature (cf. Tableau 11. Caractéristiques des patients des études intégrées dans la comparaison indirecte).</p> <p>MAIC non ancrée (du fait de l'essai non comparatif de risdiplam) pour la comparaison vs. nusinersen et meilleur soins de support, à travers les critères HINE-2, survie sans ventilation et survie globale recueillis dans l'essai ENDEAR (essai comparatif vs meilleurs soins de support). Appariement réalisé sur 3 variables (cf. Tableau 13. Variables d'appariement dans la MAIC menée pour comparer risdiplam, nusinersen et meilleurs soins de support dans la SMA de type II/III), aboutissant à une population de 36 patients finalement retenus sur les 58 de l'essai clinique. Les fonctions motrices sont estimées par des odd-ratios et la survie sans ventilation et la survie globale par des hazard-ratios, pour lesquels l'hypothèse des risques proportionnels a été vérifiée.</p> <p>Lorsqu'une différence non significative était estimée à travers la MAIC, l'industriel a retenu une hypothèse d'équivalence et adopté les valeurs estimées pour risdiplam.</p> <p>Onasemnogene abeparvovec ne peut pas être intégré dans la MAIC faute de données suffisantes (l'appariement sur 3 variables conduit à ne retenir que 2 patients, et les critères de jugement des essais ne sont pas comparables entre les essais nusinersen et onasemnogene abeparvovec).</p> <p>STC pour la comparaison vs. onasemnogene abeparvovec, à titre exploratoire. La STC se fait à travers le critère BSID-III recueilli dans l'essai STR1VE par un modèle de régression retenant l'âge à la première dose et le score CHOP-INTEND à l'inclusion comme covariables. À partir de cette comparaison, l'industriel fait l'hypothèse d'une équivalence d'efficacité avec risdiplam et réintègre le comparateur dans la construction de la frontière d'efficacité.</p> <p>Par hypothèse, la durée de traitement de nusinersen est alignée sur celle de risdiplam.</p> <p>Pour la synthèse des données utilisées dans la modélisation, cf. Tableau 12. Données introduites dans le modèle SMA de type I.</p>	<p>Le résultat observé à partir des données à 24 mois peut s'expliquer par l'observation de davantage de transitions dans les états de motricité, cohérentes avec la physiologie et l'âge des patients. Il souligne cependant l'incertitude majeure associée à l'estimation à 12 mois. Bien que limitée, cette analyse permet toutefois d'explorer très partiellement l'incertitude autour des probabilités de transition.</p> <p>Le recours à une comparaison indirecte ajustée sur les données (MAIC non ancrée) est justifié dans le dossier. Les essais retenus forment un réseau déconnecté, l'essai FIREFISH étant un essai mono bras.</p> <p>La comparaison indirecte simultanée des trois comparateurs ne peut pas être réalisée du fait de critères de jugement différents et de l'hétérogénéité des populations dans les essais, alors que les deux comparateurs retenus sont pertinents. La frontière d'efficacité complète ne peut être constituée qu'en posant une hypothèse d'équivalence entre risdiplam et onasemnogene abeparvovec associée à une incertitude majeure.</p> <p>Concernant la comparaison vs. nusinersen et meilleurs soins de support, l'appariement ne se fait que sur un nombre limité de variables et conduit à un nombre limité de patients retenus pour estimer l'effet relatif du traitement. Des variables susceptibles de modifier l'effet traitement n'ont pas été intégrées dans l'appariement, ce qui introduit une incertitude non quantifiable dans l'analyse. En effet, les experts sollicités par l'industriel ont précisé que l'âge moyen d'apparition des symptômes est à considérer, malgré le fait que l'âge à la première dose et la durée des symptômes soient inclus pour comme variables d'appariement.</p>	<p>Importante</p>

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP	Réserve
<p><i>Analyses de sensibilité : cf. analyses de sensibilité déterministes dans les résultats.</i></p>	<p>Concernant l'estimation de l'effet relatif des traitements sur la survie globale et la ventilation permanente, les valeurs retenues correspondent à un effet très fort du traitement, et sont associées à une incertitude majeure, dont une partie, liée aux hypothèses de la comparaison, n'est pas quantifiable.</p> <p>Compte-tenu de l'incertitude associée aux estimations, l'industriel retient fréquemment l'hypothèse d'équivalence des traitements par rapport à risdiplam pour l'évolution des fonctions motrices. Dans ces cas, il ne peut être exclu que la non-significativité de l'effet traitement résulte d'une puissance insuffisante plutôt que de l'équivalence effective des traitements.</p> <p>Concernant la comparaison vs. onasemnogene abeparvovec, les auteurs font l'hypothèse d'une efficacité équivalente entre les deux traitements sur la base de la comparaison indirecte. Toutefois, l'analyse de la faisabilité de la MAIC a montré que l'appariement des populations, pourtant réalisé sur un nombre limité de variables, conduisait à ne retenir que 2 patients sous risdiplam. Cet élément illustre l'hétérogénéité des populations entre les deux essais, et limite la confiance associée à la comparaison et à l'hypothèse d'équivalence d'efficacité. Il ne peut pas être exclu qu'un manque de puissance conduise à la non-significativité de la différence observée dans l'approche STC. Cette hypothèse d'équivalence est justifiée par l'industriel en s'appuyant sur une méthode STC (Standardised Treatment Comparaison), qui est très fragile, et qui ne permet pas de démontrer une équivalence entre les traitements. Par ailleurs, l'hétérogénéité dans les méthodes d'estimation des effets relatifs des différents traitements limite le raisonnement en frontière d'efficience.</p> <p>L'hypothèse d'une durée de traitement équivalente entre les traitements n'est pas étayée faute de recul suffisant sur</p>	

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP	Réserve
	<p>l'usage des traitements, mais semble plausible selon les experts consultés par le laboratoire.</p> <p>Les nombreuses limites associées à la comparaison indirecte sont analysées dans un contexte de maladie rare limitant fortement la comparaison indirecte. Les estimations ne sont cependant pas robustes, sont associées à une incertitude majeure et doivent être considérées à titre exploratoire.</p>	
<p>Méthodes d'estimation des événements intercurrents</p> <p>Effets indésirables : sélection des seuls événements de grade 3-5 observés dans l'essai FIREFISH (population des parties 1 et 2 ayant reçu la dose évaluée pour l'efficacité, soit 58 patients), soit une proportion de 1,7% des patients ayant eu un rash maculo-papuleux sous risdiplam.</p> <p>L'industriel ne retient aucun événement indésirable pour les comparateurs.</p> <p><i>Analyse de sensibilité : pas d'intégration des événements indésirables (variation du RDCR <0,1%)</i></p>	<p>Le choix de ne retenir que les événements de grade 3-5 est recevable dans la mesure où il n'est pas attendu d'impact important sur les coûts et les résultats des événements indésirables de grade inférieur en général.</p> <p>Le choix de ne retenir des événements indésirables que pour le produit évalué n'est pas conforme au guide méthodologique. Dans la mesure où ce choix ne favorise pas le produit évalué, et où l'impact attendu est limité compte tenu des événements observés avec les autres traitements, il est néanmoins recevable.</p>	Mineure
Validation		
<p>Validation interne : une validation interne du modèle a été réalisée.</p> <p>Validation externe : la validation externe porte sur la survie sans ventilation et la survie globale. Elle s'appuie sur les données publiées, notamment dans les avis économiques des comparateurs.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pour la survie sans ventilation, une étude (Finkel 2014) chez des patients sous soins de support montre un résultat cohérent avec la modélisation - Pour la survie globale, pour le bras MSS, les résultats du modèle ont été comparés à des études issues de la littérature ; pour le bras nusinersen, : les résultats du modèle ont été comparés à ceux présentés dans l'avis d'efficacité de nusinersen ; pour le bras onasemnogene abeparvovec dans l'avis d'efficacité de onasemnogene abeparvovec. <p>Cf. Tableau 25 : Comparaison des données de survie globale pour le bras MSS dans la SMA Type I, Tableau 26 : Comparaison des données de survie globale pour le bras nusinersen dans la SMA Type I, Tableau 27 : Comparaison des données de survie globale pour le bras onasemnogene abeparvovec dans la SMA Type I]</p>	<p>Pour la survie sans ventilation, les résultats semblent cohérents au regard de l'étude Finkel, 2014.</p> <p>La survie globale sous meilleurs soins de support est très hétérogène selon la source de données retenue. La modélisation tend à une mortalité plus forte pour les meilleurs soins de support par rapport aux publications, ce qui est susceptible de favoriser le produit évalué.</p> <p>Pour le bras nusinersen et le bras onasemnogene abeparvovec, l'industriel ne propose pas une réelle validation de ses résultats. Il aurait été approprié de disposer de données observées dans la littérature. En comparaison aux résultats obtenus dans les avis économiques de nusinersen et onasemnogene abeparvovec, les taux de survie</p>	Mineure

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP	Réserve
Validation croisée : non fournie dans le dossier	<p>survie obtenus sont supérieurs à ceux rapportés dans les deux avis.</p> <p>L'absence de validation sur les fonctions motrices est une limite à l'évaluation.</p>	

Estimation de l'utilité

L'industriel a opté en analyse de référence pour une analyse de type coût-efficacité compte-tenu de la difficulté à estimer des scores d'utilité chez les nourrissons. Il n'y a pas eu de recueil de données de qualité de vie durant l'essai FIREFISH.

Analyse de sensibilité en scénario

Afin de prendre en compte la qualité de vie des patients dans la SMA de type I, l'industriel a réalisé une analyse coût-utilité en analyse en scénario en reprenant les scores d'utilités par état de santé utilisés dans l'évaluation du nusinersen par le NICE, valorisées selon les préférences de la population anglaise.

Scores d'utilité introduits dans le modèle

État de santé	Utilité	Source
Non assis	0,250	NICE ERG TA588
Ventilation permanente	0,200	
Assis	0,475	
Debout	0,750	
Marche	0,800	

Dans l'avis final d'évaluation NICE ERG TA588 publié le 24 juillet 2019 (cf. www.nice.org.uk/guidance/ta588), qui représente le rapport d'évaluation du nusinersen par le NICE, et qui est la source des données d'utilité mobilisées par l'industriel en analyse en scénario, il est souligné que les scores d'utilité utilisés avaient une incertitude élevée.

Ces scores d'utilité ont été générés principalement par les conseillers médicaux de l'industriel qui a soumis le dossier d'évaluation du nusinersen. Ces scores d'utilité n'étant pas le résultat d'un processus de génération formalisé, leurs valeurs pourraient différer si d'autres cliniciens avaient valoriser les états de santé.

Les données d'utilités générées sont valorisées selon les préférences de la population anglaise. Ceci génère une incertitude dans la mesure où les préférences de la population française ne sont pas forcément les mêmes.

Cette méthodologie de recueil, d'élicitation et de valorisation des données de qualité de vie n'est pas conforme aux recommandations méthodologiques en vigueur. Cette méthodologie, si elle eut été suivie en analyse de référence, aurait donné lieu à des réserves méthodologiques susceptibles de remettre en cause la validité des résultats de l'évaluation économique.

L'industriel n'a pas détaillé la méthodologie suivie pour l'obtention des scores d'utilité qu'il a utilisés. Ceci aurait dû être documenté et explicité en détail afin de permettre une juste appréciation de la qualité de la méthodologie suivie.

Aucune

Estimation des coûts

Évaluation déposée par l'industriel			Analyse critique SEESP	Réserve																								
<p>Seuls les coûts directs médicaux et de transport sont pris en compte dans l'analyse.</p> <p>Coûts d'acquisition : d'après RCP et la base des médicaments.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Traitement</th> <th>PPTTC</th> <th>Conditionnement</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Risdiplam</td> <td>██████████</td> <td>1 flacon 0,75 mg/ml (60mg)</td> </tr> <tr> <td>Nusinersen</td> <td>71 470 €</td> <td>1 flacon de 12mg</td> </tr> <tr> <td>Onasemnogene abeparvovec</td> <td>1 945 000 €</td> <td>1 injection 2 x 1013 génomes de vecteur/mL</td> </tr> </tbody> </table> <p>Le coût d'acquisition de risdiplam est directement lié au poids des patients. Un algorithme a été proposé par l'industriel pour estimer le poids en fonction de l'âge (cf. Figure 8 : Résultat de l'algorithme présentant le poids pour les patients atteints d'une SMA en fonction de l'âge), utilisant 4 sources de données (incluant quelques patients français) : les études cliniques SUNFISH, FIREFISH, JEWEFISH et l'étude observationnelle NatHls-SMA.</p> <p>Coût d'administration : prise en compte des hospitalisations nécessaires pour certains traitements. Valorisation via ENC.</p> <p>Pour les traitements administrés en milieu hospitalier, le coût du transport sanitaire associé à l'administration est inclus dans le coût de suivi.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Traitement</th> <th>Coût par administration</th> <th>Détails</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Risdiplam</td> <td>0 €</td> <td>Traitement par voie orale</td> </tr> <tr> <td>Nusinersen</td> <td>570 €</td> <td>Traitement par voie intrathécale</td> </tr> <tr> <td>Onasemnogene abeparvovec</td> <td>GHM 28Z17Z « Chimiothérapie pour affections non tumorales, en séances »</td> <td>Traitement par voie intraveineuse</td> </tr> </tbody> </table> <p>Suivi médical : une étude SNDS a été menée par l'industriel pour objectif principal de mesurer les ressources consommées et les coûts associés à la prise en charge de la SMA en France, en fonction du type de SMA (Type I d'une part et Types 2 et plus d'autre part) à partir d'une cohorte de patients rétrospective. Les données collectées correspondent aux années 2014 à 2018.</p> <p>Les coûts de suivi ont été calculés à partir des postes de coûts suivants :</p>			Traitement	PPTTC	Conditionnement	Risdiplam	██████████	1 flacon 0,75 mg/ml (60mg)	Nusinersen	71 470 €	1 flacon de 12mg	Onasemnogene abeparvovec	1 945 000 €	1 injection 2 x 1013 génomes de vecteur/mL	Traitement	Coût par administration	Détails	Risdiplam	0 €	Traitement par voie orale	Nusinersen	570 €	Traitement par voie intrathécale	Onasemnogene abeparvovec	GHM 28Z17Z « Chimiothérapie pour affections non tumorales, en séances »	Traitement par voie intraveineuse	<p>De manière générale, la méthode d'estimation des coûts est cohérente et correctement décrite. Il est souligné qu'une étude SNDS a été menée par l'industriel. L'approche proposée d'identification, de mesure et de valorisation des ressources consommées pour le suivi des patients et le transport sanitaire par cette étude SNDS permet d'assurer une transposabilité à la pratique clinique française spécifique à la pathologie. Des limites sont néanmoins à soulever :</p> <p>La méthode pour estimer le poids des patients atteints d'une SMA en fonction de l'âge selon un algorithme est détaillée. Le coût d'acquisition de risdiplam est directement relié au poids du patient. La validation de cet algorithme est limitée. Toutefois, les variations de poids testées en analyses de sensibilité montrent un impact faible sur les résultats (inférieur à 10%). Par ailleurs, l'industriel précise qu'il n'est pas attendu de courbe d'apprentissage pour l'administration de risdiplam. Un professionnel de santé est requis pour reconstituer le produit avant d'être dispensé, mais aucun coût n'a été ajouté.</p> <ul style="list-style-type: none"> – Les coûts de fin de vie sont estimés comme étant les coûts des trois mois précédant le décès dans la SMA de type I. Il ne peut être exclu un risque de double-comptage avec le coût de suivi de la pathologie. Toutefois, une analyse de sensibilité excluant les coûts de vie témoigne d'un impact négligeable sur les résultats. – Enfin, le coût réel de la prise en charge des patients atteints d'une SMA introduit dans le modèle demeure probablement sous-estimé, en lien avec la perspective retenue. En effet, les coûts de la sphère médico-sociale par exemple ne sont pas retenus. Les coûts liés à l'impact du handicap n'ont pu être valorisés de manière exhaustive, se limitant à ce qui est retrouvé dans le SNDS. Dans le cas de la SMA, ces coûts sont pourtant susceptibles d'impacter les dépenses de manière non 	Aucune
Traitement	PPTTC	Conditionnement																										
Risdiplam	██████████	1 flacon 0,75 mg/ml (60mg)																										
Nusinersen	71 470 €	1 flacon de 12mg																										
Onasemnogene abeparvovec	1 945 000 €	1 injection 2 x 1013 génomes de vecteur/mL																										
Traitement	Coût par administration	Détails																										
Risdiplam	0 €	Traitement par voie orale																										
Nusinersen	570 €	Traitement par voie intrathécale																										
Onasemnogene abeparvovec	GHM 28Z17Z « Chimiothérapie pour affections non tumorales, en séances »	Traitement par voie intraveineuse																										

Évaluation déposée par l'industriel		Analyse critique SEESP	Réserve								
<ul style="list-style-type: none"> - Consultations médicales (médecin généraliste, kinésithérapeute, spécialistes, praticiens hospitaliers, infirmières, autres) - Passage aux urgences (n'ayant pas conduit à une hospitalisation) - Procédures médicales (ventilation, imagerie, chirurgie, autres) - Actes de biologie - Dispositifs médicaux (liés à l'assistance respiratoire, nutrition orale et entérale, aspirateurs de muco-sité, véhicules pour le handicap physique et réparations, lits médicalisés et dispositifs liés aux implants du rachis) - Hospitalisations (liées à la SMA identifié à partir du code CIM-10) - Coûts de transport 		négligeable, dans la mesure où les patients peuvent développer un handicap moteur important.									
Etat de santé	Mesure des ressources consommées			Coût mensuel associé/patient							
Ventilation Permanente	Celles du sous-groupe Type I avec ventilation permanente (étude SNDS)			7 454,70 €							
Non assis et Assis	Celles de la population totale Type I (étude SNDS)			4 282,50 €.							
Debout	Celles de la population totale Type II (étude SNDS)	1 515,00 €									
<p>Événements indésirables : valorisés via l'ENC.</p> <p>Transport sanitaire : (étude SNDS)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>État de santé</th> <th>Coût mensuel associé (inclus dans les coûts de suivi de la pathologie)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Ventilation Permanente</td> <td>252,80 €</td> </tr> <tr> <td>Non assis et Assis</td> <td>154,40 €</td> </tr> <tr> <td>Debout</td> <td>133,00 €</td> </tr> </tbody> </table> <p>Soins de fin de vie : valorisés via l'étude SNDS : 6 753,10 € par mois, soit un coût de fin de vie de 20 259,30 €.</p> <p><i>Analyses de sensibilité</i> :</p>				État de santé	Coût mensuel associé (inclus dans les coûts de suivi de la pathologie)	Ventilation Permanente	252,80 €	Non assis et Assis	154,40 €	Debout	133,00 €
État de santé	Coût mensuel associé (inclus dans les coûts de suivi de la pathologie)										
Ventilation Permanente	252,80 €										
Non assis et Assis	154,40 €										
Debout	133,00 €										

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP	Réserve
<ul style="list-style-type: none"> – Valorisation des soins de fin de vie selon ENC 2018 GHM 23Z02Z et T (RDCR +0,5%) – Non -prise en compte des coûts de fin de vie (RDCR +0,8%) – Baisse de prix des comparateurs (des baisses de prix similaires à celles de risdiplam, à savoir [REDACTED] : à partir d'une baisse de [REDACTED] du prix des comparateurs, risdiplam n'est plus sur la frontière d'efficience, et celle-ci est constituée du MSS et d'onasemnogene abeparvovec. (cf Tableau 31 : Résultats des analyses de sensibilité sur les baisses de prix des comparateurs dans la SMA de type I) 		

Analyse de l'incertitude

Analyse déterministe sur les paramètres : bornes basses et hautes des IC95%. Variables testées : % sexe féminin, HR MSS survie globale et survie sans évènement, probabilités de transition, coûts de suivi, coûts de fin de vie et coûts de prise en charge des EI.

Analyse probabiliste (liste des variables incluses) :

- Paramètres des fonctions paramétriques, coefficient de calcul de la dose de risdiplam : distribution normale multivariée
- Risque relatif EI, HR SG des comparateurs, HR SSE des comparateurs, nombre de doses de nusinersen : distribution log-normale
- Coûts d'administration, coûts de suivi : distribution normale
- Proportion de sexe féminin, de patients sous assistance respiratoire, de patients avec scoliose sévère, de patients debout avec assistance, de patients marchant avec assistance et probabilité de transition entre les fonctions motrices : distribution Beta
- Poids et âge des patients à l'inclusion : distribution gamma
- Répartition des patients au sein des différents états de santé : distribution dirichlet

D'après le laboratoire, une analyse complémentaire faisant varier le HR de nusinersen vs. risdiplam dans les bornes de son intervalle de confiance ne modifie pas la frontière d'efficience (nusinersen reste dominé).

Aucune

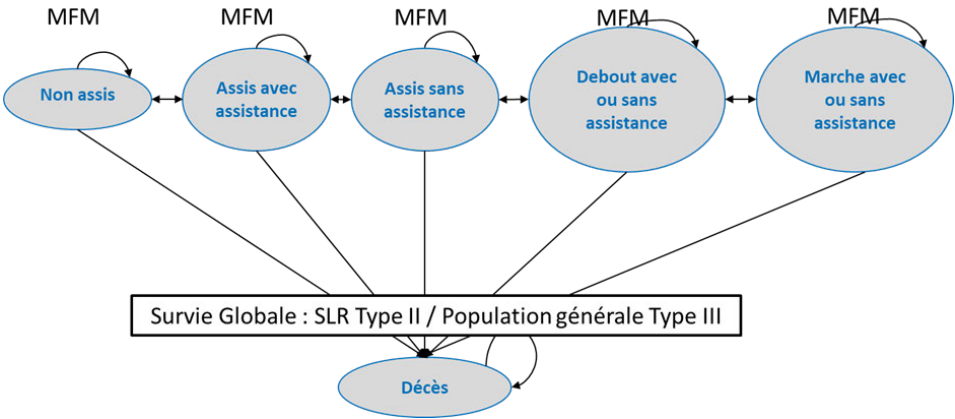
3.2. Étude d'efficacité : synthèse de l'analyse critique, modélisation des patients SMA de type II/III non-ambulants

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP	Réserve
Objectif		
Analyser l'efficacité de risdiplam dans le traitement de l'amyotrophie spinale, en distinguant les patients de type I d'une part et de type II/III non-ambulants d'autre part, comparativement aux traitements existants sur le marché (soins symptomatiques, nusinersen et onasemnogene abeparvovec).	L'objectif est cohérent avec l'ASMR III revendiquée, et correspond à une partie de l'indication d'AMM, pour laquelle le remboursement est sollicité. Le choix de distinguer deux sous-populations est cohérent avec l'histoire naturelle de la maladie et les indications des comparateurs.	Aucune
Choix structurants		
Type d'analyse : analyse coût-utilité en coût par QALY+ analyse coût-efficacité en coût par année de vie	Conforme Il n'y a pas d'impact du traitement sur la survie des patients. En effet, les années de vie gagnées sont identiques quel que soit le traitement, en l'absence de démonstration d'un effet sur la durée de vie.	Aucune
Perspective : collective restreinte au système de santé	Le choix de limiter l'analyse au périmètre du système de santé ne permet pas de prendre en compte l'ensemble des coûts directs pertinents dans l'analyse, dans une pathologie marquée par un handicap important. Celui-ci est en effet à l'origine de nombreux coûts pour les familles des patients ou le secteur médico-social qui ne sont pas identifiés via le système national des données de santé (SNDS). L'industriel n'attend pas de différence de coût sur ces dimensions selon les traitements, sans justifier cette hypothèse, et alors que la modélisation réalisée indique des évolutions différentes, vers la ventilation permanente et le décès, des enfants selon le traitement reçu, et des coûts par état de santé différents entre les états de motricité et la ventilation permanente. Les données limitées ne permettent pas d'estimer l'impact de la non prise en compte des coûts non médicaux liés au handicap sur le résultat.	Importante
Horizon temporel : 40 ans <i>Analyses en scénario : 20 ans (risdiplam dominé) et 30 ans (risdiplam dominé)</i>		

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP	Réserve
<p>Actualisation : 2,5% par an pendant 30 ans puis 1,5% par an.</p> <p><i>Analyses de sensibilité : 0% (risdiplam dominé), 4% par an pendant 30 ans puis 2,5% par an (risdiplam dominé)</i></p>	Conforme	Aucune
<p>Population d'analyse : patients adultes atteints d'une SMA type II ou type III non-ambulant</p>	Conforme	Aucune
<p>Options comparées</p> <p>Intervention évaluée : risdiplam</p> <p>Comparateurs : nusinersen et les meilleurs soins de support (MSS).</p> <p>Le choix de ne pas inclure onasemnogene abeparvovec est justifié par son absence de recommandation en cas de SMA de type III, et une place secondaire par rapport à nusinersen dans le SMA de type II selon la commission de la transparence.</p> <p>En cas d'arrêt de traitement, les patients reçoivent les meilleurs soins de support.</p>	<p>Le choix des comparateurs est justifié.</p> <p>L'argument de l'industriel sur la non-inclusion de la thérapie génique onasemnogene abeparvovec est recevable au regard des éléments présentés.</p> <p>Le choix de ne pas changer de traitement en cas d'arrêt résulte de l'absence de données d'efficacité chez des patients prétraités, dans un souci de limiter l'incertitude associée à la modélisation. Le laboratoire s'attend par ailleurs à ce que le risdiplam soit principalement administré à des patients naïfs de traitement lors de l'initiation, sauf en cas d'échec ou difficulté d'injection du traitement précédent.</p> <p>La modélisation ne tient donc pas compte de la possibilité de recevoir un traitement actif après arrêt d'un traitement actif précédent</p>	Aucune

Modélisation

<p>Population simulée : population de l'essai SUNFISH (cf. Tableau 14. Caractéristiques démographiques des patients de l'essai SUNFISH)</p> <p>Analyse de la représentativité : les données de l'ATU portent sur des patients atteints de SMA de types I et II et ne permettent pas de distinguer les patients selon le type de SMA.</p> <p>Analyses de sensibilité :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Variation de +20% du poids des patients (risdiplam dominé) - Variation de -20% du poids des patients (risdiplam dominé) 	<p>La population simulée correspond à la population de l'essai clinique pivot, dans lequel l'un des critères d'inclusion est l'âge de 2 à 25 ans. Or, la population d'analyse porte sur l'ensemble des patients. Toutefois, d'après l'industriel, l'âge d'apparition des symptômes est < à 18 mois pour le type II et > 18 mois pour le type III. Les enfants atteints d'une SMA de type II à un âge inférieur à 2 ans ne sont pas inclus dans la population simulée.</p> <p>La répartition des patients dans les états du modèle à l'entrée du modèle n'est pas justifiée.</p> <p>Les données descriptives issues de l'étude SNDS présentées ne sont pas suffisantes pour évaluer la représentativité de la population simulée par rapport à la population susceptible d'être traitée en pratique courante. Il peut être noté que la population simulée serait un peu plus âgée (âge médian des patients dans l'essai SUNFISH de 9 ans versus 4,1 ans dans l'étude SNDS, avec une proportion</p>	Importante
---	---	------------

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP	Réserve
<p>Modèle : Semi-Markov à 6 états</p> <p>États du modèle :</p>  <p>MFM : Motor Function Measure, SLR : systematic literature review</p> <p>Les patients entrent dans le modèle dans les états « assis avec assistance » (13%), « assis sans assistance » (74%), dans l'état « debout avec/sans assistance » (6%) ou « marche » (7%).</p> <p>En cas d'arrêt de traitement, les patients sous traités par les meilleurs soins de support.</p>	<p>d'hommes plus faible (49 % dans l'essai SUNFISH versus 63 % dans l'étude SNDS). Il est mentionné l'absence d'accès aux données de la filière Filnemus,</p> <p>La structure du modèle semble refléter l'histoire naturelle de la pathologie de manière appropriée. Il a néanmoins été questionné par les experts sollicités par l'industriel le fait de ne pas considérer la « ventilation permanente ». Il semble qu'à minima que cela a été pris en compte dans la valorisation des coûts de l'état « non assis », puisque la population identifiée dans l'étude SNDS correspond aux patients de type II avec ventilation.</p> <p>La source de données utilisée pour la distribution des patients à l'entrée du modèle n'est pas précisée.</p>	Aucune
<p>Événements intercurrents</p> <p>Effets indésirables : les événements indésirables de tous grades de plus de 15% et sévères de plus de 5% sont intégrés sous la forme de probabilités mensuelles et ont un impact sur les coûts.</p> <p>Durée de traitement : correspond à la durée de la survie globale donc hypothèse de traitement à vie pour nusinersen et risdiplam.</p>	<p>La prise en compte des événements indésirables sous la forme d'événements intercurrents est recevable.</p> <p>Leur valorisation par les seuls coûts (sans désutilité associée) est une limite à l'analyse. Elle est cependant recevable, compte-tenu du choix de ne retenir des EI que pour risdiplam et de la portée attendue limitée de ce choix sur les résultats (faible nombre d'EI attendu).</p>	Aucune
<p>Gestion de la dimension temporelle</p> <p>Durée de simulation : 40 ans</p>	<p>La durée de simulation est cohérente avec l'horizon temporel.</p>	

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP	Réserve
<p>Cycles : 1 mois, avec correction de demi-cycle</p> <p>Hypothèses d'extrapolation :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Les données observées peuvent être ajustées par une fonction paramétrique permettant leur extrapolation au-delà du suivi de l'essai, pour l'estimation de la transition vers la ventilation permanente et le décès - L'effet traitement relatif est supposé maintenu et constant dans le temps pour les transitions entre les états de motricité <p><i>Analyse en scénario : atténuation de l'effet traitement à partir de 10 ans puis arrêt de l'effet traitement à 15 ans (risdiplam dominé)</i></p>	<p>La durée des cycles est cohérente avec l'histoire naturelle de la maladie.</p> <p>L'hypothèse d'un risque d'évolution constant sur la durée de l'horizon temporel repose sur des données limitées. L'analyse de sensibilité réalisée permet d'explorer partiellement l'incertitude associée à ce choix méthodologique.</p>	<p>Importante</p>
<p>Méthodes d'estimation des probabilités de transition / des courbes de survie</p> <p>Sources de données</p> <p>Étude SUNFISH</p> <p>Étude comparative randomisée double-aveugle multicentrique en 2 parties (PK/PD, tolérance, recherche de dose et efficacité) vs. placebo.</p> <p>Patients de 2 à 25 ans atteints de SMA de type II ou III non-ambulants, n=180 (cf. Tableau 14. Caractéristiques démographiques des patients de l'essai SUNFISH).</p> <p>Critère de jugement principal d'efficacité : évolution du score MFM 32 total à 12 mois par rapport à l'inclusion.</p> <p>Autres critères de jugement (hiérarchisés) : fonction motrice et développement, survie globale, fonction respiratoire, impression globale clinique du changement, PRO/CRO.</p> <p>Résultat sur le critère principal : variation de 1,36 points dans le bras risdiplam et de - 0,19 points dans le bras placebo, soit une différence statistiquement significative et cliniquement pertinente en faveur de risdiplam de 1,55 (analyse MMRM, IC95% [0,30 ; 2,81] ; p = 0,0156).</p> <p>Estimation des probabilités de transition</p> <p>Les probabilités de transition entre les états de fonction motrice sont estimées à partir des données de l'étude SUNFISH, pour risdiplam et meilleurs soins de support, en faisant l'hypothèse que les évolutions observées sur 12 mois sont constantes sur l'horizon temporel.</p>	<p>Les fréquences d'observation à partir desquelles sont calculées les probabilités de transition ne sont pas communiquées par traitement. Les probabilités sont estimées à partir d'un nombre limité d'événements, observés sur un temps limité, ce qui introduit une incertitude très forte dans l'estimation, illustrée par les intervalles de confiance des paramètres estimés.</p>	<p>Importante</p>

Évaluation déposée par l'industriel		Analyse critique SEESP				Réserve																																																
<p>Les probabilités sont estimées à partir d'un modèle multi-états en temps continu ajusté aux données observées (cf. Tableau 15 : Fréquence d'observation de chaque état de santé dans l'essai SUNFISH).</p> <p>Probabilités mensuelles de transition de risdiplam (données à 12 mois)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>De / Vers</th> <th>Non Assis</th> <th>Assis avec assistance</th> <th>Assis sans assistance</th> <th>Debout</th> <th>Marche</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Non Assis</td> <td>0,8515 (0,1166 – 0,9747)</td> <td>0,145 (0,0244 – 0,8487)</td> <td>0 (0 – 0)</td> <td>0 (0 – 0)</td> <td>0 (0 – 0)</td> </tr> <tr> <td>Assis avec assistance</td> <td>0,0635 (0,0314 – 0,297)</td> <td>0,8922 (0,6667 – 0,9366)</td> <td>0,0442 (0,0182 – 0,079)</td> <td>0 (0 – 0)</td> <td>0 (0 – 0)</td> </tr> <tr> <td>Assis sans assistance</td> <td>0 (0 – 0)</td> <td>0,0079 (0,0028 – 0,0153)</td> <td>0,9867 (0,9766 – 0,9929)</td> <td>0,0054 (0,0011 – 0,0112)</td> <td>0 (0 – 0)</td> </tr> <tr> <td>Debout</td> <td>0 (0 – 0)</td> <td>0 (0 – 0)</td> <td>0,0684 (0,0253 – 0,138)</td> <td>0,9090 (0,8318 – 0,9574)</td> <td>0,0226 (0 – 0,607)</td> </tr> <tr> <td>Marche</td> <td>0 (0 – 0)</td> <td>0 (0 – 0)</td> <td>0 (0 – 0)</td> <td>0,0687 (0,0249 – 0,1515)</td> <td>0,9313 (0,8345 – 0,9736)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Probabilités mensuelles de transition des meilleurs soins de support (données à 12 mois)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>De / Vers</th> <th>Non Assis</th> <th>Assis avec assistance</th> <th>Assis sans assistance</th> <th>Debout</th> <th>Marche</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Non Assis</td> <td>0,9083 (0,0841 – 1)</td> <td>0,00917 (0 – 0,839)</td> <td>0 (0 – 0)</td> <td>0 (0 – 0)</td> <td>0 (0 – 0)</td> </tr> </tbody> </table>		De / Vers	Non Assis	Assis avec assistance	Assis sans assistance	Debout	Marche	Non Assis	0,8515 (0,1166 – 0,9747)	0,145 (0,0244 – 0,8487)	0 (0 – 0)	0 (0 – 0)	0 (0 – 0)	Assis avec assistance	0,0635 (0,0314 – 0,297)	0,8922 (0,6667 – 0,9366)	0,0442 (0,0182 – 0,079)	0 (0 – 0)	0 (0 – 0)	Assis sans assistance	0 (0 – 0)	0,0079 (0,0028 – 0,0153)	0,9867 (0,9766 – 0,9929)	0,0054 (0,0011 – 0,0112)	0 (0 – 0)	Debout	0 (0 – 0)	0 (0 – 0)	0,0684 (0,0253 – 0,138)	0,9090 (0,8318 – 0,9574)	0,0226 (0 – 0,607)	Marche	0 (0 – 0)	0 (0 – 0)	0 (0 – 0)	0,0687 (0,0249 – 0,1515)	0,9313 (0,8345 – 0,9736)	De / Vers	Non Assis	Assis avec assistance	Assis sans assistance	Debout	Marche	Non Assis	0,9083 (0,0841 – 1)	0,00917 (0 – 0,839)	0 (0 – 0)	0 (0 – 0)	0 (0 – 0)	<p>Cependant, dans un contexte de pathologie rare, la quantification de l'évolution des patients dans l'histoire naturelle de la maladie est difficile.</p> <p>L'estimation de ces probabilités de transition entre les fonctions motrices, paramètres clés du modèle, demeure trop incertaine et ainsi associée à une incertitude majeure. De plus, l'analyse de sensibilité probabiliste ne permet pas de réduire l'incertitude associée aux estimations, les résultats de l'analyse de référence probabiliste soulignent une instabilité du RDCR.</p>				
De / Vers	Non Assis	Assis avec assistance	Assis sans assistance	Debout	Marche																																																	
Non Assis	0,8515 (0,1166 – 0,9747)	0,145 (0,0244 – 0,8487)	0 (0 – 0)	0 (0 – 0)	0 (0 – 0)																																																	
Assis avec assistance	0,0635 (0,0314 – 0,297)	0,8922 (0,6667 – 0,9366)	0,0442 (0,0182 – 0,079)	0 (0 – 0)	0 (0 – 0)																																																	
Assis sans assistance	0 (0 – 0)	0,0079 (0,0028 – 0,0153)	0,9867 (0,9766 – 0,9929)	0,0054 (0,0011 – 0,0112)	0 (0 – 0)																																																	
Debout	0 (0 – 0)	0 (0 – 0)	0,0684 (0,0253 – 0,138)	0,9090 (0,8318 – 0,9574)	0,0226 (0 – 0,607)																																																	
Marche	0 (0 – 0)	0 (0 – 0)	0 (0 – 0)	0,0687 (0,0249 – 0,1515)	0,9313 (0,8345 – 0,9736)																																																	
De / Vers	Non Assis	Assis avec assistance	Assis sans assistance	Debout	Marche																																																	
Non Assis	0,9083 (0,0841 – 1)	0,00917 (0 – 0,839)	0 (0 – 0)	0 (0 – 0)	0 (0 – 0)																																																	

Évaluation déposée par l'industriel						Analyse critique SEESP		Ré-serve
Assis avec assistance	0,0628 (0,0184 – 0,5497)	0,9101 (0,4281 – 0,9593)	0,0271 (0 – 0,0884)	0 (0 – 0)	0 (0 – 0)			
Assis sans assistance	0 (0 – 0)	0,0076 (0,0011 – 0,0133)	0,9924 (0,9751 – 0,9986)	0 (0 – 0,0011)	0 (0 – 0)			
Debout	0 (0 – 0)	0 (0 – 0)	0,0741 (0,0126 – 0,9)	0,9259 (0,0842 – 0,9874)	0 (0 – 0,0001)			
Marche	0 (0 – 0)	0 (0 – 0)	0 (0 – 0)	0,074 (0,011 – 0,2199)	0,9260 (0,1505 – 0,9852)			

Analyse de sensibilité : estimation des probabilités de transition à partir des données à 24 mois de SUNFISH (risdiplam dominé)

La **probabilité de survie globale** est estimée à partir de la littérature, aucun décès n'ayant été observé à 1 an dans l'essai SUNFISH. Ainsi, aucun effet du traitement sur la survie n'est modélisé. Elle est issue de la littérature pour la SMA de type II (cf. probabilités estimées pour la survie des états assis, debout, marche vers le décès dans la SMA de type I) et supposée identique à la population générale dans la SMA de type III.

Dans la SMA de type II, la probabilité de transition vers le décès des états assis, debout et marche s'appuie sur les observations issues d'études identifiées par une revue systématique de la littérature. Les auteurs ont rejeté une étude jugée trop optimiste par les cliniciens et entachée de biais et ont reconstitué une courbe de survie à partir des résultats regroupés (cf. Figure 4 : Courbe de KM poolée des 6 études identifiées, excluant Belter 2018). A partir de cette courbe reconstituée, l'industriel a estimé la probabilité de décès en ajustant une distribution paramétrique aux données reconstituées.

La fonction la plus plausible (Gompertz) a été retenue sur le critère de plausibilité clinique (cf. Tableau 9 : AIC et BIC des différentes fonctions paramétriques (scénario excluant Belter) et Figure 5 : Courbes d'extrapolation des différentes fonctions paramétriques).

Dans le SMA de type III non-ambulant, une courbe de survie est estimée à partir des données de l'INSEE par âge, dont sont tirées les probabilités mensuelles.

L'analyse estimant des probabilités de transition sur les données à 24 mois est d'une portée limitée. En effet, les patients de l'étude SUNFISH traités par les meilleurs de support étaient traités par risdiplam après 12 mois d'évaluation. Le résultat des meilleurs soins de support à 24 mois est estimé en appliquant le HR de 12 mois aux résultats observés pour risdiplam à 24 mois. L'effet relatif du traitement reste ainsi une estimation fondée sur les données à 12 mois. En valeur absolue, la progression des patients traités par risdiplam semble moindre à 24 mois par rapport aux données observées à 12 mois.

Selon le laboratoire, la fonction Gompertz pour estimer la probabilité de décès est conservatrice par rapport à la fonction gamma généralisée à l'horizon de 40 ans mais l'analyse n'a pas été fournie. La fonction gamma généralisée était cependant recommandée en priorité par les experts interrogés par le laboratoire.

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP	Réserve
<p>Pour estimer la probabilité mensuelle de décès dans le modèle, l'industriel pondère les probabilités estimées dans chaque type de SMA en fonction des effectifs simulés (cf. Figure 7 : Courbes de survie des patients SMA Type II, SMA Type III et de la cohorte totale).</p> <p><i>Analyses en scénario :</i></p> <p><i>La survie globale dépend de l'état de santé (motricité) et donc indirectement du traitement reçu. L'industriel applique la survie estimée dans la SMA de type II aux patients dans les états « non-assis », assis sans/avec assistance » et la survie estimée dans la SMA de type III aux patients dans les états « debout » et « marche » (risdiplam dominé)</i></p> <p>Estimation de l'effet relatif des comparateurs</p> <p>MAIC risdiplam (SUNFISH) vs nusinersen (CHERISH). Une sous-population de l'étude SUNFISH, comparable à la population de l'étude CHERISH a été reconstituée pour garantir une meilleure homogénéité entre les populations (cf. Tableau 16 : Caractéristiques des patients pour la comparaison indirecte dans la SMA de type II/III).</p> <p>Appariement sur 3 variables (cf. Tableau 17 : Variables d'appariement dans la MAIC menée pour comparer risdiplam, nusinersen et MSS dans la SMA de type II/III).</p> <p>Le critère de jugement principal de l'essai SUNFISH (MFM-32) n'étant pas renseigné dans l'étude CHERISH, la comparaison indirecte est réalisée sur les critères RULM et HFMSE.</p> <p>Compte-tenu de l'impossibilité de mettre en évidence une différence significative entre les traitements à travers la MAIC, le laboratoire fait l'hypothèse d'une équivalence d'efficacité entre risdiplam et nusinersen. [Cf. Tableau 18 : Résultats de la MAIC sur le score RULM dans la SMA de type II/III ; Tableau 19 : Risque relatif de nusinersen versus risdiplam sur le score RULM dans la SMA de type II/III ; Tableau 20 : Résultats de la MAIC sur le score HFMSE dans la SMA de type II/III ; Tableau 21 : Risque relatif de nusinersen versus risdiplam sur le score HFMSE dans la SMA de type II/III]</p> <p><i>Analyse de sensibilité : Analyse avec les résultats de la MAIC (RDCR 17 523 046 €/QALY vs. MSS)</i></p>	<p>La reconstitution d'une sous-population de l'étude SUNFISH comparable à la population de l'étude CHERISH conduit à ne retenir qu'une faible proportion de l'étude initiale (43 patients pré-appariement, 28 patients post-appariement, sur une population initiale de 120 patients dans le groupe risdiplam), ce qui fragilise la comparaison.</p> <p>L'appariement ne se fait que sur un nombre limité de variables. Des variables susceptibles de modifier l'effet traitement n'ont pas été intégrées dans l'appariement, ce qui introduit une incertitude non quantifiable dans l'analyse. Il a été mentionné par les experts l'âge de la perte de la marche, et l'âge d'acquisition d'une aide à la marche car ils renseignent sur l'évolution de la pathologie.</p> <p>La reconstitution d'une pseudo-population équivalente à celle de l'essai CHERISH conduit à sélectionner une sous-population de l'étude SUNFISH. Ainsi, la comparaison vs. Meilleurs soins de support et vs. Nusinersen ne se fait pas dans les mêmes populations de patients, ce qui n'est pas conforme aux recommandations méthodologiques. En outre, la réponse au traitement semble varier fortement entre la sous-population sélectionnée et la population totale de l'essai SUNFISH, ce qui laisse penser que les deux comparaisons ne sont pas réalisées dans des populations similaires, et baise fortement la construction de la frontière d'efficacité.</p> <p>En outre, le critère de jugement utilisé dans la modélisation (MFM) n'est pas renseigné dans l'étude CHERISH, ce qui conduit à recourir à un proxy dont la corrélation avec le critère principal de l'étude SUNFISH est limitée. Une corrélation plus forte a été trouvée dans l'évolution depuis l'inclusion pour l'échelle RULM vs MFM-32 (rho de Spearman 0.506) par rapport à HFMSE vs MFM-32 (rho de Spearman</p>	<p>Im- por- tante</p>

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP	Réserve
	<p>0.319. L'incertitude associée à cette approximation entre les échelles n'est pas quantifiable.</p> <p>Compte-tenu de l'incertitude associée aux estimations, l'industriel retient l'hypothèse d'équivalence de nusinersen par rapport à risdiplam. Il ne peut être exclu que la non-significativité de l'effet traitement résulte d'une puissance insuffisante plutôt que de l'équivalence effective des traitements, compte-tenu des effets relatifs estimés, assez éloignés de 1 et associés à des intervalles de confiance extrêmement larges, comprenant 1.</p> <p>L'industriel fait ainsi l'hypothèse qu'une éventuelle équivalence de traitement évaluée dans une sous-population serait transposable à la totalité de la population de l'essai SUNFISH alors qu'aucune donnée n'a été collectée pour le comparateur dans cette population totale.</p> <p>L'analyse de sensibilité probabiliste ne permet pas de réduire l'incertitude associée aux estimations, les résultats de l'analyse de référence probabiliste soulignent une instabilité des résultats.</p>	
<p>Méthodes d'estimation des événements intercurrents</p> <p>Evènements indésirables : Prise en compte uniquement de la tolérance de risdiplam issue de l'étude SUNFISH. Sélection des EI de tous grades de plus de 15 % et EI sévères de plus de 5 % (cf. Tableau 22 : Événements indésirables dans l'essai SUNFISH pour risdiplam).</p> <p>Durée de traitement : correspond à la durée de survie globale pour nusinersen et risdiplam (« traitement à vie » pour les patients)</p> <p><i>Analyses de sensibilité :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Absence de prise en compte des EI (risdiplam dominé) - Durée de traitement de 10 ans appliquée à nusinersen et risdiplam (risdiplam dominé) - Durée de traitement de 30 ans appliquée à nusinersen et risdiplam (risdiplam dominé) 	<p>La prise en compte des seuls évènements indésirables de risdiplam est un choix qui introduit un biais dans la comparaison. Néanmoins, ce choix n'est pas susceptible de favoriser le risdiplam dans l'analyse.</p> <p>Le laboratoire indique faire l'hypothèse d'un traitement à vie faute de recul suffisant sur l'usage des traitements, et semble plausible selon les experts consultés par le laboratoire, sauf en cas d'aggravation de la situation clinique ou d'intolérance au traitement. Cette hypothèse est susceptible d'être favorable au risdiplam si les patients traités par nusinersen arrêtent plus tôt leur traitement en pratique courante et ne reçoivent pas de traitements (hors MSS) par la suite.</p> <p>Les scénarios simulant des arrêts de traitements à 10 ans et 30 ans n'explorent que partiellement l'incertitude dans la mesure où ils ne différencient pas les traitements, ne sont pas étayés par des données cliniques et simulent un arrêt nettement plus tardif que les données observées dans les essais.</p>	<p>Mi-neure</p> <p>Im-portante</p>

Validation

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP	Réserve
<p>Validation interne : une validation interne du modèle a été réalisée.</p> <p>Validation externe : porte sur la survie globale.</p> <p>Pour le type II : pour le bras MSS, s'appuie sur des données publiées dans la littérature ; pour le bras nusinersen, s'appuie sur l'avis économique de nusinersen.</p> <p>Pour le type III : données de mortalité de la population générale donc pas de validation externe</p> <p>(cf. Tableau 28 : Comparaison des données de survie globale du MSS dans la SMA Type II/III et Tableau 29 : Comparaison des données de survie globale de nusinersen dans la SMA Type II/III)</p> <p>Validation croisée : non fournie dans le dossier</p>	<p>Dans ce modèle, la survie globale est modélisée différemment pour le type II et III, mais l'analyse présentée rend compte de la survie de type II et du type III simultanément. Ainsi, la validation externe des données mobilisées n'est pas aisée. Néanmoins, au regard des données présentées, les données de la modélisation de la survie globale du bras MSS semblent cohérentes. La validation des données du bras nusinersen se limite uniquement à une comparaison avec les données issues de l'avis économique de nusinersen. Il est à mentionner que dans le modèle, il n'est pas attendu de survie dépendante du traitement.</p> <p>L'absence de validation sur les fonctions motrices est une limite à l'évaluation.</p>	Aucune

Estimation de l'utilité

Sources de données :

L'industriel a procédé à un recueil des données d'utilité au moyen du questionnaire EQ-5D-5L lors de l'essai clinique SUNFISH (sujets âgés de 2 à 25 ans). Les scores d'utilités ont été valorisés à partir des préférences de la population française au moyen de la matrice d'Andrade et al. 2020.

Les patients âgés de 12 ans et plus ont renseigné eux-mêmes le questionnaire EQ-5D-5L, tandis que pour les patients âgés de moins de 12 ans, les questionnaires ont été renseignés par les soignants (cf. Tableau 23. Nombre de réponses aux questionnaires EQ-5D dans SUNFISH en fonction de l'état de santé, les comorbidités et l'âge).

L'industriel a utilisé une méthode de modélisation à effets mixtes afin d'estimer les scores d'utilité pour chaque état de santé.

L'analyse des données recueillies n'a pas permis d'identifier d'impact des EI sur les scores d'utilité. Ceci a conduit l'industriel à ne pas appliquer de désutilités pour les EI en analyse de référence ni dans l'analyse en scénario.

Scores d'utilité introduits dans le modèle

État de santé	Score d'utilité (algorithme Andrade et al.)
Non Assis	0,3352

L'industriel a utilisé le questionnaire EQ-5D-5L pour tous les patients inclus dans l'essai SUNFISH. Le système EQ-5D est recommandé à partir de l'âge de 16 ans. Avant 16 ans, le recours à un système pédiatrique de mesure de la qualité de vie est recommandé.

Le choix de l'industriel d'avoir eu recours au système EQ-5D-5L pour toute la population de l'étude SUNFISH pour homogénéiser les sources de données d'utilités engendre des résultats potentiellement biaisés et ne permet pas forcément un recueil prenant en compte les caractéristiques des populations d'intérêt.

Il est recommandé, dans le cas d'une population pédiatrique, à titre informatif, de recueillir des données de qualité de vie spécifiques, afin de comparer les résultats obtenus avec les questionnaires génériques en analyse de sensibilité.

La méthodologie suivie par l'industriel, qui est l'exploration de l'incertitude en utilisant des scores d'utilité obtenues à partir de l'algorithme de Van Hout et al. 2012 est conforme aux recommandations relatives à la population pour laquelle le système EQ-5D-5L est recommandé, c'est-à-dire les patients âgés de plus de 16 ans et non pour la population pédiatrique.

Importante

Évaluation déposée par l'industriel		Analyse critique SEESP	Réserve																		
Assis avec assistance	0,3352	<p>Toutefois, la méthode d'estimation des valeurs d'utilité est trop peu détaillée pour réaliser une analyse critique complète et certains choix méthodologiques sont non étayés.</p> <p>La méthodologie suivie dans la prise en compte de la désutilité liée à la modalité « Déclaration des patients (>12 ans) » de la variable évaluateur n'est pas explicitée de manière à permettre une analyse critique.</p> <p>Le nombre d'observations n'est pas rapporté au nombre de patients répondants, ce qui limite l'analyse critique de l'estimation des scores d'utilités.</p> <p>D'autre part, les données fournies par l'industriel ne permettent pas d'apprécier la significativité des paramètres présentés.</p>																			
Assis sans assistance	0,3767																				
Debout	0,4539																				
Marche	0,5338																				
<p>Des désutilités relatives à la présence de scoliose ou d'une assistance respiratoire ont été appliquées aux patients qui en présentent.</p> <p>L'incrément d'utilité correspondant à la modalité « Déclaration des patients (>12 ans) » de la variable évaluateur, correspond à la valeur de surestimation de la qualité de vie, identifiée par le modèle à effet mixte par rapport aux données de qualité de vie rapporté par les soignants.</p> <p>Désutilités introduites dans le modèle</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Désutilités</th> <th></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Scoliose sévère</td> <td>-0,0550</td> </tr> <tr> <td>Assistance respiratoire</td> <td>-0,0836</td> </tr> <tr> <td>Déclaration des patients (>12 ans)</td> <td>0,1436</td> </tr> </tbody> </table> <p><i>Analyses de sensibilité : Scores d'utilité calculés avec l'algorithme de Van Hout et al. 2012 (risdiplam dominé)</i></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>État de santé</th> <th>Score d'utilité (algorithme Van Hout et al. 2012)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Non Assis</td> <td>-0,0358</td> </tr> <tr> <td>Assis avec assistance</td> <td>-0,0358</td> </tr> <tr> <td>Assis sans assistance</td> <td>0,0104</td> </tr> <tr> <td>Debout</td> <td>0,0989</td> </tr> <tr> <td>Marche</td> <td>0,2266</td> </tr> </tbody> </table>		Désutilités		Scoliose sévère	-0,0550	Assistance respiratoire	-0,0836	Déclaration des patients (>12 ans)	0,1436	État de santé	Score d'utilité (algorithme Van Hout et al. 2012)	Non Assis	-0,0358	Assis avec assistance	-0,0358	Assis sans assistance	0,0104	Debout	0,0989	Marche	0,2266
Désutilités																					
Scoliose sévère	-0,0550																				
Assistance respiratoire	-0,0836																				
Déclaration des patients (>12 ans)	0,1436																				
État de santé	Score d'utilité (algorithme Van Hout et al. 2012)																				
Non Assis	-0,0358																				
Assis avec assistance	-0,0358																				
Assis sans assistance	0,0104																				
Debout	0,0989																				
Marche	0,2266																				

Évaluation déposée par l'industriel		Analyse critique SEESP	Réserve
Désutilités			
Scoliose sévère	-0,0643		
Assistance respiratoire	-0,0783		
Déclaration des patients (>12 ans)	0,1323		

Estimation des coûts

Seuls les coûts directs médicaux et de transport sont pris en compte dans l'analyse.

Coûts d'acquisition : prix public toutes taxes comprises de risdiplam et nusinersen

Traitement	PPTTC	Conditionnement
Risdiplam	██████ €	1 flacon 0,75 mg/ml (60mg)
Nusinersen	71 470 €	1 flacon de 12mg

Le coût d'acquisition de risdiplam est directement lié au poids des patients. Un algorithme a été proposé par l'industriel pour estimer le poids en fonction de l'âge. Cf. Figure 8 : Résultat de l'algorithme présentant le poids pour les patients atteints d'une SMA en fonction de l'âge, utilisant 4 sources de données (incluant quelques patients français) : les études cliniques SUNFISH, FIREFISH, JEWEFISH et l'étude observationnelle NatHIs-SMA.

Coût d'administration :

Pour les traitements administrés en milieu hospitalier, le coût du transport sanitaire associé à l'administration est inclus dans le coût de suivi.

– Coût d'administration par traitement

Traitement	Coût par administration	Détails
Risdiplam	0 €	Traitement par voie orale

De manière générale, la méthode d'estimation des coûts est cohérente et correctement décrite. Il est souligné qu'une étude SNDS a été menée par l'industriel. L'approche proposée d'identification, de mesure et de valorisation des ressources consommées pour le suivi des patients et le transport sanitaire par cette étude SNDS permet d'assurer une transposabilité à la pratique clinique française spécifique à la pathologie. Des limites sont néanmoins à soulever :

- La méthode pour estimer le poids des patients atteints d'une SMA en fonction de l'âge selon un algorithme est détaillée. Le coût d'acquisition de risdiplam est directement relié au poids du patient. La validation de cet algorithme est limitée. Toutefois, les variations de poids n'ont pas d'impact dans le SMA de type I/II puisque tous les patients ont un poids de plus de 20 kg donc une dose fixe. Par ailleurs, l'industriel précise qu'il n'est pas attendu de courbe d'apprentissage pour l'administration de risdiplam. Un professionnel de santé est requis pour reconstituer le produit avant d'être dispensé, mais aucun coût n'a été ajouté.
- Concernant l'étude SNDS, il est toutefois appliqué un coût identique aux types II/III non ambulants, faute de données disponibles. L'impact de ce choix n'est pas connu.
- Les coûts de fin de vie sont estimés comme étant les coûts des six derniers mois dans la SMA de type II/III. Il ne peut être exclu un risque de double-comptage avec le coût de suivi de la pathologie, mais cela n'aurait pas d'impact sur les résultats.
- Enfin, le coût réel de la prise en charge des patients atteints d'une SMA introduit dans le modèle demeure probablement sous-estimé, en lien avec la perspective retenue. En effet, les coûts de la sphère médico-sociale par exemple ne

Aucune

Évaluation déposée par l'industriel			Analyse critique SEESP	Réserve
Nusinersen	570 €	Traitement par voie intrathécale	sont pas retenus. À titre d'illustration, selon les éléments fournis par l'industriel, les patients de type II seraient suivis habituellement en service d'éducation spécialisée. Les coûts liés à l'impact du handicap n'ont pu être valorisés de manière exhaustive. Dans le cas de la SMA, ces coûts sont pourtant susceptibles d'impacter les dépenses de manière non négligeable, dans la mesure où les patients peuvent développer un handicap moteur important.	
Onasemnogene abeparvovec	GHM 28Z17Z « Chimiothérapie pour affections non tumorales, en séances »	Traitement par voie intraveineuse		
<p>Suivi médical : une étude SNDS a été menée par l'industriel pour objectif principal de mesurer les ressources consommées et les coûts associés à la prise en charge de la SMA en France, en fonction du type de SMA (Type I d'une part et Types 2 et plus d'autre part) à partir d'une cohorte de patients rétrospective. Les données collectées correspondent aux années 2014 à 2018.</p> <p>Les coûts de suivi ont été calculés à partir des postes de coûts suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> – Consultations médicales (médecin généraliste, kinésithérapeute, spécialistes, praticiens hospitaliers, infirmières, autres) – Passage aux urgences (n'ayant pas conduit à une hospitalisation) – Procédures médicales (ventilation, imagerie, chirurgie, autres) – Actes de biologie – Dispositifs médicaux (liés à l'assistance respiratoire, nutrition orale et entérale, aspirateurs de mucosité, véhicules pour le handicap physique et réparations, lits médicalisés et dispositifs liés aux implants du rachis) – Hospitalisations (liées à la SMA identifié à partir du code CIM-10) – Coûts de transport <p>– Coût de suivi mensuel par traitement</p>				
État de santé	Mesure des ressources consommées	Coût mensuel associé/patient		
Non assis	Celles de la population Type II avec ventilation (étude SNDS)	2 464,70€.		
Assis, debout, Marche	Celles de la population totale Type II/III (étude SNDS)	1 515,00 €		

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP	Réserve								
<p>Événements indésirables : hypothèse que les EI sont pris en charge à l'hôpital. Valorisation selon ENC 2018, avec pondération public/privé. [cf. Tableau 22 : Événements indésirables dans l'essai SUNFISH pour risdiplam]</p> <p>Transport sanitaire : (Étude SNDS)</p> <table border="1" data-bbox="147 403 1032 651"> <thead> <tr> <th>État de santé</th> <th>Coût mensuel associé (inclus dans les coûts de suivi de la pathologie)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Ventilation Permanente</td> <td>252,80 €</td> </tr> <tr> <td>Non assis et Assis</td> <td>154,40 €</td> </tr> <tr> <td>Debout</td> <td>133,00 €</td> </tr> </tbody> </table> <p>Soins de fin de vie : valorisés via l'étude SNDS : 6 753,10 € par mois, soit un coût de fin de vie de 20 259,30 €.</p> <p><i>Analyses de sensibilité :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> – Valorisation des soins de fin de vie selon ENC 2018 GHM 23Z02Z et T (risdiplam dominé) – Absence de prise en compte des EI (risdiplam dominé) – Baisse de prix des comparateurs (conclusions non modifiées : risdiplam dominé) (des baisses de prix similaires à celles de risdiplam, à savoir -5%, -10%, -15%, -20%, -25%) [cf. Tableau 32 : Résultats des analyses de sensibilité sur les baisses de prix des comparateurs dans la SMA de type II/III non ambulants] 	État de santé	Coût mensuel associé (inclus dans les coûts de suivi de la pathologie)	Ventilation Permanente	252,80 €	Non assis et Assis	154,40 €	Debout	133,00 €		
État de santé	Coût mensuel associé (inclus dans les coûts de suivi de la pathologie)									
Ventilation Permanente	252,80 €									
Non assis et Assis	154,40 €									
Debout	133,00 €									

Analyse de l'incertitude

Analyse déterministe sur les paramètres : bornes basses et hautes des IC95%. Variables testées : % sexe féminin, probabilités de transition, coûts de suivi, coûts de fin de vie et coûts de prise en charge des EI et utilités.

Analyse probabiliste (liste des variables incluses) :

- Paramètres des fonctions paramétriques, coefficient de calcul de la dose de risdiplam : distribution normale multivariée
- RR de comparaison indirecte : distribution log-normale
- Coûts d'administration, coûts de suivi : distribution normale
- Probabilité de transition entre les fonctions motrices : distribution Beta

L'industriel n'a présenté que les analyses de sensibilité déterministes en considérant le RDCR versus MSS. Ces analyses ne sont pas pertinentes dans la mesure où le produit risdiplam est dominé.

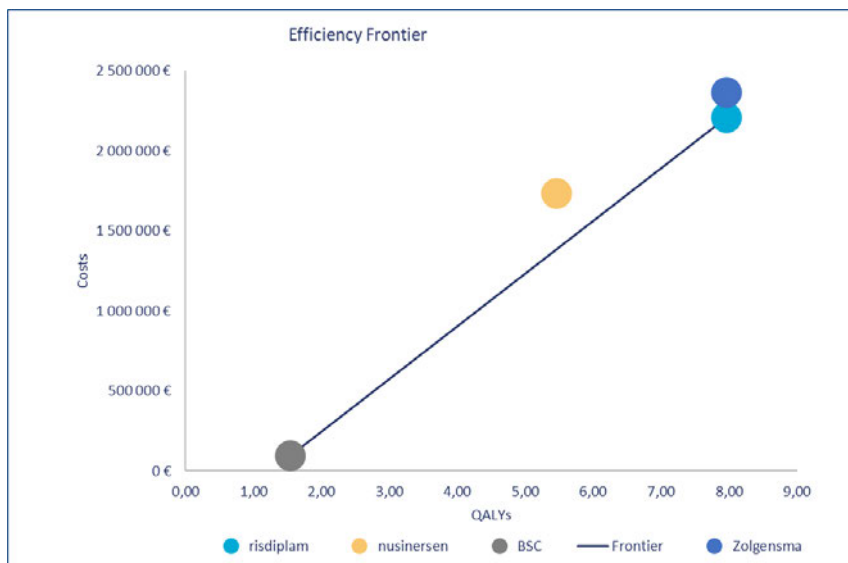
Importante

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP	Réserve
<ul style="list-style-type: none"> - Scores d'utilité : distribution gamma - Répartition des patients au sein des différents états de santé : distribution dirichlet. 		

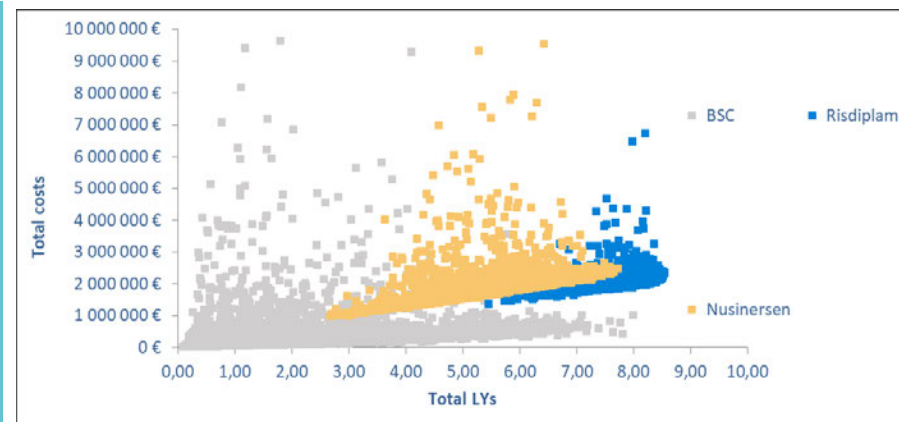
3.3. Étude d'efficacité : synthèse des résultats et de l'analyse de l'incertitude, modélisation des patients SMA de type I

Résultats de l'analyse de référence						Analyse probabiliste associée			
Résultats						Résultats de l'analyse de sensibilité probabiliste dans la SMA Type I			
Stratégie	Coûts (€)	QALYs	AV	RDCR (€/AVG)	RDCR (€/QALY)	Résultats moyens ASP	Coûts	AVG	RDCR (€/AVG)
MSS	106 207 €		1,54	-		MSS	273 517 €	2,03	/
Nusinersen	1 741 784 €		5,46	dominé		Nusinersen	1 836 845 €	5,50	Dominé
Risdiplam	2 211 329 €		7,97	327 728 €/AVG		Risdiplam	2 127 804 €	7,91	315 427 €/AVG
Onasemnogene abeparvovec	2 369 050 €		7,97	dominé		Onasemnogene abeparvovec	2 397 663 €	7,91	Dominé

Frontière d'efficacité



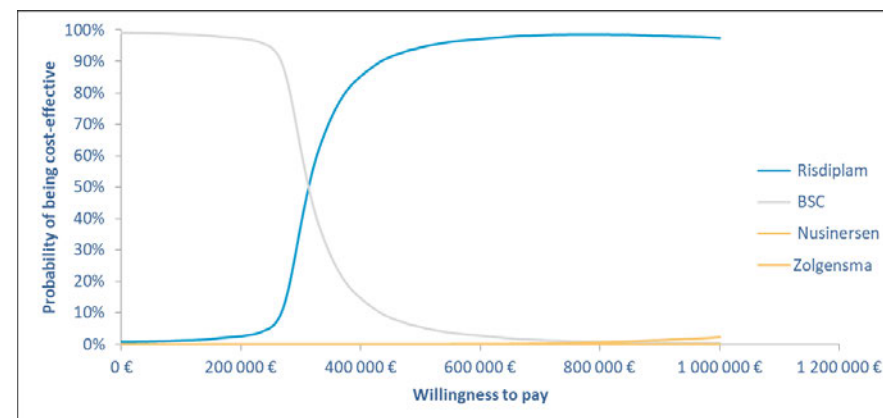
Nusinersen est dominé au sens de la dominance étendue par risdiplam. Onasemnogene abeparvovec, qui présente un coût plus élevé que risdiplam pour une efficacité équivalente, est dominé par risdiplam. La frontière d'efficience est donc composée de MSS et risdiplam.



À l'issue des 10 000 simulations, le RDCR moyen de risdiplam versus MSS est estimé à 315 427 €/AVG versus 327 728 €/AVG dans l'analyse de référence.

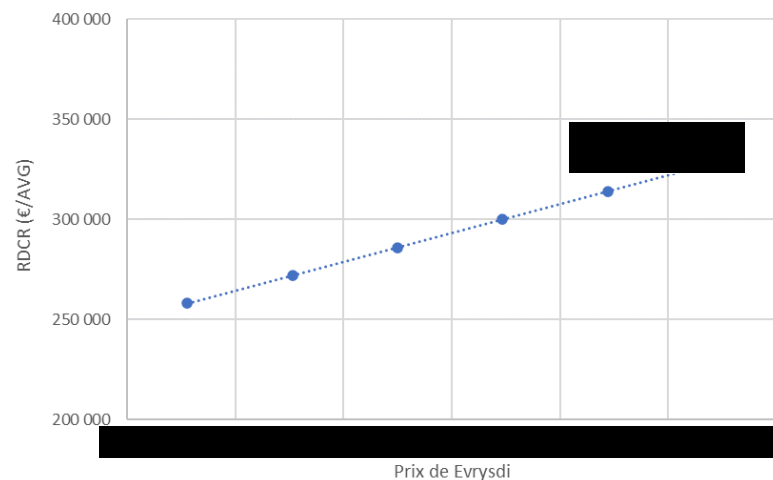
Courbe d'acceptabilité multi-option pour la population SMA de type I La courbe d'acceptabilité présentée ci-dessous montre que risdiplam est la stratégie maximisant le bénéfice net à partir d'un seuil d'acceptabilité d'environ 320 000 €/AVG.

Risdiplam est coût efficace dans 80% des cas à partir d'un seuil d'acceptabilité d'environ 380 000 €/AVG.



Variation du RDCR en fonction du prix

Relation entre le prix de risdiplam et le RDCR en €/AVG



Analyse de scénario : incertitude liée au prix de risdiplam

Stratégie	■	■	■	■	■
Risdiplam (€ / AVG vs. MSS)	■	■	■	■	■

Pour une baisse de prix d'environ ■ de risdiplam ■ les coûts totaux de prise en charge des patients sous risdiplam et sous nusinersen sont égaux.

Analyse de scénario : prise en compte de la qualité de vie (données anglaises)

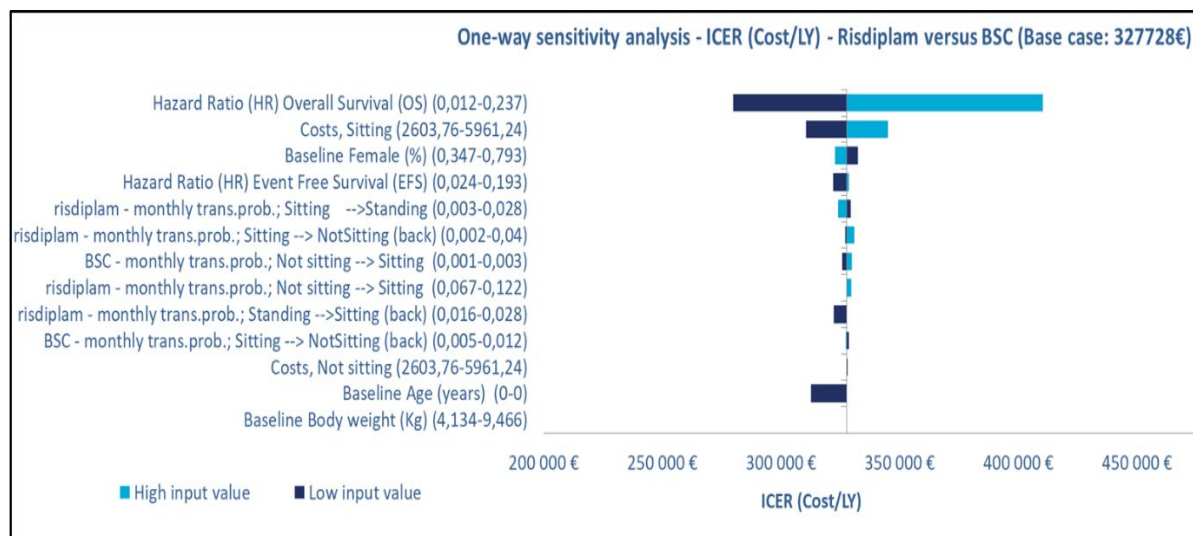
Interventions	Coûts totaux €	QALYs	Dominance ou RDCR
BSC	106 207 €	0,41	-
Nusinersen	1 741 784 €	2,08	975 394 €/QALY
Risdiplam	2 211 329 €	3,45	342 458 €/QALY vs nusinersen
Onasemnogene abeparvovec	2 369 050 €	3,45	Onasemnogene abeparvovec dominé par risdiplam

Analyse de l'incertitude

Principales hypothèses sources d'incertitude

Analyse principale : 327 728 €/AVG	RDCR	
HT à 5 ans	295 382 € / AVG	-9,9%
Données FIREFISH à 2 ans	362 795 € / AVG	+10,7%
Variation du poids du patient +20%	349 529 € / AVG	+6,7%
Variation du poids du patient -20%	295 448 € / AVG	-9,8%
Atténuation de l'effet du traitement	297 431 € / AVG	-9,2%

Diagramme de Tornado



Principales variables sources d'incertitude statistique

Analyse principale RDCR 327 728 € / AVG	RDCR associé à la		Pourcentage de variation du RDCR			
	Valeur de référence	Variation	valeur basse	valeur haute	min	Max
HR MSS survie globale		0,012-0,237	279 735 €	410 315 €	-14,6%	+25,2
Coûts de suivi « Assis »		2 603,76-5961,24	312 062 €	346 709 €	-5,3%	+5,3%
% Sexe F à inclusion			324 360 €	333 944 €	-1,5%	+1,4%

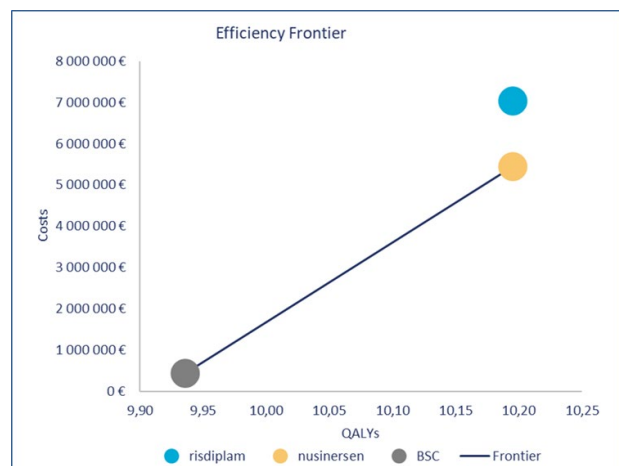
3.4. Étude d'efficacité : synthèse des résultats et de l'analyse de l'incertitude, modélisation des patients SMA de type II/III non -ambulants

Résultats de l'analyse de référence	Analyse probabiliste associée
-------------------------------------	-------------------------------

Résultats

Stratégie	Coûts (€)	QALYs	AV	RDCR (€/AV)	RDCR (€/QALY)
MSS	434 652 €	9,94	22,24		-
Nusinersen	5 445 225 €	10,20	22,24		19 294 937 €/QALY vs MSS
Risdiplam	7 031 219 €	10,20	22,24		Dominé

Frontière d'efficacité de l'analyse de référence dans la SMA Type II/III non-ambulant

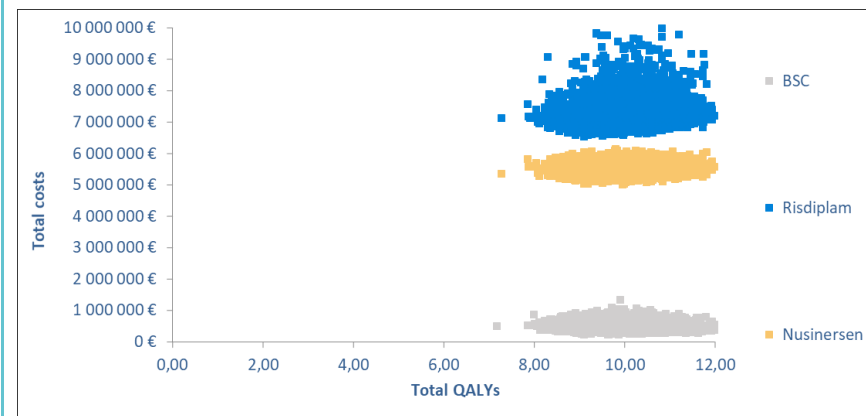


Risdiplam est dominé par nusinersen, car est plus cher pour une efficacité équivalente, et n'apparaît pas sur la frontière d'efficacité.

Résultats de l'analyse de sensibilité probabiliste dans la SMA Type II/III non-ambulant

Résultats moyens ASP	Risdiplam	Nusinersen	MSS
Coûts	7 289 874 €	5 495 319 €	471 848 €
QALY	10,13	10,13	10,09
RDCR (€/QALY)	Dominé par nusinersen	128 201 782 €/QALY	/

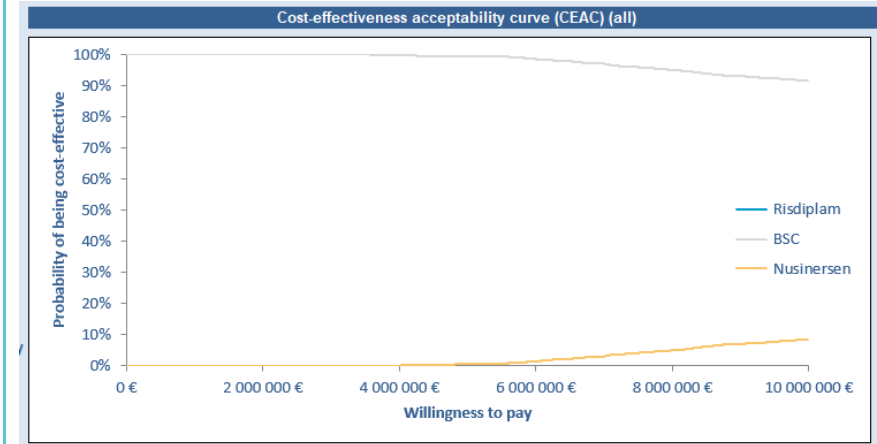
Résultats de l'analyse de sensibilité probabiliste dans la SMA Type II/III non-ambulant



La variation de RDCR entre les résultats de l'analyse de référence et les résultats de l'analyse de sensibilité probabiliste s'explique notamment par l'incertitude majeure associée aux paramètres de la modélisation (ex : estimation des QALYs).

Courbe d'acceptabilité multi-option dans la SMA Type II/III

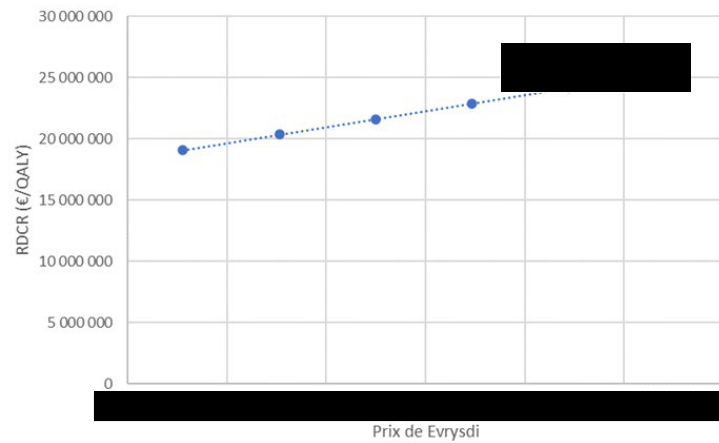
Pour un seuil de propension à payer inférieur à 4 M€, le MSS est toujours le traitement le plus coût-efficace alors que le nusinersen est toujours le traitement le moins coût-efficace.



Variation du RDCR en fonction du prix

Relation entre le prix de risdiplam et le RDCR en €/QALY

RDCR = [REDACTED]



Analyse de scénario : incertitude liée au prix de risdiplam

Stratégie	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
MSS	/	/	/	/	/
Risdiplam	19 079 196 €/QALY versus MSS	Dominé	Dominé	Dominé	Dominé

Pour une baisse de prix d'environ 24% de risdiplam (7 361,35 €), les coûts totaux de prise en charge des patients sous risdiplam et sous nusinersen sont égaux.

Analyse de l'incertitude

Principales hypothèses sources d'incertitude

Analyse principale : risdiplam, dominé	RDCR
Point estimates de la MAIC	17 523 046 €/QALY
Horizon temporel 20 ans	Dominé par nusinersen
Utilités Van Hout et al. 2012	Dominé par nusinersen
Atténuation de l'effet des traitements	Dominé par nusinersen

Principales variables sources d'incertitude statistique

L'industriel n'a présenté que les analyses de sensibilité déterministes en considérant le RDCR versus MSS. Ces analyses ne sont pas pertinentes dans la mesure où le produit risdiplam est dominé. Il n'est pas précisé si les analyses conduisent à modifier la frontière d'efficacité.

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

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP	Réserve																												
Objectif																														
Etudier l'impact sur les dépenses de l'assurance maladie de l'introduction de risdiplam dans le traitement de l'amyotrophie spinale 5q (SMA) de type I, II et III non-ambulant	Conforme	Aucune																												
Perspective																														
Assurance maladie obligatoire (AMO)	Conforme	Aucune																												
Horizon temporel																														
5 ans <i>Analyse de scénario : horizon temporel de 3 ans</i>	Conforme	Aucune																												
Population cible																														
Correspond aux patients atteints d'amyotrophie spinale (SMA) de type I, II et III non ambulants (NA).	La population d'analyse correspond à la population pour laquelle une ASMR III a été revendiquée par l'industriel. Elle est principalement fondée sur l'étude SMA-FLASH de la filière FILNEMUS en 2018 extrapolée à la population totale. Le laboratoire n'a pas testé de variations de l'incidence.	Aucune																												
Estimation de la population cible <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>Type I</td> <td>113</td> <td>116</td> <td>119</td> <td>125</td> <td>126</td> </tr> <tr> <td>Type II</td> <td>620</td> <td>636</td> <td>652</td> <td>684</td> <td>688</td> </tr> <tr> <td>Type III NA</td> <td>272</td> <td>279</td> <td>286</td> <td>300</td> <td>302</td> </tr> <tr> <td>Total</td> <td>1006</td> <td>1031</td> <td>1057</td> <td>1109</td> <td>1116</td> </tr> </tbody> </table>				Année 1	Année 2	Année 3	Année 4	Année 5	Type I	113	116	119	125	126	Type II	620	636	652	684	688	Type III NA	272	279	286	300	302	Total	1006	1031	1057
	Année 1	Année 2	Année 3	Année 4	Année 5																									
Type I	113	116	119	125	126																									
Type II	620	636	652	684	688																									
Type III NA	272	279	286	300	302																									
Total	1006	1031	1057	1109	1116																									
<i>Analyse en scénario :</i> <ul style="list-style-type: none"> - Baisse de 5 % et augmentation de 5%. - Absence de progression de la population (impact -7,3%) 																														

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP	Réserve																														
<p>Identification des comparateurs</p> <ul style="list-style-type: none"> - MSS et SPINRAZA (nusinersen) pour les patients de type I, de type II et de type III non ambulants - ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec) pour les patients de type I et de type II 	<p>Les comparateurs sont clairement identifiés, et cohérents avec la prise en charge en pratique courante.</p>	<p>Aucune</p>																														
<p>Estimations des parts de marché</p>																																
<p>Sources : hypothèses de l'industriel (prévisions internes), étude de marché sur les intentions de prescription et description de l'utilisation du risdiplam dans le cadre de l'ATU.</p>		<p>Aucune</p>																														
<p>Parts de marché de l'analyse de référence dans le scénario sans risdiplam chez les patients SMA type I, II et III non-ambulants</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>Nusinersen</td> <td>■</td> <td>■</td> <td>■</td> <td>■</td> <td>■</td> </tr> <tr> <td>Onasemnogene abeparvovec</td> <td>■</td> <td>■</td> <td>■</td> <td>■</td> <td>■</td> </tr> <tr> <td>MSS</td> <td>■</td> <td>■</td> <td>■</td> <td>■</td> <td>■</td> </tr> </tbody> </table>		Année 1	Année 2	Année 3	Année 4	Année 5	Nusinersen	■	■	■	■	■	Onasemnogene abeparvovec	■	■	■	■	■	MSS	■	■	■	■	■								
	Année 1	Année 2	Année 3	Année 4	Année 5																											
Nusinersen	■	■	■	■	■																											
Onasemnogene abeparvovec	■	■	■	■	■																											
MSS	■	■	■	■	■																											
<p>Parts de marché de l'analyse de référence dans le scénario avec risdiplam chez les patients SMA type I, II et III non-ambulants</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>Risdiplam</td> <td>■</td> <td>■</td> <td>■</td> <td>■</td> <td>■</td> </tr> <tr> <td>Nusinersen</td> <td>■</td> <td>■</td> <td>■</td> <td>■</td> <td>■</td> </tr> <tr> <td>Onasemnogene abeparvovec</td> <td>■</td> <td>■</td> <td>■</td> <td>■</td> <td>■</td> </tr> <tr> <td>MSS</td> <td>■</td> <td>■</td> <td>■</td> <td>■</td> <td>■</td> </tr> </tbody> </table>		Année 1	Année 2	Année 3	Année 4	Année 5	Risdiplam	■	■	■	■	■	Nusinersen	■	■	■	■	■	Onasemnogene abeparvovec	■	■	■	■	■	MSS	■	■	■	■	■	<p>L'industriel fait l'hypothèse [REDACTED]</p>	
	Année 1	Année 2	Année 3	Année 4	Année 5																											
Risdiplam	■	■	■	■	■																											
Nusinersen	■	■	■	■	■																											
Onasemnogene abeparvovec	■	■	■	■	■																											
MSS	■	■	■	■	■																											

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP	Réserve																								
<p><i>Analyses de sensibilité en scénario : Variation de + 5 points de pourcentage des parts de marché type II (nombre de patients le plus important), avec une répartition uniforme entre le type I et le type III non-ambulant ; Variation de - 5 points de pourcentage des parts de marché type II (nombre de patients le plus important), avec une répartition uniforme entre le type I et le type III non-ambulant</i></p>																										
<p>Hypothèses</p>																										
<ul style="list-style-type: none"> - Application d'un taux de croissance de la population française - Incidence de la SMA considérée comme constante dans le temps - Meilleure survie des patients atteints de SMA de type I - [REDACTED] 		Aucune																								
<p>Coûts pris en compte</p>																										
<ul style="list-style-type: none"> - Les coûts d'acquisition des traitements 																										
<p>Coûts d'acquisition par traitement</p>	<p>L'identification, la mesure et la valorisation des coûts reposent sur les mêmes données et les mêmes méthodes que celles utilisées dans l'analyse de l'efficacité.</p>	Aucune																								
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 15%;">Spécialité</th> <th style="width: 15%;">Nombre d'unités consommées</th> <th style="width: 15%;">PPTTC (en €2020)</th> <th style="width: 15%;">Coût total par an</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Risdiplam Type I</td> <td>23,7 flacons par an</td> <td>[REDACTED]</td> <td>[REDACTED]</td> </tr> <tr> <td>Risdiplam Type II</td> <td>28,3 flacons par an</td> <td>[REDACTED]</td> <td>[REDACTED]</td> </tr> <tr> <td>Risdiplam Type III</td> <td>29,8 flacons par an</td> <td>[REDACTED]</td> <td>[REDACTED]</td> </tr> <tr> <td>Nusinersen</td> <td>6 flacons la 1ère année puis 3 flacons par an</td> <td>71 470 €</td> <td>420 000 € (1ère année) 210 000 € (années suivantes)</td> </tr> <tr> <td>Onasemnogene abeparvovec</td> <td>1 injection unique</td> <td>1 945 000 €</td> <td>1 945 000 € (1ère année)</td> </tr> </tbody> </table>			Spécialité	Nombre d'unités consommées	PPTTC (en €2020)	Coût total par an	Risdiplam Type I	23,7 flacons par an	[REDACTED]	[REDACTED]	Risdiplam Type II	28,3 flacons par an	[REDACTED]	[REDACTED]	Risdiplam Type III	29,8 flacons par an	[REDACTED]	[REDACTED]	Nusinersen	6 flacons la 1ère année puis 3 flacons par an	71 470 €	420 000 € (1ère année) 210 000 € (années suivantes)	Onasemnogene abeparvovec	1 injection unique	1 945 000 €	1 945 000 € (1ère année)
Spécialité			Nombre d'unités consommées	PPTTC (en €2020)	Coût total par an																					
Risdiplam Type I			23,7 flacons par an	[REDACTED]	[REDACTED]																					
Risdiplam Type II			28,3 flacons par an	[REDACTED]	[REDACTED]																					
Risdiplam Type III			29,8 flacons par an	[REDACTED]	[REDACTED]																					
Nusinersen	6 flacons la 1ère année puis 3 flacons par an	71 470 €	420 000 € (1ère année) 210 000 € (années suivantes)																							
Onasemnogene abeparvovec	1 injection unique	1 945 000 €	1 945 000 € (1ère année)																							
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tbody> <tr> <td>Risdiplam Type I</td> <td>23,7 flacons par an</td> <td>[REDACTED]</td> <td>[REDACTED]</td> </tr> </tbody> </table>	Risdiplam Type I	23,7 flacons par an	[REDACTED]	[REDACTED]																						
Risdiplam Type I	23,7 flacons par an	[REDACTED]	[REDACTED]																							
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tbody> <tr> <td>Risdiplam Type II</td> <td>28,3 flacons par an</td> <td>[REDACTED]</td> <td>[REDACTED]</td> </tr> </tbody> </table>	Risdiplam Type II	28,3 flacons par an	[REDACTED]	[REDACTED]																						
Risdiplam Type II	28,3 flacons par an	[REDACTED]	[REDACTED]																							
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tbody> <tr> <td>Risdiplam Type III</td> <td>29,8 flacons par an</td> <td>[REDACTED]</td> <td>[REDACTED]</td> </tr> </tbody> </table>	Risdiplam Type III	29,8 flacons par an	[REDACTED]	[REDACTED]																						
Risdiplam Type III	29,8 flacons par an	[REDACTED]	[REDACTED]																							
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tbody> <tr> <td>Nusinersen</td> <td>6 flacons la 1ère année puis 3 flacons par an</td> <td>71 470 €</td> <td>420 000 € (1ère année) 210 000 € (années suivantes)</td> </tr> </tbody> </table>	Nusinersen	6 flacons la 1ère année puis 3 flacons par an	71 470 €	420 000 € (1ère année) 210 000 € (années suivantes)																						
Nusinersen	6 flacons la 1ère année puis 3 flacons par an	71 470 €	420 000 € (1ère année) 210 000 € (années suivantes)																							
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tbody> <tr> <td>Onasemnogene abeparvovec</td> <td>1 injection unique</td> <td>1 945 000 €</td> <td>1 945 000 € (1ère année)</td> </tr> </tbody> </table>	Onasemnogene abeparvovec	1 injection unique	1 945 000 €	1 945 000 € (1ère année)																						
Onasemnogene abeparvovec	1 injection unique	1 945 000 €	1 945 000 € (1ère année)																							

Évaluation déposée par l'industriel		Analyse critique SEESP	Réserve												
<p>– Les coûts d'administration Les coûts de transport associés aux injections IV/intrathécale sont inclus dans les coûts de suivi.</p> <p>Coûts d'administration par traitement</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Traitement</th> <th>Coût par administration</th> <th>Détails</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Risdiplam</td> <td>0 €</td> <td>Traitement par voie orale</td> </tr> <tr> <td>Nusinersen</td> <td>324,94 € Tarif (pondération public/privé) GHM 28Z17Z «</td> <td>Traitement par voie intrathécale</td> </tr> <tr> <td>Onasemnogene abeparvovec</td> <td>Chimiothérapie pour affections non tumorales, en séances »</td> <td>Traitement par voie intraveineuse</td> </tr> </tbody> </table>		Traitement	Coût par administration	Détails	Risdiplam	0 €	Traitement par voie orale	Nusinersen	324,94 € Tarif (pondération public/privé) GHM 28Z17Z «	Traitement par voie intrathécale	Onasemnogene abeparvovec	Chimiothérapie pour affections non tumorales, en séances »	Traitement par voie intraveineuse		
Traitement	Coût par administration	Détails													
Risdiplam	0 €	Traitement par voie orale													
Nusinersen	324,94 € Tarif (pondération public/privé) GHM 28Z17Z «	Traitement par voie intrathécale													
Onasemnogene abeparvovec	Chimiothérapie pour affections non tumorales, en séances »	Traitement par voie intraveineuse													
<p>– Les coûts de suivi par stratégie thérapeutique. <i>Source des données</i> : étude SNDS menée par l'industriel ; coûts de suivi issus du modèle d'efficience sur un horizon temporel de 1 an.</p> <p>Coûts de suivi pour les patients d'une SMA de type I</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>État de santé</th> <th>Mesure des ressources consommées</th> <th>Coût mensuel associé/patient (type I)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Ventilation Permanente</td> <td>Celles du sous-groupe type I avec ventilation (étude SNDS)</td> <td>8 769,40 €</td> </tr> <tr> <td>Non assis et Assis</td> <td>Celles de la population totale type I (étude SNDS)</td> <td>4 706,10 €</td> </tr> <tr> <td>Debout</td> <td>Celles de la population totale type II (étude SNDS)</td> <td>1 617,00 €</td> </tr> </tbody> </table>		État de santé	Mesure des ressources consommées	Coût mensuel associé/patient (type I)	Ventilation Permanente	Celles du sous-groupe type I avec ventilation (étude SNDS)	8 769,40 €	Non assis et Assis	Celles de la population totale type I (étude SNDS)	4 706,10 €	Debout	Celles de la population totale type II (étude SNDS)	1 617,00 €		
État de santé	Mesure des ressources consommées	Coût mensuel associé/patient (type I)													
Ventilation Permanente	Celles du sous-groupe type I avec ventilation (étude SNDS)	8 769,40 €													
Non assis et Assis	Celles de la population totale type I (étude SNDS)	4 706,10 €													
Debout	Celles de la population totale type II (étude SNDS)	1 617,00 €													

Évaluation déposée par l'industriel			Analyse critique SEESP	Réserve
Coûts de suivi pour les patients d'une SMA de type II/III non ambulants				
Stratégie thérapeutique	Mesure des ressources consommées	Coût mensuel associé/patient (type II/III non ambulants)		
Non assis	Celles du sous-groupe type II avec ventilation permanente (étude SNDS)	2 750,10 €		
Assis, Debout, Marche	Celles de la population totale Type I/III (étude SNDS)	1 617,00 €.		
Coûts de suivi annuels pour les patients selon le traitement				
Stratégie thérapeutique	Coût annuel associé/patient (type I)	Coût annuel associé/patient (type II/III)		
Risdiplam	55 779,04 €	21 092,91 €		
Nusinersen	61 058,93 €	21 092,91 €		
Onasemnogene abeparvovec	55 779,04 €	21 092,91 €		
MSS	42 483,24 €	21 179,48 €		
<i>Note : Onasemnogene abeparvovec uniquement pour le type II</i>				
<i>Analyse de scénario : Coût total annuel par patient quel que soit le traitement</i>				
<p>– Les coûts de prise en charge des EI : tolérance de risdiplam issue des études FIREFISH et SUNFISH</p> <p>Étude FIREFISH : EI liés au traitement de grade 3-5 ; Etude SUNFISH : EI tous grade avec une fréquence d'au moins 15 % et EI graves avec une fréquence d'au moins 5 % dans les deux bras ;</p> <p>Hypothèse que tous les EI sont pris en charge à l'hôpital. Tarifs des GHM appliqué, avec pondération public/privé.</p> <p>Cf. Tableau 40 : Coûts des EI retenus dans le modèle</p>				

Évaluation déposée par l'industriel			Analyse critique SEESP	Réserve
<i>Analyse de scénario : pas d'EI pris en compte</i> – Coût de transport : coûts mensuels intégrés dans les coûts de suivi.				
Type SMA	Etat de santé	Coût mensuel lié au transport		
I	Ventilation permanente	249,10 €		
I	Non assis et assis	148,30 €		
I	Debout et marche	131,40 €		
II/III	Non assis	259,50 €		
II/III	Assis, debout et marche	131,40 €		
Analyses de sensibilité				
– Analyse de sensibilité déterministe Sur les coûts d'administration, de suivi et de prise en charge des EI. Variation de -/+20%. <i>Analyse de sensibilité en scénario : Sur le prix d'acquisition de risdiplam, les EI, les coûts de suivi, la population cible, sur les parts de marché de risdiplam, sur la répartition des types au sein de la population cible.</i>				Aucune

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

Résultats de l'analyse d'impact budgétaire	Analyse de l'incertitude
<p>Population rejointe</p> <p>Selon les parts de marché considérées, il est estimé que [REDACTED] patients-année seront traités par risdiplam au cours des 5 premières années, avec :</p> <ul style="list-style-type: none"> – [REDACTED] patients-année pour le Type I, – [REDACTED] patients-année pour le Type II, – [REDACTED] patients-année pour le Type III non-ambulant. <p>En année 5, lorsque le taux de pénétration de risdiplam est considéré maximal, sur une population cible de 1 116 patients, [REDACTED] seront traités par risdiplam.</p> <p>Impact budgétaire</p>	<p>Figure 1 : Diagramme de Tornado</p> <p>Une variation maximale de 2,1% de l'impact budgétaire est observée pour les coûts de suivi des patients SMA Type II sous risdiplam, au regard des paramètres testés. Cf. Erreur ! Source du renvoi introuvable.</p>

L'introduction de risdiplam entraîne, pour son prix revendiqué (indemnité ATU), un impact budgétaire cumulé sur 5 ans de [REDACTED] d'euros, soit une augmentation de 26,7% par rapport au scénario n'incluant pas risdiplam.

Cet impact budgétaire est réparti selon les Types de SMA :

- 0,9% ([REDACTED] d'euros) pour le Type I,
- 66,9% ([REDACTED] d'euros) pour le Type II
- 32,2% ([REDACTED] d'euros) pour le Type III non-ambulant.

En année 5, sur les dépenses totales de prise en charge :

- les patients non traités représentent 1% des dépenses ;
- les patients traités par nusinersen en représentent 14% ;
- les patients traités par risdiplam représentent 57% des dépenses ;
- les patients traités par onasemnogene abeparvovec représentent 28% des dépenses.

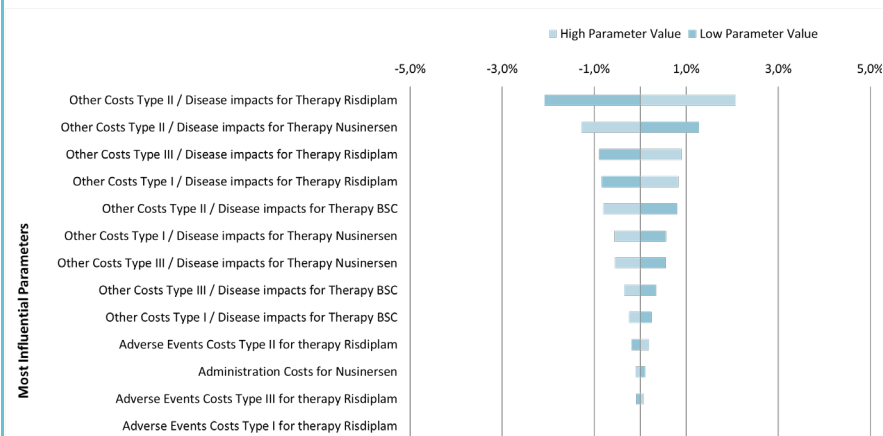
Parmi les [REDACTED] patients traités par risdiplam en année 5, :

- [REDACTED] des patients seraient traités préférentiellement par risdiplam par voie orale plutôt que par nusinersen par voie intrathécale, représentant un impact budgétaire de [REDACTED] en année 5, ou [REDACTED] d'euros en cumulé sur 5 ans.
- les [REDACTED] autres patients traités par risdiplam correspondent à des patients qui n'auraient bénéficié que de traitements symptomatiques (MSS) initialement pour cause d'administration intrathécale difficile ou non souhaitée, ce qui représente un impact budgétaire de [REDACTED] en année 5, ou [REDACTED] en cumulé sur 5 ans. En effet, il est attendu, grâce à l'arrivée de risdiplam, que le nombre de patients non traités en année 5 passe de [REDACTED] dans un monde sans risdiplam à [REDACTED] après mise à disposition de risdiplam.

Détails des résultats de l'impact budgétaire Cf. Tableau 53 : Résultats détaillés de l'impact budgétaire de l'introduction de risdiplam

Détails des populations rejointes Cf Tableau 41, Tableau 42, Tableau 43, Tableau 44.

Détails des postes de coûts Cf Tableau 45, Tableau 46, Tableau 47, Tableau 48, Tableau 49, Tableau 50, Tableau 51 , Tableau 52.



Analyses de sensibilité en scénario : cf. 5.3.4.

Résultats de l'impact budgétaire de l'introduction de risdiplam

Poste de coûts	Scénario	Année 1	Année 2	Année 3	Année 4	Année 5	Total cumulé
SMA Tous Types Confondus							
Total	Sans risdiplam	[Bar chart]	[Bar chart]	[Bar chart]	[Bar chart]	[Bar chart]	[Bar chart] €
	Avec risdiplam	[Bar chart]	[Bar chart]	[Bar chart]	[Bar chart]	[Bar chart]	[Bar chart] €
	Incrémental	[Bar chart]	[Bar chart]	[Bar chart]	[Bar chart]	[Bar chart]	[Bar chart]
SMA Type I							
Total	Sans risdiplam	[Bar chart]	[Bar chart]	[Bar chart]	[Bar chart]	[Bar chart]	[Bar chart]
	Avec risdiplam	[Bar chart]	[Bar chart]	[Bar chart]	[Bar chart]	[Bar chart]	[Bar chart]
	Incrémental	[Bar chart]	[Bar chart]	[Bar chart]	[Bar chart]	[Bar chart]	[Bar chart]

SMA Type II

Total	Sans ris-di-plam	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED] €
	Avec ris-di-plam	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	In-crémental	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

SMA Type III non-ambulant

Total	Sans ris-di-plam	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	Avec ris-di-plam	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	In-crémental	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

4. Complément C. Éléments complémentaires

Tableau 6 Périmètre de l'évaluation

	Amyotrophie spinale (SMA) 5q chez les patients âgés de 2 mois et plus				
	Type I (infantile)	Type II (infantile)	Type III (juvénile)		Pré-symptomatiques avec une à quatre copies du gène SMN2
			Non ambulants	Ambulants	
AMM	✓	✓	✓	✓	✓
Remboursement	✓ ASMR III	✓ ASMR III	✓ ASMR III	✓ ASMR V	✓ ASMR V
Évaluation de l'efficacité	✓	✓	✓		
Évaluation de l'impact budgétaire	✓	✓	✓		

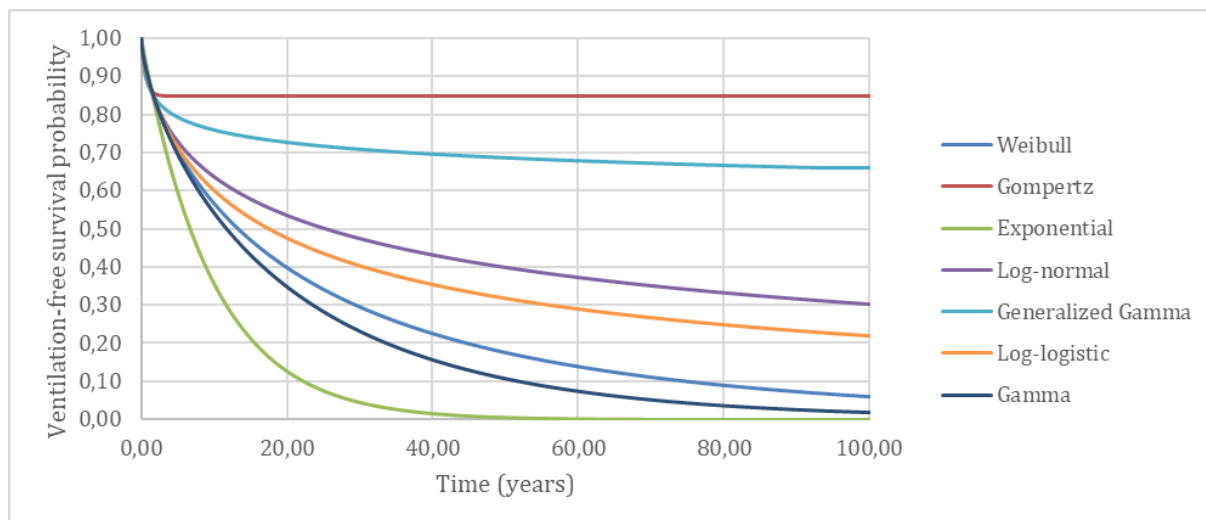
4.1. Modélisation dans la SMA de type I

Tableau 7 : Résultats des critères AIC/BIC selon les différentes fonctions paramétriques pour la survie sans événement

Distribution paramétrique	AIC (rang)	BIC (rang)
Exponentielle	94,1 (4)	96,2 (2)
Weibull	94,8 (6)	99,0 (6)
Log-normale	93,7 (3)	97,8 (4)
Gamma généralisée	88,8 (1)	95,0 (1)
Log-logistique	94,6 (5)	98,7 (5)
Gompertz	92,3 (2)	96,4 (3)
Gamma	95,0 (7)	99,1 (7)

Source : dossier technique de l'industriel

Figure 2 : Comparaison des fonctions d'extrapolation pour la survie sans événement



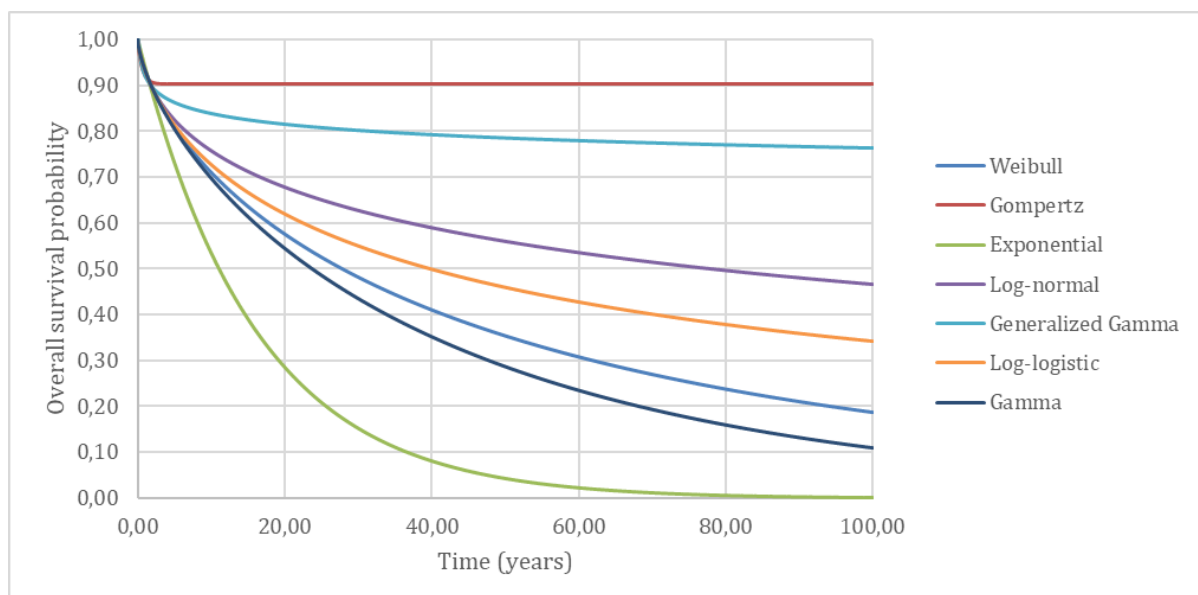
Source : dossier technique de l'industriel

Tableau 8 : Résultats des critères AIC/BIC selon les différentes fonctions paramétriques pour la survie globale

Distribution paramétrique	AIC (rang)	BIC (rang)
Exponentielle	64,6 (3)	66,6 (1)
Weibull	65,7 (6)	69,8 (4)
Log-normale	65,1 (4)	69,2 (5)
Gamma généralisée	62,5 (1)	68,7 (3)
Log-logistique	65,6 (5)	69,8 (4)
Gompertz	64,3 (2)	68,4 (2)
Gamma	65,8 (7)	69,9 (7)

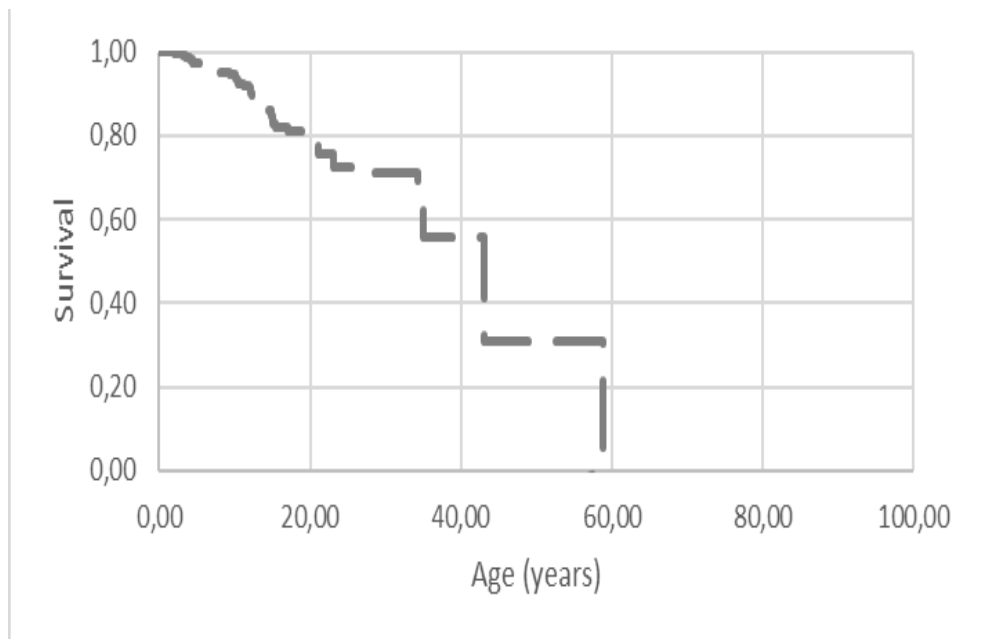
Source : dossier technique de l'industriel

Figure 3 : Comparaison des fonctions d'extrapolation pour la survie globale



Source : dossier technique de l'industriel

Figure 4 : Courbe de KM poolée des 6 études identifiées, excluant Belter 2018



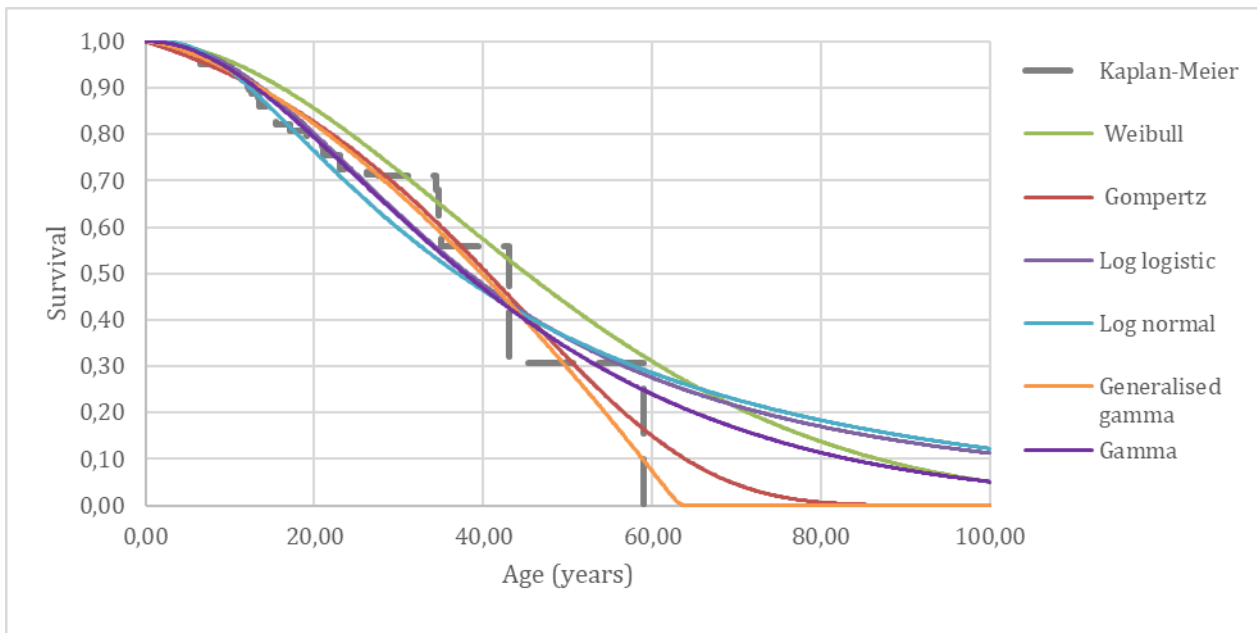
Source : dossier technique de l'industriel

Tableau 9 : AIC et BIC des différentes fonctions paramétriques (scénario excluant Belter)

Distribution paramétrique	AIC (rang)	BIC (rang)
Exponentielle	3434,1 (7)	3438,2 (7)
Weibull	3338,0 (3)	3346,1 (3)
Log-Normale	3376,9 (6)	3385,1 (6)
Gamma généralisée	3314,2 (1)	3326,5 (1)
Log-Logistique	3363,9 (5)	3372,1 (5)
Gompertz	3328,0 (2)	3336,1 (2)
Gamma	3348,3 (4)	3356,4 (4)

Source : dossier technique de l'industriel

Figure 5 : Courbes d'extrapolation des différentes fonctions paramétriques



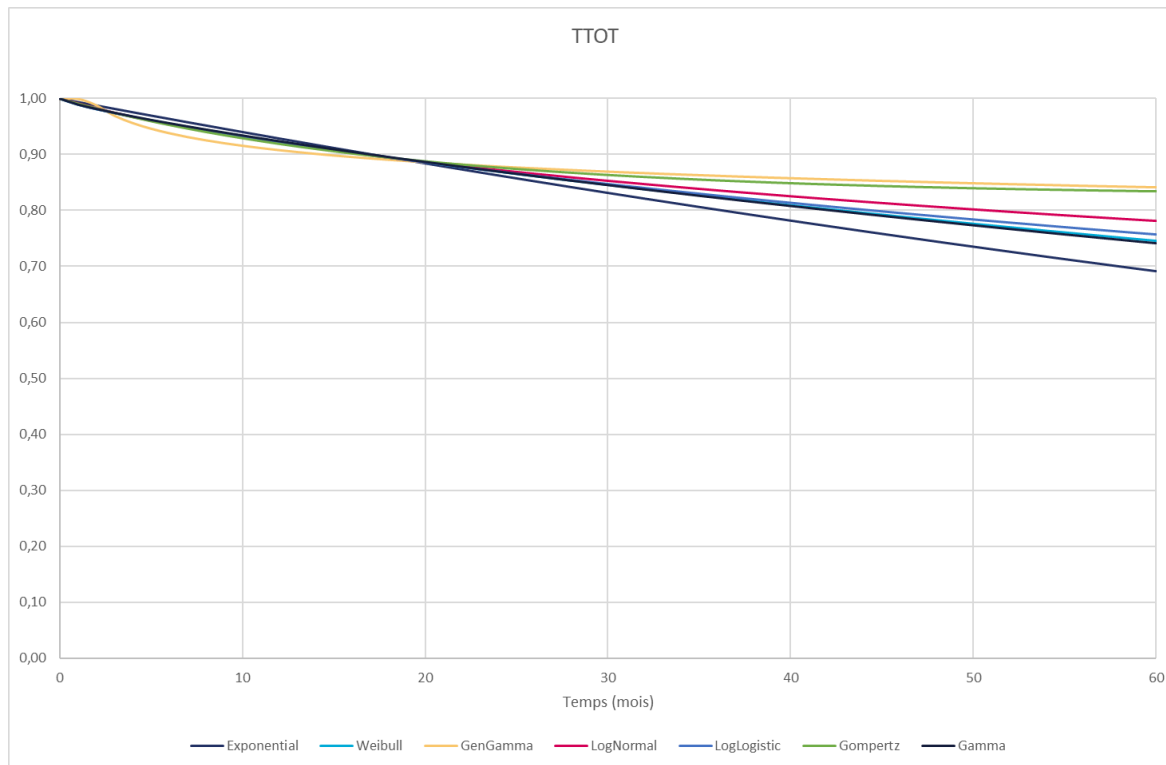
Source : dossier technique de l'industriel

Tableau 10 : Résultats des critères AIC/BIC selon les différentes fonctions paramétriques pour la durée de traitement

Distribution paramétrique	AIC (rang)	BIC (rang)
Exponentielle	75,1 (2)	77,1 (1)
Weibull	76,8 (6)	80,9 (5)
Log-normale	76,3 (3)	80,4 (2)
Gamma généralisée	74,7 (1)	80,9 (5)
Log-logistique	76,7 (5)	80,8 (4)
Gompertz	76,6 (4)	80,7 (3)
Gamma	76,8 (7)	80,9 (5)

Source : dossier technique de l'industriel

Figure 6 : Comparaison des fonctions d'extrapolation pour la durée de traitement



Source : dossier technique de l'industriel

Tableau 11. Caractéristiques des patients des études intégrées dans la comparaison indirecte dans la SMA de type I

Caractéristiques	FIREFISH risdiplam (n=58)	STRIVE onasemnogene abepar- vovec (n=22)	ENDEAR	
			nusinersen (n=80)	MSS (n=41)
Age moyen à la première dose ; en jours	163 (44 – [68-212])	114 (49 – [15-180])	163 (NR – [52-242])	181 (NR – [30-262])
Poids à inclusion, en kg	6,8 (1,2 – [4,1-10,6])	5,8 (1,1 – [3,9-7,5])	NR	
Age moyen d'apparition des symptômes ; en semaines	7,2 (3 – [4-13,1])	8,2 (NR – [0-17,3])	7,9 (NR – [2-18])	9,6 (NR – [1-20])
Age moyen au diagnostic, en semaines	12,7 (6 – [4,26,4])	9,1 (NR – [2,2-17,3])	12,6 (NR – [0,29])	17,5 (NR – [2,30])
Score moyen CHOP-INTEND	22,47 (6,49 – [8-37])	32,0 (9,9 – [17-52])	26,63 (8,13 – [NR])	28,43 (7,56 – [NR])
Score moyen HINE-2	0,93 (0,95 – [0-5])	/	1,29 (1,07 – [NR])	1,54 (1,29 – [NR])
Patients sous assistance respiratoire	29%	0%	26%	15%

MSS : meilleurs soins de support

Source : dossier technique de l'industriel

Tableau 12. Données introduites dans le modèle SMA de type I

Traitements	Types de données	Source	Valeurs dans le modèle
-------------	------------------	--------	------------------------

Risdiplom	SG	FIREFISH	Extrapolation exponentielle PSG = 0,994797
	SSE/SSV	FIREFISH	Extrapolation exponentielle PSSE = 0,991456
	Durée de traitement	FIREFISH	Extrapolation exponentielle PTTOT = 0,006145
	Non Assis → Assis	FIREFISH	0.0902
	Assis → Non Assis	FIREFISH	0,0088
	Assis → Debout	FIREFISH	0,0093
	Debout → Assis	FIREFISH	0.1074
	Debout → Marche	FIREFISH	0
Meilleurs soins de support	SG	MAIC	Application du HR 0,0950
	SSE/SSV	MAIC	Application du HR 0,0910
	Non Assis → Assis	MAIC	0,00188
	Assis → Non Assis	Hypothèse équivalence Ris- diplom	0,00880
	Assis → Debout	MAIC	0
	Debout → Assis	Hypothèse équivalence Ris- diplom	0,1074
	Debout → Marche	MAIC	0
Nusinersen	SG	MAIC	Application du HR 0,2610
	SSE/SSV	MAIC	Application du HR 0,1970
	Durée de traitement	Hypothèse équivalence ris- diplom	/
	Non Assis → Assis	Hypothèse équivalence ris- diplom	0.0902
	Assis → Non Assis	Hypothèse équivalence ris- diplom	0,0088
	Assis → Debout	Hypothèse équivalence ris- diplom	0,0093
	Debout → Assis	Hypothèse équivalence ris- diplom	0.1074
	Debout → Marche	Hypothèse équivalence ris- diplom	0
Onasemnogene abepar- vec	SG	Hypothèse équivalence ris- diplom	/
	SSE/SSV	Hypothèse équivalence ris- diplom	HR = 1
	Durée de traitement	/	/
	Non Assis → Assis	Hypothèse équivalence ris- diplom	0.0902

	Assis → Non Assis	Hypothèse équivalence risdiplam	0,0088
	Assis → Debout	Hypothèse équivalence risdiplam	0,0093
	Debout → Assis	Hypothèse équivalence risdiplam	0.1074
	Debout → Marche	Hypothèse équivalence risdiplam	0

Source : dossier technique de l'industriel

4.2. Modélisation dans la SMA de type II/III non-ambulant

Tableau 13. Variables d'appariement dans la MAIC menée pour comparer risdiplam, nusinersen et meilleurs soins de support dans la SMA de type II/III

Variables d'appariement	Inclusion
Age moyen à la 1ère dose	Oui
Durée des symptômes	Oui
Score CHOP-INTEND moyen à l'inclusion	Oui
Age moyen d'apparition des symptômes	Non
Age moyen au diagnostic	Non
Poids moyen	Non
Sexe	Non
Score moyen HINE-2	Non
Amplitude CMAP (ulnaire)	Non
Amplitude CMAP (péronier)	Non

Source : dossier technique de l'industriel

Tableau 14. Caractéristiques démographiques des patients de l'essai SUNFISH

	Risdiplam N = 120	MSS N=60	Total N=180
Age au diagnostic, année			
n	120	60	180
Moyenne (ET)	9,9 (5,8)	10,3 (6,1)	10,0 (5,9)
Médiane	9,0	9,0	9,0
Min.-max.	2 – 25	2 – 24	2 – 25
Age, classe d'âge, n (%)			
n	120	60	180
2 – ≤ 6 ans	37 (30,8%)	18 (30,0%)	55 (30,6%)
6 – 11 ans	39 (32,5%)	18 (30,0%)	57 (31,7%)

12 – 17 ans	30 (25,0%)	16 (26,7%)	46 (25,6%)
18 – 25 ans	14 (11,7%)	8 (13,3%)	22 (12,2%)
Sexe			
n	120	60	180
Homme	59 (49,2%)	30 (50,0%)	89 (49,4%)
Femme	61 (50,8%)	30 (50,0%)	91 (50,6%)
Nombre de copies SMN2			
2			
3	3 (2,5%)	1 (1,7%)	4 (2,2%)
4	107 (89,2%)	50 (83,3%)	157 (87,2%)
Non renseigné	— (8,3%)	8 (13,3%)	18 (10,0%)
	0	1 (1,7%)	1 (0,6%)
Type SMA			
Type II	84 (70,0%)	44 (73,3%)	128 (71,1%)
Type III	36 (30,0%)	16 (26,7%)	52 (28,9%)
Âge d'apparition des symptômes, mois			
n	120	60	180
Moyenne (ET)	14,1 (8,4)	18,5 (21,1)	111,3 (68,0)
Médiane	12,3	12,8	102,6
Min.-max.	0 – 57	6 – 135	1 – 275
Délai de prise en charge entre premier symptôme et traitement, mois			
n			
Moyenne (ET)	120	60	180
Médiane	111,3 (67,1)	111,3 (70,2)	111,3 (68,0)
Min.-max.	106,3 17 – 275	96,6 1 – 271	102,6 1 – 275
Fonction motrice debout,			
Debout			
Non debout	13 (10,8%) 107 (89,2%)	6 (10,0%) 54 (90,0%)	19 (10,6%) 161 (89,4%)
Scolioses,			
Oui	76 (63,3%)	44 (73,3%)	120 (66,7%)
Non	44 (36,7%)	16 (26,7%)	60 (33,3%)
Chirurgie pour scoliose antérieure,			
Oui	29 (24,2%)	17 (28,3%)	46 (25,6%)
Non	63 (52,5%)	33 (55,0%)	96 (53,3%)

Score MFM32 à inclusion			
n			
Médiane (min-max)	115 46,88 (16,7 – 71,9)	59 47,92 (17,7 – 71,9)	/
Score RULM à inclusion			
n			
Médiane (min-max)	119 19,0 (3,0 – 36,0)	58 20,0 (9,0 – 38,0)	/
Score HFMSE à inclusion			
n			
Médiane (min-max)	120 14,0 (0,0 – 48,0)	60 13,0 (2,0 – 43,0)	/

Source : dossier technique de l'industriel

ET : écart-type

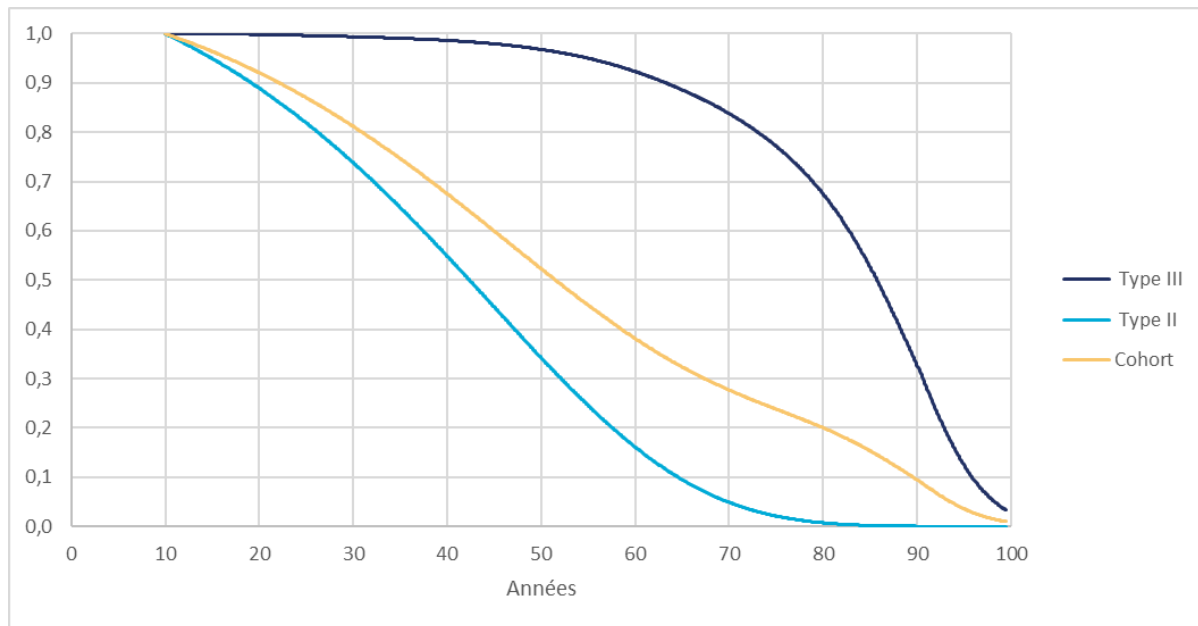
Note : l'étude a inclus 25 patients français, dans 5 centres.

Tableau 15 : Fréquence d'observation de chaque état de santé dans l'essai SUNFISH

De / Vers	Non Assis			Assis avec assistance	Assis sans assistance	Debout	Marche
Non Assis	8			3	0	0	0
Assis avec assistance	8			45	8	0	0
Assis sans assistance	0			7	378	5	0
Debout	0			0	6	27	2
Marche	0			0	0	4	24

Source : dossier technique de l'industriel

Figure 7 : Courbes de survie des patients SMA Type II, SMA Type III et de la cohorte totale



Source : dossier technique de l'industriel

Tableau 16 : Caractéristiques des patients pour la comparaison indirecte dans la SMA de type II/III

Caractéristiques à inclusion	Pré-appariement (Population CHERISH-like de SUNFISH)		Post-appariement (Population CHERISH-like de SUNFISH)		CHERISH
	Risdiplam	MSS	Risdiplam	MSS	
Taille échantillon	43	25	28,3	8,8	121
Sexe F	53%	44%	61%	43%	53%
Âge moyen au diagnostic (années)	5,0	5,3	3,7	3,7	3,7
Âge moyen d'apparition des symptômes (mois)	13,7	16,6	12,7	13,4	10,3
Durée moyenne des symptômes (mois)	46,3	46,8	31,6	30,7	36,0
Score HFMSE moyen inclusion	24,21	23,12	21,99	22,36	21,57
Score RULM moyen inclusion	21,65	22,28	19,11	19,07	19,07
Nb moyen de copies SMN2	3,09	3,08	3,00	2,94	2,94
2 copies (%)	0%	4%	0%	7%	8%
3 copies (%)	91%	84%	100%	91%	88%
4 copies (%)	9%	12%	0%	1%	2%
NR (%)	0%	0%	0%	0%	2%

Source : dossier technique de l'industriel

Tableau 17 : Variables d'appariement dans la MAIC menée pour comparer risdiplam, nusinersen et MSS dans la SMA de type II/III

Variables d'appariement	Inclusion
Age à l'inclusion	Oui
Score de la fonction motrice à inclusion	Oui
Nombre de copies SMN2	Oui
Age moyen d'apparition des symptômes	Non
Age moyen au diagnostic	Non
Durée de la maladie	Non
Sexe	Non
Contracture sévères	Non
Motor milestones atteints	Non
Motor milestones de l'OMS	Non
Localisation géographique	Non

Source : dossier technique de l'industriel

Tableau 18 : Résultats de la MAIC sur le score RULM dans la SMA de type II/III

Etudes	Taille échantillon (N) / taille Cherish-like (ESS)	Proportion de réponders		Pro	OR versus comparateur (IC95%)
		Intervention	Contrôle		
SUNFISH sous-ensemble	37,1/68	88%	64%	4,1	2,64 (0 ; 117,94)
CHERISH	118	66%	56%	1,5	/

Source : dossier technique de l'industriel

Tableau 19 : Risque relatif de nusinersen versus risdiplam sur le score RULM dans la SMA de type II/III

Interventions	Proportion de réponders	Taux annuel	Taux mensuel	N/ESS
Nusinersen	66%	8,99%	8,60%	77,0
MSS (CHERISH)	56%	6,84%	6,61%	41,0
Risdiplam	88%	17,67%	16,20%	28,3
MSS (SUNFISH)	64%	8,51%	8,16%	8,8
RR (ET [IC95])	0,66 (1,39 [0,04 ; 10,07])			

Source : dossier technique de l'industriel

Tableau 20 : Résultats de la MAIC sur le score HFMSE dans la SMA de type II/III

Etudes	Taille échantillon / taille Cherish-like	Proportion de réponders		OR versus MSS	OR versus comparateur (IC95%)
		Intervention	Contrôle		

SUNFISH sous-ensemble	34,2/68	66%	49%	2,2	0,39 (0,01 ; 304,05)
CHERISH	126	51%	24%	5,6	/

Source : dossier technique de l'industriel

Tableau 21 : Risque relatif de nusinersen versus risdiplam sur le score HFMSSE dans la SMA de type II/III

Interventions	Proportion de répondeurs	Taux annuel	Taux mensuel	N/ESS
Nusinersen	51%	5,94%	5,77%	84,0
MSS (CHERISH)	24%	2,29%	2,26%	42,0
Risdiplam	66%	8,99%	8,60%	34,2
MSS (SUNFISH)	49%	5,61%	5,46%	9,2
RR (ET [IC95%])	1,62 (1,85 [0,04 ; 60,69])			

Source : dossier technique de l'industriel

Tableau 22 : Événements indésirables dans l'essai SUNFISH pour risdiplam

	Risdiplam
Source	SUNFISH partie 2
Céphalées	24 (20%)
Vomissement	17 (14,2%)
Pneumonie	9 (7,5%)
Bronchite	8 (6,7%)
Douleur dorsale	3 (3%)
Toux	17 (14,2%)
Pyrexie	25 (20,8%)
Nasopharyngite	31 (25,8%)
Infection des voies aériennes supérieures	38 (31,7%)
Diarrhée	20 (16,7%)

Source : dossier technique de l'industriel

4.3. Mesure et valorisation des utilités

Tableau 23. Nombre de réponses aux questionnaires EQ-5D dans SUNFISH en fonction de l'état de santé, les comorbidités et l'âge

Variable	Nombre de réponses
États de santé	
Non assis	92
Assis avec assistance	87

Assis sans assistance	675
Debout (avec ou sans assistance)	52
Marche (avec ou sans assistance)	80
Scoliose sévère	
Non	713
Oui	264
Assistance respiratoire	
Non	585
Oui	401
Groupes d'âge	
2 - <6 ans	307
6 - 11 ans	297
12 - 17 ans	271
18 - 25 ans	111

4.4. Mesure et valorisation des coûts

Deux formules pour décrire l'estimation du poids en fonction de l'âge et du sexe ont été utilisées, où $d_{Bfemale}$ correspond au coefficient associé au sexe (-2,07 chez les patients de moins de 14 ans et de -11,54 chez les patients d'au moins 15 ans), d_{BAge} le coefficient associé à l'âge (3,06 chez les patients de moins de 14 ans et de 0,34 chez les patients d'au moins 15 ans), d_{Cons} la constante (4,70 chez les patients de moins de 14 ans et de 51,4 chez les patients d'au moins 15 ans) et $Prop_{female}$ correspond à la proportion de patient de sexe féminin dans le modèle :

$$\text{Poids patients} \leq 14 \text{ ans} = d_{Cons14} + (d_{BAge14} * \text{âge} + (d_{Bfemale14} * Prop_{female}))$$

$$\text{Poids patients} \geq 15 \text{ ans} = d_{Cons15} + (d_{BAge15} * \text{âge} + (d_{Bfemale15} * Prop_{female}))$$

Figure 8 : Résultat de l'algorithme présentant le poids pour les patients atteints d'une SMA en fonction de l'âge

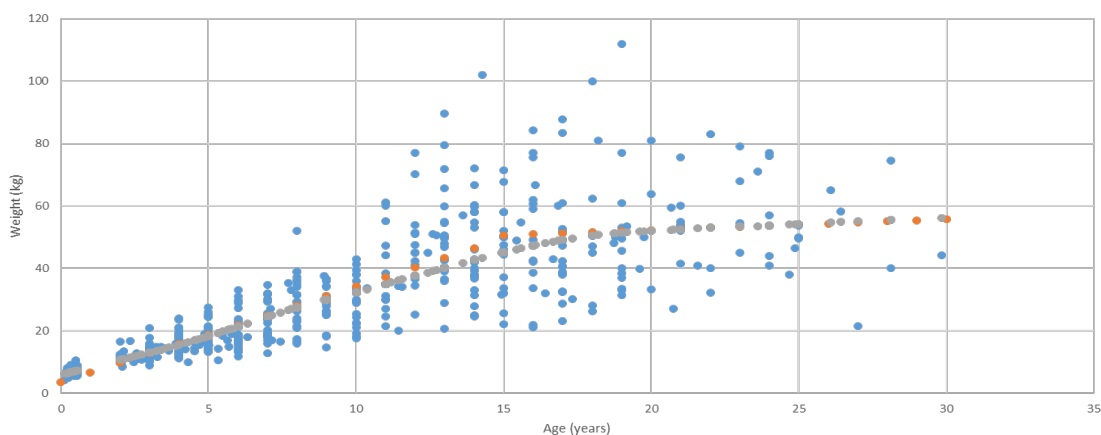


Tableau 24 : Coûts des EI retenus dans le modèle de Type II/III non-ambulant

Evénements	Code CIM-10	Libellé	Coût moyen avec honoraires actualisés €2020
Céphalées	R51	Céphalée	1 083,66 €
Vomissement	R11	Nausées et vomissements	759,78 €
Pneumonie	J189	Pneumopathie, sans précision	4 730,68 €
Bronchite	J40	Bronchite	1 597,97 €
Douleur dorsale	M549	Dorsalgie	2 049,50 €
Toux	R05	Toux	2 175,75 €
Pyrexie	R509	Fièvre, sans précision	1 886,91 €
Nasopharyngite	J029	Pharyngite, sans précision	1 117,69 €
Infection des voies aériennes supérieures	J069	Infection des voies respiratoires supérieures, sans précision	1 138,58 €
Diarrhée	K591	Diarrhée fonctionnelle	920,62 €

Source : dossier technique de l'industriel

4.5. Validation dans la SMA de type I

➔ Pour le bras MSS (survie globale)

Tableau 25 : Comparaison des données de survie globale pour le bras MSS dans la SMA Type I

MSS modélisée dans la présente évaluation	Zerres 1995	Farrar 2013	Oskoui (cohorte 11) 2007	Ge 2012	Gregoretti 2013

Objectif de l'étude	NA	Décrire l'histoire naturelle de la SMA de type I.	Décrire l'histoire naturelle de la SMA, et notamment chez les patients de type I.	Evaluer l'évolution de la survie globale des patients atteints de SMA de type I.	Décrire l'histoire naturelle de la SMA en Chine, et notamment chez les patients de type I..	Décrire la survie globale selon l'assistance ventilatoire reçue	
Age moyen d'apparition des symptômes	67,2 jours (soit 2,24 mois) (Bras MSS de l'étude ENDEAR)	1,9 mois	2,2 mois	2,5 mois	3,1 mois	Non renseigné	
						Âge moyen de la 1ère détresse respiratoire : 6,9 mois ventilation invasive	Âge moyen de la 1ère détresse respiratoire : 12,6 mois ventilation non invasive
Survie globale							
1 an	51%	/	40%	37%	45%	/	/
2 ans	27%	32%	25%	31%	38%	95%	68%
4 ans	8%	18%	6%	26%	/	89%	45%
5 ans	5%	/	0%	24%	29%	/	/
10 ans	1%	8%	0%	/	20%	/	/

➔ Pour le bras nusinersen (survie globale)

Tableau 26 : Comparaison des données de survie globale pour le bras nusinersen dans la SMA Type I

	Nusinersen SG modélisée dans le modèle risdiplam	Nusinersen SG dans l'avis économique de 2017
1 an	85%	83%
2 ans	76%	66%
5 ans	57%	45%
10 ans	39%	32%

➔ Pour le bras onasemnogene abeparvovec (survie globale)

Tableau 27 : Comparaison des données de survie globale pour le bras onasemnogene abeparvovec dans la SMA Type I

	Onasemnogene abeparvovec SG modélisée dans le modèle risdiplam	Onasemnogene abeparvovec SG dans l'avis économique de 2020
--	---	---

1 an	96%	Environ 93%
2 ans	94%	Environ 92%
3 ans	92%	Environ 90%
5 ans	89%	Environ 73%
10 ans	82%	Environ 63%

4.6. Validation dans la SMA de type II/III

Tableau 28 : Comparaison des données de survie globale du MSS dans la SMA Type II/III

	MSS modélisée	Etude SNDS	Zerres et al. 1997	Chung et al. 2004	Manna et al. 2009	Ge et al. 2012	Farrar et al. 2013
Objectif de l'étude	NA	Estimer les ressources consommées chez les patients atteints de SMA.	Décrire l'histoire naturelle de la SMA de type II.	Evaluer la survie et le statut ambulatoire des patients atteints de SMA.	Décrire l'évolution de l'espérance de vie des patients atteints d'une SMA de type II.	Décrire l'histoire naturelle de la SMA en Chine, et notamment chez les patients de type II.	Décrire l'histoire naturelle de la SMA, et notamment chez les patients de type II.
Survie globale							
2 ans	99%	96%	/	100%	100%	100%	100%
4 ans	97%	/	/	100%	100%	100%	97%
5 ans	96%	93%	98,5%	/	100%	97%	/
10 ans	92%	/	97,8%	92%	/	92%	93%
20 ans	81%	/	75,1%	92%	/	/	93%
25 ans	75%	/	68,5%	/	/	/	/
40 ans	52%	/	/	88%	/	/	52%

Tableau 29 : Comparaison des données de survie globale de nusinersen dans la SMA Type II/III

	Nusinersen modélisée (type II/III)	Nusinersen dans son avis économique de 2017 (type II uniquement)
10 ans	92%	95%
15 ans	87%	84%
20 ans	81%	77%
25 ans	75%	72%
40 ans	52%	42%

4.7. Présentation des résultats et exploration de l'incertitude

Résultats de l'analyse en scénario

Tableau 30 : Résultats différentiels pour les analyses en scénario versus nusinersen dans la SMA Type II/III non-ambulant

	Coût total risdiplam	QALY risdiplam	Coût différentiels	QALY différentiels	RDCR (€/QALY)
Analyse de référence	7 038 360 €	10,20	1 585 994 €	0	Dominé par nusinersen
Scénario 1a (Horizon temporel 20 ans)	4 632 863 €	6,62	979 842 €	0	Dominé par nusinersen
Scénario 1b Horizon temporel 30 ans)	5 910 519 €	8,52	1 302 230 €	0	Dominé par nusinersen
Scénario 2a (Taux actualisation 0%)	10 069 796 €	14,69	2 371 626 €	0	Dominé par nusinersen
Scénario 2b (Taux actualisation 4%, puis 2,5%)	5 784 764 €	8,34	1 262 268 €	0	Dominé par nusinersen
Scénario 3 (Non prise en compte des EI)	6 994 632 €	10,20	1 542 266 €	0	Dominé par nusinersen
Scénario 4 (Utilités Van Hout)	7 038 360 €	1,83	1 585 994 €	0	Dominé par nusinersen
Scénario 5 (SG)	6 947 792 €	10,06	1 562 068 €	0	Dominé par nusinersen
Scénario 6 (Coûts de fin vie GHM)	7 031 582 €	10,20	1 585 994 €	0	Dominé par nusinersen
Scénario 7 (Point estimates de la MAIC)	7 038 360 €	10,20	1 579 301 €	0,09	17 523 046 €/QALY
Scénario 8a (Arrêt de traitement à 10 ans)	2 982 272 €	10,20	478 731 €	0	Dominé par nusinersen
Scénario 8b (Arrêt de traitement à 30 ans)	5 982 118 €	10,20	1 302 230 €	0	Dominé par nusinersen
Scénario 9 (Données cliniques SUNFISH à 24 mois)	7 047 849 €	10,31	1 585 994 €	0	Dominé par nusinersen
Scénario 10 (Survie corrélée aux fonctions motrices)	6 567 949 €	9,50	1 461 461 €	0	Dominé par nusinersen
Scénario 11a (Variation de +20% de l'âge des patients)	6 924 375 €	10,30	1 555 925 €	0	Dominé par nusinersen
Scénario 11b (Variation de -20% de l'âge des patients)	7 146 895 €	10,09	1 614 663 €	0	Dominé par nusinersen

Scénario 12 (Atténuation de l'effet des traitements)	2 983 92 2 €	10,02	478 731 €	0	Dominé par nusinersen
---	-----------------	-------	--------------	---	-----------------------

Analyses de sensibilité sur les baisses de prix des comparateurs

Dans la SMA de type I

Tableau 31 : Résultats des analyses de sensibilité sur les baisses de prix des comparateurs dans la SMA de type I

Baisse de prix des comparateurs	RDCR versus nusinersen	RDCR versus onasemnogene abeparvovec
Analyse de référence	187 574 €/AVG (dominance étendue)	Dominance stricte
Baisse [REDACTED]	215 226 €/AVG (dominance étendue)	Dominance stricte
Baisse [REDACTED]	242 878 €/AVG (dominance étendue)	Risdiplam et nusinersen dominés
Baisse [REDACTED]	270 530 €/AVG (dominance étendue)	Risdiplam et nusinersen dominés
Baisse [REDACTED]	298 182 €/AVG (dominance étendue)	Risdiplam et nusinersen dominés
Baisse [REDACTED]	325 835 €/AVG (dominance étendue)	Risdiplam et nusinersen dominés

Dans la SMA de type II/III non ambulants

Tableau 32 : Résultats des analyses de sensibilité sur les baisses de prix des comparateurs dans la SMA de type II/III non ambulants

SMA TYPE II/III non-ambulant	RDCR versus BSC
Analyse de référence	Dominance stricte
Baisse [REDACTED]	Dominance stricte
Baisse [REDACTED]	Dominance stricte
Baisse [REDACTED]	Dominance stricte
Baisse [REDACTED]	Dominance stricte
Baisse [REDACTED]	Dominance stricte

5. Complément D. Analyse critique et résultats de l'analyse d'impact budgétaire

5.1. Détails des parts de marché pour le scénario sans risdiplam, selon le type de SMA

Tableau 33 : Parts de marché de l'analyse de référence dans le scénario sans risdiplam chez les patients SMA Type I

	Année 1	Année 2	Année 3	Année 4	Année 5
Nusinersen	■	■	■	■	■
Onasemnogene abeparvovec	■	■	■	■	■
MSS	■	■	■	■	■

Tableau 34 : Parts de marché de l'analyse de référence dans le scénario sans risdiplam chez les patients SMA Type II

	Année 1	Année 2	Année 3	Année 4	Année 5
Nusinersen	■	■	■	■	■
Onasemnogene abeparvovec	■	■	■	■	■
MSS	■	■	■	■	■

Tableau 35 : Parts de marché de l'analyse de référence dans le scénario sans risdiplam chez les patients SMA Type III non-ambulants

	Année 1	Année 2	Année 3	Année 4	Année 5
Nusinersen	■	■	■	■	■
Onasemnogene abeparvovec	■	■	■	■	■
MSS	■	■	■	■	■

Détails des parts de marché pour le scénario avec risdiplam, selon le type de SMA

Tableau 36 : Parts de marché de l'analyse de référence dans le scénario avec risdiplam chez les patients SMA Type I

	Année 1	Année 2	Année 3	Année 4	Année 5
Risdiplam	■	■	■	■	■
Nusinersen	■	■	■	■	■

Onasemnogene abeparvovec	■	■	■	■	■
MSS	■	■	■	■	■

Tableau 37 : Parts de marché de l'analyse de référence dans le scénario avec risdiplam chez les patients SMA Type II

	Année 1	Année 2	Année 3	Année 4	Année 5
Risdiplam	■	■	■	■	■
Nusinersen	■	■	■	■	■
Onasemnogene abeparvovec	■	■	■	■	■
MSS	■	■	■	■	■

Tableau 38 : Parts de marché de l'analyse de référence dans le scénario avec risdiplam chez les patients SMA Type III non-ambulants

	Année 1	Année 2	Année 3	Année 4	Année 5
Risdiplam	■	■	■	■	■
Nusinersen	■	■	■	■	■
Onasemnogene abeparvovec	■	■	■	■	■
MSS	■	■	■	■	■

5.2. Mesure et valorisation des coûts

Coût d'acquisition du traitement risdiplam

Tableau 39 : Dose moyenne de risdiplam selon le type de SMA

Type de SMA	Groupe d'âge	Distribution	Poids	Dose estimée selon le poids des patients (mg)	Dose journalière moyenne (Nb de flacons par an)
Type 1 SMA	2-11 mois	5,2%	7,6	1,52	3,90 mg (23,7 flacons par an)
	1 an	14,2%	10,4	2,08	
	2 ans	13,9%	12,6	3,15	
	3 ans	10,6%	14,6	3,65	
	4 ans	11,2%	16,9	4,23	
	5 ans	9,3%	19,1	4,78	
	6 ans	7,4%	21,9	5,00	
	≥ 7 ans	28,3%	n/a	5,00	
Type 2 SMA	2-11 mois	0,9%	7,6	1,52	4,65 mg

	1 an	3,5%	10,4	2,08	(28,3 flacons par an)
	2 ans	5,2%	12,6	3,15	
	3 ans	5,0%	14,6	3,65	
	4 ans	5,8%	16,9	4,23	
	5 ans	6,8%	19,1	4,78	
	6 ans	7,7%	21,9	5,00	
	≥ 7 ans	65,2%	n/a	5,00	
Type 3 SMA	2-11 mois	0.9%	7.6	1.52	4,89 mg (29,8 flacons par an)
	1 an	0.7%	10.4	2.08	
	2 ans	0.4%	12.6	3.15	
	3 ans	0.4%	14.6	3.64	
	4 ans	4.1%	16.9	4.23	
	5 ans	3.7%	19.1	4.78	
	6 ans	5.2%	21.9	5.00	
	≥ 7 ans	84.6%	n/a	5.00	

Tableau 40 : Coûts des EI retenus dans le modèle d'impact budgétaire

Événements	Code CIM-10	Libellé	Tarif moyen avec honoraires actualisés €2020
Céphalées	R51	Céphalée	824,12 €
Vomissement	R11	Nausées et vomissements	698,61 €
Pneumonie	J189	Pneumopathie, sans précision	3 622,69 €
Bronchite	J40	Bronchite	1 680,85 €
Douleur dorsale	M549	Dorsalgie	1 890,84 €
Toux	R05	Toux	1 984,60 €
Pyrexie	R509	Fièvre, sans précision	1 710,84 €
Nasopharyngite	J029	Pharyngite, sans précision	808,73 €
Infection des voies aériennes supérieures	J069	Infection des voies respiratoires supérieures, sans précision	777,85 €
Diarrhée	K591	Diarrhée fonctionnelle	845,13 €
Rash maculo-papuleux	R21	Rash et autres éruptions cutanées non spécifiques	2 321,40 €

5.3. Présentation des résultats et exploration de l'incertitude

5.3.1. Présentation des populations

Tableau 41 : Populations rejointes dans la SMA tout type confondu

Population d'intérêt	Année	Année 1	Année 2	Année 3	Année 4	Année 5	Total cumulé (patients-année)
Population cible (prévalence)		1 006	1 031	1 057	1 109	1 116	5 319
Scénario sans risdiplam							
Populations rejointes	Nusinersen	■	■	■	■	■	■
	Onasemnogene abeparvovec	■	■	■	■	■	■
	BSC	■	■	■	■	■	■
Scénario avec risdiplam							
Populations rejointes	Risdiplam	■	■	■	■	■	■
	Nusinersen	■	■	■	■	■	■
	Onasemnogene abeparvovec	■	■	■	■	■	■
	BSC	■	■	■	■	■	■

Tableau 42 : Populations rejointes dans la SMA Type I

Population d'intérêt	Année	Année 1	Année 2	Année 3	Année 4	Année 5	Total cumulé (patients-année)
Population cible (prévalence)		113	116	119	125	126	600
Scénario sans risdiplam							
Populations rejointes	Nusinersen	■	■	■	■	■	■
	Onasemnogene abeparvovec	■	■	■	■	■	■
	BSC	■	■	■	■	■	■
Scénario avec risdiplam							
Populations rejointes	Risdiplam	■	■	■	■	■	■
	Nusinersen	■	■	■	■	■	■
	Onasemnogene abeparvovec	■	■	■	■	■	■
	BSC	■	■	■	■	■	■

Tableau 43 : Populations rejointes dans la SMA Type II

Population d'intérêt	Année	Année 1	Année 2	Année 3	Année 4	Année 5	Total cumulé (patients-année)
Population cible (prévalence)		620	636	652	684	688	3 281
Scénario sans risdiplam							
Populations re-jointes	Nusinersen	■	■	■	■	■	■
	Onasemnogene abeparvovec	■	■	■	■	■	■
	BSC	■	■	■	■	■	■
Scénario avec risdiplam							
Populations re-jointes	Risdiplam	■	■	■	■	■	■
	Nusinersen	■	■	■	■	■	■
	Onasemnogene abeparvovec	■	■	■	■	■	■
	BSC	■	■	■	■	■	■

Tableau 44 : Populations rejointes dans la SMA Type III non-ambulant

Population d'intérêt	Année	Année 1	Année 2	Année 3	Année 4	Année 5	Total cumulé (patients-année)
Population cible (prévalence)		272	279	286	300	302	1 439
Scénario sans risdiplam							
Populations re-jointes	Nusinersen	■	■	■	■	■	■
	Onasemnogene abeparvovec	■	■	■	■	■	■
	BSC	■	■	■	■	■	■
Scénario avec risdiplam							
Populations re-jointes	Risdiplam	■	■	■	■	■	■
	Nusinersen	■	■	■	■	■	■
	Onasemnogene abeparvovec	■	■	■	■	■	■
	BSC	■	■	■	■	■	■

5.3.2. Présentation des postes de coûts

Tableau 45 : Résultats par poste de coûts et par année pour le scénario sans risdiplam de l'analyse de référence tous types confondus

Traitements	Poste de coûts	Année 1	Année 2	Année 3	Année 4	Année 5	Total cumulé
Nusinersen	Acquisition des médicaments	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████ €
	Administration	574 982 €	610 162 €	649 921 €	686 619 €	691 162 €	3 212 846 €
	Suivi médical	13 291 910 €	14 027 519 €	14 938 119 €	15 858 120 €	15 976 323 €	74 091 990 €
	Événements indésirables	0 €	0 €	0 €	0 €	0 €	0 €
	Total	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Onasemnogene abeparvovec	Acquisition des médicaments	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████ €
	Administration	4 442 €	10 151 €	13 586 €	16 705 €	17 456 €	62 340 €
	Suivi médical	524 250 €	1 080 957 €	1 427 590 €	1 680 883 €	1 802 493 €	6 516 173 €
	Événements indésirables	0 €	0 €	0 €	0 €	0 €	0 €
	Total	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
BSC	Acquisition des médicaments	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
	Administration	0 €	0 €	0 €	0 €	0 €	0 €
	Suivi médical	11 003 612 €	10 384 212 €	9 831 355 €	9 973 998 €	9 935 033 €	51 128 209 €
	Événements indésirables	0 €	0 €	0 €	0 €	0 €	0 €
	Total	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Coût annuel total		██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████

Tableau 46 : Résultats par poste de coûts et par année pour le scénario avec risdiplam de l'analyse de référence tous types confondus

Traitements	Poste de coûts	Année 1	Année 2	Année 3	Année 4	Année 5	Total cumulé
Risdiplam	Acquisition des médicaments	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
	Administration	0 €	0 €	0 €	0 €	0 €	0 €
	Suivi médical	6 655 986 €	10 082 711 €	12 516 265 €	15 155 394 €	17 319 684 €	61 730 041 €

	Événements in-désirables	430 602 €	718 064 €	895 164 €	1 096 636 €	1 272 176 €	4 412 642 €
	Total	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Nusinersen	Acquisition des médicaments	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
	Administration	397 185 €	333 118 €	306 443 €	270 975 €	213 798 €	1 521 519 €
	Suivi médical	9 084 828 €	7 696 779 €	7 081 833 €	6 353 468 €	5 126 518 €	35 343 426 €
	Événements in-désirables	0 €	0 €	0 €	0 €	0 €	0 €
	Total	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████ 521 €
Onasemnogene abeparvovec	Acquisition des médicaments	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
	Administration	4 442 €	10 151 €	13 586 €	16 705 €	17 456 €	62 340 €
	Suivi médical	524 250 €	1 080 957 €	1 427 590 €	1 680 883 €	1 802 493 €	6 516 173 €
	Événements in-désirables	0 €	0 €	0 €	0 €	0 €	0 €
	Total	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
BSC	Acquisition des médicaments	████	████	████	████	████	████
	Administration	0 €	0 €	0 €	0 €	0 €	0 €
	Suivi médical	8 612 786 €	6 694 698 €	5 247 437 €	4 410 419 €	3 557 417 €	28 522 757 €
	Événements in-désirables	0 €	0 €	0 €	0 €	0 €	0 €
	Total	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Coût annuel total		██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████

Tableau 47 : Résultats par poste de coûts et par année pour le scénario sans risdiplam de l'analyse de référence Type I

Traitements	Poste de coûts	Année 1	Année 2	Année 3	Année 4	Année 5	Total cumulé
Nusinersen	Acquisition des médicaments	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
	Administration	96 109 €	94 285 €	97 180 €	101 045 €	101 660 €	490 280 €
	Suivi médical	3 529 262 €	3 497 944 €	3 642 088 €	3 860 057 €	3 892 977 €	18 422 328 €
	Événements indésirables	0 €	0 €	0 €	0 €	0 €	0 €
	Total	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Onasemnogene abeparvovec	Acquisition des médicaments	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
	Administration	2 210 €	3 953 €	5 112 €	5 588 €	6 270 €	23 134 €
	Suivi médical	379 394 €	678 620 €	877 530 €	959 279 €	1 076 386 €	3 971 209 €
	Événements indésirables	0 €	0 €	0 €	0 €	0 €	0 €
	Total	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
BSC	Acquisition des médicaments	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
	Administration	0 €	0 €	0 €	0 €	0 €	0 €
	Suivi médical	2 065 420 €	1 986 953 €	1 860 447 €	1 897 090 €	1 818 157 €	9 628 066 €
	Événements indésirables	0 €	0 €	0 €	0 €	0 €	0 €
	Total	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Coût annuel total		██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████

Tableau 48 : Résultats par poste de coûts et par année pour le scénario avec risdiplam de l'analyse de référence Type I

Traitements	Poste de coûts	Année 1	Année 2	Année 3	Année 4	Année 5	Total cumulé
Risdiplam	Acquisition des médicaments	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
	Administration	0 €	0 €	0 €	0 €	0 €	0 €
	Suivi médical	1 952 266 €	2 230 947 €	2 727 560 €	3 162 186 €	3 404 654 €	13 477 614 €

	Événements in-désirables	1 380 €	1 577 €	1 928 €	2 236 €	2 407 €	9 529 €
	Total	████████	████████	████████	████████	████████	████████
Nusinersen	Acquisition des médicaments	████████	████████	████████	████████	████████	████████
	Administration	60 318 €	53 802 €	48 185 €	45 319 €	41 806 €	249 429 €
	Suivi médical	2 214 969 €	1 996 038 €	1 805 856 €	1 731 228 €	1 600 915 €	9 349 006 €
	Événements in-désirables	0 €	0 €	0 €	0 €	0 €	0 €
	Total	████████	████████	████████	████████	████████	████████
Onasemnogene abeparvovec	Acquisition des médicaments	████████	████████	████████	████████	████████	████████
	Administration	2 210 €	3 953 €	5 112 €	5 588 €	6 270 €	23 134 €
	Suivi médical	379 394 €	678 620 €	877 530 €	959 279 €	1 076 386 €	3 971 209 €
	Événements in-désirables	0 €	0 €	0 €	0 €	0 €	0 €
	Total	████████	████████	████████	████████	████████	████████
BSC	Acquisition des médicaments	████	████	████	████	████	████
	Administration	0 €	0 €	0 €	0 €	0 €	0 €
	Suivi médical	1 492 958 €	1 332 774 €	1 060 646 €	969 845 €	819 812 €	5 676 036 €
	Événements in-désirables	0 €	0 €	0 €	0 €	0 €	0 €
	Total	████████	████████	████████	████████	████████	████████
Coût annuel total		████████	████████	████████	████████	████████	████████ €

Tableau 49 : Résultats par poste de coûts et par année pour le scénario sans risdiplam de l'analyse de référence Type II

Traitements	Poste de coûts	Année 1	Année 2	Année 3	Année 4	Année 5	Total cumulé
Nusinersen	Acquisition des médicaments	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
	Administration	319 581 €	358 180 €	394 315 €	419 921 €	417 705 €	1 909 702 €
	Suivi médical	6 496 031 €	7 291 498 €	8 038 861 €	8 584 289 €	8 541 928 €	38 952 607 €
	Événements indésirables	0 €	0 €	0 €	0 €	0 €	0 €
	Total	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Onasemnogène abeparvovec	Acquisition des médicaments	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
	Administration	2 232 €	6 198 €	8 474 €	11 116 €	11 186 €	39 206 €
	Suivi médical	144 856 €	402 337 €	550 060 €	721 604 €	726 107 €	2 544 964 €
	Événements indésirables	0 €	0 €	0 €	0 €	0 €	0 €
	Total	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
BSC	Acquisition des médicaments	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
	Administration	0 €	0 €	0 €	0 €	0 €	0 €
	Suivi médical	6 455 926 €	5 740 848 €	5 183 769 €	5 147 218 €	5 275 675 €	27 803 436 €
	Événements indésirables	0 €	0 €	0 €	0 €	0 €	0 €
	Total	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Coût annuel total		██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████

Tableau 50 : Résultats par poste de coûts et par année pour le scénario avec risdiplam de l'analyse de référence Type II

Traitements	Poste de coûts	Année 1	Année 2	Année 3	Année 4	Année 5	Total cumulé
Risdiplam	Acquisition des médicaments	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
	Administration	0 €	0 €	0 €	0 €	0 €	0 €
	Suivi médical	3 543 610 €	5 364 488 €	6 600 722 €	8 312 874 €	9 875 061 €	33 696 755 €

	Événements in-désirables	323 360 €	489 518 €	602 327 €	758 564 €	901 116 €	3 074 885 €
	Total	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Nusinersen	Acquisition des médicaments	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
	Administration	212 367 €	196 116 €	195 195 €	169 835 €	120 724 €	894 236 €
	Suivi médical	4 316 711 €	3 992 338 €	3 979 417 €	3 471 871 €	2 468 765 €	18 229 103 €
	Événements in-désirables	0 €	0 €	0 €	0 €	0 €	0 €
	Total	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████ 808 934 €
Onasemnogene abeparvovec	Acquisition des médicaments	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
	Administration	2 232 €	6 198 €	8 474 €	11 116 €	11 186 €	39 206 €
	Suivi médical	144 856 €	402 337 €	550 060 €	721 604 €	726 107 €	2 544 964 €
	Événements in-désirables	0 €	0 €	0 €	0 €	0 €	0 €
	Total	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
BSC	Acquisition des médicaments	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
	Administration	0 €	0 €	0 €	0 €	0 €	0 €
	Suivi médical	5 086 038 €	3 667 044 €	2 632 062 €	1 933 627 €	1 458 174 €	14 776 946 €
	Événements in-désirables	0 €	0 €	0 €	0 €	0 €	0 €
	Total	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Coût annuel total		██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████ 244 615 €

Tableau 51 : Résultats par poste de coûts et par année pour le scénario sans risdiplam de l'analyse de référence Type III non-ambulant

Traitements	Poste de coûts	Année 1	Année 2	Année 3	Année 4	Année 5	Total cumulé
nusinersen	Acquisition des médicaments	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
	Administration	159 292 €	157 697 €	158 426 €	165 653 €	171 796 €	812 865 €
	Suivi médical	3 266 616 €	3 238 078 €	3 257 170 €	3 413 774 €	3 541 418 €	16 717 055 €
	Événements indésirables	0 €	0 €	0 €	0 €	0 €	0 €
	Total	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
onasemnogene abeparvovec	Acquisition des médicaments	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
	Administration	0 €	0 €	0 €	0 €	0 €	0 €
	Suivi médical	0 €	0 €	0 €	0 €	0 €	0 €
	Événements indésirables	0 €	0 €	0 €	0 €	0 €	0 €
	Total	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
BSC	Acquisition des médicaments	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
	Administration	0 €	0 €	0 €	0 €	0 €	0 €
	Suivi médical	2 482 265 €	2 656 411 €	2 787 139 €	2 929 690 €	2 841 201 €	13 696 707 €
	Événements indésirables	0 €	0 €	0 €	0 €	0 €	0 €
	Total	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Coût annuel total		██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████

Tableau 52 : Résultats par poste de coûts et par année pour le scénario avec risdiplam de l'analyse de référence Type III non-ambulant

Traitements	Poste de coûts	Année 1	Année 2	Année 3	Année 4	Année 5	Total cumulé
risdiplam	Acquisition des médicaments	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
	Administration	0 €	0 €	0 €	0 €	0 €	0 €
	Suivi médical	1 160 110 €	2 487 276 €	3 187 983 €	3 680 334 €	4 039 968 €	14 555 672 €
	Événements indésirables	105 862 €	226 968 €	290 909 €	335 837 €	368 654 €	1 328 229 €

	Total	████████	████████	████████	████████	████████	████████
nusinersen	Acquisition des médicaments	████████	████████	████████	████████	████████	████████
	Administration	124 500 €	83 201 €	63 064 €	55 822 €	51 268 €	377 854 €
	Suivi médical	2 553 148 €	1 708 403 €	1 296 561 €	1 150 368 €	1 056 838 €	7 765 317 €
	Evénements indésirables	0 €	0 €	0 €	0 €	0 €	0 €
	Total	████████	████████	████████	████████	████████	████████
onasemnogene abeparvovec	Acquisition des médicaments	██	██	██	██	██	██
	Administration	0 €	0 €	0 €	0 €	0 €	0 €
	Suivi médical	0 €	0 €	0 €	0 €	0 €	0 €
	Evénements indésirables	0 €	0 €	0 €	0 €	0 €	0 €
	Total	██	██	██	██	██	██
BSC	Acquisition des médicaments	██	██	██	██	██	██
	Administration	0 €	0 €	0 €	0 €	0 €	0 €
	Suivi médical	2 033 790 €	1 694 880 €	1 554 729 €	1 506 947 €	1 279 431 €	8 069 776 €
	Evénements indésirables	0 €	0 €	0 €	0 €	0 €	0 €
	Total	████████	████████	████████	████████	████████	████████
Coût annuel total		████████	████████	████████	████████	████████	████████

5.3.3. Résultats de l'analyse d'impact budgétaire

Tableau 53 : Résultats détaillés de l'impact budgétaire de l'introduction de risdiplam

Poste de coûts	Scénario	Année 1	Année 2	Année 3	Année 4	Année 5	Total cumulé
SMA Tous Types Confondus							
Acquisition des médicaments	Sans risdiplam	████████	████████	████████	████████	████████	████████
	Avec risdiplam	████████	████████	████████	████████	████████	████████
	Incrémental	████████	████████	████████	████████	████████	████████

Administration des médicaments	Sans risdiplam	579 423 €	620 314 €	663 507 €	703 324 €	708 618 €	3 275 186 €
	Avec risdiplam	401 627 €	343 270 €	320 029 €	287 680 €	231 254 €	1 583 859 €
	Incrémental	-177 797 €	-277 044 €	-343 478 €	-415 644 €	-477 364 €	-1 691 327 €
Suivi médical	Sans risdiplam	24 819 771 €	25 492 688 €	26 197 064 €	27 513 001 €	27 713 849 €	131 736 372 €
	Avec risdiplam	24 877 851 €	25 555 145 €	26 273 125 €	27 600 164 €	27 806 112 €	132 112 397 €
	Incrémental	58 080 €	62 457 €	76 062 €	87 163 €	92 263 €	376 025 €
Événements indésirables	Sans risdiplam	0 €	0 €	0 €	0 €	0 €	0 €
	Avec risdiplam	430 602 €	718 064 €	895 164 €	1 096 636 €	1 272 176 €	4 412 642 €
	Incrémental	430 602 €	718 064 €	895 164 €	1 096 636 €	1 272 176 €	4 412 642 €
Total	Sans risdiplam						
	Avec risdiplam						
	Incrémental						
SMA Type I							
Acquisition des médicaments	Sans risdiplam						
	Avec risdiplam						
	Incrémental						
Administration des médicaments	Sans risdiplam	98 319 €	98 239 €	102 292 €	106 634 €	107 931 €	513 414 €
	Avec risdiplam	62 528 €	57 755 €	53 297 €	50 907 €	48 076 €	272 564 €
	Incrémental	-35 791 €	-40 483 €	-48 995 €	-55 727 €	-59 854 €	-240 850 €
Suivi médical	Sans risdiplam	5 974 077 €	6 163 517 €	6 380 064 €	6 716 427 €	6 787 519 €	32 021 604 €
	Avec risdiplam	6 039 588 €	6 238 379 €	6 471 592 €	6 822 539 €	6 901 767 €	32 473 865 €
	Incrémental	65 511 €	74 863 €	91 527 €	106 112 €	114 248 €	452 262 €
Événements indésirables	Sans risdiplam	0 €	0 €	0 €	0 €	0 €	0 €
	Avec risdiplam	1 380 €	1 577 €	1 928 €	2 236 €	2 407 €	9 529 €
	Incrémental	1 380 €	1 577 €	1 928 €	2 236 €	2 407 €	9 529 €

Total	Sans risdiplam						
	Avec risdiplam						
	Incrémental						
SMA Type II							
Acquisition des médicaments	Sans risdiplam						
	Avec risdiplam						
	Incrémental						
Administration des médicaments	Sans risdiplam	321 813 €	364 378 €	402 788 €	431 037 €	428 891 €	1 948 908 €
	Avec risdiplam	214 598 €	202 314 €	203 668 €	180 951 €	131 910 €	933 441 €
	Incrémental	-107 215 €	-162 065 €	-199 120 €	-250 086 €	-296 981 €	-1 015 466 €
Suivi médical	Sans risdiplam	13 096 813 €	13 434 682 €	13 772 690 €	14 453 110 €	14 543 711 €	69 301 007 €
	Avec risdiplam	13 091 214 €	13 426 207 €	13 762 261 €	14 439 976 €	14 528 108 €	69 247 767 €
	Incrémental	-5 599 €	-8 476 €	-10 429 €	-13 134 €	-15 602 €	-53 240 €
Événements indésirables	Sans risdiplam	0 €	0 €	0 €	0 €	0 €	0 €
	Avec risdiplam	323 360 €	489 518 €	602 327 €	758 564 €	901 116 €	3 074 885 €
	Incrémental	323 360 €	489 518 €	602 327 €	758 564 €	901 116 €	3 074 885 €
Total	Sans risdiplam						
	Avec risdiplam						
	Incrémental						
SMA Type III non-ambulant							
Acquisition des médicaments	Sans risdiplam						
	Avec risdiplam						
	Incrémental						
Administration des	Sans risdiplam	159 292 €	157 697 €	158 426 €	165 653 €	171 796 €	812 865 €

médica- ments	Avec risdi- plam	124 500 €	83 201 €	63 064 €	55 822 €	51 268 €	377 854 €
	Incrémental	-34 791 €	-74 496 €	-95 363 €	-109 832 €	-120 529 €	-435 010 €
Suivi médi- cal	Sans risdi- plam	5 748 881 €	5 894 489 €	6 044 309 €	6 343 464 €	6 382 619 €	30 413 762 €
	Avec risdi- plam	5 747 048 €	5 890 559 €	6 039 272 €	6 337 649 €	6 376 236 €	30 390 765 €
	Incrémental	-1 833 €	-3 930 €	-5 037 €	-5 815 €	-6 383 €	-22 997 €
Evéne- ments indé- sirables	Sans risdi- plam	0 €	0 €	0 €	0 €	0 €	0 €
	Avec risdi- plam	105 862 €	226 968 €	290 909 €	335 837 €	368 654 €	1 328 229 €
	Incrémental	105 862 €	226 968 €	290 909 €	335 837 €	368 654 €	1 328 229 €
Total	Sans risdi- plam	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
	Avec risdi- plam	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
	Incrémental	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████

5.3.4. Analyses de sensibilité de l'analyse d'impact budgétaire

Tableau 54 : Résultats de l'analyse de sensibilité déterministe de l'analyse d'impact budgétaire

Paramètre	Valeur dans l'analyse de référence	Valeur de la variable		Impact budgétaire associé		Variation (%) de l'impact budgétaire par rapport à l'analyse de référence Valeur de référence = ██████████	
		Borne basse	Borne haute	Borne basse	Borne haute	Variation associée à la borne basse	Variation associée à la borne haute
Coûts de suivi dans le bras risdiplam Type II	21 092,91 €	16 874,33 €	25 311,50 €	██████████	██████████	-2,1%	2,1%
Coûts de suivi dans le bras nusinersen Type II	21 092,91 €	16 874,33 €	25 311,50 €	██████████	██████████ €	1,3%	-1,3%
Coûts de suivi dans le bras risdiplam Type III	21 092,91 €	16 874,33 €	25 311,50 €	██████████	██████████	-0,9%	0,9%
Coûts de suivi dans le bras risdiplam Type I	55 779,04 €	44 623,23 €	66 934,85 €	██████████	██████████	-0,8%	0,8%
Coûts de suivi dans le bras MSS Type II	21 179,48 €	16 943,58 €	25 415,37 €	██████████	██████████ €	0,8%	-0,8%
Coûts de suivi dans le bras nusinersen Type I	61 058,93 €	48 847,15 €	73 270,72 €	██████████	██████████	0,6%	-0,6%
Coûts de suivi dans le bras nusinersen Type III	21 092,91 €	16 874,33 €	25 311,50 €	██████████	██████████	0,6%	-0,6%
Coûts de suivi dans le bras MSS Type III	21 179,48 €	16 943,58 €	25 415,37 €	██████████	██████████	0,3%	-0,3%
Coûts de suivi dans	42 483,93 €	33 986,59 €	50 979,88 €	██████████	██████████	0,2%	-0,2%

le bras MSS Type I							
Coûts de prise en charge des EI dans le bras risdiplam Type II	1 924,76 €	1 539,81 €	2 309,72 €	██████████	██████████	-0,2%	0,2%
Coûts d'administration de nusinersen	324,94 €	259,95 €	389,93 €	██████████	██████████	0,1%	-0,1%
Coûts de prise en charge des EI dans le bras risdiplam Type III	1 924,76 €	1 539,81 €	2 309,72 €	██████████	██████████	-0,1%	0,1%
Coûts de prise en charge des EI dans le bras risdiplam Type I	39,44 €	31,55 €	47,32 €	██████████	██████████	0,0%	0,0%

Tableau 55 : Résultats différentiels d'impact budgétaire pour les analyses en scénario SMA tous types confondus

	Année 1	Année 2	Année 3	Année 4	Année 5	Impact budgétaire total	Variation/ Basecase
Analyse de référence	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	-
Sc 5b : Variation de -5 points de % des parts de marché de risdiplam chez les patients SMA Type II	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	-8,2%
Sc 6a : Variation de +10 points de % de la répartition des patients SMA Type II	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	-1,13%

Sc 6b : Variation de -10 points de % de la répartition des patients SMA Type II	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	-1,13%
Sc 7 : Absence d'augmentation de la population cible	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	-7,3%

Tableau 56 : Analyses de sensibilité sur une baisse de prix des comparateurs dans la SMA tous types confondus

	Année 1	Année 2	Année 3	Année 4	Année 5	Impact budgétaire total	Variation/ Basecase
Analyse de référence	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	-
Sc 1a : Coût d'acquisition nusinersen/onasemnogene abeparvovec -25%	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	50,1%
Sc 1b : Coût d'acquisition nusinersen/onasemnogene abeparvovec -20%	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	41,2%
Sc 1c : Coût d'acquisition nusinersen/onasemnogene abeparvovec -15%	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	31,8%
Sc 1d : Coût d'acquisition nusinersen/onasemnogene	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	21,8%

abeparvo-vec -10%							
Sc 1e : Coût d'acquisition nusinersen/onasemnogene abeparvo-vec -5%							11,2%

Tableau 57 : Analyses de sensibilité sur une baisse de prix des comparateurs dans la SMA Type I

	Année 1	Année 2	Année 3	Année 4	Année 5	Impact budgétaire total	Variation/ Basecase
Analyse de référence							-
Sc 1a : Coût d'acquisition nusinersen/onasemnogene abeparvo-vec -25%							807,2%
Sc 1b : Coût d'acquisition nusinersen/onasemnogene abeparvo-vec -20%						€	664,2%
Sc 1c : Coût d'acquisition nusinersen/onasemnogene abeparvo-vec -15%							512,0%
Sc 1d : Coût d'acquisition nusinersen/onasemnogene abeparvo-vec -10%							350,6%
Sc 1e : Coût d'acquisition							179,9%

nusiner-sen/ona-semnogene abeparvec -5%						
---	--	--	--	--	--	--

Tableau 58 : Analyses de sensibilité sur une baisse de prix des comparateurs dans la SMA Type II

	Année 1	Année 2	Année 3	Année 4	Année 5	Impact budgétaire total	Variation/ Basecase
Analyse de référence							-
Sc 1a : Coût d'acquisition nusiner-sen/ona-semnogene abeparvec -25%							45,0%
Sc 1b : Coût d'acquisition nusiner-sen/ona-semnogene abeparvec -20%							37,0%
Sc 1c : Coût d'acquisition nusiner-sen/ona-semnogene abeparvec -15%							28,5%
Sc 1d : Coût d'acquisition nusiner-sen/ona-semnogene abeparvec -10%							19,5%
Sc 1e : Coût d'acquisition nusiner-sen/ona-semnogene							10,0%

abeparvo-
vec -5%

Tableau 59 : Analyses de sensibilité sur une baisse de prix des comparateurs dans la SMA Type III non ambulants

	Année 1	Année 2	Année 3	Année 4	Année 5	Impact bud- gétaire total	Variation/ Basecase
Analyse de ré- férence	██████	██████	██████	██████	██████	██████	-
Sc 1a : Coût d'acquisition nusiner- sen/onasemno- gene abeparvovec - 25%	██████	██████	██████	██████	██████	██████	40,0%
Sc 1b : Coût d'acquisition nusiner- sen/onasemno- gene abeparvovec - 20%	██████	██████	██████	██████	██████	██████	32,9%
Sc 1c : Coût d'acquisition nusiner- sen/onasemno- gene abeparvovec - 15%	██████	██████	██████	██████	██████	██████	25,3%
Sc 1d : Coût d'acquisition nusiner- sen/onasemno- gene abeparvovec - 10%	██████	██████	██████	██████	██████	██████	17,4%
Sc 1e : Coût d'acquisition nusiner- sen/onasemno- gene abeparvovec - 5%	██████	██████	██████	██████	██████	██████	8,9%

Table des annexes

Annexe 1.	Documents supports	99
Annexe 2.	Échange technique avec l'industriel	100

Annexe 1. Documents supports

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

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

- Rapport de présentation en vue d'une soumission à la CEESP (dépôt le 16 avril 2021) ;
- Rapports techniques « Analyse de l'efficacité de EVRYSDI (risdiplam) dans la prise en charge de l'amyotrophie spinale 5q de types I, II et III non-ambulant » et « Analyse d'impact budgétaire de risdiplam (EVRYSDI) dans la SMA de type I, II et III non-ambulant » (versions actualisées du 25 juin 2021) ;
- Réponses aux questions techniques adressées le 25 juin 2021.
- Version électronique des modèles économiques au format Excel (version du 25 juin 2021) : fichiers Excel « Analyse de l'efficacité de EVRYSDI (risdiplam) dans la prise en charge de l'amyotrophie spinale 5q de types I, II et III non-ambulant » et « Analyse d'impact budgétaire de risdiplam (EVRYSDI) dans la SMA de type I, II et III non-ambulant » (versions actualisées du 25 juin 2021) ;

Des documents complémentaires ont également été fournis dans le dossier :

- Rapport soumis à la Commission de la transparence ;
- Bibliographies du rapport de présentation et du rapport technique.
- Documents supports

Annexe 2. Échange technique avec l'industriel

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

Analyse 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.

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

Contexte

1. Au regard des éléments présentés sur cette pathologie rare, évolutive et invalidante, anticipez-vous une courbe d'apprentissage pour l'administration du risdiplam aux patients, avec notamment une supervision d'un professionnel de santé pour les premières administrations du médicament ?
 2. Pouvez-vous nous communiquer les éventuelles données collectées lors de l'ATU nominative ?
-

CHOIX STRUCTURANTS DE L'EVALUATION

Perspective

3. Pouvez-vous expliciter les coûts pris en compte et les coûts non pris en compte dans la perspective retenue ?

Population d'analyse

4. Pouvez-vous indiquer quelle proportion de patients représente le périmètre de l'évaluation économique par rapport au périmètre de l'AMM et du remboursement ?

Interventions comparées

5. Pouvez-vous justifier le choix de n'envisager que les meilleurs soins de support en cas d'arrêt de traitement, autant dans la SMA de type I que dans le type II/III non ambulante ? En effet, dans l'AIB, vous expliquez vous attendre à ce que des patients passent d'un traitement par nusinersen à un traitement par risdiplam. Une discussion de l'éventuel impact à attendre de cette simplification est attendue.
-

CHOIX DE MODELISATION

Population simulée

6. Dans le type I, pouvez-vous préciser dans le tableau 15 (page 62) l'âge moyen des patients de la population simulée (58 patients de l'étude FIREFISH) et les âges minimum et maximum ?
7. Dans le type I et dans le type II/III non-ambulante, est-il possible de comparer les caractéristiques de la population simulée à celles des patients traités, le cas échéant par d'autres produits partageant l'indication de risdiplam (données de l'étude SNDS ou de la filière Filnemus par exemple), au-delà des éléments relatifs à l'âge pour le type II/III ?

Gestion de la dimension temporelle

8. Dans les deux types de SMA modélisés, pouvez-vous discuter l'incertitude associée à l'hypothèse de probabilités de transition constantes tout au long de l'horizon temporel, en l'absence de données à long terme (autant pour les probabilités de transition entre états de motricité que pour la transition vers la ventilation permanente et le décès) ? En particulier, pouvez-vous discuter le risque de perte d'efficacité à moyen ou long terme, notamment au regard de l'étude sur les intentions de prescription indiquant une durée moyenne de traitement de 1,5 ans chez l'enfant et l'adulte, et un tiers des patients restants traités à vie ?

Type de modèle

9. Dans les deux types de SMA, pouvez-vous discuter la structure du modèle retenue au regard des autres modèles publiés dans la littérature ?

Sources des données d'efficacité

10. Pouvez-vous préciser si des patients français ont été inclus dans l'étude SUNFISH ?
11. Pouvez-vous nous indiquer si les données à 24 mois de l'étude SUNFISH prennent en compte le *switch* des patients vers le traitement risdiplam ?

Intégration des données cliniques

Estimation des probabilités de transition pour risdiplam

12. Dans la SMA de type I, pouvez-vous nous indiquer si les probabilités de transition sont estimées à partir des 41 patients de la partie 2 de FIREFISH ou des 58 patients mentionnés dans la MAIC (soit les effectifs dans le tableau 16 à l'image du tableau 60 pour la SMA de type II/III) ?
13. Dans la SMA de type I, pouvez-vous nous indiquer la probabilité mensuelle de transition de non-assis vers ventilation permanente avec la fonction gamma retenue en analyse de sensibilité ?
14. Dans la SMA de type I, vous indiquez à la fois « Une même probabilité de survie est appliquée depuis les états « Non assis », « Assis », « Debout » et « Marche » vers l'état « Décès » » (page 68) et « il est fait l'hypothèse pour les états de santé « Assis », « Debout » et « Marche », que la survie globale est équivalente à celle des patients de Type II » (page 69). Pouvez-vous préciser les probabilités effectivement retenues pour les transitions vers le décès depuis chaque état, en cohérence avec la structure du modèle présentée ?
15. Sauf erreur de notre part, la transition de la ventilation permanente vers le décès n'est pas présentée, pouvez-vous nous la transmettre, ainsi que la méthode d'estimation ?
16. Dans la SMA de type I, pour la transition vers le décès depuis les états « assis », « debout » et « marche » issue de la littérature, pouvez-vous justifier votre choix de ne pas retenir la fonction gamma généralisée, qui minimise les AIC/BIC et fait partie des fonctions cliniquement plausibles ?
17. Pouvez-vous nous confirmer que la phrase (page 74) « La probabilité de transition entre l'état de santé « Non assis » et « Ventilation permanente » du modèle de risdiplam est déduite des courbes présentées ci-dessus » ne correspond pas aux données présentées, et qu'il s'agit bien ici de la probabilité des états « assis », « debout » et « marche » vers le décès (probabilité mensuelle de 0,005203) ?
18. Dans la SMA de type I, pouvez-vous nous communiquer les probabilités mensuelles d'arrêt de traitement de l'analyse principale et de l'analyse issue des données à 24 mois ?
19. Dans la SMA de type II/III, pouvez-vous nous communiquer les intervalles de confiance à 95% des tableaux 64 et 65 (probabilités de transition estimées à partir des données à 2 ans pour risdiplam et meilleurs soins de support) ?

20. Dans la SMA de type II/III, pouvez-vous nous indiquer la probabilité mensuelle de décès retenue en analyse de référence ?

Estimation de l'effet relatif des traitements

21. Dans le type I et dans le type II/III, pouvez-vous justifier les variables prises en compte pour l'ajustement de populations dans la MAIC visant à comparer risdiplam, nusinersen et BSC (tableau 27 page 81), et risdiplam et nusinersen (tableau 67 page 142) ? Y-a-t-il eu une revue de la littérature permettant une identification exhaustive des potentielles variables d'appariement pertinentes ?

Explication : il est attendu une liste des variables ayant un effet modificateur du traitement ou étant un facteur pronostic de la maladie. En particulier, il est attendu de préciser si la liste proposée dans le tableau 27 représente l'ensemble des variables pertinentes. Les variables d'appariement doivent être discutées au regard de cette liste et une discussion est attendue sur l'incertitude associée au résultat du fait de la non prise en compte de toutes ces variables.

22. Dans la SMA de type I, pouvez-vous nous confirmer que vous avez retenu dans la modélisation l'hypothèse d'équivalence avec risdiplam pour les paramètres estimant un OR non significatif ?
23. Pouvez-vous justifier le choix de faire varier en analyse de sensibilité le HR de survie sans événement et de survie globale pour les meilleurs soins de support et pour risdiplam et non pour nusinersen ?
24. Pouvez-vous discuter les résultats observés dans la population générale de l'essai SUNFISH et ceux observés dans la population reconstituée pour la MAIC (CHERISH-like) et discuter de l'hétérogénéité de la frontière d'efficacité produite dans des populations différentes ?
25. Pouvez-vous étayer le choix de considérer que les scores RULM et HFMSE sont une approximation des scores MFM-32 pour la MAIC ? Quelle est la pertinence clinique de cette équivalence ?

Évènements intercurrents

26. Dans la SMA de type I, pouvez-vous préciser davantage la méthodologie appliquée à l'intégration des EI dans le modèle ? Les probabilités associées aux EI ont-elles été calculées sur les données issues de la partie 1 et 2 de l'essai clinique ou de la partie 2 uniquement ? Pensez-vous que ce choix pourrait avoir un impact significatif sur les résultats ?
27. Pouvez-vous préciser dans quelle mesure la récurrence et la durée des évènements indésirables sont prises en compte dans le modèle ?

Hypothèses et extrapolations

28. Dans les deux types de SMA, pouvez-vous discuter de l'hypothèse d'équivalence de la durée de traitement entre risdiplam et nusinersen ? Ce choix est-il susceptible de favoriser le médicament risdiplam ? Par ailleurs, est-il attendu en pratique clinique une modification du traitement si l'état du patient se détériore ?

IDENTIFICATION, MESURE ET VALORISATION DES UTILITES

29. Dans la SMA de type I, pouvez-vous nous indiquer les données d'utilité en provenance du Canada et les résultats associés, ou nous indiquer s'il s'agit d'une erreur ? Ces données sont mentionnées dans la partie méthode relative à l'incertitude en scénario 7b, mais aucune

information n'est donnée sur ce point dans la section correspondant aux utilités en général et dans les résultats.

30. Pouvez-vous nous préciser la méthode employée pour estimer les scores d'utilité et les désutilités à partir de l'étude SUNFISH dans la SMA de type II/III non-ambulant ? Il est en particulier attendu l'effectif des répondeurs par état de santé, comorbidité et par âge.

31. Pouvez-vous discuter de l'impact d'avoir eu recours au questionnaire EQ-5D-5L avant 16 ans ?

Explication : avant 16 ans, ce n'est pas le questionnaire EQ-5D-5L qui est recommandé.

32. Pouvez-vous discuter de l'impact de ne pas avoir considéré des désutilités sur les EI ? Pourquoi ne pas avoir eu recours à la littérature scientifique afin de les documenter ?

33. Pouvez-vous préciser à quoi correspond la désutilité « Déclaration des patients (>12 ans) » ?

IDENTIFICATION, MESURE ET VALORISATION DES COÛTS

34. Pouvez-vous expliciter dans quelle mesure l'algorithme proposé pour décrire l'estimation du poids en fonction de l'âge et du sexe peut s'appliquer aux patients français ? Par ailleurs, une analyse de sensibilité est attendue afin d'évaluer le paramètre de l'âge et du poids sur les résultats.

35. Concernant les coûts de suivi, ces derniers sont appliqués selon les états de santé, incluant les coûts de transport. Dans quelle mesure une sur ou sous-estimation des coûts pourrait être faite car les traitements ne sont pas administrés de manière identique ? Merci de discuter ce point.

36. Dans quelle mesure l'étude SNDS mobilisée pour la valorisation des coûts inclut des coûts reliés au handicap ? Qu'est-il inclus dans les dispositifs médicaux ? En effet, les patients atteints de SMA développent un handicap moteur important sur le long terme, pouvant engendrer des postes de dépenses non négligeables. Pouvez-vous confirmer que les coûts ont été valorisés en cohérence avec la perspective retenue dans le modèle ?

37. Pouvez-vous discuter l'éventuel reste à charge (notamment lié au handicap mais également pour les dépenses non couvertes dans le cadre de l'ALD) non pris en compte dans l'évaluation des coûts ?

38. Les coûts de fin de vie sont estimés comme étant les coûts des trois mois précédant le décès dans la SMA de type I et les coûts des six derniers mois dans la SMA de type II/III. Pouvez-vous discuter le risque de double-compte avec le coût de suivi de la pathologie ?

39. Pouvez-vous nous fournir des analyses de sensibilité simulant une baisse de prix des comparateurs (cette demande est une demande systématique de la CEESP afin de tenir compte d'éventuelles remises confidentielles applicables aux produits disponibles sur le marché).

Explication : par défaut, des baisses de prix similaires aux baisses appliquées au risdiplam pourraient être retenues.

VALIDATION

40. Pouvez-vous proposer des analyses portant sur la validation externe du modèle ? Le cas échéant une comparaison des résultats du modèle proposé par rapport aux modélisations identifiées dans la littérature est attendue.

Explication : Pour la comparaison des modèles identifiés : discuter les choix et les résultats du modèle ; par exemple en termes de structure du modèle, 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.

41. Pour la validité externe, pourquoi ne pas avoir utilisé également la publication de Gregoretti et al. ?

ANALYSES DE SENSIBILITE

42. Pouvez-vous présenter les résultats de l'analyse de sensibilité probabiliste sous la forme d'une courbe d'acceptabilité multi-options pour la SMA de type II/III ?
43. Pouvez-vous vérifier les bornes basses et hautes des tableaux 42 et 82 sur les analyses de sensibilité déterministes (certaines bornes conduisent parfois à ne pas contenir la valeur retenue en analyse de référence) et nous confirmer que les valeurs utilisées dans la modélisation étaient correctes (ou corriger les résultats si ça n'était pas le cas) ?

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

Tableau. Analyse de sensibilité

Paramètre	Scénario
Survie globale des états assis, debout marché dans la modélisation SMA de type I	Retenir la fonction gamma généralisée pour la survie globale des états assis, debout marché dans la modélisation SMA de type I (soit la fonction minimisant les critères AIB/BIC et la moins favorable)
Poids et âge des patients	Evaluer l'impact des variations de poids lié à l'âge des patients sur les résultats

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.

Analyse 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.

Population

1. Pouvez-vous discuter la population cible au regard des populations cibles estimées pour les comparateurs et au regard de l'étude SNDS ?
2. Pouvez-vous détailler la méthode qui vous permet d'estimer la population cible par année à partir de la publication Verhaart IEC et al., 2017 ?

Coûts

3. Pouvez-vous corriger le tableau 11 (le nombre de flacons par rapport à la dose moyenne quotidienne ne semble pas cohérent) et nous confirmer que les valeurs utilisées dans la modélisation étaient correctes (ou corriger les résultats si ça n'était pas le cas) ?
4. Pouvez-vous discuter l'écart entre le coût de suivi dans l'état de santé « assis » entre la SMA de type I (4 706,10 €) et de type II/III ambulante (1 617,00 €), et dans l'état de santé « non assis » entre la SMA de type I (4 706,10 €) et de type II/III ambulante (2 750,10 €) ?

5. Dans le rapport, vous indiquez à la fois « Afin de retenir une hypothèse conservatrice, seule la tolérance de risdiplam issue de FIREFISH et SUNFISH est prise en compte » et « Comme mentionné précédemment, les EI des bras comparateurs ont été intégrés grâce aux résultats des comparaisons indirectes pour le Type I, et à partir des données observées dans l'essai CHERISH pour le Type II/III pour nusinersen » (page 24, section 3.3.4.1). Pouvez-vous clarifier les EI effectivement pris en compte en analyse de référence ?
6. Concernant les coûts d'acquisition du risdiplam, pouvez-vous expliciter la méthodologie de calcul du poids en fonction de l'âge ? En effet, une homogénéité est attendue entre les modèles d'efficacité et d'impact budgétaire.
7. Il nous semble que la valorisation par exemple des événements indésirables repose sur l'ENC 2018. Toutefois, il est retenu pour l'analyse d'impact budgétaire une perspective de l'Assurance maladie. Merci de discuter de l'impact de ce choix.

Résultats et analyses de sensibilité

8. Pouvez-vous nous fournir des analyses de sensibilité simulant une baisse de prix des comparateurs (cette demande est une demande systématique de la CEESP afin de tenir compte d'éventuelles remises confidentielles applicables aux produits disponibles sur le marché).

Explication : par défaut, des baisses de prix similaires aux baisses appliquées au risdiplam pourraient être retenues.

Table des illustrations et des tableaux

Table des figures

Figure 1 : Diagramme de Tornado	54
Figure 2 : Comparaison des fonctions d'extrapolation pour la survie sans événement	59
Figure 3 : Comparaison des fonctions d'extrapolation pour la survie globale	59
Figure 4 : Courbe de KM poolée des 6 études identifiées, excluant Belter 2018	60
Figure 5 : Courbes d'extrapolation des différentes fonctions paramétriques	61
Figure 6 : Comparaison des fonctions d'extrapolation pour la durée de traitement	62
Figure 7 : Courbes de survie des patients SMA Type II, SMA Type III et de la cohorte totale	67
Figure 8 : Résultat de l'algorithme présentant le poids pour les patients atteints d'une SMA en fonction de l'âge	70

Table des tableaux

Tableau 1. Synthèse des réserves sur l'étude d'efficience	10
Tableau 2. Contexte administratif*	12
Tableau 3. Contexte clinique	13
Tableau 4. Essais cliniques en cours	13
Tableau 5 Synthèse de l'analyse critique, modélisation des patients SMA de type I	14
Tableau 6 Périmètre de l'évaluation	58
Tableau 7 : Résultats des critères AIC/BIC selon les différentes fonctions paramétriques pour la survie sans événement	58
Tableau 8 : Résultats des critères AIC/BIC selon les différentes fonctions paramétriques pour la survie globale	59
Tableau 9 : AIC et BIC des différentes fonctions paramétriques (scénario excluant Belter)	60
Tableau 10 : Résultats des critères AIC/BIC selon les différentes fonctions paramétriques pour la durée de traitement	61
Tableau 11. Caractéristiques des patients des études intégrées dans la comparaison indirecte dans la SMA de type I	62
Tableau 12. Données introduites dans le modèle SMA de type I	62
Tableau 13. Variables d'appariement dans la MAIC menée pour comparer risdiplam, nusinersen et meilleurs soins de support dans la SMA de type II/III	64
Tableau 14. Caractéristiques démographiques des patients de l'essai SUNFISH	64
Tableau 15 : Fréquence d'observation de chaque état de santé dans l'essai SUNFISH	66
Tableau 16 : Caractéristiques des patients pour la comparaison indirecte dans la SMA de type II/III	67

Tableau 17 : Variables d'appariement dans la MAIC menée pour comparer risdiplam, nusinersen et MSS dans la SMA de type II/III	68
Tableau 18 : Résultats de la MAIC sur le score RULM dans la SMA de type II/III	68
Tableau 19 : Risque relatif de nusinersen versus risdiplam sur le score RULM dans la SMA de type II/III	68
Tableau 20 : Résultats de la MAIC sur le score HFMSE dans la SMA de type II/III	68
Tableau 21 : Risque relatif de nusinersen versus risdiplam sur le score HFMSE dans la SMA de type II/III	69
Tableau 22 : Événements indésirables dans l'essai SUNFISH pour risdiplam	69
Tableau 23. Nombre de réponses aux questionnaires EQ-5D dans SUNFISH en fonction de l'état de santé, les comorbidités et l'âge	69
Tableau 24 : Coûts des EI retenus dans le modèle de Type II/III non-ambulant	71
Tableau 25 : Comparaison des données de survie globale pour le bras MSS dans la SMA Type I	71
Tableau 26 : Comparaison des données de survie globale pour le bras nusinersen dans la SMA Type I	72
Tableau 27 : Comparaison des données de survie globale pour le bras onasemnogene abeparvovec dans la SMA Type I	72
Tableau 28 : Comparaison des données de survie globale du MSS dans la SMA Type II/III	73
Tableau 29 : Comparaison des données de survie globale de nusinersen dans la SMA Type II/III	73
Tableau 30 : Résultats différentiels pour les analyses en scénario versus nusinersen dans la SMA Type II/III non-ambulant	74
Tableau 31 : Résultats des analyses de sensibilité sur les baisses de prix des comparateurs dans la SMA de type I	75
Tableau 32 : Résultats des analyses de sensibilité sur les baisses de prix des comparateurs dans la SMA de type II/III non ambulants	75
Tableau 33 : Parts de marché de l'analyse de référence dans le scénario sans risdiplam chez les patients SMA Type I	76
Tableau 34 : Parts de marché de l'analyse de référence dans le scénario sans risdiplam chez les patients SMA Type II	76
Tableau 35 : Parts de marché de l'analyse de référence dans le scénario sans risdiplam chez les patients SMA Type III non-ambulants	76
Tableau 36 : Parts de marché de l'analyse de référence dans le scénario avec risdiplam chez les patients SMA Type I	76
Tableau 37 : Parts de marché de l'analyse de référence dans le scénario avec risdiplam chez les patients SMA Type II	77
Tableau 38 : Parts de marché de l'analyse de référence dans le scénario avec risdiplam chez les patients SMA Type III non-ambulants	77
Tableau 39 : Dose moyenne de risdiplam selon le type de SMA	77
Tableau 40 : Coûts des EI retenus dans le modèle d'impact budgétaire	78
Tableau 41 : Populations rejointes dans la SMA tout type confondu	79

Tableau 42 : Populations rejointes dans la SMA Type I	79
Tableau 43 : Populations rejointes dans la SMA Type II	79
Tableau 44 : Populations rejointes dans la SMA Type III non-ambulant	80
Tableau 45 : Résultats par poste de coûts et par année pour le scénario sans risdiplam de l'analyse de référence tous types confondus	81
Tableau 46 : Résultats par poste de coûts et par année pour le scénario avec risdiplam de l'analyse de référence tous types confondus	81
Tableau 47 : Résultats par poste de coûts et par année pour le scénario sans risdiplam de l'analyse de référence Type I	83
Tableau 48 : Résultats par poste de coûts et par année pour le scénario avec risdiplam de l'analyse de référence Type I	83
Tableau 49 : Résultats par poste de coûts et par année pour le scénario sans risdiplam de l'analyse de référence Type II	85
Tableau 50 : Résultats par poste de coûts et par année pour le scénario avec risdiplam de l'analyse de référence Type II	85
Tableau 51 : Résultats par poste de coûts et par année pour le scénario sans risdiplam de l'analyse de référence Type III non-ambulant	87
Tableau 52 : Résultats par poste de coûts et par année pour le scénario avec risdiplam de l'analyse de référence Type III non-ambulant	87
Tableau 53 : Résultats détaillés de l'impact budgétaire de l'introduction de risdiplam	88
Tableau 54 : Résultats de l'analyse de sensibilité déterministe de l'analyse d'impact budgétaire	92
Tableau 55 : Résultats différentiels d'impact budgétaire pour les analyses en scénario SMA tous types confondus	93
Tableau 56 : Analyses de sensibilité sur une baisse de prix des comparateurs dans la SMA tous types confondus	94
Tableau 57 : Analyses de sensibilité sur une baisse de prix des comparateurs dans la SMA Type I	95
Tableau 58 : Analyses de sensibilité sur une baisse de prix des comparateurs dans la SMA Type II	96
Tableau 59 : Analyses de sensibilité sur une baisse de prix des comparateurs dans la SMA Type III non ambulants	97

Références bibliographiques

- Andrade LF, Ludwig K, Goni JMR, Oppe M, de Pouvourville G. A French Value Set for the EQ-5D-5L. *Pharmacoeconomics*. 1 avr 2020;38(4):413-25.
- Chung BHY, Wong VCN, Ip P. Spinal muscular atrophy: survival pattern and functional status. *Pediatrics*. nov 2004;114(5):e548-553.
- Farrar MA, Vucic S, Johnston HM, du Sart D, Kiernan MC. Pathophysiological insights derived by natural history and motor function of spinal muscular atrophy. *J Pediatr*. janv 2013;162(1):155-9.
- 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.
- Ge X, Bai J, Lu Y, Qu Y, Song F. The natural history of infant spinal muscular atrophy in China: a study of 237 patients. *J Child Neurol*. avr 2012;27(4):471-7.
- 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.
- Haute Autorité de Santé (HAS). Guide méthodologique : Choix méthodologiques pour l'évaluation économique à la HAS [Internet]. 2020. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-07/guide_methodologique_evaluation_economique_has_2020_vf.pdf
- Haute Autorité de Santé (HAS). Guide méthodologique : Choix méthodologiques pour l'analyse de l'impact budgétaire à la HAS [Internet]. 2016. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2016-12/guide_methodologique__choix_methodologiques_pour_lanalyse_de_lim-pact_budgetaire_a_la_has_.pdf
- Mannaa MM, Kalra M, Wong B, Cohen AP, Amin RS. Survival probabilities of patients with childhood spinal muscle atrophy. *J Clin Neuromuscul Dis*. mars 2009;10(3):85-9.
- Oskoui M, Levy G, Garland CJ, Gray JM, O'Hagen J, De Vivo DC, et al. The changing natural history of spinal muscular atrophy type 1. *Neurology*. 13 nov 2007;69(20):1931-6.
- van Hout B, Janssen MF, Feng Y-S, Kohlmann T, Busschbach J, Golicki D, et al. Interim scoring for the EQ-5D-5L: mapping the EQ-5D-5L to EQ-5D-3L value sets. *Value Health J Int Soc Pharmacoeconomics Outcomes Res*. 2012;15(5):708-15.
- 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.
- Zerres K, Rudnik-Schöneborn S. Natural history in proximal spinal muscular atrophy. Clinical analysis of 445 patients and suggestions for a modification of existing classifications. *Arch Neurol*. mai 1995;52(5):518-23.

Abréviations et acronymes

AV	Année de vie
CEESP	Commission d'évaluation économique et de santé publique
HAS	Haute Autorité de santé
QALY	Quality-adjusted life year (i.e. année de vie pondérée par la qualité)
RDCR	Ratio différentiel coût-résultat
SEESP	Service évaluation économique et santé publique
SNDS	Système national des données de santé
SMA	Amyotrophie spinale
PK/PD	Pharmacocinétique, pharmacodynamie
MFM	Motor Function Measure
MSS	Meilleurs soins de support (<i>BSC – best supportive care</i>)
PRO/CRO	Patient reported outcome / caregiver reported outcome
MMRM	Mixed Model Repeated Measures

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

