



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

ÉVALUER

LES TECHNOLOGIES DE SANTÉ

AVIS ECONOMIQUE

ULTOMIRIS (ravulizumab)

Myasthénie Acquise généralisée (MAg) chez les patients adultes présentant des anticorps anti-récepteurs de l'acétylcholine (aRach)

Validé par la CEESP le 6 juin 2023

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	5
1.1.3. Sur l'analyse d'impact budgétaire	7
1.1.4. Conclusion de la commission	7
1.1.5. Données complémentaires	8
1.2. Synthèse des réserves émises par la CEESP	8
2. Complément A. Contexte de la demande	10
3. Complément B. Tableaux de synthèse	13
3.1. Étude d'efficience : synthèse de l'analyse critique	13
3.2. Étude d'efficience : synthèse des résultats et de l'analyse de l'incertitude	26
3.3. Analyse d'impact budgétaire : synthèse de l'analyse critique	29
3.4. Analyse d'impact budgétaire : synthèse des résultats et de l'analyse de l'incertitude	33
4. Complément C. de l'analyse de l'efficience	35
4.1. Choix structurants	35
4.2. Modélisation	36
4.2.1. Population simulée	36
4.2.2. Structure du modèle	38
4.2.3. Prise en compte de la dimension temporelle	39
4.2.4. Estimation des probabilités de transitions	39
4.2.5. Estimation d'occurrence des événements intercurrents	40
4.3. Mesure et valorisation des états de santé en utilité	43
4.4. Mesure et valorisation des coûts	46
4.5. Validation	47
4.6. Analyse de l'incertitude	47
4.7. Présentation des résultats et exploration de l'incertitude	51
5. Complément D. de l'analyse d'impact budgétaire	52
5.1. Données cliniques mobilisées	52
5.2. Analyses de sensibilité	52
5.3. Exploration de l'incertitude	53
Table des annexes	55
Table des illustrations et des tableaux	62

Références bibliographiques

64

Abréviations et acronymes

65

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 – juin 2023 – ISBN : 978-2-11-172087-9

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 ALEXION Pharma France, soutient une demande d'inscription de ULTOMIRIS (ravulizumab) sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans le cadre d'une extension d'indication.

La demande de remboursement concerne la population des patients adultes atteints de myasthénie acquise généralisée (MAg) présentant des anticorps anti-récepteurs de l'acétylcholine (aRACH). La demande de remboursement est superposable à l'indication de l'AMM obtenue le 21/09/2022 en procédure centralisée.

L'industriel estime la population cible prévalente à 225 patients.

Au moment du dépôt de la demande, le tarif de responsabilité et le prix limite de vente en vigueur était de 4 287,88 € HT par flacon de 300mg/3mL et 15 722,22 € HT par flacon de 1100mg/11mL (J.O. n°0056 du 8 mars 2022).

1.1.1.2. Revendications de l'industriel

L'industriel revendique :

- un service médical rendu important et une amélioration du service médical rendu modéré (ASMR III) dans la stratégie thérapeutique ;
- un RDCR de 3 965 948 €/QALY versus les traitements standards aux prix de [REDACTED] € TTC le flacon de 30 ml/300 mg retenu dans la modélisation ;
- un impact budgétaire de [REDACTED] d'euros sur trois ans au prix de [REDACTED] € TTC le flacon de 30 ml/300 mg retenu dans la modélisation.

Le chiffre d'affaires prévisionnel de ULTOMIRIS (ravulizumab) pour l'ensemble de ses indications est estimé par l'industriel à [REDACTED] d'euros TTC sur la période correspondant à la 2^e année pleine suivant l'introduction de cette nouvelle indication.

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

1.1.1.3. Autres indications et extensions à venir

L'industriel mentionne que plusieurs études sont en cours et sont susceptibles de donner lieu à des extensions d'indication dans le traitement de l'hémoglobinurie paroxystique nocturne, le syndrome hémolytique et urémique atypique, les maladies du spectre de la neuromyéélite optique, les microangiopathies thrombotiques post greffe de cellules souches hématopoïétiques, les microangiopathies thrombotiques médiées par le complément, la dermatomyosite et le lupus néphrétique et néphropathies à IgA.

1.1.1.4. Contribution d'associations de patients ou d'usagers

Dans le cadre de ce dossier, la contribution des associations françaises Association des Myasthéniques Isolés et Solidaires (AMIS) et AFM-Téléthon ont été transmises à la HAS.

La contribution de l'association Association des Myasthéniques Isolés et Solidaires (AMIS) mets en avant :

- l'impact des symptômes très important sur la qualité de vie des patients, notamment en raison de l'invisibilité et l'imprévisibilité de la maladie ;
- la limite de l'offre thérapeutique actuelle, qui apporte des solutions palliatives mais dont l'efficacité est très limitée dans le temps et les effets secondaires importants, notamment liés à la corticothérapie au long cours ;
- l'impact lié aux hospitalisations fréquentes induites par les traitements actuels qui représentent une charge en matière de fatigue et de contraintes pour le patient et son entourage ;
- la fréquence de prise offerte par le ravulizumab, améliorant la charge des traitements supportée par les patients ;
- l'amélioration notable de la qualité de vie constatée par les patients inclus dans l'essai clinique du ravulizumab

La contribution de l'association AFM-Téléthon mets en avant :

- la complexité de la myasthénie, caractérisée par son caractère possiblement invalidant notamment lors d'événements graves (fausses routes, crises myasthéniques) ;
- l'impact de la relation à l'entourage pour les patients, notamment au regard des passages aux urgences récurrents. La maladie impacte également les proches psychologiquement, car les symptômes peuvent parfois être très impressionnants ;
- la volonté des patients d'une nouvelle thérapeutique avec délai d'action rapide sur un ensemble le plus large possible de symptômes, une efficacité durable, des effets secondaires contrôlables, des modalités de prise impactant le moins possible la vie quotidienne et plus accessible au regard du système hospitalier et des délais de consultation ;
- l'efficacité rapide du ravulizumab, qui se maintient au cours de la phase d'extension de l'essai, ainsi que son impact sur la diminution des glucocorticoïdes.

1.1.2. Sur l'analyse de l'efficience

L'objectif de l'analyse développée par l'industriel est d'établir l'efficience d'ULTOMIRIS (ravulizumab) dans le traitement des patients adultes atteints de myasthénie acquise généralisée présentant des anticorps anti-récepteurs de l'acétylcholine (RACH).

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 analysée est acceptable, bien qu'elle soulève 6 réserves importantes et 3 réserves mineures. Les réserves importantes portent sur la modélisation des événements cliniques supposée dépendante du traitement reçu, l'absence d'exploration de l'incertitude relative au maintien de l'effet du ravulizumab, l'hypothèse de perte d'efficacité progressive des traitements standards et la modélisation de sa cinétique, le recours à des données externes pour l'estimation des arrêts de traitement des patients répondeurs qui n'est pas testé en analyse de sensibilité, et sur l'estimation des scores d'utilité relatifs aux états de santé.

Les réserves importantes et mineures sont détaillées dans le Tableau 1 de synthèse des réserves et dans l'analyse critique de l'analyse de l'efficience.

1.1.2.2. En ce qui concerne l'efficience

Au prix revendiqué, sur un horizon temporel de 5 ans, et selon les hypothèses retenues dans la modélisation, la comparaison d'ULTOMIRIS au placebo, en association aux traitements standards, aboutit à :

- un surcoût total actualisé de 824 761 € par patient, égal à la différence entre les coûts totaux actualisés s'élevant à 838 224 € pour le bras ULTOMIRIS en association aux traitements standards et à 13 463 € pour le bras placebo en association aux traitements standards. Les coûts du bras ULTOMIRIS sont portés à [REDACTED] par l'acquisition du produit ;
- un gain de santé actualisé de 0,002 années de vie (AV) et de 0,21 années de vie ajustées sur la qualité de vie (QALY), égal à la différence entre les bénéfices cliniques de 3,76 QALY pour le bras ULTOMIRIS en association aux traitements standards et 3,55 QALY pour le bras placebo en association aux traitements standards ;
- un RDCR de 449 293 472 €/AVG et de 3 965 948 €/QALY gagné.

Les analyses de sensibilité déterministes ont permis d'explorer une partie de l'incertitude intrinsèque à la modélisation :

- les analyses de sensibilité en scénarios, sur les choix et hypothèses de modélisation indiquent que les choix relatifs à la durée de l'horizon temporel et à la modélisation de l'efficacité du ravulizumab dans le temps sont ceux dont l'impact sur les résultats est, toutes choses égales par ailleurs, le plus important.
Le maintien supposé de l'efficacité du ravulizumab auprès des patients répondeurs est acceptable au regard de l'argumentaire développé. Toutefois, l'incertitude relative à cette hypothèse est importante et l'impact sur les résultats du modèle demeure inconnu en l'absence d'analyse de sensibilité adéquate ;
- les paramètres dont la variation a le plus d'impact sur les résultats sont l'efficacité du ravulizumab chez les patients non-répondeurs ou dont la réponse est la plus modeste (<3), et le poids des patients.

L'analyse de sensibilité probabiliste montre que :

- le RDCR moyen dans l'analyse probabiliste est estimé à 3 927 745 €/QALY, soit une variation de 1% par rapport au RDCR de l'analyse de référence ;
- le traitement par ravulizumab en association aux traitements standards a une probabilité de 80% d'être coût-efficace pour une disposition à payer d'environ 4 700 000 €/QALY,.

Au-delà des sources d'incertitude explorées en analyse de sensibilité :

- le gain de santé en année de vie (+0,002), marginal, repose sur l'application d'un surrisque de mortalité spécifique aux crises myasthéniques conjugué à l'hypothèse d'une survenue des crises myasthéniques et des exacerbations dépendante du traitement reçu. Cette hypothèse, traduisant un bénéfice n'ayant pas été formellement démontré au cours de l'essai clinique, constitue une source d'incertitude, qui n'a pas été explorée en analyse de sensibilité ;
- du fait notamment d'une justification et d'une documentation insuffisante, la robustesse et la plausibilité des scores d'utilité relatifs aux états de santé selon la diminution du score MG-ADL questionne tant en analyse de référence qu'en analyse de sensibilité. Ces scores doivent ainsi être lus avec précaution et entraînent une incertitude importante quant au gain d'années de vie ajustées sur la qualité de vie.

Enfin, le choix des comparateurs retenus, justifié notamment par les données cliniques à disposition, ne couvre pas avec exhaustivité l'ensemble de la prise en charge actuelle dans l'indication, limitant par conséquent la portée de l'analyse.

1.1.3. Sur l'analyse d'impact budgétaire

L'objectif de l'analyse d'impact budgétaire développée par l'industriel est d'évaluer l'impact sur les dépenses de l'Assurance Maladie relatif à l'introduction sur le marché français d'ULTOMIRIS (ravulizumab) dans le traitement des patients adultes atteints de myasthénie acquise généralisée présentant des anticorps anti-récepteurs de l'acétylcholine (RACH).

1.1.3.1. En ce qui concerne la conformité méthodologique

La méthode sur laquelle repose l'analyse coût-résultat du produit dans la population analysée est acceptable, bien qu'elle soulève 3 réserves importantes et 1 réserve mineure (cf. Tableau 2 de synthèse des réserves). Les réserves importantes portent sur l'estimation de la population cible et sur les données cliniques mobilisées (taux de survenue des crises et des exacerbations selon le traitement reçu, et taux d'arrêt du ravulizumab pour les patients répondeurs) dont l'estimation repose sur le modèle de l'analyse d'efficacité.

Les réserves importantes et mineure sont détaillées dans le Tableau 2 de synthèse des réserves et dans l'analyse critique de l'analyse de l'impact budgétaire.

1.1.3.2. En ce qui concerne l'impact budgétaire

Au prix revendiqué, sur un horizon temporel de 3 ans, et selon les hypothèses retenues dans la modélisation, l'introduction d'ULTOMIRIS génère une augmentation des dépenses de l'Assurance Maladie d'environ ██████ d'euros cumulés, soit une augmentation de 98%, portée à ██████ par l'acquisition du traitement. La population rejointe s'élève en année 3 à ██████ patients, pour une population cible de 225 patients.

L'effectif de la population cible est incertain et probablement sous-estimé. Effectivement, la proportion des patients symptomatiques (5%) malgré la mise en place d'un traitement immunomodulateur de première ligne, dont l'estimation a reposé sur avis d'experts, est incertaine, et n'a par ailleurs pas été explorée en analyse de sensibilité. Cette absence d'exploration de l'incertitude est d'autant plus dommageable que l'impact de ce paramètre sur les résultats est attendu important

D'autre part, les analyses de sensibilité conduites indiquent que les résultats de l'analyse d'impact budgétaires sont particulièrement sensibles aux parts de marché, à l'effectif de la population cible, au poids de la population traitée, et au prix du produit.

1.1.4. Conclusion de la commission

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

- au prix revendiqué et selon les hypothèses retenues dans la modélisation, la comparaison d'ULTOMIRIS au placebo, en association aux traitements standards, aboutit à un RDCR très élevé de 3 965 948 €/QALY gagné (449 293 472 €/AVG) sur 5 ans. Ces résultats sont caractérisés par :
 - un gain de santé en année de vie (+0,002) marginal, reposant principalement sur un bénéfice (réduction des crises myasthéniques et des exacerbations) qui n'a pas été formellement démontré, générant ainsi une incertitude qui n'a pas été explorée en analyse de sensibilité,

- un gain incertain d'années de vie ajustées sur la qualité de vie (+0,21), en raison notamment du manque de robustesse relative à l'estimation des scores d'utilités ;
- l'introduction d'ULTOMIRIS génère une augmentation des dépenses de l'Assurance Maladie d'environ [REDACTED] d'euros cumulés sur 3 ans, soit une augmentation de 98%, pour le traitement de [REDACTED] patients en 3^e année parmi une population cible de 225 patients. Cette estimation, incertaine, est probablement sous-estimée.
- la portée de l'analyse économique est limitée par l'absence de couverture exhaustive de la prise en charge actuelle de l'indication.

1.1.5. Données complémentaires

Considérant les sources d'incertitude identifiées, les résultats des analyses ont besoin d'être corroborés par des données visant notamment à documenter :

- le taux de patients atteints d'une myasthénie généralisée présentant des anticorps anti-récepteurs de l'acétylcholine restant symptomatiques malgré la mise en place d'un traitement immunomodulateur de première ligne ;
- le bénéfice des traitements sur la survenue des crises myasthéniques et des exacerbations ;
- l'évolution dans le temps de l'efficacité des traitements administrés ;
- les scores d'utilité relatifs à la réduction du score MG-ADL.

1.2. Synthèse des réserves émises par la CEESP

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

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

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

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

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

Libellé de la réserve	-	+	++
Modélisation			
Population simulée La transposabilité de la population simulée à la population à la population française n'est pas assurée au regard des différences observées en matière de sévérité de la maladie.	-		
Evènements intercurrents Le choix d'une survenue des évènements cliniques dépendante du traitement reçu repose sur un bénéfice du traitement qui n'a pas été démontré au cours de l'essai clinique. Ce choix n'est pas exploré en analyse de sensibilité.		+	
Gestion de la dimension temporelle - Absence d'exploration de l'incertitude entourant l'hypothèse de maintien de l'effet du ravulizumab - L'hypothèse de perte d'efficacité progressive des traitements standards repose sur un argumentaire fragile, n'est pas conservateur dans le contexte d'une hypothèse de maintien de l'efficacité du ravulizumab, et n'est pas explorée en analyse de sensibilité.		+	

Libellé de la réserve	-	+	++
Méthode d'estimation des probabilités de transition La méthode d'estimation de la cinétique d'augmentation du score MG-ADL des patients traités par les traitements standards uniquement n'est pas décrite, et la cinétique considérée n'est pas explorée en analyse de sensibilité.		+	
Méthodes d'estimation des événements intercurrents Le recours à des données externes (ELEVATE) pour l'estimation des arrêts de traitements des patients répondeurs n'est pas testé en analyse de sensibilité.		+	
Mesure et valorisation des états de santé			
La robustesse et la plausibilité des estimations des scores d'utilité relatifs aux états de santé ne sont pas vérifiées, en raison notamment d'une justification et d'une documentation et insuffisante, et d'une absence de significativité des coefficients associés à 3 des 5 variables de la régression retenue.		+	
Mesure et valorisation des coûts			
L'identification et la mesure des ressources consommées des postes de coûts relatifs au suivi de la maladie, aux crises et aux exacerbations, reposant notamment sur l'avis d'experts, ne sont pas robustes.	-		
Résultats et analyses de sensibilité			
Les bornes de variabilité haute et basse du taux de mortalité lié à la survenue des crises testées en analyse de sensibilité déterministe univariée ne couvrent pas la variabilité observée du paramètre dans la littérature.	-		

Tableau 2. Synthèse des réserves sur l'étude d'impact budgétaire

Libellé de la réserve	-	+	++
Choix structurants			
Population cible L'estimation de la proportion de patients asymptomatiques repose sur avis d'expert et n'est pas explorée en analyse de sensibilité		+	
Données cliniques mobilisées			
<ul style="list-style-type: none"> - Le choix d'une survenue des événements cliniques dépendante du traitement reçu repose sur un bénéfice du traitement qui n'a pas été démontré au cours de l'essai clinique. Ce choix n'est pas exploré en analyse de sensibilité. - Le recours à des données externes (ELEVATE) pour l'estimation des arrêts de traitements des patients répondeurs n'est pas testé en analyse de sensibilité (en cohérence avec l'analyse de l'efficacité). 		+	
Mesure et valorisation des coûts			
L'identification et la mesure des ressources consommées des postes de coûts relatifs au suivi de la maladie, aux crises et aux exacerbations, reposant notamment sur l'avis d'experts, ne sont pas robustes. (en cohérence avec l'analyse de l'efficacité).	-		

2. Complément A. Contexte de la demande

Tableau 3. Contexte administratif*

Objet	Description
Traitement	ULTOMIRIS (ravulizumab) 100 mg/mL, solution à diluer pour perfusion
Laboratoire	ALEXION Pharma France
Domaine thérapeutique	Neurologie
Motif de l'examen	Extension
Listes concernées	Collectivités et divers services publics (CSP L.5123-2)
Indication de l'AMM	AMM centralisée en date du 21/09/2022 « En association au traitement standard pour le traitement de la Myasthénie Acquise généralisée (MAg) chez les patients adultes présentant des anticorps anti-récepteurs de l'acétylcholine (aRach). »
Indication demandée au remboursement	« En association au traitement standard pour le traitement de la Myasthénie Acquise généralisée (MAg) chez les patients adultes présentant des anticorps anti-récepteurs de l'acétylcholine (aRach). »
SMR revendiqué	Important
ASMR revendiquée	III (modérée) dans la stratégie thérapeutique
Conditions de prescription et de délivrance (CPD) / statut particulier	Liste I Médicament réservé à l'usage hospitalier Médicament de prescription réservée à certains médecins spécialistes (PRS) Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement (SPT)
Accès compassionnel ou Accès précoce	Accès précoce depuis le 19/05/2022 Indication : « traitement de la myasthénie acquise généralisée (MAg) chez les patients adultes symptomatiques atteints de myasthénie auto-immune généralisée réfractaire c'est-à-dire non-répondeurs, non éligibles ou intolérants aux traitements actuellement disponibles et présentant des anticorps anti-récepteurs de l'acétylcholine (aRach). »
Indemnité maximale d'accès précoce	Coût pour une dose de 300 mg/3mL : 4287,88 € HT Coût pour une dose de 1100 mg/11mL : 15 722,22 € HT
Population cible	Population cible : Estimée à 225 patients
Dépense moyenne/patient CA annuel	Dépense moyenne : ████████ € TTC € par an pour une durée de traitement d'un an CA toutes indications confondues : ████████ d'euros TTC par an (à 2 ans)
Commercialisation et prise en charge à l'étranger dans l'indication, telle que déclarée par l'industriel	Allemagne : 4287,88 € HT € par flacon 300mg/3mL et 15 722,22 € HT par flacon 1100mg/11mL Espagne : 5018,00 € HT par flacon 300mg/3mL et 18 399,99 € HT par flacon 1100mg/11mL Italie : 5018,18 € HT par flacon 300mg/3mL et 18 400,00 € HT par flacon 1100mg/11mL Royaume-Uni : 4 533,00 £ HT par flacon 300mg/3mL et 16 621,00 £ HT par flacon 1100mg/11mL

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 4. Contexte clinique

Objet	Description (source industrielle)
Mécanisme d'action du produit évalué	<p>Le principe actif d'ULTOMIRIS est le ravulizumab, anticorps monoclonal inhibiteur de la protéine C5 du complément.</p> <p>En inhibant la voie terminale du complément, le ravulizumab permet d'éviter la formation du complexe d'attaque membranaire et du C5a pro-inflammatoire à l'origine de la destruction localisée de la membrane post-synaptique de la JNM et du dysfonctionnement de la transmission neuromusculaire.</p>
Pathologie concernée	Myasthénie acquise généralisée
Prise en charge thérapeutique	<p>La prise en charge initiale de la MA repose sur l'utilisation de traitements symptomatiques à action rapide, les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase (AChEI) (pyridostigmine bromide et ambénonium chlorure).</p> <p>Lorsque les symptômes de la myasthénie ne sont pas suffisamment ou durablement améliorés et/ou que celle-ci se généralise (MAG), un traitement par immunomodulateur doit être instauré, avec en 1^{ère} ligne les corticoïdes (prednisone/prednisolone), l'azathioprine (pouvant être substitué par le mycophénolate mofétil), en association ou non.</p> <p>En cas de non-contrôle de la MA sous traitement immunomodulateur de première ligne ou d'intolérance à ces traitements, le patient devra être adressé à un centre de référence dans un objectif de confirmation du diagnostic, d'optimisation du traitement antérieur et de recherche de facteurs aggravants. Une immunothérapie de seconde ligne doit être envisagée avec notamment :</p> <ul style="list-style-type: none"> – l'éculizumab,, qui dispose d'une AMM dans l'indication, mais n'est cependant pas pris en charge par la solidarité nationale, – le rituximab, qui est préconisé chez les patients présentant des anticorps anti-MuSK et n'ayant pas obtenu une réponse suffisante par un premier traitement par immunothérapie, – la ciclosporine et le tacrolimus, utilisées hors AMM, qui peuvent être proposées aux patients réfractaires aux autres traitements à ce stade. <p>Enfin, en cas de poussées sévères et aiguës, incluant les crises myasthéniques, le recours aux échanges plasmatiques (EP) ou aux injections intra-veineuses d'immunoglobulines (IgIV) peut être nécessaire pour obtenir une immunomodulation rapide.</p>
Place revendiquée dans la stratégie thérapeutique	ULTOMIRIS (ravulizumab) représente une nouvelle modalité de prise en charge en association d'un traitement standard, chez les patients adultes atteints de myasthénie acquise généralisée présentant des anticorps anti-récepteurs de l'acétylcholine (aRach). Dans l'attente de l'actualisation des recommandations de prise en charge, ULTOMIRIS sera proposé aux patients qui restent symptomatiques malgré la mise en place d'un traitement immunomodulateur de première ligne.

Tableau 5. Essais cliniques en cours

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
Hémoglobinurie paroxystique nocturne		
ALXN1210-PNH-304	Etude de phase 3, multicentrique, en ouvert, évaluant la pharmacocinétique, pharmacodynamique, tolérance et efficacité du ravulizumab chez les enfants et adolescents atteints d'HPN.	Extension en cours. Recrutement ouvert.
Syndrome hémolytique et urémique atypique		
ALXN1210-aHUS-311	Etude de phase 3, multicentrique, en ouvert, à bras unique, évaluant la tolérance et l'efficacité du ravulizumab chez des patients adultes ou adolescents n'ayant pas précédemment reçu de traitement par inhibiteur du complément atteint du SHUa.	Extension en cours. Inclusions terminées.
ALXN1210-aHUS-312	Etude de phase 3, multicentrique, en ouvert, à bras unique, évaluant la tolérance et l'efficacité du ravulizumab chez des patients enfants ou	Extension en cours.

	adolescents n'ayant pas précédemment reçu de traitement par inhibiteur du complément atteint du SHUa.	Inclusions terminées.
Maladie du spectre de la neuromyéélite optique (NMOSD)		
ALXN1210- NMO-307	Etude de phase 3, multicentrique, en ouvert, contrôlé par placebo (en externe), évaluant l'efficacité et la sécurité du ravulizumab chez les patients adultes atteints de la NMOSD.	Inclusions terminées.
Microangiopathies thrombotiques post Greffe de Cellules Souches Hématopoïétiques (MAT-CSH)		
ALXN1210-HSCT-TMA 313	Etude de phase 3, multicentrique, en ouvert, randomisée, contrôlée versus traitements standards évaluant l'efficacité et la sécurité du ravulizumab chez les patients adultes et adolescents présentant une MAT persistante post greffe de cellules souches hématopoïétiques (MAT-CSH).	Inclusion en cours.
ALXN1210-TMA-314	Etude de phase 3, multicentrique, en ouvert, randomisée, contrôlée versus traitements standards évaluant l'efficacité et la sécurité du ravulizumab chez les enfants présentant une MAT persistante post greffe de cellules souches hématopoïétiques (MAT-CSH).	Inclusion en cours.
Microangiopathies Thrombotiques médiées par le Complément (MAT-CM)		
ALXN1210-TMA-315	Etude de phase 3, randomisée, multicentrique, en double aveugle, contrôlée par placebo, évaluant l'efficacité et la sécurité du ravulizumab chez les patients adultes atteints de MAT médiée par le complément associée à une cause secondaire.	Inclusion en cours.
Dermatomyosite		
ALXN1210-DM-310	Etude de phase 2/3 randomisée, multicentrique, en double aveugle, contrôlée par placebo, évaluant l'efficacité et la sécurité du ravulizumab chez les patients atteints d'une dermatomyosite.	Inclusion en cours.
Lupus Néphrétique et Néphropathies à IgA		
ALXN1210-NEPH-202	Etude de phase 2, randomisée, multicentrique, en double aveugle, contrôlée par placebo, évaluant l'efficacité et la sécurité du ravulizumab chez les patients adultes atteints néphropathie lupique proliférative ou néphropathie à IgA.	Inclusion en cours.

3. Complément B. Tableaux de synthèse

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

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
Objectif		
Evaluer l'efficience d'ULTOMIRIS au sein de sa population d'indication, à savoir : « en association au traitement standard pour le traitement de la Myasthénie Acquise généralisée (MAG) chez les patients adultes présentant des anticorps antirécepteurs de l'acétylcholine (aRach) ».	L'objectif de l'analyse est cohérent avec l'indication de la demande de remboursement et de l'AMM.	Aucune
Choix structurants		
Type d'analyse : analyse coût-utilité (ACU) + analyse coût-efficacité (ACE)	Les types d'analyses sont conformes aux recommandations méthodologiques.	Aucune
Perspective : collective restreinte au système de santé	La perspective retenue est conforme aux recommandations méthodologiques.	Aucune
<p>Horizon temporel : durée déterminée (5 ans)</p> <p>L'argumentaire du choix de l'horizon temporel repose sur :</p> <ul style="list-style-type: none"> – l'histoire naturelle de la maladie : maladie chronique et hétérogène dans le temps, qui impact la santé des patients à très long terme ; – l'absence de traitement permettant de guérir définitivement dans la maladie ; – l'incertitude entourant l'évolution du score MG-ADL des patients à long-terme, les arrêts de traitement et de la persistance de l'effet traitement à long-terme. <p><i>Analyses de sensibilité : 20 ans (RDCR -24%)</i></p>	<p>Le choix de l'horizon temporel de 5 ans relève d'un arbitrage entre le caractère chronique et fluctuant de la myasthénie généralisée, requérant un horizon temporel vie entière, et l'incertitude générée par les hypothèses de modélisation, relatives notamment à l'évolution du score MG-ADL des patients à long-terme, aux arrêts de traitement et à la persistance de l'effet traitement à long-terme. Ce choix, acceptable, est notamment guidé par les hypothèses de modélisation et les données disponibles.</p> <p>A noter que l'horizon temporel a été réduit à l'initiative de l'industriel à l'occasion de l'échange technique. Il était initialement de 20 ans et est désormais présenté en analyse de sensibilité en scénario (RDCR -24%).</p>	Aucune
<p>Actualisation : 2,5%</p> <p><i>Analyses de sensibilité : 0% (RDCR -2%), 4% (RDCR +1%)</i></p>	Le taux d'actualisation est conforme aux recommandations méthodologiques.	Aucune
Population d'analyse : patients adultes atteints de myasthénie auto-immune généralisée présentant des anticorps anti récepteurs de l'acétylcholine (aRach)	La population d'analyse correspond à l'indication pour laquelle une ASMR III est revendiquée.	Aucune
<p>Options comparées</p> <p>L'identification des interventions comparées repose sur le Protocole National de diagnostic et de soins (PNDS) de la myasthénie auto-immune de 2015 et sur le</p>	L'identification des interventions comparées à partir du PNDS et du consensus international de prise en charge de la myasthénie généralisée est acceptable.	Aucune

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
<p>consensus international de prise en charge de la myasthénie généralisée établies en 2019.</p> <p>L'eculizumab dispose d'une AMM dans l'indication, néanmoins, en l'absence de sollicitation du remboursement par le laboratoire, le traitement n'est pas pris en charge par l'Assurance maladie dans cette indication.</p> <p>Les échanges plasmatiques (EP) et les injections intra-veineuses d'immunoglobulines (IgIV) sont essentiellement utilisés comme traitement d'urgence lors de poussées sévères et aiguës de la maladie, et sont par conséquent non substituables aux traitements de fond de la maladie.</p> <p>Le développement d'efgartigimod alfa dans la myasthénie auto-immune généralisée est concomitant à celui du ravulizumab. L'efgartigimod alfa dispose d'un accès précoce depuis le 21/07/2022 et a obtenu une AMM le 10/08/2022 dans l'indication. Cependant, l'efgartigimod alfa ne dispose pas d'un prix public au moment de la présente évaluation.</p> <p>Les interventions retenues en analyse de référence sont :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Intervention évaluée : ravulizumab en association aux traitements standards - Comparateur : placebo en association aux traitements standards <p>La composition des traitements standards repose sur les données de l'essai pivot ALXN1210-MG-306 (cf. Tableau 6), et a été comparée aux données des patients des études :</p> <ul style="list-style-type: none"> - de Neumaan et al. (2020), étude rétrospective conduite en Allemagne (250 patients) ; - ADELPHI <i>Disease Specific Program</i> (DSP), étude rétrospective en vie réelle (117 patients français) (cf. Tableau 7). 	<p>L'utilisation en pratique courante des interventions comparées n'est pas documentée. Toutefois, la justification apportée par l'industriel quant à l'exclusion des interventions non retenues dans l'analyse est acceptable, au regard des éléments disponibles :</p> <ul style="list-style-type: none"> - l'utilisation ponctuelle des EP et des IgIV, notamment lors de la survenue de crises myasthéniques ; - l'absence de prise en charge par l'Assurance maladie d'eculizumab, supposant un faible recours au produit en pratique courante ; - l'absence de prix public d'efgartigimod alfa. <p>L'exclusion du rituximab est justifiée par l'industriel compte-tenu des recommandations qui préconisent de privilégier ce traitement chez les patients présentant des récepteurs anti-MuSK. Son utilisation en pratique courante n'est pas discutée, cependant l'exclusion du rituximab semble acceptable au regard notamment de l'absence de données comparatives.</p> <p>Les comparateurs retenus dans l'analyse ne sont pas exhaustifs, cependant le choix d'exclure les interventions non retenues dans l'analyse est justifié.</p> <p>La transposabilité de la composition des traitements standards à la pratique courante, a été discutée au regard des données en vie réelle disponibles dans l'indication (étude ADELPHI DSP et étude de Neumaan et al.). A l'exception du rituximab, traitement concomitant non autorisé au cours de l'essai clinique pivot, les mêmes traitements sont identifiés dans l'étude ALXN1210-MG-306 et les études en vie réelle disponibles dans l'indication. L'utilisation du mycophénolate mofétil (27,4% <i>versus</i> 4% et 3% respectivement dans les études ADELPHI DSP et Neumaan et al.) et du tacrolimus (11,4% <i>versus</i> 0% et 2% dans les études ADELPHI DSP et Neumaan et al.) semble être plus courante dans l'essai clinique pivot qu'en pratique courante. L'industriel justifie ces différences observées avec l'étude ADELPHI DSP, au regard du moindre recours des patients aux immunomodulateurs dans cette étude, compte-tenu du stade moins avancé de la maladie des patients. Par ailleurs, selon l'industriel, il n'est pas attendu d'impact sur ces résultats de la surestimation du mycophénolate mofétil et du tacrolimus en l'absence de différence d'effet statistiquement significatif de ces traitements. L'incertitude autour de la transposabilité de la composition des traitements standards à la pratique courante n'est pas explorée en analyse de sensibilité. Au regard de ces éléments, la transposabilité de la composition des traitements standards à la pratique française semble incertaine.</p>	

Modélisation

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
<p>Population simulée : les caractéristiques à l'entrée du modèle correspondent à la population de l'essai ALXN1210-MG-306 (âge moyen : 56 ans ; proportion de femme : 51% ; âge moyen au diagnostic : 46 ans ; score moyen MG-ADL à l'inclusion : 9,0), à l'exception du poids des patients documenté à partir des données de l'étude en vie réelle ADELPHI DSP (cf. Tableau 8 et Tableau 9).</p> <p>Analyse de transposabilité : L'analyse de la représentativité de la population simulée à la population française repose sur l'étude en vie réelle ADELPHI DSP, menée chez 128 patients français atteints de myasthénie auto-immune généralisée (cf. Tableau 10).</p>	<p>La comparaison des patients français de l'étude ADELPHI DSP aux patients de la population simulée montre :</p> <ul style="list-style-type: none"> – que les caractéristiques démographiques en matière d'âge et de sexe sont comparables ; – que les patients de l'étude ADELPHI DSP semblent atteint d'un stade moins sévère de la maladie comparativement à la population simulée (27% de patients ont un score MGFA I et 18% avec un score MGFA III dans l'étude ADELPHI DSP <i>versus</i> respectivement 0% et 46% dans la population simulée) <p>Le recours au poids des patients de l'étude en vie réelle ADELPHI DSP est justifié compte-tenu de l'origine géographique des patients inclus dans l'étude ALXN1210-MG-306 (près de 50% issus d'Amérique du Nord). Mais le poids des patients dans l'essai pivot n'est pas modélisé en analyse de sensibilité en scénario, toutefois, la distribution des patients selon leur poids est explorée dans l'analyse de sensibilité déterministe univariée et, toutes choses égales par ailleurs, l'impact du poids sur les résultats est mineur.</p> <p>Ainsi, au-delà de la sévérité de la maladie, dont la transposabilité à la pratique française est incertaine, les caractéristiques d'âge, de sexe et de poids sont comparables.</p>	<p>Mineure</p>
<p>Modèle : Markov à 2 états de santé (vivant et décédé)</p> <p>Etats du modèle :</p> <ul style="list-style-type: none"> – Vivant, avec 7 sous-états de santé, correspondant à des niveaux d'amélioration du score MG-ADL (<i>Myasthenia Gravis Activities of Daily Living</i>) : <ul style="list-style-type: none"> • <3 • 3<4 • 4<5 • 5<6 • 6<7 • 7<8 • ≤8 – Décès. <p>A l'initiation, les patients sont dans l'état de santé « vivant » avec un score MG-ADL moyen correspondant à celui à l'inclusion dans l'étude ALXN1210-MG-306</p> <p>Les transitions des patients entre les sous-états de santé reposent sur les données de l'essai clinique pivot et des hypothèses au-delà du suivi disponible (cf.</p>	<p>Le choix de la structure du modèle est acceptable compte tenu des données disponibles et de l'histoire naturelle de la maladie. De plus, la variation du score MG-ADL, score fonctionnel spécifique à la myasthénie permettant d'évaluer l'évolution des symptômes de la myasthénie et de mesurer leurs impacts sur les activités de la vie quotidienne, correspond au critère de jugement principal de l'étude ALXN1210-MG-306.</p> <p>Le choix de la définition des 7 sous-états de santé n'a toutefois pas été discuté par l'industriel.</p>	<p>Aucune</p>

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
<p>sections estimation des probabilités de transition et gestion de la dimension temporelle).</p> <p>La structure du modèle est présentée en Figure 1.</p>		
<p>Événements intercurrents</p> <p>Evènements cliniques (exacerbations et crises myasthéniques) :</p> <ul style="list-style-type: none"> – Impact sur l'utilité et les coûts modélisé à chaque cycle tout au long de la durée de la simulation. – La crise myasthénique est également associée à un risque de mortalité spécifique. – La survenue d'une exacerbation ou d'une crise myasthénique est spécifique du traitement reçu par les patients. Choix justifié par l'industriel, compte tenu du mécanisme d'action du ravulizumab permettant de réduire la symptomatologie de la maladie et des résultats de l'étude ALXN1210-MG-306. <p>Effets indésirables : Evènements indésirables graves (EIG) liés ou non au traitement (EI) observés dans l'étude ALXN1210-MG-306, appliqués au 1^{er} cycle du modèle. Impact sur l'utilité et les coûts modélisé à chaque cycle tout au long de la durée de simulation.</p> <p><i>Analyses de sensibilité : absence de modélisation des EI (RDCR -1%)</i></p> <p>Arrêts de traitement du ravulizumab :</p> <ul style="list-style-type: none"> – pour les patients non-répondeurs : correspondant aux patients dont l'amélioration du score MG-ADL est inférieure à 3 points à 26 semaines. Seuls les coûts des traitements standards sont considérés à partir du 3^{ème} cycle pour ces patients. – pour les patients répondeurs : correspondant aux arrêts à long terme notamment pour cause d'intolérance à long-terme, de préférence des patients, d'amélioration clinique ne justifiant la poursuite du traitement, de bon contrôle des symptômes et de la survenue des exacerbations et crises myasthéniques. Seuls les coûts des traitements standards sont considérés pour ces patients. 	<p>Evènements clinique (exacerbations et crises myasthéniques) :</p> <p>Le choix d'associer un risque de mortalité spécifique à la crise myasthénique est acceptable, compte-tenu de l'évolution décrite dans la littérature des patients après cet événement. Toutefois, pour les patients dont la crise n'entraîne pas le décès, l'éventuelle dégradation de l'état de santé faisant suite à une crise n'est pas prise en compte dans la modélisation. Cela n'est pas discuté par l'industriel.</p> <p>Concernant la survenue des événements cliniques dépendante du traitement reçu, ce choix ne repose pas sur la démonstration d'un bénéfice du ravulizumab vs. traitements standards à travers un critère de jugement de l'essai clinique pivot. Toutefois, une analyse post-hoc des données, montre une association statistiquement significative entre la survenue des événements cliniques et le traitement reçu (cf. estimation des événements intercurrents). Au regard de ces éléments, et du caractère favorable au ravulizumab de ce choix sur les résultats, en comparaison à une absence de relation entre la survenue des événements cliniques et du traitement reçu, des analyses de sensibilité explorant l'impact de ce choix sur les résultats étaient attendues.</p> <p>Effets indésirables : Le choix de retenir les événements indésirables graves est acceptable. Une comparaison menée par le service, des données de la publication de l'essai (Vu et al. 2022) aux données retenues dans le modèle, indique une fréquence de survenue des EIG légèrement inférieure à celle des EI de grade 3-4. Il est toutefois attendu un impact négligeable de ce choix.</p> <p>Par ailleurs, l'hypothèse dans le modèle selon laquelle EI sont appliquées au premier cycle n'est ni présentée, ni discutée par l'industriel.</p> <p>Arrêts de traitement du ravulizumab :</p> <p>Le choix de définir deux types d'arrêts est cohérent avec la pratique clinique attendue.</p> <p>La définition des patients non-répondeurs semble acceptable compte-tenu du critère de jugement dans l'étude ALXN1210-MG-306. Une incertitude subsiste toutefois quant à la transposabilité en pratique courante de l'utilisation du ravulizumab, en particulier s'agissant de la temporalité d'évaluation de la réponse et de la décision d'arrêt de traitement.</p>	<p>Importante</p>

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
<p>Gestion de la dimension temporelle</p> <p>Durée de simulation : 5 ans</p> <p>Cycles : 1 trimestre, avec correction de demi-cycle</p> <p>Hypothèses d'extrapolation :</p> <ul style="list-style-type: none"> – Maintien de l'effet du traitement du ravulizumab sur le score MG-ADL, à partir de la semaine 26, justifié par l'industriel par : <ul style="list-style-type: none"> • la persistance de l'effet du traitement sur le score MG-ADL à 60 semaines dans l'étude d'extension ; • le recul à 15 ans concernant l'utilisation dans l'hémoglobinurie paroxysmique nocturne (HPN) de l'eculizumab (également anticorps monoclonal inhibiteur de la fraction C5 du complément dont le mécanisme d'action est similaire au ravulizumab) montrant un maintien de l'efficacité chez la majorité des patients ; – Perte d'efficacité progressive des traitements standards, partir de la semaine 26, à travers la modélisation d'une augmentation du score MG-ADL de 0,724 points, appliqué à chaque cycle jusqu'à atteindre un score maximal de 9,07, justifié par l'industriel par : <ul style="list-style-type: none"> • l'histoire naturelle de la maladie, les caractéristiques des patients dont le diagnostic a été établi il y a plus de 3 ans, au cours desquels le score MG-ADL maximal est atteint ; • les options thérapeutiques disponibles et de la difficulté de contrôler de manière optimale la maladie à long-terme ; • les données de l'essai pivot, au cours duquel, une diminution du score MG-ADL est observée au cours des 12 premières semaines, suivie ré-augmentation jusqu'à la semaine 26 (cf. Figure 2) ; • les données de l'essai à 60 semaines : le cross-over des patients du bras placebo vers le bras ravulizumab confirmant que la diminution significative du score MG-ADL est médiée par l'ajout en add-on du ravulizumab <p><i>Analyses de sensibilité : durée de la simulation de 20 ans et perte d'efficacité progressive du ravulizumab à partir de 5 ans (RCDR -12%)</i></p>	<p>La durée des cycles semble adaptée au schéma posologique du ravulizumab et au rythme du suivi de la maladie des patients, mais n'est pas cohérent avec la temporalité d'évaluation de l'efficacité de l'essai clinique pivot sur lequel repose la modélisation (26 semaines).</p> <p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> – de la durée de l'horizon temporel retenu en analyse de référence, – de la persistance suggérée de l'effet du traitement à 60 semaines, – du recul sur l'utilisation de l'eculizumab, traitement au mécanisme d'action similaire au ravulizumab, semblant indiquer un maintien de l'efficacité dans le temps, dans une indication toutefois différente de la myasthénie généralisée, <p>L'hypothèse de maintien de l'effet du ravulizumab semble acceptable mais est source d'incertitude. L'analyse de sensibilité en scénario proposée, consistant en l'augmentation de la durée de la simulation à 20 ans avec une perte progressive et linéaire de l'effet du ravulizumab à partir de 5 ans ne permet toutefois pas d'explorer, toutes choses égales par ailleurs, l'incertitude entourant cette hypothèse. Des scénarios supplémentaires auraient été attendus, par exemple retenant un horizon temporel de 5 ans et introduisant une perte d'efficacité plus précoce.</p> <p>Concernant les arguments soutenant la perte d'efficacité progressive des patients traités uniquement par les traitements standards :</p> <ul style="list-style-type: none"> – les données observées avant la semaine 26 ne décrivent que des tendances dont l'extrapolation est par ailleurs incertaine ; – les données à 60 semaines et le switch, participent davantage à suggérer un maintien de l'effet du ravulizumab au-delà de la période de suivi, que d'une perte d'efficacité des traitements standards. <p>Ainsi cette hypothèse repose sur un argumentaire fragile, introduit en analyse de référence à l'occasion de l'échange technique, et non-conservateur en l'absence de données empiriques sur l'évolution du score MG-ADL et alors qu'une hypothèse de maintien de l'efficacité est supposée pour le ravulizumab. Enfin, aucune analyse de sensibilité n'est proposée.</p>	<p>Importante</p> <p>Importante</p>
<p>Méthodes d'estimation des probabilités de transition</p> <p>Sources de données : essai ALXN1210-MG-306, essai clinique de phase III, multicentrique, randomisé selon un ratio 1:1 en double-aveugle, conduit chez</p>	<p>La méthode d'estimation des probabilités de transition est décrite.</p> <p>La modélisation au cycle 2 (soit à t=0,25 années, environ 13 semaines) de la réduction des scores MG-ADL, traduisant l'efficacité des traitements mesurée à 26 semaines,</p>	<p>Important</p>

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
<p>175 patients, comparant ravulizumab <i>versus</i> placebo en association à un mix de traitements standards et ayant comme critère de jugement principal la variation du score MG-ADL totale à 26 semaines par rapport à l'inclusion.</p> <p>A l'initiation de la modélisation (t=0, cycle 1) :</p> <ul style="list-style-type: none"> – simulation du score MG-ADL moyen à l'inclusion dans l'étude (=9,07) – selon le bras de traitement, répartition des patients dans les 7 sous-états de santé de niveau d'amélioration du score MG-ADL, selon la distribution de l'amélioration du score MG-ADL des patients à 26 semaines (cf. Tableau 11). <p><i>Analyses de sensibilité : répartition des patients au sein des sous-états de santé à partir des données à 60 semaines (RDRCR -9%)</i></p> <p>Cycle 2 :</p> <ul style="list-style-type: none"> – Estimation de la réduction du score MG-ADL appliquée dans les différents sous-états de santé à partir des données à 26 semaines de l'essai clinique pivot (cf. Tableau 12). <ul style="list-style-type: none"> • sous-états amélioration du score <3 et ≥8 : réduction moyennes respectivement observées par bras dans l'essai • sous-états amélioration du score 3<4, 4<5<, 5<6, 6<7, 7<8 : réduction supposée égale à la borne inférieure du niveau d'amélioration <p>Cycle 3 et plus :</p> <ul style="list-style-type: none"> – Patients traités par les traitements standard uniquement : augmentation du score MG-ADL de 0,724 points par cycle, jusqu'à atteindre le score maximum de 9,07 (correspondant à l'initiation de la modélisation). 	<p>semble précoce, et aurait dû être appliquée au cycle 3. Cette problématique a été soulevée à l'échange technique et n'a pas entraîné de modification par l'industriel.</p> <p>Pour les cycles 3 et plus, la cinétique de l'augmentation du score MG-ADL des patients traités par les traitements standards uniquement est rapportée mais la méthode sur laquelle repose son estimation n'est ni décrite ni testée en analyse de sensibilité.</p>	
<p>Méthodes d'estimation des événements intercurrents</p> <p>Evènements cliniques (exacerbations et crises myasthéniques) :</p> <ul style="list-style-type: none"> – Source de données : données à 60 semaines de l'extension de l'essai pivot ALXN1210-MG-306 préférées par l'industriel aux données à 26 semaines afin de disposer d'un nombre plus élevé d'observations (51 à 60 semaines vs. 36 crise myasthénique à 26 semaines). – Méthode d'estimation : <ul style="list-style-type: none"> • estimation d'une probabilité annuelle de survenue d'évènements cliniques (exacerbations et crises confondues), à partir d'un modèle de régression 	<p>Evènements clinique (exacerbations et crises myasthéniques) :</p> <ul style="list-style-type: none"> – Source de données : la source de données pour estimer la survenue des évènements cliniques est décrite. A l'issue des 26 semaines de la période en double-aveugle, l'ensemble des patients de l'essai ont reçu le ravulizumab au cours de la période d'extension. Compte-tenu de ce switch vers le ravulizumab, le recours aux données à 60 semaines pour estimer la survenue d'évènements différenciées selon le traitement ne parait pas approprié. Toutefois, une analyse de sensibilité en scénario est conduite avec les données de l'essai pivot à 26 semaine indiquant un impact mineur sur les résultats en comparaison à l'analyse de référence. 	

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
<p>linéaire basé sur une distribution de Poisson, avec comme variable explicative le traitement (cf. Tableau 13).</p> <ul style="list-style-type: none"> • afin de différencier les deux événements cliniques, la distribution des exacerbations (47/51) et crises myasthéniques (4/51) observée à 60 semaines dans l'étude ALXN1210-MG-306 a été appliquée. <p><i>Analyses de sensibilité : probabilités de survenue des événements cliniques – données à 26 semaines (RDCR +1%)</i></p> <p>Effets indésirables : sélection des EI de l'essai ALXN1210-MG-306 quelle que soit la fréquence de survenue. Les taux de survenue de ces EI dans l'analyse ont été ajustés à la fréquence cumulée de survenue des EI dans les deux bras (43 PA dans le bras SoC et 42,3 PA dans le bras ULTOMIRIS + SoC) et selon la durée de suivi dans l'étude (Tableau 14).</p> <p>Arrêts de traitement du ravulizumab :</p> <ul style="list-style-type: none"> – Patients non-répondeurs : estimation d'un taux d'arrêt à partir des données de l'essai clinique pivot ALXN1210-MG-306. – Patients répondeurs : <ul style="list-style-type: none"> • estimation d'une probabilité d'arrêt constante par cycle, à partir de la courbe de Kaplan Meier de la durée de traitement de l'essai clinique ELEVATE (essai de phase III, évaluant l'eculizumab, autre inhibiteur C5 du complément dans l'indication de la MAg réfractaire) (cf. Figure 3). L'étude ELEVATE dispose d'une durée de suivi maximale de 4 ans, L'industriel justifie le recours aux arrêts de traitement de l'eculizumab observés dans l'indication comme proxy pour estimer les arrêts de traitement du ravulizumab, compte-tenu du mécanisme d'action comparable et du recul supérieur à l'étude d'extension ALXN1210-MG-306 disposant d'un suivi maximum de 60 semaines. • probabilité constante d'arrêt du traitement appliquée jusqu'à deux ans, au-delà, il est fait l'hypothèse que les arrêts de traitement cessent. Cette interruption après 2 ans est justifiée par l'industriel au regard de l'inspection visuelle de la courbe de Kaplan Meier de la durée de traitement de l'essai clinique ELEVATE. <p><i>Analyse de sensibilité : probabilités d'arrêt non constantes appliquées jusqu'à 5 ans (RDCR -2%)</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> – Méthode d'estimation : le choix de la variable explicative traitement dans le modèle de régression est cohérent (cf. section événements intercurrents). – Le choix d'appliquer la distribution observée dans l'étude d'extension pour différencier les crises et les exacerbations est acceptable mais génère de l'incertitude. <p>Effets indésirables : la source de données pour estimer les probabilités d'occurrence des EI est acceptable et la méthode de sélection des EI est décrite. La fréquence de survenue des EI retenue dans l'évaluation est estimée à partir des patients ayant eu au moins un événement et non la fréquence totale d'événements observée au cours de l'essai. Ce choix n'est pas discuté et aucune exploration de l'incertitude autour la récurrence des EI n'a été conduite. Il est toutefois attendu un impact mineur de ce choix sur les résultats.</p> <p>Arrêts de traitement du ravulizumab :</p> <ul style="list-style-type: none"> – Patients non-répondeurs : La source de données pour informer les arrêts de traitement pour les patients non répondeurs est acceptable. – Patients répondeurs : <ul style="list-style-type: none"> • Source de données : Le choix de privilégier l'étude ELEVATE à l'étude d'extension ALXN1210-MG-306 n'est pas discuté par l'industriel et n'est pas exploré par des analyses de sensibilité. • Méthode d'estimation : Le choix d'appliquer une probabilité d'arrêt constante n'est ni justifié ni discuté par l'industriel au regard notamment de la pratique attendue. Une analyse de sensibilité a été conduite avec une probabilité d'arrêt de traitement non constante dans le temps, estimée à partir de la courbe de Kaplan Meier de la durée de traitement par eculizumab, extrapolée par une fonction Gompertz sur toute la durée de la simulation. En comparaison à l'analyse de référence, l'impact sur les résultats de ce scénario est mineur. 	<p>Importante</p>

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
<p>Estimation de la mortalité :</p> <ul style="list-style-type: none"> – mortalité non spécifique : estimation à partir des données de probabilités annuelles de décès toutes causes en France de l'INSEE ajustée par l'âge et le sexe de la population simulée. – mortalité spécifique liée aux crises myasthéniques : identification d'un taux de mortalité (12%) à partir de l'étude Neumann et al. (2020). Le choix de la publication retenue est justifié par l'industriel compte-tenu de la population comparable à celle de l'indication du ravulizumab (patients atteint de myasthénie généralisée dont 85% RAch+ et pris en charge par traitements par immunosuppresseurs), de la localisation géographique (étude européenne) et de la temporalité de l'étude (étude la plus récente). 	<p>Estimation de la mortalité</p> <ul style="list-style-type: none"> – mortalité non spécifique : l'estimation des probabilités de décès à partir des données de l'INSEE est acceptable. – mortalité spécifique liée aux crises myasthéniques : en l'absence de données spécifique, le recours à la littérature est acceptable. 	

Validation

Vérification technique : contrôle de qualité approfondi de la structure du modèle et des entrées effectuées par un analyste indépendant.

Validation interne :

- Les scores MG-ADL obtenus aux semaines 26, 52 et 65 dans le modèle ont été comparés aux scores moyens MG-ADL observés dans l'essai à la semaine 26 et à la semaine 60 (cf. Tableau 20)
- La proportion de patients décédés dans le modèle à la fin de la simulation a été comparée aux données de l'INSEE.

Validation externe :

- aucune donnée n'est disponible pour comparer les scores MG-ADL des patients dans l'indication selon l'industriel.
- le taux moyen annuel de survenue des exacerbations et des crises myasthéniques dans le modèle (respectivement de 48% et 4%) ont été comparés au taux moyen annuel de survenue dans deux études rétrospectives conduites aux Etats-Unis chez des patients atteints de MAg et traités par immunosuppresseurs, compris entre 36% et 51% pour les exacerbations, et entre 7,5% et 11% pour les crises myasthéniques chez ces patients.
- les scores d'utilité relatifs aux états de santé ont été comparés aux valeurs d'utilité moyenne des patients identifiées dans la littérature, comprises entre 0,8 et 0,9,

Validation croisée : aucune validation croisée n'est présentée par l'industriel.

Validation interne :

- La validation interne des scores moyens MG-ADL indique une légère sous-estimation du score MG-ADL à 26 semaines dans le bras traitements standards. Cet écart s'explique compte-tenu de la réduction supposée égale à la borne inférieure du niveau d'amélioration dans les sous états de santé amélioration du score 3<4, 4<5<, 5<6, 6<7, 7<8. Par ailleurs, les scores MG-ADL moyens calculés dans le modèle aux semaines 52 et 65 pour le bras ravulizumab, sont surestimés par rapports au score moyen observé à la semaine 60 dans l'étude d'extension (cf. Tableau 20).
- A l'issue de la modélisation (après 5 ans), 2,5% des patients du bras ravulizumab en association aux traitements standards et 2,7% des patients du bras traitements standards sont respectivement décédés. La différence entre les deux bras s'explique par l'application d'un surrisque de décès pour les patients ayant une crise myasthénique.
- D'après les données de l'INSEE, sur lesquelles repose l'estimation de la mortalité dans la modélisation, parmi les individus de la population générale âgés de 55 ans, 2,7% seront décédés à 5 ans. Ce taux est toutefois plus élevé que celui modélisé pour le bras ravulizumab. Cela questionne quant à la validité des valeurs absolues des taux de mortalité simulés, mais n'est pas de nature à invalider les résultats comparatifs de la modélisation.

Validation externe :

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
	<ul style="list-style-type: none"> - La validation externe des taux moyens annuels de survenue des exacerbations et des crises à partir de données de la littérature est acceptable, bien que le taux moyen annuel des crises semble légèrement sous-estimé dans le modèle. - La validation externe des scores d'utilité à partir de la littérature a une portée limitée en l'absence de discussion notamment quant : <ul style="list-style-type: none"> • aux caractéristiques des patients et de leur maladie ; • aux états de santé des patients définis dans ces études ; • aux méthode de recueil de la qualité de vie. 	

Estimation de l'utilité

Etats de santé

Sources de données :

- Essai clinique ALXN1210-MG-306 : recueil de données au cours de l'essai pivot via le questionnaire EQ-5D-5L.
- Valorisation via la matrice des préférences de la population française (Andrade *et al.* 2020).
- Fréquence du recueil : à l'initiation et aux visites de suivi des semaines 4, 12, 18 et 26

Approche et méthode d'estimation

- Estimation d'une utilité basale (0,783) de la population à partir des données à l'inclusion de l'essai clinique pivot
- A chaque cycle, application à l'utilité basale d'une variation d'utilité retranscrivant l'évolution de la qualité de vie liée à la variation moyenne du score MG-ADL des cohortes, estimées à partir d'un modèle linéaire mixte à mesures répétées avec comme variables indépendantes : score MG-ADL au cycle donné et à l'inclusion, durée de la maladie à l'inclusion (variable catégorielle), âge à l'inclusion, sexe (modèle n°7, cf. Tableau 16).
- Choix du modèle : repose sur la discussion et la comparaison de la qualité de l'ajustement statistique (à travers le critère AIC) et de la prédictivité (à travers le R²), (cf. Tableau 15 en complément) de modèles alternatifs intégrant les covariables suivantes : exacerbations dans les 2 semaines précédant la mesure, crises dans les 2 semaines précédant la mesure, traitement reçu (ravulizumab vs. placebo).

Analyses de sensibilité : modèle de régression n°3 (RDCR +2%), modèle de régression n°8 (RDCR +1%).

Etats de santé

- Le recueil des données relatives au questionnaire EQ-5D-5L est présenté.
- D'une manière générale, le choix d'une modélisation linéaire mixte à mesures répétées permet de tenir compte de l'aspect longitudinal des mesures.
- L'approche et la méthode adoptée soulèvent les interrogations suivantes :
 - Concernant l'identification des co-variables envisagées et leur spécification :
 - le choix des co-variables usuelles (caractéristiques à l'inclusion du modèle tels que : l'âge, le sexe, le score MG-ADL et l'ancienneté de la maladie depuis le diagnostic) n'est pas cliniquement justifié, et aucune information n'est donnée sur le degré de colinéarité de ces variables, qui permet d'apprécier leur intégration préalable au modèle ;
 - le choix des variables variant dans le temps (le score MG-ADL, la survenue d'exacerbation ou de crises dans les 2 semaines précédant ou suivant la mesure EQ-5D-5L) pose problème. La spécification actuelle ne fournit aucune information sur la potentielle endogénéité de ce type de co-variables variant dans le temps et susceptible d'induire une corrélation avec le facteur traitement et le temps, au même titre que la variable à expliquer de la régression (la mesure du score EQ-5D-5L pour les patients au cours des différentes visites de l'essai clinique pivot). De plus, les informations données suggèrent qu'aucun aspect lié à la potentielle endogénéité de ces co-variables n'a été pris en compte.
 - Concernant la sélection du modèle parmi les 16 modèles envisagés :
 - Cette sélection a reposé principalement sur les facteurs d'ajustement statistiques (AIC et R²). Au-delà de la portée limitée du R², compte tenu de la nature individuelle des données (comme l'illustrent les valeurs très faibles du R², cf. Tableau 15), la qualité d'ajustement statistique exprimée par le critère (AIC) ne permet pas à elle seule de sélectionner le modèle approprié.

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve						
<p>Evènements intercurrents</p> <p>Exacerbations et crises</p> <ul style="list-style-type: none"> – Source de données : essai clinique ALXN1210-MG-306 – Estimation des décrets d'utilité à partir des 82 mesures réalisées dans les deux semaines suivants la survenue d'exacerbations (n=35) et de crises (n=1) auprès de 28 patients. – Pondération par la durée de l'évènement : 2,91 jours pour les exacerbations et 23 jours pour les crises (cf. section méthodes d'estimation des évènements intercurrents). <p>Evènements indésirables</p> <ul style="list-style-type: none"> – Source de donnée : en l'absence de données spécifiques à la myasthénie auto-immune généralisée identifiées dans la littérature et en l'absence de mesure au cours de l'essai clinique pivot, identification de sources de données dans d'autres indication rapportant des données pour des EI similaires (cf. Tableau 16). <p>Décréments d'utilité introduits dans le modèle</p> <table border="1" data-bbox="152 855 833 1015"> <thead> <tr> <th>Evènement</th> <th>Valeur</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Exacerbation</td> <td>-0,001</td> </tr> <tr> <td>Crise</td> <td>-0,048</td> </tr> </tbody> </table>	Evènement	Valeur	Exacerbation	-0,001	Crise	-0,048	<ul style="list-style-type: none"> – Pour chacun des modèles envisagés, des indicateurs prenant en compte la signification statistique globale et individuelle des variables, selon leur lien théorique et clinique avec l'EQ-5D-5L mesuré, auraient été attendus. • Concernant le modèle retenu en analyse de référence (n°7), les coefficients associés à 3 des 5 covariables ne sont pas statistiquement significatifs (sexe, âge et durée de la maladie à l'inclusion, cf. Tableau 16). • Enfin, les valeurs des scores d'utilité intégrés par états de santé (après application des variations à l'utilité basale) ne sont pas présentées par l'industriel, en dépit de demandes adressées lors de l'échange technique. L'utilité moyenne de la cohorte de patients du bras traitements standards uniquement, environ égale à 0,89 à l'issue de la modélisation (cf. Figure 4 présentant l'évolution de l'utilité moyenne par bras) questionne, en comparaison à l'utilité basale estimée à l'initiation de l'essai chez des patients dont la maladie n'est pas contrôlée. <p>Compte-tenu de ces éléments, la robustesse et la plausibilité des estimations relatives aux états de santé ne sont pas vérifiées en analyses de référence et de sensibilité. Ces estimations demeurent incertaines.</p> <p>Evènements intercurrents</p> <ul style="list-style-type: none"> – Exacerbations et crises : la méthode d'estimation des décrets d'utilité n'est pas décrite. Au-delà de la méthode d'estimation, la robustesse des données estimées n'est pas discutée au regard du nombre de mesures disponibles en particulier s'agissant des crises. – Evènements indésirables ; les sources de données mobilisées pour l'estimation des désutilités liées aux évènements indésirables sont présentées. Les indications sur lesquelles portent ces dernières ne sont pas décrites, et la comparabilité des populations à celle de la population simulée n'a pas été discutée. Enfin, les méthodes de recueil et de valorisation de la qualité de vie ne sont pas décrites. 	<p>Importante</p>
Evènement	Valeur							
Exacerbation	-0,001							
Crise	-0,048							
<p>Estimation des coûts</p>								
<p>Tous les coûts sont actualisés en Euros₂₀₂₃ selon l'indice des prix à la consommation pour les services de santé (cf. Tableau 19). Les tarifs des GHM ont été privilégiés lors que le taux de sondage était inférieur à 20% dans l'étude nationale des coûts (ENC) 2019.</p> <p>Coûts d'acquisition : par ex. d'après RCP et la base des médicaments.</p> <ul style="list-style-type: none"> – Ravulizumab : coût par cycle calculé sur la base : 	<p>Les postes de coûts sont présentés et la valorisation est réalisée en conformité avec les recommandations, à l'exception des coûts relatifs à la prise en charge des EI, valorisés à partir des coûts l'ENC sans retranchement des coûts de structure</p> <p>La source ayant permis l'identification et la mesure des ressources consommées relative à la prise en charge des exacerbations et des crises myasthéniques n'est présentée par l'industriel. Par ailleurs, la mesure des ressources consommées relative au suivi de la maladie n'a pu être retrouvée dans les sources mentionnées par l'industriel et semble</p>							

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
<ul style="list-style-type: none"> • de la posologie du RCP en dose d'induction et en dose de maintien, dépendante du poids des patients, administré à J15, puis toutes les 8 semaines • de la répartition du poids des patients dans l'étude ADELPHI DSP (cf. Tableau 18) • du PPTTC [REDACTED] [REDACTED] € le flacon pour perfusion de 30ml/300mg. <p>– Traitements standards : coût par cycle calculé sur la base :</p> <ul style="list-style-type: none"> • des PPTTC publiés dans la base des médicaments. • des posologies issues des RCP, des recommandations du PNDS ou de la littérature • de la fréquence d'utilisation de chaque traitement, observée dans l'essai clinique ALXN1210-MG-306 <p>Coût d'administration : coût des hospitalisations pour l'administration du ravulizumab en IV. Valorisation par le tarif 2022. Coût de transport aller-retour appliqué. Aucun coût d'administration pour les traitements standards administrés en per os</p> <p>Coût des traitements concomitants : identification des recommandations vaccinales à partir du RCP. Valorisation à partir du PPTTC, des honoraires de dispensation et des tarifs de consultation d'un médecin généraliste de l'Assurance Maladie.</p> <p>Suivi médical : identification des ressources consommées à partir des recommandations du PNDS, des RCP et d'avis d'experts. L'industriel fait l'hypothèse que le suivi des patients ne dépend pas du traitement reçu. Valorisation des consultations médicales à partir des tarifs et des statistiques de dépassements d'honoraire moyens de l'Assurance Maladie. Valorisation des examens biologiques à partir des tarifs 2023. Valorisation des actes techniques à partir des tarifs 2023 et des frais techniques issus de l'OpenDamir.</p> <p>Prise en charge des exacerbations et des crises : identification des ressources consommées :</p> <p>– Exacerbation : prise en charge hospitalière avec échanges plasmatiques (EP) ou IgIV (hypothèse proposée 50%/50%), associée à un transport sanitaire et une consultation de suivi avec un neurologue</p>	<p>reposer uniquement sur avis d'experts. Compte-tenu de ces éléments, l'identification et la mesure des ressources consommées relative au suivi de la maladie et à la prise en charge des crises et des exacerbations ne sont pas robustes.</p> <p>En l'absence de source pour valoriser les coûts de décès à domicile, ce poste de coûts n'est pas valorisé. Une hypothèse d'une valorisation par une consultation d'un médecin généraliste aurait pu être proposée a minima.</p>	<p>Mineure</p>

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
<ul style="list-style-type: none"> – Crise myasthénique : prise en charge hospitalière avec passage en unité de soins intensifs, associée à un transport sanitaire et une consultation de suivi avec un neurologue – Valorisation : Valorisation des EP à partir des tarifs du GHM 23M06 2022. Valorisation des IgIV à partir des tarifs du GHM 16M08 2022. Valorisation de l'hospitalisation pour une prise en charge des crises myasthéniques à partir des tarifs des GHM 01M07 et 01M08, associée à un coût de prise en charge moyen en service de réanimation calculé à partir des tarifs de supplément en réanimation. <p>Événements indésirables : Coûts liés à une prise en charge par séjours hospitaliers. Identification des GHM représentant au moins 5% des séjours associés au diagnostic principal (DP). Valorisation à partir des coûts complets de séjours provenant de l'ENC 2019. Coût de transport aller-retour appliqué.</p> <p>Transport sanitaire : Coût aller-retour appliqué pour chaque hospitalisation en lien avec l'administration des traitements à l'hôpital, la prise en charge des EI et des exacerbations ou crises. Coût aller simple appliqué pour les soins palliatifs. Valorisation à partir du rapport de l'inspection générale des finances de 2016.</p> <p>Soins de fin de vie : Coût du décès calculé en fonction du lieu de décès, identifié dans le rapport de l'InVS :</p> <ul style="list-style-type: none"> – MCO : Valorisation par le tarif 2022 des GHM 23Z02Z et 23Z02T – SSR : Valorisation par les tarifs 2022 des GME 2303A1, 2303B1 et 2303C – HAD : Valorisation MPP 4 « Soins palliatifs » à partir de l'ENC 2019. – Maison de retraite ou à domicile : Aucune valorisation en l'absence de données. <p>Coût de transport aller simple appliqué.</p>		
Analyse de l'incertitude		
<p>Analyse déterministe sur la variabilité des bornes des paramètres :</p> <ul style="list-style-type: none"> – Bornes des IC95% ou à défaut bornes arbitraires (+/- 20 %) cf. Tableau 21. – Paramètres testés : âge, sexe, durée de la maladie, poids, réduction du score MG-ADL par sous-état, distribution des patients au sein des sous-états, probabilités et durées des événements cliniques, taux d'arrêt, taux de mortalité, scores d'utilité et désutilité, coûts (taux et de recours et couts des traitements standards, fréquence de consommation et coûts unitaire du suivi 	<p>Les analyses de sensibilité déterministes et probabilistes sont décrites, mais les décompositions de Cholesky ne sont pas détaillées.</p> <p>La portée des distributions des probabilités intégrées dans l'analyse de sensibilité probabiliste se fondant sur des bornes arbitraires est limitée.</p>	Mineure

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
<p>de la maladie et de la prise en charge des évènements cliniques et indésirables.</p> <p>Analyse de sensibilité en scénario :</p> <ul style="list-style-type: none"> – Choix structurants : horizon temporel, taux d'actualisation (cf. ci-dessus pour le détail). – Hypothèses et choix méthodologiques de modélisation : source d'estimation de l'efficacité (répartition des patients au sein des sous-états de santé à partir des données à 60 semaines), durée de la simulation de 20 ans et perte d'efficacité progressive du ravulizumab à partir de 5 ans, absence de modélisation des EI, arrêt du ravulizumab (probabilités d'arrêt non constantes appliquées jusqu'à 5 ans, source d'estimation des évènements cliniques (à partir des données à 26 semaines), estimation des scores d'utilité (régressions n°3 et n°8), variation du prix (cf. ci-dessus pour le détail). <p>Analyse probabiliste :</p> <ul style="list-style-type: none"> – Analyse fondée sur 1 010 simulations de Monte Carlo – Des distributions statistiques sont associées aux différentes catégories de variables (cf. Tableau 21) 	<p>Concernant l'analyse de sensibilité déterministe univariée du taux de mortalité de l'état crise, l'intervalle des bornes hautes et basses [10,4 ; 13,7] testé ne couvre pas la variabilité du paramètre observé dans la littérature, s'étendant de 2,2% à 13%.</p>	

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

Résultats de l'analyse de référence

Résultats

Stratégie	Coûts (€)	QALY	AV	RDCR (€/AV)	RDCR (€/QALY)
Traitements standards + placebo	13 463 €	3,55	4,67	Référence	Référence
Ravulizumab + traitements standards	838 224 €	3,76	4,67	449 293 472	3 965 948

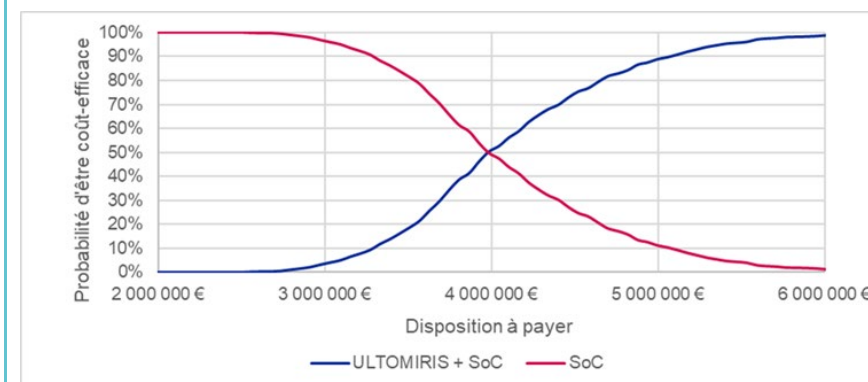
Coûts totaux par poste

Postes de coûts	Ravulizumab + traitements standards	Traitements standards + placebo	Différentiel
Acquisition ULTOMIRIS	██████████	██	██████████
Administration ULTOMIRIS	██████████	██	██████████
Vaccination méningococcique	152 €	0 €	152 €
Acquisition du SoC	6 400 €	6 397 €	3 €
Suivi	2 750 €	2 749 €	1 €
Prise en charge exacerbations et crises myasthéniques	2 823 €	4 243 €	-1 420 €

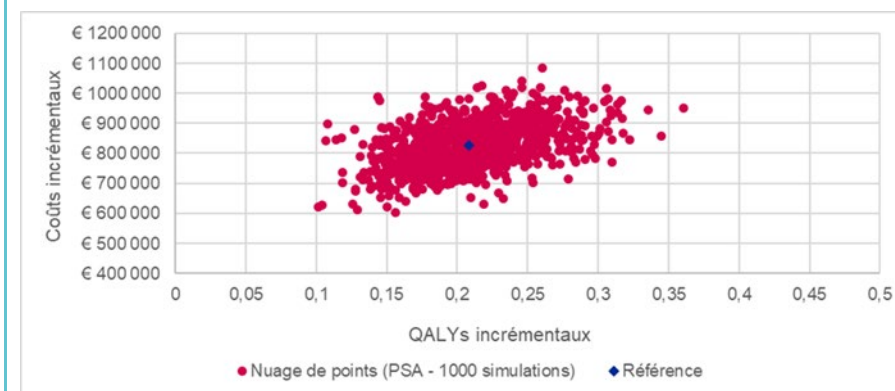
Analyse probabiliste associée

La probabilité de 80% pour ravulizumab d'être efficace est atteinte pour une disposition à payer de 4 700 000 €/QALY.

Courbe d'acceptabilité

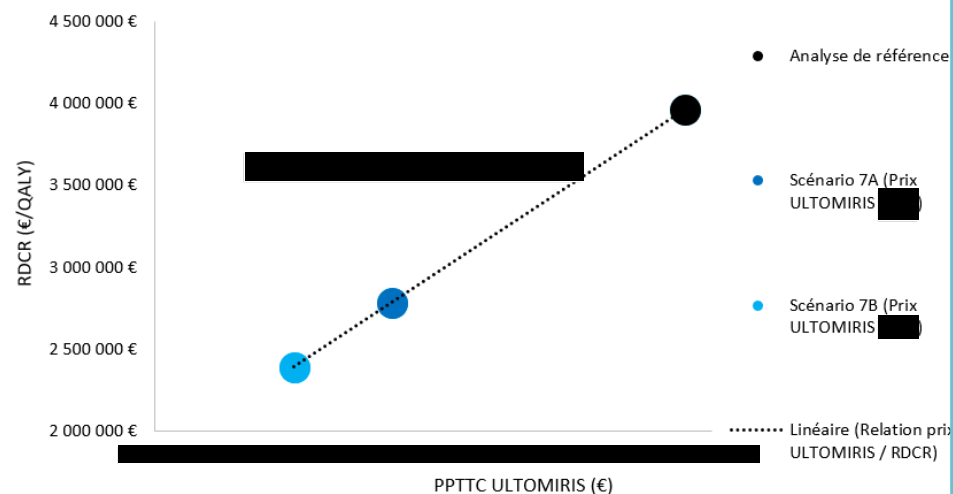


Le RDCR moyen de l'analyse probabiliste du ravulizumab versus les traitements standards est estimé à 3 927 745 €/QALY (variation par rapport à l'analyse de référence de 1%).



Prise en charge des EI	226 €	75 €	152 €
Soins de fin de vie	114 €	116 €	-2 €
Total	838 224 €	13 463 €	824 761 €

Variation du RDCR en fonction du prix



Baisse de prix et variation du RDCR

Baisse de prix	Prix du ravulizumab	RDCR (€/QALY)	Variation vs. AR
Analyse principale	[redacted]	3 965 948	NA
[redacted]	[redacted]	2 786 375	- 30%
[redacted]	[redacted]	2 393 184	-40%

Analyse de l'incertitude

Principales hypothèses sources d'incertitude

Analyse principale : 3 965 948 €/QALY	RDCR	Variation vs. analyse principale
Horizon temporel de 20 ans	3 008 312 €	-24%
Horizon temporel de 20 ans et perte d'efficacité de ULTOMIRIS	3 479 077 €	-12%
Résultats à 60 semaines	3 589 837 €	-9%

Principales variables sources d'incertitude statistique

Paramètre	RDCR associé		Variation (%) du RDCR vs. analyse de référence	
	Borne basse	Borne haute	Borne basse	Borne haute
Analyse de référence	3 965 948 €			
Réduction du score MG-ADL à 26 semaines - Patients avec amélioration <3 - Bras ULTOMIRIS : -0,03 (0 ; -0,7)	3 967 271 €	3 632 294 €	0,0%	-8,4%
Proportion de patients de 60kg-100kg : 74% (77% ; 71%)	4 097 292 €	3 829 131 €	3,3%	-3,4%
Proportion de patients de 40kg-60kg : 26% (23% ; 29%)	3 846 669 €	4 090 196 €	-3,0%	3,1%
Réduction du score MG-ADL à 26 semaines - Patients avec amélioration 3<4 - Bras ULTOMIRIS : -3 (-3 ; -3,68)	3 965 948 €	3 845 290 €	0,0%	-3,0%
Réduction du score MG-ADL à 26 semaines - Patients avec amélioration 5<6 - Bras ULTOMIRIS : -5 (-5 ; -5,68)	3 965 948 €	3 866 426 €	0,0%	-2,5%
Réduction du score MG-ADL à 26 semaines - Patients avec amélioration 4<5 - Bras ULTOMIRIS : -4 (-4 ; -4,68)	3 965 948 €	3 867 351 €	0,0%	-2,5%
Réduction du score MG-ADL à 26 semaines - Patients avec amélioration 6<7 - Bras ULTOMIRIS : -6 (-6 ; -6,68)	3 965 948 €	3 867 351 €	0,0%	-2,5%
Réduction du score MG-ADL à 26 semaines - Patients avec amélioration 7<8 - Bras ULTOMIRIS : -7 (-7 ; -7,68)	3 965 948 €	3 920 774 €	0,0%	-1,1%
Réduction du score MG-ADL à 26 semaines - Patients avec amélioration <3 - Bras SoC : -0,26 (0 ; -0,9)	3 952 130 €	4 009 454 €	-0,3%	1,1%
Réduction du score MG-ADL à 26 semaines - Patients avec amélioration 5<6 - Bras SoC : -5 (-5 ; -5,64)	3 965 948 €	4 002 083 €	0,0%	0,9%
Réduction du score MG-ADL à 26 semaines - Patients avec amélioration 4<5 - Bras SoC : -4 (-4 ; -4,64)	3 965 948 €	3 995 301 €	0,0%	0,7%
Réduction du score MG-ADL à 26 semaines - Patients avec amélioration 3<4 - Bras SoC : -3 (-3 ; -3,64)	3 965 948 €	3 989 143 €	0,0%	0,6%
Réduction du score MG-ADL à 26 semaines - Patients avec amélioration 6<7 - Bras SoC : -6 (-6 ; -6,64)	3 965 948 €	3 986 811 €	0,0%	0,5%
Taux d'arrêt de traitement par an (ELEVATE) : 8,8% (8,4% ; 9,1%)	3 978 457 €	3 953 262 €	0,3%	-0,3%
Réduction du score MG-ADL à 26 semaines - Patients avec amélioration 7<8 - Bras SoC : -7 (-7 ; -7,64)	3 965 948 €	3 978 181 €	0,0%	0,3%

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

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve																												
Objectif																														
Estimer les conséquences financières annuelles liées à l'introduction d'ULTOMIRIS au sein d'une cohorte de patients prévalents dans cette extension d'indication.	L'objectif de l'analyse est cohérent avec l'indication de la demande de remboursement et de l'AMM	Aucune																												
Choix structurants																														
Perspective : Assurance Maladie obligatoire.	Conforme aux recommandations méthodologiques.	Aucune																												
Horizon temporel : 3 ans Première année de l'analyse : 2023	Ce choix est acceptable et conforme au guide méthodologique de l'analyse d'impact budgétaire.	Aucune																												
Population d'analyse :																														
Population cible : Estimation de la population cible																														
	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Paramètre</th> <th>Population prévalente</th> <th>Source</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Population française adulte</td> <td>NA</td> <td>54 53 405 857</td> <td>INSEE, 2022</td> </tr> <tr> <td>Myasthénie acquise</td> <td>5 à 20 pour 100 000</td> <td>Entre 2 670 et 10 681</td> <td>PNDS, 2015</td> </tr> <tr> <td>Myasthénie acquise généralisée</td> <td>85%</td> <td>Entre 2 269 et 9 079</td> <td>PNDS, 2015</td> </tr> <tr> <td>Proportion de patients présentant des anticorps anti-RACH</td> <td>75%</td> <td>Entre 2 180 et 6 808</td> <td>PNDS, 2015</td> </tr> <tr> <td>Patients restants symptomatique</td> <td>5%</td> <td>Entre 109 et 340</td> <td>Avis d'expert</td> </tr> <tr> <td>Population cible retenue</td> <td></td> <td>225</td> <td>Moyenne des bornes</td> </tr> </tbody> </table>		Paramètre	Population prévalente	Source	Population française adulte	NA	54 53 405 857	INSEE, 2022	Myasthénie acquise	5 à 20 pour 100 000	Entre 2 670 et 10 681	PNDS, 2015	Myasthénie acquise généralisée	85%	Entre 2 269 et 9 079	PNDS, 2015	Proportion de patients présentant des anticorps anti-RACH	75%	Entre 2 180 et 6 808	PNDS, 2015	Patients restants symptomatique	5%	Entre 109 et 340	Avis d'expert	Population cible retenue		225	Moyenne des bornes	
	Paramètre	Population prévalente	Source																											
Population française adulte	NA	54 53 405 857	INSEE, 2022																											
Myasthénie acquise	5 à 20 pour 100 000	Entre 2 670 et 10 681	PNDS, 2015																											
Myasthénie acquise généralisée	85%	Entre 2 269 et 9 079	PNDS, 2015																											
Proportion de patients présentant des anticorps anti-RACH	75%	Entre 2 180 et 6 808	PNDS, 2015																											
Patients restants symptomatique	5%	Entre 109 et 340	Avis d'expert																											
Population cible retenue		225	Moyenne des bornes																											
	<p>L'estimation de la population est décrite et suscite les remarques suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> – L'estimation de la population adulte prévalente atteint de Myasthénie acquise repose sur le PNDS relatif à la myasthénie auto-immune (2015) et ne repose pas sur les dernières données disponibles, rapportées notamment dans l'avis CT du produit (faisant état d'une prévalence comprise entre 6,4/100 000 documentée par étude rétrospective conduite sur les données de la BNDMR gelée au 31 décembre 2021, et de 20/100 000 documentée par Orphanet (les cahiers d'Orphanet, série maladies rares, 2022). Toutefois l'intervalle des prévalences considérées est proche. – En l'absence de données disponibles, la proportion de patients restants symptomatiques malgré un traitement immunomodulateur a été estimée auprès d'experts de la filière FILNEMUS sollicités par l'industriel. Cette estimation demeure incertaine et compte-tenu de son impact important dans l'estimation de la population cible et par conséquent sur l'impact budgétaire, aurait pu être davantage explorée par des analyses de sensibilité en scénario. 	Importante																												
<p>Analyses de sensibilité : population cible de 109 patients (IB -51,6%), population cible de 340 patients (IB +51,1%)</p>																														

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
<p>Scénarios comparés :</p> <ul style="list-style-type: none"> – Scénario « sans ravulizumab » dans lequel les traitements standards sont disponibles. – Un scénario « avec ravulizumab » dans lequel le ravulizumab et les traitements standards sont disponibles. 	Les scénarios comparés et les traitements les constituants sont cohérents avec la prise en charge actuelle et les données disponibles.	Aucune

Modèle de l'AIB

Modèle à cohorte prévalente fermé. Une unique cohorte est suivie sur l'horizon temporel défini,	L'approche du modèle, prévalente à cohorte fermée, n'est pas étayée mais est toutefois acceptable au regard de l'histoire naturelle de la maladie. Ce choix aurait pu être discuté en comparaison à un modèle à ouvert à cohorte incidente, en raison notamment de la disponibilité de données d'incidence dans l'indication (les cahiers d'Orphanet, série maladies rares, 2022).	Aucune
---	--	--------

Parts de marché et population rejointe

Scénario SANS l'introduction du ravulizumab

Parts de marché	Année 1	Année 2	Année 3
Traitements standards	100 %	100 %	100 %

Scénario AVEC introduction du ravulizumab

Estimation des parts de marché reposant sur les hypothèses suivantes :

- l'ensemble des patients continuent de recevoir les traitements standards
- ■■■ de la population prévalente non traitée par ravulizumab en 2023, ■■■ de la population prévalente non traitée par ravulizumab en 2024 et ■■■ de la population prévalente non traitée par ravulizumab en 2025, initient respectivement le traitement par ravulizumab (projection du laboratoire prenant en compte l'arrivée concomitante de traitement dans la myasthénie : efgartigimod alfa, zilucopla, et rozanolixizumab)
- 6,67% à un an et 14,87% à deux ans des patients interrompent respectivement le traitement (cf. données cliniques mobilisées)

Parts de marché	Année 1	Année 2	Année 3
Traitements standards	■■■	■■■	■■■
Traitements standards + ravulizumab	■■■	■■■	■■■

L'industriel a adopté une approche consistant en l'estimation de proportions de patients traités par les alternatives disponibles et non des parts de marché comme il en est d'usage. Les parts de marché présentées ci-contre ont ainsi été recalculées par le SEM.

L'estimation des proportions de patients traités par les alternatives disponibles est décrite et repose sur les hypothèses de l'industriel.

Aucune

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
<p><i>Analyses de sensibilité : +/-50% des patients de la population prévalente non traitée initient le traitement chaque année (IB +/-50%)</i></p>		
<p>Données cliniques mobilisées</p>		
<p>Intégration des données cliniques ci-dessous, estimées à partir du modèle d'efficience :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Occurrence des EIG selon le traitement reçu ; - Taux de survenue annuels des exacerbations et des crises selon le traitement reçu, et mortalité associée. - Taux d'arrêt du traitement par ravulizumab à 1 an et à 2 ans ; <p>Présentation des données dans le Tableau 22 en complément.</p> <p><i>Analyses de sensibilité : absence de modélisation des EIG (IB <0,01%)</i></p>	<p>Les données mobilisées dans le modèle sont décrites.</p> <p>L'estimation des données cliniques, reposant sur le modèle de l'analyse d'efficience, font l'objet d'une analyse critique soulevant des réserves méthodologiques identiques, en particulier s'agissant de :</p> <ul style="list-style-type: none"> - l'estimation du taux de survenue annuels des événements cliniques selon le traitement reçu ne reposant pas sur un bénéfice démontré au cours de l'essai clinique pivot (cf. section événement intercurrents de l'analyse de l'efficience) ; - le recours aux données de ELEVATE pour l'estimation des arrêts de traitements des patients répondeurs, ni discuté ni testé en analyse de sensibilité (cf. section méthodes d'estimation des événements intercurrents de l'analyse de l'efficience). <p>Par ailleurs, suite à l'échange technique, dans le rapport technique et dans le modèle il est fait référence la mortalité spécifique liée à la survenue des crises. Toutefois, cette dernière ne semble pas être prise en considération dans l'évolution de l'effectif de la population cible au cours de l'horizon temporel, mais uniquement dans l'estimation des coûts.</p>	<p>Importante</p> <p>Importante</p>
<p>Mesure et valorisation des coûts</p>		
<p>Les postes de coûts pris en compte dans l'analyse sont :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Coûts traitements (coût d'acquisition, coût d'administration) ; - Coûts des traitements concomitants ; - Coûts de suivi des patients ; - Coûts de gestion des effets indésirables ; - Coûts de prise en charge des exacerbations et des crises ; - Coûts de transport ; - Coûts de fin de vie. <p>La mesure des coûts est similaire à celle de l'analyse d'efficience.</p> <p>Tous les coûts sont exprimés en euros 2023 et valorisés selon les tarifs de l'assurance maladie.</p>	<p>La source ayant permis l'identification et la mesure des ressources consommées relative à la prise en charge des exacerbations et des crises myasthéniques n'est présentée par l'industriel. Par ailleurs, la mesure des ressources consommées relative au suivi de la maladie n'a pu être retrouvée dans les sources mentionnées par l'industriel et semble reposer uniquement sur avis d'experts. Compte-tenu de ces éléments, l'identification et la mesure des ressources consommées relative au suivi de la maladie et à la prise en charge des crises et des exacerbations ne sont pas robustes.</p> <p>En l'absence de source pour valoriser les coûts de décès à domicile, ce poste de coûts n'est pas valorisé. Une hypothèse d'une valorisation par une consultation d'un médecin généraliste aurait pu être proposée a minima.</p>	<p>Mineure</p>

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
<i>Analyses de sensibilité : distribution du poids des patients dans l'étude ALXN1210-MG-306</i>		
Analyses de sensibilité		
<p>Analyses de sensibilité sur la variabilité des bornes des paramètres du modèle.</p> <ul style="list-style-type: none"> – Bornes des IC95% ou à défaut bornes arbitraires (+/- 20%) cf. Tableau 23. – Paramètres testés : parts de marché, taux annuel des événements cliniques (crises et exacerbations), poids, coûts (suivi de la maladie, prise en charge des événements cliniques et indésirables). <p>Analyses de sensibilité en scénario</p> <p>Population cible, parts de marché, absence de modélisation des EI, arrêt du ravulizumab (probabilités d'arrêt non constantes appliquées jusqu'à 5 ans), source d'estimation des événements cliniques (à partir des données à 26 semaines), variation du prix (cf. ci-dessus pour le détail).</p>	<p>Les analyses de sensibilité déterministes réalisées sont décrites.</p>	<p>Aucune</p>

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

Résultats de l'analyse d'impact budgétaire					Analyse de l'incertitude					
Population rejointe					Analyse de sensibilité déterministe					
Populations d'intérêt	Traitement	Année 1	Année 2	Année 3						
Population cible prévalente		225	225	225						
Scénario « sans ULTOMIRIS »										
Population rejointe	Traitements standards	■	■	■						
Scénario « avec ULTOMIRIS »										
Population rejointe	Traitements standards	■	■	■						
	ULTOMIRIS + Traitements standards	■	■	■						
Coûts par poste								Principales analyses de sensibilité en scénario		
Postes de coûts	Année 1	Année 2	Année 3	Cumul				Scénario	Impact budgétaire	Variation vs. AR
Scénario « sans ULTOMIRIS »								Analyse de référence		
Acquisition des traitements standards	■	■	■	■		■				
Suivi	70 397 €	70 397 €	70 397 €	211 191 €	Prix ULTOMIRIS	■	- 29,7%			
Prise en charge exacerbations et crises myasthéniques	234 229 €	233 170 €	232 030 €	699 429 €	Prix ULTOMIRIS	■	- 39,6%			
Soins de fin de vie	5 006 €	4 984 €	4 959 €	14 949 €	Population cible 109 patients	■	- 51,6%			
Evènements indésirables	14 012 €	0 €	0 €	14 012 €	Population cible 340 patients	■	+ 51,1%			
Total	■	■	■	■	Parts de marché moins importantes	■	- 50,0%			
Moyenne par patient	■	■	■	■	Parts de marché plus importantes	■	+ 50,0%			
Scénario « avec ULTOMIRIS »										

Acquisition ULTOMIRIS	████████	████████	████████	████████
Administration ULTOMIRIS	████████	████████	████████	████████
Acquisition des traitements standards	████████	████████	████████	████████
Suivi	70 397 €	70 397 €	70 397 €	211 191 €
Prise en charge exacerbations et crises myasthéniques	199 573 €	186 516 €	183 728 €	569 816 €
Soins de fin de vie	4 266 €	3 986 €	3 927 €	12 179 €
Evènements indésirables	24 715 €	8 154 €	4 077 €	36 946 €
Total	████████	████████	████████	████████

Impact budgétaire

	Année 1	Année 2	Année 3	Cumul
Acquisition ULTOMIRIS	████████	████████	████████	████████
Administration	████████	████████	████████	████████
Acquisition du SoC	0 €	0 €	0 €	0 €
Suivi	0 €	0 €	0 €	0 €
Exacerbations et crises myasthéniques	-34 656 €	-46 654 €	-48 302 €	-129 613 €
Soins de fin de vie	-741 €	-997 €	-1 032 €	-2 770 €
Evènements indésirables	10 703 €	8 154 €	4 077 €	22 934 €
Total	████████	████████	████████	████████

4. Complément C. de l'analyse de l'efficience

4.1. Choix structurants

Tableau 6 : Distribution des traitements standards (étude ALXN1210-MG-306)

Traitements standards, n (%)	Groupe placebo (n=85)	Groupe ravulizumab (n=86)	Total (n=175)
Corticoïdes	65 (73,0)	56 (65,1)	121 (69,1)
Azathioprine	22 (24,7)	18 (20,9)	40 (22,9)
Mycophénolate mofétil (MMF)	24 (27,0)	24 (27,9)	48 (27,4)
Cyclosporine	4 (4,5)	6 (7,0)	10 (5,7)
Tacrolimus	12 (13,5)	8 (9,3)	20 (11,4)
Méthotrexate	1 (1,1)	0	1 (0,6)

Source : rapport technique de l'industriel, avril 2023

Tableau 7 : Distribution des traitements standards dans les études de Neumann et al. 2020, ADELPHI (DSP) et ALXN1210-MG-306

Traitements standards (%)	Neumann et al. 2020 (n=250)	ADELPHI 2020 (n=117)	ALXN1210-MG-306 (n=175)
Pyridostigmine	N/A	81 %	66 %
Corticoïdes	67,7 % (prednisolone)	20 % (prednisone)	69 % (dont 45% de prednisone)
Azathioprine	35,7 %	18 %	22,9 %
Mycophénolate mofétil (MMF)	4,0 %	3 %	27,4 %
Cyclosporine	1,5 %	N/A	5,7 %
Tacrolimus	0 %	2 %	11,4 %
Méthotrexate	3,0 %	N/A	0,6 %
Rituximab	2,5 %	7 %	0 %

Source : rapport technique de l'industriel, avril 2023

4.2. Modélisation

4.2.1. Population simulée

Tableau 8 : Caractéristiques démographiques des patients à l'inclusion – Population FAS (étude ALXN1210-MG-306)

	Groupe placebo (n=85)	Groupe ravulizumab (n=86)	Total (n=175)
Sexe, n (%)			
Femmes	45 (50,6)	44 (51,2)	89 (50,9)
Origine ethnique, n (%)			
Caucasienne	61 (68,5)	67 (77,9)	128 (73,1)
Asiatique	16 (18,0)	15 (17,4)	31 (17,7)
Non rapportée	5 (5,6)	2 (2,3)	7 (4,0)
Africaine ou afro-américain	4 (4,5)	2 (2,3)	6 (3,4)
Indien d'Amérique ou d'Alaska	1 (1,1)	0	1 (0,6)
Autre	1 (1,1)	0	1 (0,6)
Inconnue	1 (1,1)	0	1 (0,6)
Age à la 1ère perfusion, n (%)			
Moyenne (SD)	53,3 (16,05)	58,0 (13,82)	55,6 (15,14)
Médiane	55,0	61,5	58,0
Min - Max	20 - 82	19 - 79	19 - 82
18 à 65 ans	65 (73,0)	56 (65,1)	121 (69,1)
> 65 ans	24 (27,0)	30 (34,9)	54 (30,9)
Age au diagnostic de la MA, n (%)			
Moyenne (SD)	43,7 (19,04)	48,6 (18,54)	46,1 (18,91)
Médiane	44,8	50,4	47,9
Min - Max	12 - 81	12 - 77	12 - 81
Première manifestation clinique de la MA, n (%)			
MA oculaire	29 (32,6)	21 (24,4)	50 (28,6)
MA généralisée	60 (67,4)	65 (75,6)	125 (71,4)
Délai entre MG oculaire et MAg, mois			

N	28	20	48
Moyenne (SD)	24,1 (54,01)	15,2 (31,20)	20,4 (45,71)
Médiane	6,0	3,0	4,0
Min - Max	1,0 - 288,0	1,0 - 120,0	1,0 - 288,0
Score MGFA maximum à l'inclusion, n (%)			
IIa	24 (27,0)	22 (25,6)	46 (26,3)
IIb	15 (16,9)	17 (19,8)	32 (18,3)
IIIa	34 (38,2)	22 (25,6)	56 (32,0)
IIIb	11 (12,4)	19 (22,1)	30 (17,1)
IVa	4 (4,5)	2 (2,3)	6 (3,4)
IVb	1 (1,1)	4 (4,7)	5 (2,9)
Score MG-ADL total à l'inclusion			
Moyenne (SD)	8,9 (2,30)	9,1 (2,62)	9,0 (2,46)
Médiane	9,0	9,0	9,0
Min - Max	6,0 - 15,0	6,0 - 24,0	6,0 - 24,0
Score QMG total à l'inclusion			
Moyenne (SD)	14,5 (5,26)	14,8 (5,21)	14,7 (5,22)
Médiane	14,0	15,0	15,0
Min - Max	2,0 - 27,0	6,0 - 39,0	2,0 - 39,0
Exacerbations de la MA, y compris les crises, avant la sélection, n (%)			
Oui	57 (64,0)	58 (67,4)	115 (65,7)
Non	32 (36,0)	28 (32,6)	60 (34,3)
Patients ayant eu des exacerbations de la MG avant la sélection, n (%)			
N	53 (59,6)	52 (60,5)	105 (60,0)

Source : rapport technique de l'industriel, avril 2023

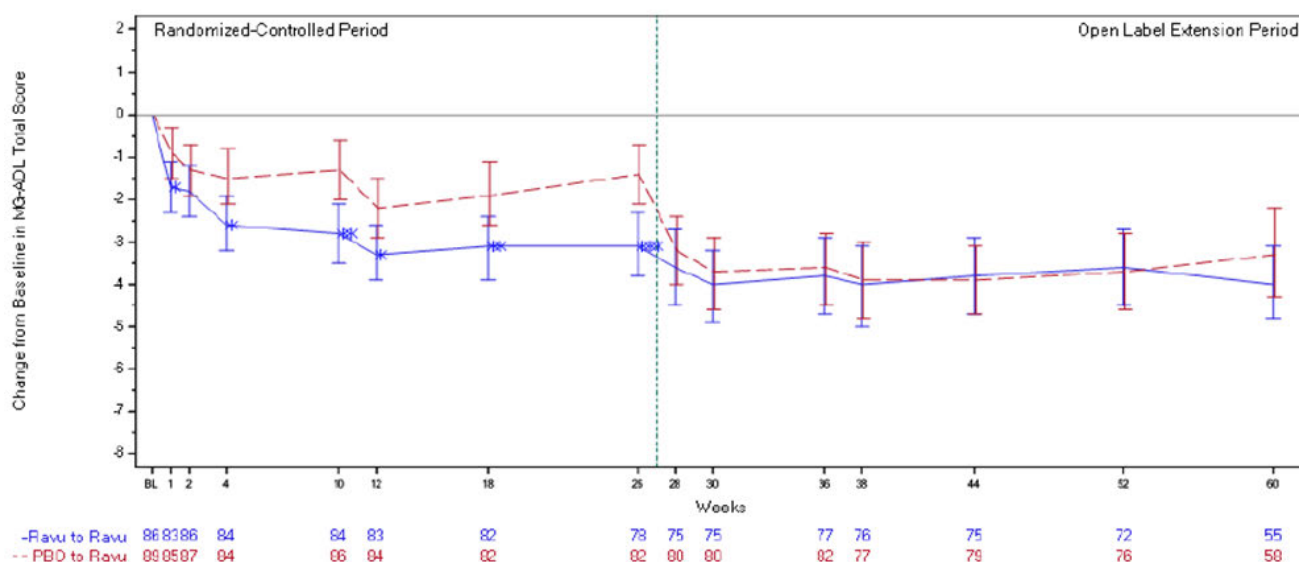
Tableau 9 : Distribution des patients selon leur poids (études ADELPHI et ALXN1210-MG-306)

Poids des patients (en kg)	Distribution	Distribution
	Etude DSP - ADELPHI	Etude ALXN1210-MG-306 *
≥ 40 à < 60	26,1%	10,3%
≥ 60 à < 100	73,9%	53,7%

4.2.3. Prise en compte de la dimension temporelle

Hypothèses d'extrapolation des données disponibles

Figure 2 : Variation du score MG-ADL total à la 60ème semaine – Population FAS (étude ALXN1210-MG-306)



Source : rapport technique de l'industriel, avril 2023

4.2.4. Estimation des probabilités de transitions

Tableau 11 : Distribution des patients du bras ULTOMIRIS + SoC et SoC selon le niveau d'amélioration du score MG-ADL (étude ALXN1210-MG-306 à 26 semaines)

Niveau d'amélioration du score MG-ADL	Bras ULTOMIRIS + SoC	Bras SoC
< 3	41,90 %	65,20 %
3 < 4	12,80 %	9,00 %
4 < 5	10,40 %	8,90 %
5 < 6	10,50 %	9,00 %
6 < 7	10,40 %	4,50 %
7 < 8	4,70 %	2,30 %
≥ 8	9,30 %	1,10 %

Source : rapport technique de l'industriel, avril 2023

Tableau 12 : Réduction du score MG-ADL selon les différents niveaux d'amélioration du score MG-ADL

Niveau d'amélioration du score MG-ADL	Bras ULTOMIRIS + SoC	Bras SoC
< 3	- 0,03	- 0,26
3 < 4	- 3,00	- 3,00
4 < 5	- 4,00	- 4,00
5 < 6	- 5,00	- 5,00
6 < 7	- 6,00	- 6,00

7 < 8	- 7,00	- 7,00
≥ 8	- 9,00	- 8,00
Moyenne (écart-type)	- 3,13 (0,34)	- 1,44 (0,33)

Source : rapport technique de l'industriel, avril 2023

4.2.5. Estimation d'occurrence des événements intercurrents

Événements cliniques

Tableau 13 : Résultats du modèle de régression linéaire basé sur une distribution de Poisson – Estimation des probabilités d'exacerbations et crises myasthéniques (résultats à 60 semaines de l'étude ALXN1210-MG-306)

Paramètre	Valeur	Ecart-type	p	Cholesky décomposition	
Intercept	- 0,642	0,1961	0,0011	0,196	0,000
Coefficient ULTOMIRIS (ravulizumab vs. placebo)	- 1,044	0,2801	0,0002	- 0,196	0,200
Nombre d'évènements	51				
Proportion d'exacerbations	92% (47/51)				
Proportion de crises myasthéniques	8% (4/51)				

Source : rapport technique de l'industriel, avril 2023

Événements indésirables

Tableau 14 : Taux de survenue des événements indésirables graves (EIG) de grade 3-4 dans l'étude ALXN1210-MG-306 – Population de tolérance

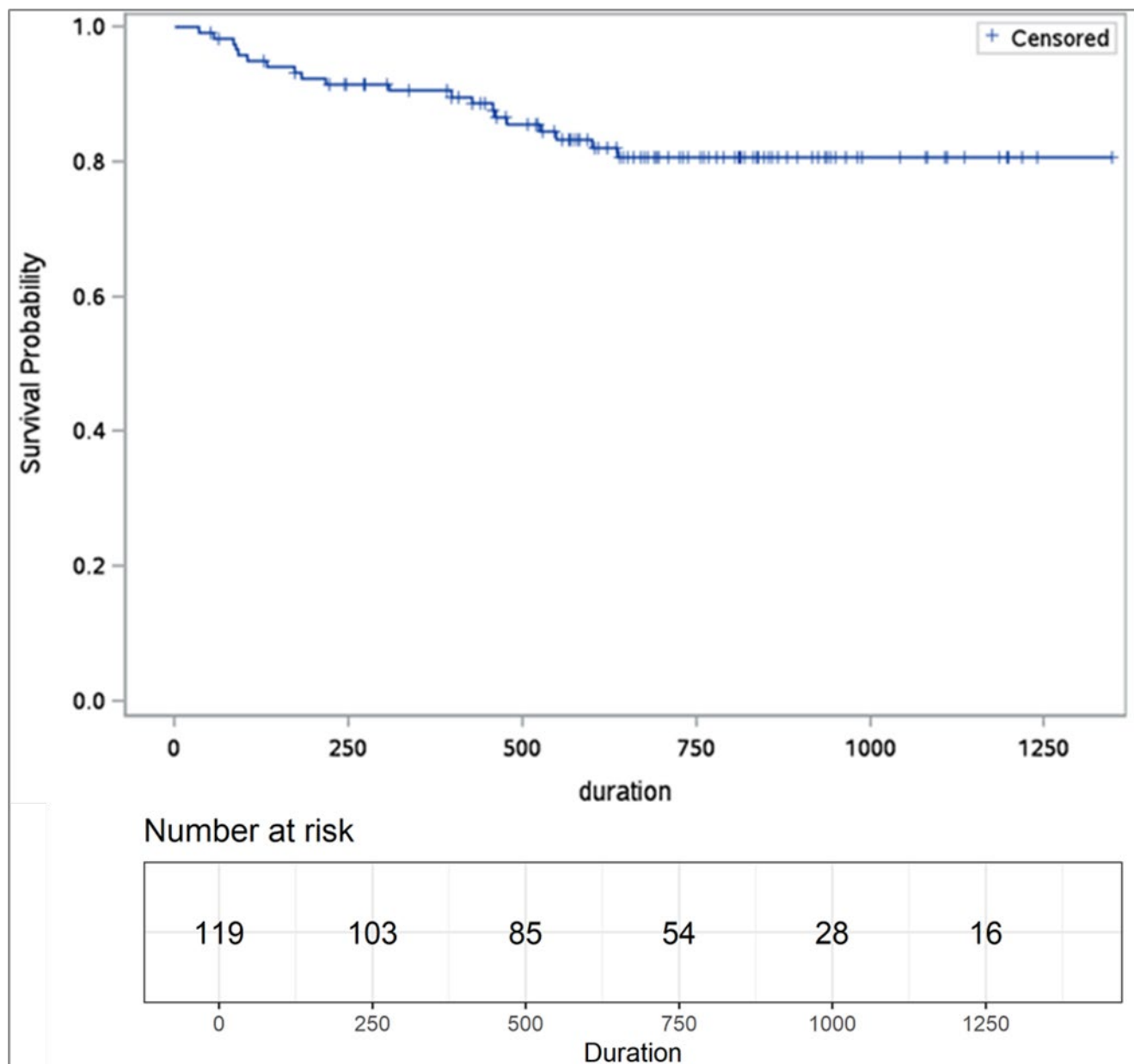
Évènement indésirable grave (EIG) de grade 3-4	Bras SoC (n=89) 43 Personne-Années	Bras ULTOMIRIS + SoC (n=86) 42,3 Personne-Années
Cardiomyopathie	0,000%	0,246%
Déficit visuel	0,000%	0,246%
Dysphagie	0,000%	0,246%
Entérite	0,242%	0,000%
Nausées	0,000%	0,246%
Asthénie	0,000%	0,246%
Détérioration générale de l'état de santé	0,000%	0,246%
Douleur thoracique	0,000%	0,246%
Arthrite bactérienne	0,000%	0,246%
Cellulite	0,000%	0,246%
Diverticulite	0,000%	0,246%
Gangrène	0,000%	0,246%
Gastro-entérite virale	0,000%	0,246%
Herpès	0,242%	0,246%
Ulcère de la peau	0,000%	0,246%

Pneumonie respiratoire syncytiale virale	0,000%	0,246%
Sepsis à staphylocoque	0,000%	0,246%
Réaction liée à la perfusion	0,242%	0,000%
Multiple fractures	0,000%	0,246%
Diabète stéroïdien	0,242%	0,000%
Acidocétose diabétique	0,000%	0,246%
Protrusion de disque intervertébral	0,000%	0,246%
Arthrose nodale	0,000%	0,246%
Sténose rachidienne	0,242%	0,000%
Tendinite	0,000%	0,246%
Carcinome épidermoïde de la peau	0,000%	0,246%
Néoplasme urétéral	0,000%	0,246%
Hémorragie cérébrale	0,000%	0,246%
Paralysie faciale	0,242%	0,000%
Syncope	0,000%	0,246%
Accident ischémique transitoire	0,000%	0,492%
Névralgie du trijumeau	0,242%	0,000%
Syndrome néphrotique	0,242%	0,000%
Insuffisance rénale	0,242%	0,000%
Dyspnée	0,000%	0,492%
Infiltration pulmonaire	0,000%	0,246%
Granulome cutané	0,242%	0,000%

Source : rapport technique de l'industriel, avril 2023

Arrêts de traitement

Figure 3 : Temps avant arrêt du traitement par eculizumab dans la MAG réfractaire (KM – ELEVATE)



Source : rapport technique de l'industriel, avril 2023

4.3. Mesure et valorisation des états de santé en utilité

Tableau 15 : Résultats d'ajustement et valeur prédictive des modèles de régression à effets mixtes pour mesures répétées de la variation de l'utilité par rapport à l'inclusion dans l'étude ALXN1210-MG-306

Covariable / Modèle	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
Intercept	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Score MG-ADL	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓								
Score MG-ADL à l'inclusion	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Durée de la maladie depuis le diagnostic (variable continue)	✓	✓	✓	✓					✓	✓	✓	✓				
Durée de la maladie depuis le diagnostic (variable catégorielle)					✓	✓	✓	✓					✓	✓	✓	✓
Exacerbation dans les 2 semaines précédant la mesure	✓	✓			✓	✓			✓	✓			✓	✓		
Crise dans les 2 semaines précédant la mesure	✓	✓			✓	✓			✓	✓			✓	✓		
Âge à l'inclusion	✓		✓		✓		✓		✓		✓		✓		✓	
Sexe : Homme	✓		✓		✓		✓		✓		✓		✓		✓	
Ravulizumab vs. Placebo									✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
AIC	- 1086,6	- 1088,6	- 1088,1	- 1090,3	- 1086,7	- 1088,6	- 1088,3	- 1090,4	- 1040,9	- 1043,1	- 394,62	- 381,26	- 1041,3	- 1043,3	- 381,11	- 373,63
R ²	0,0742	0,0711	0,0761	0,073	0,07	0,069	0,0718	0,0709	0,0119	0,0057	0,0482	0,0257	0,0048	0,0018	0,0284	0,0143

Source : rapport technique de l'industriel, avril 2023

Tableau 16 : Valeur des paramètres du modèle n°7 de régression de l'utilité (analyse de référence)

Paramètre	Valeur	Ecart-type	p
Intercept	- 0,0010	0,0717	0,9884
Score MG-ADL au cycle donné	- 0,0171	0,0024	0,0000
Score MG-ADL à l'inclusion	0,0221	0,0053	0,0000
Durée de la maladie à l'inclusion (variable catégorielle)	0,0156	0,0298	0,6016
Âge à l'inclusion	- 0,0013	0,0008	0,1080
Sexe : homme	0,0050	0,0247	0,8397

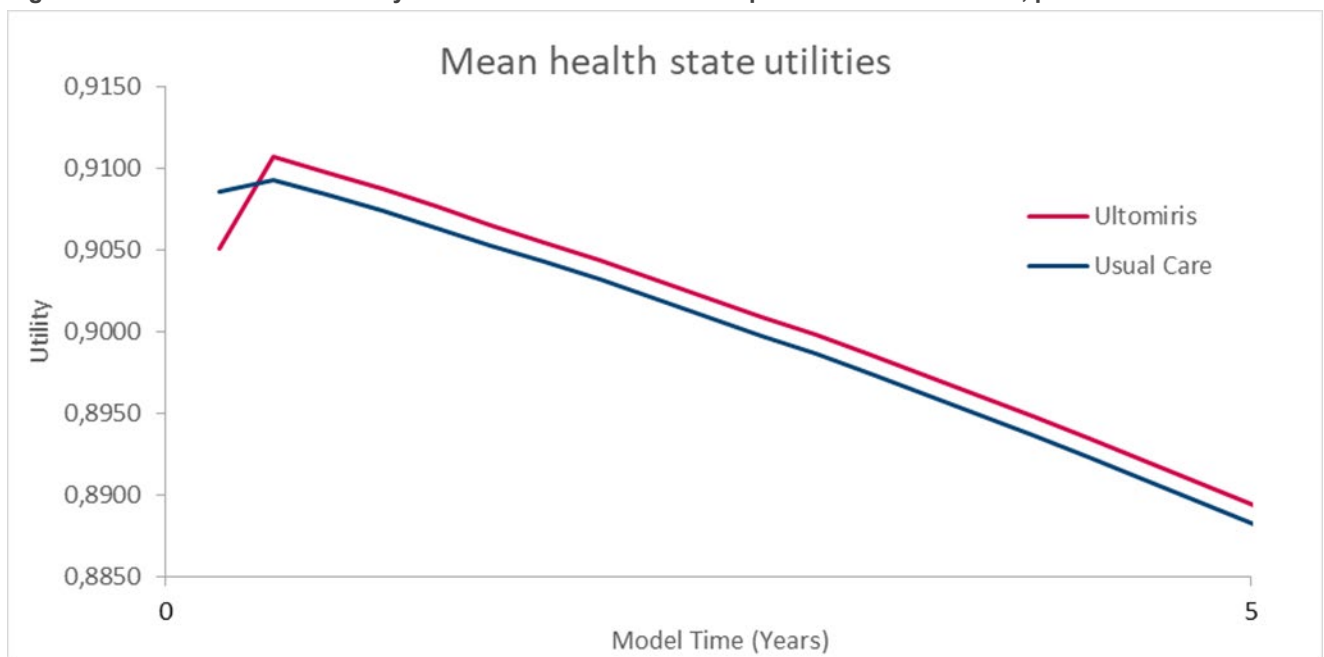
Tableau 17 : Désutilités et durées appliquées aux évènements indésirables modélisés

EI	Désutilité	Durée (jours)	Références
Cardiomyopathie	0,10	7,11	Sullivan (2011)
Déficit visuel	0,20	91,30	Hypothèse
Dysphagie	0,00	0,00	Hypothèse
Entérite	0,12	91,30	TA 504 NICE
Nausées	0,15	10,50	Nafees (2008), Swinburn (2010)
Asthénie	0,13	91,30	Nafees (2008), Swinburn (2010)
Détérioration générale de l'état de santé	0,13	91,30	Egal à asthénie
Douleur thoracique	0,07	91,30	Doyle (2008)
Arthrite bactérienne	0,13	30,00	Nafees (2008)
Cellulite	0,00	0,00	Hypothèse
Diverticulite	0,12	91,30	TA 504 NICE
Gangrène	0,20	91,30	Hypothèse
Gastro-entérite virale	0,12	91,30	TA 504 NICE
Herpès	0,03	30,00	Nafees (2008)
Ulcère de la peau	0,03	30,00	Nafees (2008)
Pneumonie respiratoire syncytiale virale	0,20	10,74	Beusterien (2010)
Sepsis à staphylocoque	0,20	91,30	Tolley (2013)
Réaction liée à la perfusion	0,00	0,00	Hypothèse
Multiple fractures	0,07	91,30	Doyle (2008)
Diabète stéroïdien	0,00	0,00	Hypothèse
Acidocétose diabétique	0,05	30,00	Nafees (2008)
Protrusion de disque intervertébral	0,20	91,30	Hypothèse
Arthrose nodale	0,20	91,30	Hypothèse
Sténose rachidienne	0,20	91,30	Hypothèse

EI	Désutilité	Durée (jours)	Références
Tendinite	0,20	91,30	Hypothèse
Carcinome épidermoïde de la peau	0,20	91,30	Hypothèse
Néoplasme urétéral	0,11	10,50	Armstrong 2009
Hémorragie cérébrale	0,20	91,30	Hypothèse
Paralysie faciale	0,08	24,00	Hagiwara (2017)
Syncope	0,50	1,00	NICE NG115: economic report
Accident ischémique transitoire	0,15	10,50	Swinburn (2010)
Névralgie du trijumeau	0,08	24,00	Hagiwara et al (2017)
Syndrome néphrotique	0,20	91,30	Hypothèse
Insuffisance rénale	0,20	91,30	Hypothèse
Dyspnée	0,05	10,50	Doyle (2008)
Infiltration pulmonaire	0,20	60,00	Beusterien (2010)
Granulome cutané	0,00	0,00	Hypothèse

Source : rapport technique de l'industriel, avril 2023

Figure 4 : Evolution de l'utilité moyenne associée à la survie des patients dans le modèle, par bras



Source : rapport technique de l'industriel, avril 2023

4.4. Mesure et valorisation des coûts

Tableau 18 : Distribution des patients selon leur poids (études ADELPHI et ALXN1210-MG-306)

Poids des patients (en kg)	Distribution	Distribution
	Etude DSP - ADELPHI	Etude ALXN1210-MG-306 *
≥ 40 à < 60	26,1%	10,3%
≥ 60 à < 100	73,9%	53,7%
≥ 100	0,0%	36,0%

Source : rapport technique de l'industriel, avril 2023

Tableau 19 : Résumé des ressources consommées et coûts unitaires ou par cycle en analyse de référence

Ressource	Volume / Fréquence	Coût unitaire ou par cycle (€2023)
Coûts d'acquisition		
ULTOMIRIS	1 dose de charge suivi de doses d'entretiens à J15 puis toutes les 8 semaines	██████ € au 1er cycle ██████ € aux cycles suivants
SoC	Ajustée aux différents traitements de fond	██████ € par cycle
Coûts d'administration (+ 1 transport sanitaire aller-retour)		
ULTOMIRIS	1 dose de charge suivi de doses d'entretiens à J15 puis toutes les 8 semaines	██████████ par administration
Coûts de la vaccination méningococcique		
MENVEO / NIMENRIX	1 administration pour les patients traités par ULTOMIRIS	152 € au premier cycle
BEXSERO		
Consultation médecin généraliste		
Coûts de suivi		
Consultation neurologue	2 fois / an (100% des patients)	147,30 € par cycle
Consultation psychologue	6 fois / an (20% des patients)	
Scanner thoracique	1 fois / an (100% des patients)	
Examens biologiques	Selon les traitements de fond reçus	
Coûts de prise en charge des exacerbations		
EP	1 séjour hospitalier (50% des patients)	1 540 € par événement
IgIV	1 séjour hospitalier (50% des patients)	
Consultation neurologue	1 consultation de suivi	
Transport sanitaire	1 aller-retour	
Coûts de prise en charge des crises myasthéniques		
Hospitalisation	1 séjour hospitalier (50% des patients)	3 940 € par événement
Consultation neurologue	1 consultation de suivi	

Transport sanitaire	1 aller-retour	
Coûts de prise en charge des EI		
ULTOMIRIS + SoC	Selon l'occurrence des EI dans chaque bras	Voir Erreur ! Source du renvoi introuvable.
SoC		
Coûts de transport sanitaire		
Transport sanitaire	1 aller-retour	116 € par trajet aller-retour
Coûts de fin de vie		
Coûts de fin de vie	Prise en charge hospitalière + transport aller simple	5 090 €

Source : rapport technique de l'industriel, avril 2023

4.5. Validation

Validation interne

Tableau 20 : Comparaison du score MG-ADL entre le modèle et les résultats moyens de l'étude ALXN1210-MG-306

	Bras ULTOMIRIS + SoC	Bras SoC
Baseline		
Score MG-ADL de départ	9,07	9,07
2nd cycle		
Score MG-ADL au 2nd cycle (26 semaines ; modèle)	5,94	7,30
Score MG-ADL à 26 semaines (étude ALXN1210-MG-306)	5,94	7,63
Au-delà du 2nd cycle		
Score MG-ADL au 4ème cycle (52 semaines ; modèle)	5,97	N/A
Score MG-ADL au 5ème cycle (65 semaines ; modèle)	5,98	N/A
Score MG-ADL à 60 semaines (étude ALXN1210-MG-306)	5,07	N/A

Source : rapport technique de l'industriel, avril 2023

4.6. Analyse de l'incertitude

Tableau 21 : Variations et distributions associées aux paramètres dans les analyses de sensibilité (analyse de référence)

Paramètre	Valeur de référence	Valeur basse (ASD)	Valeur haute (ASD)	Distribution (ASD)	Distribution ASP
Âge moyen (années)	55,5	53,2	57,7	IC95%	Normale
% Femmes	51	46	56	IC95%	Beta
Durée de la maladie (années)	9,96	8,59	11,33	IC95%	Normale
% de patients de 40-60kg	26	23	29	IC95%	Beta
% de patients de 60-100kg	74	77	71	IC95%	Beta
Utilité de base	0,78	0,73	0,83	IC95%	Beta

Paramètre	Valeur de référence	Valeur basse (ASD)	Valeur haute (ASD)	Distribution (ASD)	Distribution ASP
Distribution des patients dans sous-états score MG-ADL – Bras ULTOMIRIS	-	N/A	N/A	N/A	Dirichlet
Distribution des patients dans sous-états score MG-ADL – Bras SoC	-	N/A	N/A	N/A	Dirichlet
Réduction du score MG-ADL sous-état <3 – Bras ULTOMIRIS	-0,03	0,00	-0,70	IC95% avec fixation de la borne inférieure en cohérence avec le sous-niveau d'amélioration du score MG-ADL considéré	Normale
Réduction du score MG-ADL sous-état ≥3 – Bras ULTOMIRIS	-3,00	-3,00	-3,68		Normale
Réduction du score MG-ADL sous-état ≥4 – Bras ULTOMIRIS	-4,00	-4,00	-4,68		Normale
Réduction du score MG-ADL sous-état ≥5 – Bras ULTOMIRIS	-5,00	-5,00	-5,68		Normale
Réduction du score MG-ADL sous-état ≥6 – Bras ULTOMIRIS	-6,00	-6,00	-6,68		Normale
Réduction du score MG-ADL sous-état ≥7 – Bras ULTOMIRIS	-7,00	-7,00	-7,68		Normale
Réduction du score MG-ADL sous-état ≥8 – Bras ULTOMIRIS	-9,00	-9,00	-9,68		Normale
Réduction du score MG-ADL moyen – Bras ULTOMIRIS	-3,13	-2,45	-3,80		IC95%
Réduction du score MG-ADL sous-état <3 – Bras SoC	-0,26	0,00	-0,90	IC95% avec fixation de la borne inférieure en cohérence avec le sous-niveau d'amélioration du score MG-ADL considéré	Normale
Réduction du score MG-ADL sous-état ≥3 – Bras SoC	-3,00	-3,00	-3,64		Normale
Réduction du score MG-ADL sous-état ≥4 – Bras SoC	-4,00	-4,00	-4,64		Normale
Réduction du score MG-ADL sous-état ≥5 – Bras SoC	-5,00	-5,00	-5,64		Normale
Réduction du score MG-ADL sous-état ≥6 – Bras SoC	-6,00	-6,00	-6,64		Normale
Réduction du score MG-ADL sous-état ≥7 – Bras SoC	-7,00	-7,00	-7,64		Normale
Réduction du score MG-ADL sous-état ≥8 – Bras SoC	-8,00	-8,00	-8,64		Normale
Réduction du score MG-ADL moyen – Bras SoC	-1,44	-0,80	-2,08		IC95%
Probabilité d'évènement clinique – Intercept	-0,64	N/A	N/A	N/A	Cholesky
Probabilité d'évènement clinique – Effet traitement	-1,04	N/A	N/A	N/A	Cholesky
Taux d'arrêt de traitement par an (%)	8,8	8,4	9,1	IC95%	Beta

Paramètre	Valeur de référence	Valeur basse (ASD)	Valeur haute (ASD)	Distribution (ASD)	Distribution ASP
% d'exacerbations parmi les événements cliniques	92	74	100	±20%	Beta
Taux de mortalité des crises myasthéniques (%)	12	10,4	13,7	IC95%	Beta
Taux de recours à l'azathioprine (%)	23	20	26	IC95%	Beta
Taux de recours au mycophénolate mofétil (%)	27	24	31	IC95%	Beta
Taux de recours à la cyclosporine (%)	6	5	7	IC95%	Beta
Taux de recours au tacrolimus (%)	11	10	13	IC95%	Beta
Taux de recours au méthotrexate (%)	1	0	1	IC95%	Beta
Taux de recours à la prednisone (%)	35	30	39	IC95%	Beta
Taux de recours à la prednisolone (%)	35	30	39	IC95%	Beta
Coût de traitement mensuel par azathioprine (€)	17,70	14,16	21,24	±20%	Gamma
Coût de traitement mensuel par mycophénolate mofétil (€)	115,40	92,32	138,49	±20%	Gamma
Coût de traitement mensuel par cyclosporine (€)	253,71	202,97	304,45	±20%	Gamma
Coût de traitement mensuel par tacrolimus (€)	353,52	282,81	424,22	±20%	Gamma
Coût de traitement mensuel par méthotrexate (€)	6,73	5,38	8,07	±20%	Gamma
Coût de traitement mensuel par prednisone (€)	23,02	18,41	27,62	±20%	Gamma
Coût de traitement mensuel par prednisolone (€)	18,87	15,10	22,65	±20%	Gamma
Suivi - Taux de recours à la consultation neurologue (%)	100	80	100	±20%	Beta
Suivi - Taux de recours à la consultation psychologue (%)	20	16	24	±20%	Beta
Suivi - Taux de recours au scanner (%)	100	80	100	±20%	Beta
Suivi - Taux de recours au NFS (%)	100	80	100	±20%	Beta
Suivi - Taux de recours à l'ionogramme (%)	69	55	83	±20%	Beta
Suivi - Taux de recours à la glycémie (%)	69	55	83	±20%	Beta
Suivi - Taux de recours au bilan hépatique (%)	23	18	27	±20%	Beta
Suivi - Fréquence annuelle de consultation neurologue	2	1,22	2,78	±20%	Normale
Suivi - Fréquence annuelle de consultation psychologue	6	3,65	8,35	±20%	Normale
Suivi - Fréquence annuelle de scanner	1	0,61	1,39	±20%	Normale
Suivi - Fréquence annuelle de NFS	12	7,30	16,70	±20%	Normale
Suivi - Fréquence annuelle de l'ionogramme	12	7,30	16,70	±20%	Normale

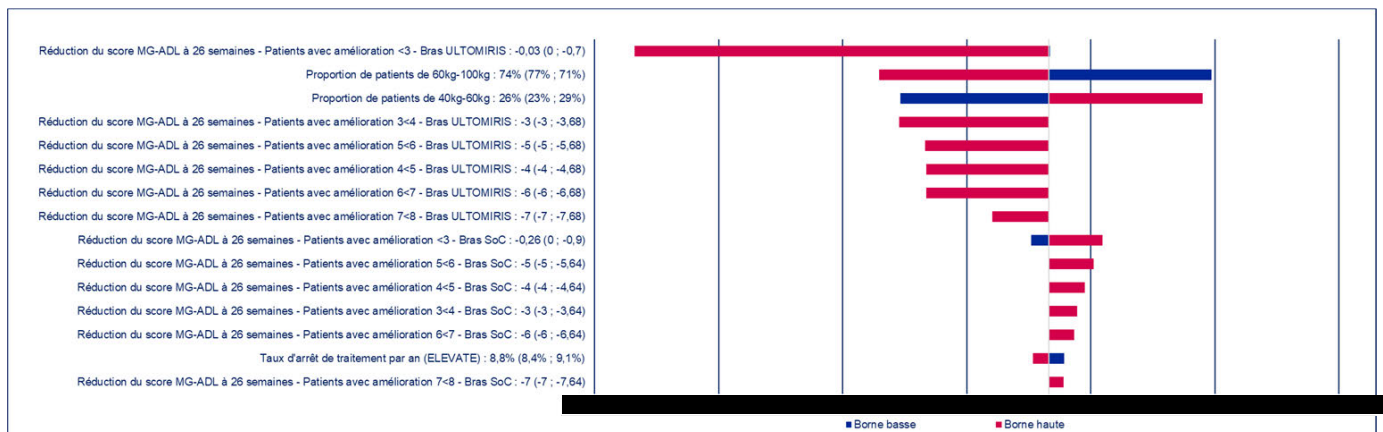
Paramètre	Valeur de référence	Valeur basse (ASD)	Valeur haute (ASD)	Distribution (ASD)	Distribution ASP
Suivi - Fréquence annuelle de la glycémie	12	7,30	16,70	±20%	Normale
Suivi - Fréquence annuelle du bilan hépatique	4	2,43	5,57	±20%	Normale
Coût de consultation neurologue (€)	54,20	43,36	65,04	±20%	Gamma
Coût de consultation psychologue (€)	60,00	48,00	72,00	±20%	Gamma
Coût de scanner (€)	147,58	118,06	177,09	±20%	Gamma
Coût de NFS (€)	5,94	4,75	7,13	±20%	Gamma
Coût de l'ionogramme (€)	5,40	4,32	6,48	±20%	Gamma
Coût de la glycémie (€)	1,35	1,08	1,62	±20%	Gamma
Coût du bilan hépatique (€)	18,90	15,12	22,68	±20%	Gamma
Coût du bilan hépatique (€)	18,90	15,12	22,68	±20%	Gamma
Coût des soins de fin de vie (€)	5 089,80	4 071,84	6 107,77	±20%	Gamma
Exacerbation – Taux de recours à EP (%)	50	36	64	±20%	Beta
Exacerbation – Taux de recours à IgIV (%)	50	64	36	±20%	Beta
Exacerbation – Taux de recours au transport sanitaire (%)	100	80	100	±20%	Beta
Exacerbation – Taux de recours à la consultation neurologue (%)	100	80	100	±20%	Beta
Exacerbation – Coût EP (€)	1 292,65	1 034,12	1 551,17	±20%	Gamma
Exacerbation – Coût IgIV (€)	1 447,11	1 157,69	1 736,53	±20%	Gamma
Exacerbation – Coût transport sanitaire (€)	116,32	93,05	139,58	±20%	Gamma
Exacerbation – Coût consultation neurologue (€)	54,20	43,36	65,04	±20%	Gamma
Crise myasthénique – Taux de recours au transport sanitaire (%)	100	80	100	±20%	Beta
Crise myasthénique – Taux de recours à la consultation neurologue (%)	100	80	100	±20%	Beta
Crise myasthénique – Coût prise en charge hospitalière (€)	3 769,71	3 015,77	4 523,65	±20%	Gamma
Crise myasthénique – Coût transport sanitaire (€)	116,32	93,05	139,58	±20%	Gamma
Crise myasthénique – Coût consultation neurologue (€)	54,20	43,36	65,04	±20%	Gamma
Fréquence des EI – Bras ULTOMIRIS	-			±20%	Beta
Fréquence des EI – Bras SoC	-			±20%	Beta
Coût des EI – Bras ULTOMIRIS	-			±20%	Gamma
Coût des EI – Bras SoC	-			±20%	Gamma

Paramètre	Valeur de référence	Valeur basse (ASD)	Valeur haute (ASD)	Distribution (ASD)	Distribution ASP
Désutilité des EI – Bras ULTOMIRIS	-			±20%	Beta
Désutilité des EI – Bras SoC	-			±20%	Beta
Durée des EI – Bras ULTOMIRIS	-			±20%	Normale
Durée des EI – Bras SoC	-			±20%	Normale
Utilités – Modèle	-	N/A	N/A	N/A	Cholesky
Exacerbation – Désutilité	-0,14	-0,17	-0,11	IC95%	Beta
Exacerbation – Durée (jours)	2,91	2,34	3,48	±20%	Normale
Crise myasthénique – Désutilité	-0,77	-0,92	-0,61	IC95%	Beta
Crise myasthénique – Durée (jours)	9,62	7,73	11,5	±20%	Normale

Source : rapport technique de l'industriel, avril 2023

4.7. Présentation des résultats et exploration de l'incertitude

Figure 5 : Diagramme en tornade pour l'ASD pour les 15 paramètres ayant le plus d'impact sur les résultats (analyse de référence)



Source : rapport technique de l'industriel, avril 2023

5. Complément D. de l'analyse d'impact budgétaire

5.1. Données cliniques mobilisées

Tableau 22 : Récapitulatif des données intégrées dans le modèle

Année	ULTOMIRIS + SoC				SoC			
	Taux d'exacerbations	Taux de crises	Taux de patients toujours traités	Mortalité spécifique des crises	Taux d'exacerbations	Taux de crises	Taux de patients toujours traités	Mortalité spécifique des crises
1	30,5%	2,6%	100,0%	12%	48,4%	4,1%	100,0%	12%
2	31,8%	2,7%	93,3%	12%	48,2%	4,1%	93,3%	12%
3	32,6%	2,8%	85,1%	12%	47,9%	4,1%	85,1%	12%

Source : document de réponse à l'échange technique de l'industriel, avril 2023

5.2. Analyses de sensibilité

Tableau 23 : Paramètres de l'AIB pris en compte dans l'ASD

Paramètre de l'AIB	Valeur de référence	Valeur borne basse	Valeur borne haute
Part de marché ULTOMIRIS – Année 1	████	████	████
Part de marché ULTOMIRIS – Année 2	████	████	████
Part de marché ULTOMIRIS – Année 3	████	████	████
Part des patients traités par ULTOMIRIS – Année 1	████	████	████
Part des patients traités par ULTOMIRIS – Année 2	████	████	████
Part des patients traités par ULTOMIRIS – Année 3	████	████	████
Taux annuel d'exacerbations – ULTOMIRIS + SoC – Année 1	30,5%	27,4%	33,5%
Taux annuel d'exacerbations – ULTOMIRIS + SoC – Année 2	31,8%	28,7%	35,0%
Taux annuel d'exacerbations – ULTOMIRIS + SoC – Année 3	32,6%	29,3%	35,9%
Taux annuel de crises – ULTOMIRIS + SoC – Année 1	2,6%	2,3%	2,9%
Taux annuel de crises – ULTOMIRIS + SoC – Année 2	2,7%	2,4%	3,0%
Taux annuel de crises – ULTOMIRIS + SoC – Année 3	2,8%	2,5%	3,1%
Taux annuel d'exacerbations – SoC seul – Année 1	48,4%	43,6%	53,3%
Taux annuel d'exacerbations – SoC seul – Année 2	48,2%	43,4%	53,0%
Taux annuel d'exacerbations – SoC seul – Année 3	47,9%	43,2%	52,7%
Taux annuel de crises – SoC seul – Année 1	4,1%	3,7%	4,5%
Taux annuel de crises – SoC seul – Année 2	4,1%	3,7%	4,5%
Taux annuel de crises – SoC seul – Année 3	4,1%	3,7%	4,5%

Paramètre de l'AIB	Valeur de référence	Valeur borne basse	Valeur borne haute
Coût de prise en charge des exacerbations	1 524 €	1 371 €	1 676 €
Coût de prise en charge des crises myasthéniques	7 367 €	6 631 €	8 104 €
Coût des EI – ULTOMIRIS + SoC	181 €	163 €	199 €
Coût des EI – SoC seul	62 €	56 €	69 €
Coût d'administration de ULTOMIRIS	458 €	413 €	504 €
Coût de la vaccination anti-méningococcique	152 €	137 €	167 €
Coût du SoC	1 374 €	1 237 €	1 512 €
Coût de suivi	413 €	372 €	454 €
Part des patients <60 kg	26,1%	23,5%	28,7%

Source : rapport technique de l'industriel, avril 2023

5.3. Exploration de l'incertitude

Tableau 24 : Résultats associés à la variabilité des 10 paramètres ayant le plus d'impact sur l'impact budgétaire de ULTOMIRIS + SoC vs. SoC seul dans l'ASD (analyse de référence)

Paramètres	Impact budgétaire associé à la borne basse (variation vs. analyse de référence)	Impact budgétaire associé à la borne haute (variation vs. analyse de référence)
Part de marché ULTOMIRIS – Année 1	██████████	██████████
Part des patients traités par ULTOMIRIS – Année 2	██████████	██████████
Part de marché ULTOMIRIS – Année 2	██████████	██████████
Part des patients <60kg	██████████	██████████
Part des patients traités par ULTOMIRIS – Année 3	██████████	██████████
Part de marché ULTOMIRIS – Année 3	██████████	██████████
Coût d'administration de ULTOMIRIS	██████████	██████████
Taux annuel d'exacerbations – SoC seul – Année 3	██████████ € (0%)	██████████ € (0%)
Taux annuel d'exacerbations – SoC seul – Année 2	██████████ € (0%)	██████████ € (0%)
Coût de prise en charge des exacerbations	██████████ € (0%)	██████████ € (0%)

Source : rapport technique de l'industriel, avril 2023

Tableau 25 : Résultats de l'impact budgétaire (analyse en scénario)

Scénario	Impact budgétaire	Variation vs. analyse de référence
Analyse de référence	██████████	N/A
Scénario 1.A : Prix ULTOMIRIS ██████ %	██████████	- 29,7%
Scénario 1.B : Prix ULTOMIRIS ██████	██████████	- 39,6%
Scénario 2.A : Population cible de 109 patients	██████████	- 51,6%
Scénario 2.B : Population cible de 340 patients	██████████	+ 51,1%
Scénario 3.A : Parts de marché moins importantes	██████████	- 50,0%

Scénario	Impact budgétaire	Variation vs. analyse de référence
Scénario 3.B : Parts de marché plus importantes	██████████	+ 50,0%
Scénario 4 : Arrêt de traitement	██████████	- 1,1%
Scénario 5 : Résultats à 60 semaines de l'étude ALXN1210-MG-306	██████████ €	0,0%
Scénario 6 : Probabilités d'évènements cliniques	██████████ €	0,0%
Scénario 7 : Non prise en compte des EI	██████████ €	0,0%

Source : rapport technique de l'industriel, avril 2023

Table des annexes

Annexe 1.	Documents supports	56
Annexe 2.	Échange technique avec l'industriel	57

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 (version du 20 octobre 2022 et version actualisée du 3 avril 2023 suite à l'échange technique) ;
- Rapports technique (version du 20 octobre 2022 et version actualisée du 3 avril 2023 suite à l'échange technique) ;
- Version électronique des modèles (efficience et impact budgétaire) au format Excel (version du 20 octobre 2022 et version actualisée du 3 avril 2023 suite à l'échange technique) ;
- Réponses aux questions techniques.

Annexe 2. Échange technique avec l'industriel

La liste de questions techniques ci-dessous a été adressée à l'industriel le 17/03/2023. L'industriel a adressé des réponses écrites à la HAS le 3/04/2023.

Analyse d'efficience

DONNES CLINIQUES

1. Disposez-vous des données de l'accès précoce d'ULTOMIRIS dans la Myasthénie Acquise généralisée (MAG) colligées via le PUT-RD ?

CHOIX STRUCTURANTS DE L'EVALUATION

Comparateurs

2. Pouvez-vous présenter un tableau récapitulant les comparateurs retenus et non-retenus et une synthèse de la justification sur laquelle repose ce choix, au regard notamment de leur utilisation en pratique courante, des données cliniques disponibles. Pouvez-vous discuter de l'impact de la sélection des comparateurs sur la portée des résultats de l'analyse ?
3. Concernant les traitements concomitants de l'essai pivot :
 - Pouvez-vous discuter de leur transposabilité à la pratique courante française en vous appuyant notamment sur les données disponibles dans l'étude Disease Specific Program (DSP) ADELPHI ?

Par ailleurs, il est attendu que les résultats de l'étude Disease Specific Program (DSP) ADELPHI, mentionnés dans le rapport technique, soient joints à la bibliographie.

- Pouvez-vous comparer et expliquer les différences observées entre les données du tableau 13 du rapport technique et celles mentionnées à la page 26 de l'avis de la Commission de Transparence relatif à ULTOMIRIS dans l'indication visée, en particulier s'agissant des anti-cholinestérasiques ?

CHOIX DE MODELISATION

Population simulée

4. Afin de documenter la transposabilité de la population simulée à la population française, pouvez-vous :
 - présenter les caractéristiques des patients dans un tableau comparatif incluant les caractéristiques des patients de l'étude Disease Specific Program (DSP) ADELPHI ?
 - présenter davantage de caractéristiques des patients français de l'indication, (par exemple : la sévérité de maladie MGFA/MG-ADL, les traitements concomitants ou antérieurs, etc.) au regard des données disponibles (notamment étude Disease Specific Program (DSP) ADELPHI et accès précoce) ? Et davantage discuter les différences observées (en particulier le sexe) ?
5. Pouvez-vous discuter la différence d'âge moyen à l'inclusion observée entre les deux bras de l'essai CHAMPION-MG ?

Choix et structure du modèle

Choix et structure du modèle

D'une manière générale il est attendu la présentation dans le rapport technique des différents événements intercurrents pouvant survenir au cours de la modélisation, la formulation explicite et la justification des choix et hypothèses associés, et la conduite d'analyses de sensibilité permettant d'explorer l'incertitude générée.

6. Compte-tenu de l'absence de démonstration d'un effet du ravulizumab sur la survenue des crises et exacerbations, et d'une absence de significativité statistique du coefficient associé au traitement reçu « ULTOMRIS (ravulizumab vs. placebo) » dans la régression présentée, pouvez-vous en analyse de référence adopter une approche alternative de modélisation des crises et exacerbations ?
7. Pouvez-vous présenter, par bras, les événements indésirables selon leur niveau de sévérité, leur lien au traitement et leur fréquence de survenue ? Pouvez-vous privilégier la modélisation des événements indésirables selon leur niveau de sévérité, communément retenus ? Le cas échéant, la modélisation des événements indésirables graves (EIG) pourra être proposée en analyse de sensibilité en scénario.

Gestion de la dimension temporelle

8. Pouvez-vous justifier la durée des cycles retenue, d'un trimestre, au regard du critère de jugement principal de l'essai CHAMPION-MG ?
9. Concernant l'hypothèse d'un maintien de l'effet traitement relatif du ravulizumab dans le temps :
 - pouvez-vous davantage justifier et discuter cette hypothèse, notamment au regard des données cliniques disponibles et de l'horizon temporel retenu, en la distinguant de l'hypothèse de stabilisation du score MG-ADL des patients traités uniquement par le SoC (patients du bras SoC ou patients du bras ravulizumab + SoC ayant arrêté le traitement) ?
 - pouvez-vous conduire des analyses de sensibilité en scénario supplémentaires testant cette hypothèse indépendamment de la stabilisation des scores MG-ADL des patients traités uniquement par le SoC, et en introduisant une perte d'efficacité à des points temporels plus précoces en vous référant notamment aux recommandations du guide méthodologique ?

A la lumière des réponses apportées aux questions a. et b. une modification de l'analyse de référence pourra être envisagée.

10. Une hypothèse d'absence de traitement subséquents est implicitement formulée. Pouvez-vous la discuter au regard de l'horizon temporel retenu, et de l'évolution attendue de la prise en charge en cas d'absence ou de perte de réponse ?
11. Concernant les arrêts de traitement du ravulizumab, chez les patients répondeurs :
 - Pouvez-vous justifier le choix d'appliquer un taux d'arrêt constant dans le temps ?
 - Pouvez-vous justifier l'hypothèse selon laquelle les scores MG-ADL des patients sont maintenus sur tout l'horizon temporel après arrêt du traitement ? Il est attendu une modification de l'analyse de référence, afin de proposer une approche robuste plus conservatrice, en modélisant par exemple la distribution des scores MG-ADL des patients répondeurs du bras SoC uniquement.
12. Concernant les arrêts de traitement du ravulizumab, chez les patients non-répondeurs :
 - Pouvez-vous justifier le choix de privilégier une source externe (étude ELEVATE) aux données de l'essai CHAMPION-MG pour estimer le taux d'arrêt de traitement ? A minima, une analyse de sensibilité en scénario mobilisant les données de l'essai CHAMPION-MG est attendue.

- Pouvez-vous discuter le taux d'arrêt appliqué au regard de la pratique courante attendue et des données issues de l'essai CHAMPION-MG et de l'étude d'extension ?
 - Pouvez-vous justifier l'hypothèse selon laquelle les scores MG-ALD des patients sont maintenus sur tout l'horizon temporel après arrêt du traitement ? Il est attendu une modification de cette hypothèse dans l'analyse de référence.
13. Pouvez-vous indiquer la proportion de patients traités à différents points temporels de la modélisation ?

Intégration des données cliniques

14. Le choix d'appliquer les données d'efficacité de la semaine 26 de l'essai pivot CHAMPION-MG, correspondant au critère de jugement principal, à l'issue du premier cycle du modèle, soit 13 semaines, questionne. Pouvez-vous discuter l'impact de ce choix et explorer l'incertitude associée ?

IDENTIFICATION, MESURE ET VALORISATION DES UTILITES

D'une manière générale, il est attendu une mise à jour de la section portant sur les résultats issus de la littérature, la mesure et la valorisation des utilités devrait documenter les sources des données mobilisées pour estimer les scores d'utilité associés aux états de santé, les méthodes d'estimation des scores d'utilités et leur intégration dans le modèle.

Recueil des données

15. Pouvez-vous indiquer la fréquence de recueil de la qualité de vie au cours de l'essai CHAMPION-MG (périodes randomisée et d'extension) ?
16. Pouvez-vous indiquer la répartition des questionnaires collectés dans le temps et selon le nombre de patients suivis ?
17. Pouvez-vous indiquer pourquoi l'évaluation de la qualité de vie au-delà de la semaine 26, et en particulier à la semaine 60, n'est pas disponible ?

Etats de santé

18. Pouvez-vous argumenter le choix du modèle choisi dans l'évaluation ? Ce modèle ne semble pas intégrer l'aspect longitudinal des données de qualité de vie.
19. Pouvez-vous justifier et documenter le choix des variables explicatives retenues ? Il est notamment attendu que l'ensemble des variables envisagées soient décrites, et que la spécification et les résultats des modèles alternatifs composés de ces variables soient présentés et discutés. Le choix du modèle approprié en analyse de référence devra notamment reposer sur les indicateurs suivants : la qualité d'ajustement des modèles, la significativité des variables et sur la plausibilité clinique de ces dernières.
20. Pouvez-vous clarifier et justifier statistiquement la pertinence de la notion de dépendance des scores d'utilité estimé au temps (selon le cycle n considéré) ?
21. Pouvez-vous présenter les différents scores d'utilité intégrés au cours du temps ? Et pouvez-vous détailler le calcul permettant d'estimer l'utilité basale de 0,783 à l'initiation de la modélisation ?

Crise et exacerbations

22. Pouvez-vous discuter de la robustesse des estimations des décrets d'utilité associés aux exacerbations et aux crises au regard :
- de la méthode d'estimation mise en œuvre, dont la description est attendue ;
 - du nombre de questionnaires sur lesquelles ces dernières reposent ;

- de la temporalité de la collecte des questionnaires de qualité de vie et du caractère ponctuel des évènements.
23. Pouvez-vous présenter les décrets associés aux crises et exacerbations intégrés ?
 24. Pouvez-vous clarifier les sources de données considérées pour documenter les durées moyennes des évènements indésirables, en particulier celle sur laquelle repose la durée moyenne de 91,30 jours ?
-

IDENTIFICATION, MESURE ET VALORISATION DES COÛTS

25. Pouvez-vous justifier l'absence de considération des coûts de fin de vie dans l'analyse ?
 26. Pouvez-vous justifier l'absence d'application d'un coût de transport aller-retour lors de l'administration du ravulizumab ?
 27. Concernant l'estimation des coûts relatifs aux prises en charge hospitalières, pouvez-vous discuter la validité des coûts de séjours estimés à partir de l'étude nationale des coûts lorsque le taux de sondage est faible (cf. guide méthodologique) ? Le cas échéant, pouvez-vous estimer l'impact attendu sur les résultats d'une valorisation par les tarifs des séjours concernés ?
 28. Pouvez-vous détailler la méthode de valorisation d'une consultation chez le médecin généraliste ? Le coût considéré paraît faible au regard de la perspective adoptée.
 29. Pouvez-vous justifier l'absence de valorisation d'un séjour en réanimation dans les coûts relatifs à la prise en charge des crises myasthéniques, notamment au regard des recommandations de prise en charge du PNDS ?
 30. Pouvez-vous clarifier et détailler les sources de données considérées pour identifier et mesurer les ressources consommées du poste de coût relatif au suivi de la maladie ?
-

VALIDATION

31. Concernant la validation interne du modèle, pouvez-vous :
 - expliquer, pour le bras SoC, la différence observée au deuxième cycle entre le score MG-ADL moyen modélisé et celui observé dans l'essai CHAMPION-MG, alors que pour le bras ULTOMIRIS + SoC les scores moyens modélisés et observés sont identiques ?
 - pour le bras ULTOMIRIS + SOC, étendre l'exercice en comparant les scores moyens modélisés et observés à la semaine 60 ?
 32. Pouvez-vous comparer la proportion de patients en vie dans le modèle avec les données statistiques disponibles pour la France, issues des tables de mortalité de l'INSEE ?
-

ANALYSES DE SENSIBILITE

33. Concernant les analyses de sensibilité déterministes, pouvez-vous préciser les intervalles des bornes hautes et basses considérées ? En l'absence d'intervalle de confiance, une variation de 20% à minima est attendue.
-

PRESENTATION DES RESULTATS

34. Pouvez-vous présenter le pourcentage de variation du RDCR des analyses de sensibilité en scénario par rapport à celui de l'analyse de référence ?
 35. Pouvez-vous présenter le score moyen modélisés des cohortes à différents points temporel ?
-

36. Pouvez-vous présenter graphiquement l'évolution de la cohorte de patients à travers les états de santé du modèle dans le temps, pour chaque bras ?

Analyse de l'impact budgétaire

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

CHOIX DE MODELISATION

Structure du modèle

1. Pouvez-vous davantage décrire et justifier le type de modèle retenu et l'approche sur laquelle il repose ?

Estimation des populations

2. Concernant l'estimation de la population cible :
 - pouvez-vous considérer les données de l'avis de la Commission de la Transparence dans l'estimation des populations :
 - des patients atteints d'une myasthénie acquise généralisée (MAg)
 - des patients présentant des anticorps anti-récepteurs de l'acétylcholine (aRach+) ?
 - la prise en compte successive des populations des patients restant symptomatiques malgré un traitement immunomodulateur, et des patients dont le score MG-ADL \geq 6, questionne, du fait notamment du recoupement suggéré par les définitions de ces populations. Pouvez-vous justifier et discuter ce choix, et en l'absence d'argumentation convaincante, ne retenir que la population justifiée (patients restant symptomatiques malgré un traitement immunomodulateur ou patients dont le score MG-ADL \geq 6) limitant ainsi le risque de double comptage ?
 - Par ailleurs, s'agissant spécifiquement de la proportion de patients restant symptomatiques malgré un traitement immunomodulateur, pouvez-vous indiquer les experts sollicités dans son estimation, et le mode de sollicitation de ces derniers ?
3. En lien notamment avec les éléments de réponse apportés à la question 1, pouvez-vous rediscuter l'absence de croissance dans le temps de la population des patients atteints de MAg au regard des données disponibles (par exemple en faisant appel au taux d'incidence mentionné dans l'avis de la Commission de la Transparence issu des Cahiers d'Orphanet) ?

Données cliniques

4. Pouvez-vous présenter dans un tableau récapitulatif les données issues du modèle d'efficacité mobilisées dans l'analyse d'impact budgétaire ?

Table des illustrations et des tableaux

Table des figures

Figure 1 : Structure du modèle de Markov à 2 états de santé	38
Figure 2 : Variation du score MG-ADL total à la 60ème semaine – Population FAS (étude ALXN1210-MG-306)	39
Figure 3 : Temps avant arrêt du traitement par eculizumab dans la MAg réfractaire (KM – ELEVATE)	42
Figure 4 : Evolution de l'utilité moyenne associée à la survie des patients dans le modèle, par bras	45
Figure 5 : Diagramme en tornade pour l'ASD pour les 15 paramètres ayant le plus d'impact sur les résultats (analyse de référence)	51

Table des tableaux

Tableau 1. Synthèse des réserves sur l'étude d'efficience	8
Tableau 2. Synthèse des réserves sur l'étude d'impact budgétaire	9
Tableau 3. Contexte administratif*	10
Tableau 4. Contexte clinique	11
Tableau 5. Essais cliniques en cours	11
Tableau 6 : Distribution des traitements standards (étude ALXN1210-MG-306)	35
Tableau 7 : Distribution des traitements standards dans les études de Neumann et al. 2020, ADELPHI (DSP) et ALXN1210-MG-306	35
Tableau 8 : Caractéristiques démographiques des patients à l'inclusion – Population FAS (étude ALXN1210-MG-306)	36
Tableau 9 : Distribution des patients selon leur poids (études ADELPHI et ALXN1210-MG-306)	37
Tableau 10 : Comparaison des caractéristiques des patients à l'inclusion dans les études ADELPHI (DSP) et ALXN1210-MG-306	38
Tableau 11 : Distribution des patients du bras ULTOMIRIS + SoC et SoC selon le niveau d'amélioration du score MG-ADL (étude ALXN1210-MG-306 à 26 semaines)	39
Tableau 12 : Réduction du score MG-ADL selon les différents niveaux d'amélioration du score MG-ADL	39
Tableau 13 : Résultats du modèle de régression linéaire basé sur une distribution de Poisson – Estimation des probabilités d'exacerbations et crises myasthéniques (résultats à 60 semaines de l'étude ALXN1210-MG-306)	40
Tableau 14 : Taux de survenue des événements indésirables graves (EIG) de grade 3-4 dans l'étude ALXN1210-MG-306 – Population de tolérance	40

Tableau 15 : Résultats d'ajustement et valeur prédictive des modèles de régression à effets mixtes pour mesures répétées de la variation de l'utilité par rapport à l'inclusion dans l'étude ALXN1210-MG-306	43
Tableau 27 : Valeur des paramètres du modèle n°7 de régression de l'utilité (analyse de référence)	Erreur ! Signet non défini.
Tableau 16 : Désutilités et durées appliquées aux événements indésirables modélisés	44
Tableau 17 : Distribution des patients selon leur poids (études ADELPHI et ALXN1210-MG-306)	46
Tableau 18 : Résumé des ressources consommés et coûts unitaires ou par cycle en analyse de référence	46
Tableau 19 : Comparaison du score MG-ADL entre le modèle et les résultats moyens de l'étude ALXN1210-MG-306	47
Tableau 20 : Variations et distributions associées aux paramètres dans les analyses de sensibilité (analyse de référence)	47
Tableau 21 : Récapitulatif des données intégrées dans le modèle	52
Tableau 30 : Paramètres de l'AIB pris en compte dans l'ASD	52
Tableau 35 : Résultats associés à la variabilité des 10 paramètres ayant le plus d'impact sur l'impact budgétaire de ULTOMIRIS + SoC vs. SoC seul dans l'ASD (analyse de référence)	53
Tableau 36 : Résultats de l'impact budgétaire (analyse en scénario)	53

Références bibliographiques

Andrade LF, Ludwig K, Goni JMR, Oppe M, de Pouvourville G. A French Value Set for the EQ-5D-5L. *Pharmacoeconomics*. 2020;38(4):413-425. doi:10.1007/s40273-019-00876-4

Neumann B, Angstwurm K, Mergenthaler P, et al. Myasthenic crisis demanding mechanical ventilation: A multicenter analysis of 250 cases. *Neurology*. 2020;94(3):e299-e313. doi:10.1212/WNL.00000000000008688

Vu T, Meisel A, Mantegazza R, et al. Terminal Complement Inhibitor Ravulizumab in Generalized Myasthenia Gravis. *NEJM Evidence*. 2022;1(5):EVIDoa2100066. doi:10.1056/EVIDoa2100066

Abréviations et acronymes

AV	Année de vie
CEESP	Commission d'évaluation économique et de santé publique
CNEDIMTS	Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé
HAS	Haute Autorité de santé
QALY	Quality-adjusted life year (i.e. année de vie pondérée par la qualité)
RDCR	Ratio différentiel coût-résultat
SEM	Service évaluation des médicaments

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

