



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

AVIS D'EFFICIENCE

Lemtrada® (Alemtuzumab)
GENZYME

Date de validation par la CEESP : 15 septembre 2015

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

Sommaire

1.	Avis de la CEESP	8
2.	Annexe 1–Contexte de la demande	10
2.1	Objet de la demande	10
2.2	Produit et indication concernés par la demande	10
2.3	Historique d'autorisation de mise sur le marché	11
2.4	Historique du remboursement	12
2.5	Documents support de l'analyse critique	12
3.	Annexe 2 - Analyse critique détaillée du modèle d'efficience	13
3.1	Objectif de l'évaluation économique proposée	13
3.1.1	Objectif tel que proposé par les auteurs	13
3.1.2	Analyse critique de l'objectif	13
3.2	Choix structurants concernant l'évaluation	13
3.2.1	Les choix structurants tels que présentés par les auteurs	13
3.2.2	Analyse critique concernant les choix structurants.....	15
3.3	La modélisation	15
3.3.1	La modélisation telle que présentée par les auteurs	15
3.3.2	Analyse critique concernant la modélisation	28
3.4	Mesure et valorisation des états de santé.....	33
3.5	Mesure et valorisation des coûts.....	37
3.5.1	Evaluation des coûts telle que présentée par les auteurs	37
3.5.2	Analyse critique de l'évaluation des coûts	43
3.6	Présentation des résultats et analyses de sensibilité	45
3.6.1	Présentation par les auteurs.....	45
3.6.2	Analyse critique des résultats présentés et de l'incertitude	69
3.7	Commentaires généraux	73
4.	Les auteurs ont considéré que l'effet des traitements Annexe 4 – Synthèse de l'analyse critique.....	74
5.	Annexe 5 –Echange avec l'industriel	75

► **Liste des abréviations**

ACE	Analyse coût efficacité
ACU	Analyse coût utilité
AMM	Autorisation de mise sur le marché
ANSM	Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
ARR	Annualized Relapse Rate
ASMR	Amélioration du service médical rendu
ATIH	Agence Technique de l'Information sur l'Hospitalisation
ATU	Autorisation temporaire d'utilisation
BDM	Base de Données des Médicaments
BSC	Best Supportive Care
BDSP	Base de Données et Santé Publique
CADTH	Canadian Agency For Drugs and Technologies in Health
CCAM	Classification Commune des Actes Médicaux
CEESP	Commission d'Evaluation Economique et de Santé Publique
CEPS	Comité Economique des Produits de Santé
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human use
CIM	Classification international des maladies
CT	Commission de la transparence
DAMIR	Dépenses d'assurance maladie inter régimes
DMT	Disease-Modifying Therapy
DRG	Diagnostic Related Group
EDSS	Expanded Disability Status Scale
EI	Evénements indésirables
ENCC	Echelle nationale des coûts à méthodologie commune
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
EQ5D	EuroQOL – 5 dimension
FDA	Food and drug administration
GD	Gadolenium
GHM	Groupe homogène de malades
GHS	Groupe homogène de séjours
HAS	Haute Autorité de Santé
HAD	Highly active disease (SEP RR très active)
HER2	<i>Human Epidermal Growth Factor Receptor-2</i>
ICER	<i>Incremental Cost-Effectiveness Ratio</i>
INSEE	Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques

IRM	Imagerie par résonnance magnétique
ITT	Intention-to-Treat
IV	par intraveineuse
QALY	Quality-Adjusted Life Year
QoL	Quality of Life
LYG	Life Years Gained
Medicam	Médicaments remboursés par l'Assurance Maladie
MTC	Mixed Treatment Comparison
NHS	National Health Service
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
PFHT	Prix fabricant hors taxe
PMSI	Programme de médicalisation des systèmes d'information
PSA	Probabilistic Sensitivity Analysis
PSSRU	Personal Social Services Research Unit
PTI	Purpura thrombopénique immunologique
RCT	Randomized Controlled Trial
RCP	Résumé des Caractéristiques Produit
RDCR	Ratio différentiel coût-résultat
RES	Rapidly Evolving Severe (SEP RR sévère à évolution rapide)
SAD	Sustained Accumulation of Disability
SEP	Scleroses en plaques
SEP SP	Sclérose en plaques secondairement progressive
SEP RR	Sclérose en plaques rémittente-récurrente
SPMS	Secondary progressive multiple sclerosis

Liste des tableaux et des figures

Tableaux

Tableau 1. Caractéristiques initiales des populations simulées	18
Tableau 2. Répartition initiale dans les états de handicap des populations simulées	18
Tableau 3. Répartition initiale dans les états de handicap dans la population SEP RR	19
Tableau 4. Nombre moyen de poussées par patient et par an selon le temps écoulé depuis le diagnostic	20
Tableau 5. Probabilités annuelles de survenue d'une poussée, avec ou sans hospitalisation (Source : modèle Excel de l'industriel)	21
Tableau 6. Réduction du risque de progression du handicap confirmée à 3 mois, versus placebo, dans le groupe de patients SEP RR	23
Tableau 7. Réduction du risque de progression du handicap confirmée à 3 mois, versus placebo, dans le groupe de patients RES	23
Tableau 8. Réduction du risque de progression du handicap confirmée à 3 mois, versus placebo, dans le groupe de patients HAD	23
Tableau 9. Risques relatifs de survenue d'une poussée versus placebo, pour SEP RR	24
Tableau 10. Risques relatifs de survenue d'une poussée versus placebo, pour RES	24
Tableau 11. Risques relatifs de survenue d'une poussée versus placebo, pour HAD	24
Tableau 12. Probabilités annuelles d'arrêt de traitement pour les comparateurs	25
Tableau 13. Probabilités annuelles de survenue d'événements indésirables	27
Tableau 14. Répartition des types de PTI selon leur niveau de sévérité et leur prise en charge	27
Tableau 15. Utilité associée aux états de santé en fonction du type de sclérose en plaques	34
Tableau 16. Désutilités associées aux états de santé pour les aidants	35
Tableau 17. Total QALY par intervention et selon la population considérée	35
Tableau 18. Total par années de vie gagnées par intervention et selon la population considérée	36
Tableau 19. Coût moyen pondéré des réactions à la perfusion	40
Tableau 20. Coûts unitaires et annuels d'acquisition des traitements (€2014)	41
Tableau 21. Coûts d'administration des traitements	42
Tableau 22. Coûts associés à chaque état de handicap	42
Tableau 23. Résultats de l'analyse de coût pour la population atteints d'une SEP RR (active RMMS population) – Source : Industriel, dossier médico-économique, juillet 2015	43
Tableau 24. Résultats de l'analyse de coût pour la population RES– Source : réponses aux questions techniques, juillet 2015	43
Tableau 25. Résultats de l'analyse de coût pour la population HAD – Source : Réponses aux questions techniques, juillet 2015	43
Tableau 26. Analyses de référence	45
Tableau 27. Analyses de sensibilité sur les sources de données	48
Tableau 28. Variabilité des paramètres testés en analyse de sensibilité	49
Tableau 29. Analyse de sensibilité déterministe sur les prix alemtuzumab	62
Tableau 30. Distributions des paramètres inclus dans l'analyse probabiliste	63

Figures

Figure 1. Modèle de Markov multi-états	16
Figure 2. Graphique de Tornado population RES : alemtuzumab vs natalizumab (Réponses aux questions techniques, juillet 2015)	51
Figure 3. Graphique de Tornado population HAD : alemtuzumab vs natalizumab (Réponses aux questions techniques, juillet 2015)	53

Figure 4. Graphique de Tornado population SEP RR : alemtuzumab vs natalizumab (Réponses aux questions techniques, juillet 2015)	55
Figure 5. Graphique de Tornado population RES : alemtuzumab vs fingolimod (Réponses aux questions techniques, juillet 2015)	57
Figure 6. Graphique de Tornado population HAD : alemtuzumab vs fingolimod (Réponses aux questions techniques, juillet 2015)	59
Figure 7 Graphique de Tornado population SEP RR : alemtuzumab vs fingolimod (Réponses aux questions techniques, juillet 2015)	61
Figure 8. Courbe d'acceptabilité multi-options dans la population RES (Réponses aux questions techniques, juillet 2015).	64
Figure 9. Nuage de points alemtuzumab vs natalizumab population RES (Réponses aux questions techniques, juillet 2015)	64
Figure 10. Nuage de points alemtuzumab vs fingolimod population RES (Réponses aux questions techniques, juillet 2015)	65
Figure 11. Courbe d'acceptabilité multi-options dans la population HAD (Réponses aux questions techniques, juillet 2015)	65
Figure 12. Nuage de points alemtuzumab vs natalizumab population HAD (Réponses aux questions techniques, juillet 2015)	66
Figure 13. Nuage de points alemtuzumab vs fingolimod population HAD (Réponses aux questions techniques, juillet 2015)	66
Figure 14. Courbe d'acceptabilité multi-options dans la population SEP RR (Réponses aux questions techniques, juillet 2015)	67
Figure 15. Nuage de points alemtuzumab vs natalizumab population SEP RR (Réponses aux questions techniques, juillet 2015)	68
Figure 16. Nuage de points alemtuzumab vs fingolimod population SEP RR (Réponses aux questions techniques, juillet 2015)	68

1. Avis de la CEESP

1.1 Objectif et contexte de l'étude

L'étude expertisée a pour objectif d'évaluer l'efficience d'alemtuzumab 12 mg pour le traitement des patients adultes atteints de formes très actives de sclérose en plaques récurrente rémittente (SEP RR).

- très active définie par au moins une poussée sous traitement au cours de l'année précédente (interféron β et/ou acétate de glatiramère, pendant au moins un an) et au moins une lésion réhaussée après injection de Gadolinium ou au moins 9 lésions hyperintenses en T2 sur l'IRM cérébrale et,
- sévère et d'évolution rapide définie par deux poussées invalidantes ou plus au cours d'une année associées à 1 ou plusieurs lésion(s) réhaussée(s) après injection de Gadolinium sur IRM cérébrale ou une augmentation significative de la charge lésionnelle en T2.

Cette étude soutient une demande d'inscription sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics.

La demande d'inscription répond aux critères énoncés par le décret.

1.2 Conformité de l'évaluation économique aux recommandations méthodologiques de la HAS

1.2.1 Analyse coût-efficacité

La méthode sur laquelle repose l'évaluation médico-économique proposée est acceptable, bien qu'elle soulève des réserves importantes qui augmentent fortement l'incertitude attachée aux résultats présentés.

Ces réserves portent sur :

- la robustesse des estimations des critères d'efficacité à partir de comparaisons indirectes, pour les sous-populations de patients atteints de SEP sévère et d'évolution rapide (RES) et très active (HAD) ;
- l'absence d'analyses de sensibilité testant des hypothèses vraisemblables et plus défavorables à alemtuzumab que celles proposées, notamment sur l'extrapolation de l'efficacité ou sur les taux d'arrêt de traitement (impliquant une efficacité nulle) ;
- la non prise en compte des éventuels décès liés au traitement pouvant conduire à une sous-estimation des effets indésirables pour le produit évalué.

Ces réserves sont détaillées dans l'annexe de l'avis.

1.2.2 Analyse d'impact budgétaire

Le choix d'intégrer dans le dossier une analyse d'impact budgétaire est laissé à la libre appréciation de l'industriel. Dans le cadre de ce dossier, aucune analyse d'impact budgétaire n'a été fournie par l'industriel.

1.3 Conclusion de la CEESP sur l'efficience

L'objectif de l'évaluation est cohérent avec la demande d'inscription déposée à la Commission de la transparence portant sur les patients atteints d'une SEP RR sévères à évolution rapide et d'une SEP RR très active, mais il porte sur une indication plus restreinte que celle obtenue dans le cadre de l'AMM (« traitement des patients adultes atteints de forme active de SEP RR »). Pour cette population plus restreinte, les comparateurs pertinents sont natalizumab (Tysabri) et fingolimod (Gilenya).

Contrairement aux autres traitements, alemtuzumab n'est pas un traitement continu, il s'administre en deux cycles espacés de 12 mois. Les données disponibles ne permettant pas de s'assurer de la stabilité de l'efficacité sur un horizon temporel long¹, la **CEESP souligne l'existence d'une incertitude irréductible sur les résultats de l'évaluation liée à l'extrapolation**. Bien que l'industriel intègre une baisse de l'efficacité² d'alemtuzumab sur l'horizon temporel, la CEESP considère que les hypothèses d'extrapolation ne peuvent pas être confirmées.

Au-delà des hypothèses d'extrapolation des effets traitement, la **CEESP tient à souligner la très forte incertitude liée à l'estimation non robuste des données d'efficacité**. Les analyses de sensibilité sur le risque de progression du handicap montrent qu'en prenant en compte les intervalles de confiance provenant des comparaisons indirectes, les conclusions sont fortement modifiées, voire renversés pour les deux populations et quel que soit le comparateur retenu. Le produit peut être dominé ou dominant selon la valeur retenue dans l'intervalle de confiance. La CEESP insiste donc sur le fait que les résultats proposés par l'industriel sont extrêmement fragiles.

Par ailleurs, la CEESP attire l'attention sur le fait que la méthode d'intégration des événements indésirables peut conduire à sous-estimer l'impact d'événements graves ayant une très faible incidence et d'un éventuel sur-risque de décès lié à alemtuzumab. En outre, l'estimation des désutilités associées aux événements indésirables doit être interprétée avec précaution.

En l'état, la CEESP conclut que l'efficience de ce médicament dans les sous populations considérées ne peut pas être démontrée considérant le manque de robustesse des données cliniques intégrées dans le modèle.

La CEESP souligne les efforts de l'industriel pour améliorer la qualité méthodologique de l'évaluation médico-économique proposée. **L'incertitude est principalement liée aux données disponibles et non aux choix réalisés ou à la méthode utilisée.**

1.4 Données complémentaires

Les données concernant l'efficacité relative des différents traitements disponibles pour les sous-populations d'intérêts doivent être confirmées.

Il est attendu que l'évolution de l'efficacité dans le temps soit documentée par les critères d'efficacité principaux (taux de poussées, progression du handicap à distance de la dernière dose reçue) ainsi que par d'autres critères tels que les taux de retraitement par alemtuzumab ou d'autres traitements.

La documentation des événements indésirables doit être poursuivie afin d'améliorer leur prise en compte dans la modélisation.

¹ Durée de suivi des essais maximum de 4 ans (avec études d'extension).

² Baisse d'efficacité de 25% entre la troisième et la cinquième année suite à l'initiation du traitement et de 50% au-delà.

2. Annexe 1–Contexte de la demande

2.1 Objet de la demande

L'étude médico-économique soumise par le laboratoire Genzyme est réalisée dans le cadre d'une demande d'inscription d'alemtuzumab (Lemtrada) 12 mg sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics.

La demande entre dans le cadre du décret du 2 octobre n°2012-116 :

- l'industriel revendique un SMR important et une ASMR III ;
- le chiffre d'affaires prévisionnel TTC la 2ème année pleine de commercialisation attendu est de [REDACTED] millions d'euros.

2.2 Produit et indication concernés par la demande

Produit

L'alemtuzumab est un anticorps monoclonal qui cible l'antigène CD 52 présent en grande quantité en surface des lymphocytes T et B et en moindre quantité ou absent sur les autres cellules du système immunitaire (cellules NK, monocytes, macrophages, neutrophiles, plasmocytes et cellules souches de la moelle osseuse). Une fois lié à l'antigène, l'alemtuzumab provoque la lyse des lymphocytes. Le mécanisme d'action de l'alemtuzumab dans la SEP n'est pas totalement élucidé. Les données suggèrent des effets immuno-modulateurs entraînant une déplétion lymphocytaire immédiatement suivie d'une repopulation lymphocytaire.

Le médicament est disponible sous la forme d'un flacon contenant 12 mg d'alemtuzumab dans 1,2 ml (10 mg/ml).

La prescription de ce médicament est réservée aux neurologues expérimentés dans la prise en charge de la sclérose en plaques.

Indication concernée par la demande

L'étude médico-économique porte sur l'indication suivante : traitement de la SEP pour les patients adultes atteints d'une forme très active de sclérose en plaques rémittente (SEP RR) définie par rapport aux indications des traitements de 2ème ligne (le natalizumab et le fingolimod) telles que retenues dans les avis de la Commission de la transparence :

- patients adultes atteints d'une SEP RR très active définie par au moins une poussée sous traitement au cours de l'année précédente (interféron β et/ou acétate de glatiramer, pendant au moins un an) et au moins une lésion réhaussée après injection de Gadolinium ou au moins 9 lésions hyperintenses en T2 sur l'IRM cérébrale et,
- patients adultes atteints d'une SEP RR sévère et d'évolution rapide définie par deux poussées invalidantes ou plus au cours d'une année associées à 1 ou plusieurs lésion(s) réhaussée(s) après injection de Gadolinium sur IRM cérébrale ou une augmentation significative de la charge lésionnelle en T2.

Cette indication correspond à la demande d'inscription déposée à la Commission de la transparence. Elle est en revanche plus restreinte que l'indication obtenue dans le cadre de l'AMM européenne correspondant au traitement des patients atteints de forme active de sclérose en plaques rémittente (SEP RR), définie par des paramètres cliniques ou IRM.

La SEP est une pathologie chronique et évolutive qui touche plus fréquemment les femmes (sex ratio 2 :1) et se déclare chez des sujets jeunes entre 20 ans et 40 ans. Cette maladie se traduit par une inflammation du système nerveux central détruisant la myéline. Elle est la première cause non traumatique de handicap sévère du sujet jeune : la moitié des patients aura une gêne ambulatoire

après 8 ans d'évolution, aura besoin d'utiliser une canne après 15 ans d'évolution et utilisera un fauteuil roulant après 30 ans.

Dans cette indication, une dose de 12 mg/jour pendant 5 jours consécutifs est administrée par perfusion intraveineuse dans le cadre d'un cycle initial. 12 mois plus tard, un autre cycle démarre dans lequel une dose de 12mg/jour pendant 3 jours consécutifs est administré par perfusion intraveineuse. Un cycle additionnel peut être envisagé si nécessaire, le cas échéant, il convient de respecter un intervalle d'au moins 12 mois avec le cycle précédent.

Population cible

La population cible est définie par l'industriel uniquement sur les patients qui présentent une SEP RR très active (HAD) ou sévère à évolution rapide (RES). Elle est estimée entre 9 000 et 11 000 patients à partir de la base de données de vente de médicaments (GERS, février 2015). Le cumul de patients traités par l'alemtuzumab 12mg sur 5 ans est estimé à [REDACTED] patients.

Stratégie thérapeutique

Les traitements actuels de la SEP sont :

- des immunomodulateurs : interféron- β ou acétate de glatiramère (SEP RR);
- des immunosuppresseurs: fingolimod, natalizumab (en 2nd ligne, formes RR sévères), tériflunomide (SEP RR);
- un ester de l'acide fumarique, le fumarate de diméthyle (SEP RR) ;
- un antinéoplasique cytotatique, le mitoxantrone (formes agressives de SEP) ;
- des traitements symptomatiques (spasticité, troubles urinaires, etc.).

Il n'y a pas de traitement curatif de la SEP. Les objectifs des traitements actuels (immunomodulateurs et immunosuppresseurs) visent à diminuer la fréquence et la sévérité des poussées, l'accumulation des lésions observées à l'IRM, ralentir la progression du handicap et maintenir ou améliorer la qualité de vie des patients.

L'alemtuzumab constitue une nouvelle alternative thérapeutique dans cette indication pour lequel un nouveau code ATC a été proposé: L04 AA 34 (immunosuppresseur sélectif).

Prix et dépense

Le laboratoire demande un prix de [REDACTED] € TTC par flacon (soit [REDACTED] € PFHT). A ce prix, pour un cycle initial de traitement, la dépense par patient est de [REDACTED] € TTC (soit [REDACTED] € HT) et elle est de [REDACTED] € TTC (soit [REDACTED] € HT) pour un cycle additionnel.

Le montant annuel remboursé est estimé à [REDACTED] € TTC (soit [REDACTED] € HT) à 5 ans pour [REDACTED] patients traités au cours de l'année 5 (certains recevant un cycle initial de 5 jours, d'autres un cycle additionnel de 3 jours).

2.3 Historique d'autorisation de mise sur le marché

L'autorisation européenne de mise sur le marché de l'alemtuzumab 12 mg dans l'indication concernée par la demande a été accordée le 12 septembre 2013. L'alemtuzumab n'est pas commercialisé à ce jour en France. L'ANSM a toutefois autorisé 50 demandes d'autorisation d'importation à titre exceptionnel émanant de neurologues français pour des patients relevant de l'indication de l'alemtuzumab et pour lesquels aucune alternative adaptée n'avait été identifiée entre novembre 2013 et le 24 avril 2015. L'alemtuzumab est commercialisé dans plusieurs pays européens (Italie, Royaume-Uni, Espagne et Allemagne).

Aux Etats-Unis, la FDA a d'abord refusé la mise sur le marché à l'alemtuzumab en décembre 2013 au motif de l'absence de preuves robustes démontrant que les bénéfices compensent les risques associés aux effets secondaires du traitement. En novembre 2014, la FDA a finalement accepté la mise sur le marché d'alemtuzumab en précisant que, compte tenu de son profil de tolérance, son

usage devrait être généralement privilégié chez des patients ne répondant pas de façon adéquate à deux ou plus des traitements de fond.

Par ailleurs, l'alemtuzumab 30 mg a eu en juillet 2001 l'AMM dans la leucémie lymphoïde chronique à cellules B et a fait l'objet d'un arrêt de commercialisation et d'un retrait d'AMM le 8 août 2012. Dans cette indication, l'alemtuzumab était commercialisé sous le nom de Mabcampath® avec un prix par flacon de 444,14€ TTC. Depuis l'ANSM délivre des ATU nominatives, gratuites, dans l'indication préalablement indiquée et mentionnée dans le protocole d'utilisation thérapeutique.

2.4 Historique du remboursement

L'alemtuzumab 12 mg n'est pas inscrit sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités au moment de l'évaluation. L'industriel avait déposé une première demande d'inscription sur cette liste auprès de la CT et un dossier d'efficience auprès de la CEESP le 25 novembre 2013 pour une indication correspondant à l'octroi de l'AMM européenne (forme active de SEP RR). A la suite du projet d'avis défavorable au remboursement rendu le 23 avril 2014 par la CT dans l'indication de l'AMM, la demande d'inscription a été retirée le 16 septembre 2014.

L'alemtuzumab est pris en charge à 100% dans plusieurs pays européens dont l'Italie, le Royaume-Uni, l'Espagne et l'Allemagne pour un prix variant entre 7 500€ à 8 698 € HT par flacon. L'Espagne et l'Italie ont restreint le périmètre de remboursement à la population atteinte de formes très actives de SEP RR.

2.5 Documents support de l'analyse critique

Trois documents transmis à la HAS ont fait l'objet d'une analyse critique :

- Rapport de présentation ;
- Rapport technique intitulé "Cost-effectiveness analysis of Alemtuzumab in the treatment of multiple sclerosis French adaptation", version avril 2015 ;
- Réponses aux questions techniques adressées le 16 juin 2015.

Des documents complémentaires ont également été fournis dans le dossier :

- Dossier soumis à la Commission de la transparence, avril 2015 ;
- Bibliographies du rapport technique et du rapport de présentation ;
- Version électronique du modèle économique au format Excel, version avril 2015.

L'analyse critique détaillée est jointe en annexe (annexe 2 : évaluation coût-efficacité). L'analyse critique évalue la recevabilité de l'évaluation économique au regard du guide méthodologique en vigueur (HAS, 2011).

3. Annexe 2 - Analyse critique détaillée du modèle d'efficience

3.1 Objectif de l'évaluation économique proposée

3.1.1 Objectif tel que proposé par les auteurs

L'objectif principal est d'évaluer l'efficience de la spécialité Lemtrada® 12 mg (alemtuzumab) pour le traitement de patients adultes atteints de forme très actives de SEP RR et de forme sévère et d'évolution rapide ; deux sous-populations de l'AMM européenne octroyée (patients atteints d'une forme active de SEP RR).

3.1.2 Analyse critique de l'objectif

L'approche choisie d'une analyse coût-résultat répond à l'objectif d'une évaluation de l'efficience.

L'objectif tel que définie par les auteurs est cohérent avec la demande d'inscription déposée à la Commission de la transparence. Il est à noter que l'objectif est restreint par rapport à l'AMM européenne octroyée.

3.2 Choix structurants concernant l'évaluation

3.2.1 Les choix structurants tels que présentés par les auteurs

► L'analyse économique et le choix du critère de résultat

L'analyse mise en œuvre est de type coût utilité prenant le QALY comme critère de résultat de santé. Elle est complétée par une analyse de type coût efficacité prenant l'année de vie gagnée comme critère de résultat de santé.

► La perspective

La perspective retenue est collective Les coûts indirects liés aux pertes de productivité ne sont pas pris en compte en analyse de référence.

► L'horizon temporel et l'actualisation

L'horizon temporel est de 50 ans. Les auteurs justifient que cet horizon temporel permet de prendre en compte pleinement les effets de santé et de coûts du produit évalué. Considérant l'incertitude sur les effets du traitement évalué à long terme et l'histoire naturelle de la maladie, des horizons plus courts, de 10 ans et de 25 ans, sont testés en analyses de sensibilité.

Le taux d'actualisation des résultats de santé et des coûts est de 4% par an. Il est mentionné que dans la mesure où l'horizon temporel est supérieur à 30 ans, l'actualisation applique la formule du rapport Lebègue, cité dans le guide HAS. Des taux de 0%, 2,5% et 6% sont testés en analyse de sensibilité.

► La population d'analyse

La population d'analyse correspond à l'ensemble des patients atteints de formes très actives de SEP RR définie par les patients adultes atteints :

- d'une SEP RR très active définie par au moins une poussée sous traitement au cours de l'année précédente (interféron β et/ou acétate de glatiramère, pendant au moins un an) et au moins une lésion réhaussée après injection de Gadolinium ou au moins 9 lésions hyperintenses en T2 sur l'IRM cérébrale et,

- d'une SEP RR sévère et d'évolution rapide définie par deux poussées invalidantes ou plus au cours d'une année associées à 1 ou plusieurs lésion(s) réhaussée(s) après injection de Gadolinium sur IRM cérébrale ou une augmentation significative de la charge lésionnelle en T2.

Ces définitions sont issues des AMM européennes de fingolimod et natalizumab. Les auteurs précisent qu'il n'existe pas de définitions officielles françaises issues de recommandations de prise en charge d'un patient atteint de SEP RR (formes très actives).

La population d'analyse intègre donc deux sous-groupes de patients atteints d'une SEP RR: ceux présentant une SEP RR très active (HAD) et ceux présentant une SEP RR sévère et d'évolution rapide (RES). Les auteurs justifient ce choix en s'appuyant sur la cohérence avec la demande formulée à la CT concernant le remboursement.

► Les stratégies comparées

Les stratégies comparées sont des traitements médicamenteux. Les traitements choisis comme comparateurs sont le fingolimod 0,5 mg (Gilenya) et le natalizumab 300 mg (Tysabri).

Les auteurs précisent que l'interferon- β -1a (Rebif 44mcg), l'interferon- β -1a 30 mcg(Avonex), l'interferon- β -1b 250 mcg (Betaferon/ Extavia), l'acétate de glatiramère 20 mg (Copaxone), le fumarate de diméthyle 240 mg (Tecfidera) et le tériflunomide 14 mg (Aubagio) sont également des traitements de la SEP RR, mais qu'ils sont utilisés en première ligne de traitement. Considérant la demande de remboursement, ces traitements ne sont pas pris en compte. En outre, les auteurs mentionnent que le mitoxantrone est également un traitement de la SEP, mais réservé aux formes agressives de SEP (définie par 2 poussées, l'une et l'autre avec séquelles au cours des 12 derniers mois et 1 nouvelle lésion rehaussée au gadolinium à une IRM datée de moins de 3 mois ou une progression de 2 points à l'EDSS au cours des 12 mois précédents et 1 nouvelle lésion rehaussée par le gadolinium à une IRM datée de moins de 3 mois).

L'indication de la plupart des traitements de la SEP RR ne précisent pas une utilisation restreinte à la première ligne et/ou pour des SEP RR modéré. Cependant les auteurs justifient le choix d'exclure ces comparateurs en mentionnant des conclusions des avis de la CT distinguant bien le tériflunomide et le fumarate de diméthyle par rapport aux traitements des formes très actives de SEP RR, à savoir le fingolimod et le natalizumab. De plus, les auteurs justifient qu'en vie réelle la distinction entre les différentes SEP RR (agressive, HAD, RES) se fonde sur des critères identifiables dans le cadre des examens réalisés à l'initiation d'un nouveau traitement par le neurologue.

Sur la base des mêmes arguments, les auteurs justifient également le choix d'exclure le mitoxantrone. Concernant ce traitement, ils précisent qu'une partie limitée de cette indication pourrait toutefois correspondre à des formes RES, mais ils s'appuient sur les dernières données concernant les risques de leucémie secondaires associés à ce traitement pour justifier que ce traitement devrait être peu utilisé dès lors qu'une autre option est disponible.

Pour justifier l'exclusion d'une absence de traitement pour les populations RES et HAD, les auteurs s'appuient enfin sur l'avis d'experts ainsi que la comparaison entre les données de vente (GERS, mai 2015) et l'estimation de la population cible proposée par la CT à l'occasion des avis sur le fingolimod et le natalizumab. Les données de vente permettent d'estimer à 10 800 le nombre de patients sous traitement tandis que la CT a estimé la population cible entre 9 000 et 11 000 patients.

Une analyse présentant les résultats du modèle l'interferon- β -1a 44 mcg, utilisant les données issues de comparaison directe (études cliniques de l'alemtuzumab), est proposée en analyse complémentaire.

3.2.2 Analyse critique concernant les choix structurants

► L'analyse économique et le choix du critère de résultat

Le choix d'une analyse principale de type coût-utilité complétée par une analyse de type coût efficacité prenant l'année de vie gagnée comme critère principal est conforme aux recommandations méthodologiques de la HAS.

► La perspective

La perspective retenue est conforme aux recommandations de la HAS.

► L'horizon temporel et l'actualisation

Un horizon temporel long a l'avantage d'intégrer les bénéfices et les coûts attendus à long terme, mais il impose de recourir à de nombreuses hypothèses pour extrapoler les données ce qui augmente le degré d'incertitude. L'arbitrage entre complétude de l'information et degré d'incertitude devrait être davantage justifié par les auteurs par rapport aux effets attendus des produits comparés, aux données disponibles et à l'histoire naturelle de la maladie. Les analyses de sensibilité proposées sur des horizons temporels plus courts ne modifient cependant pas le sens des conclusions.

Le taux d'actualisation, retenu dans l'analyse de référence, est conforme au guide méthodologique HAS.

► La population d'analyse

La population d'analyse restreinte aux patients atteints de SEP RR très actives définie comme deux sous-groupes de SEP RR est cohérente avec la demande de remboursement. Le choix de présenter une analyse sur la population totale de patients atteints de SEP RR est justifié par les auteurs par la disponibilité des données.

► Les stratégies comparées

Le choix d'exclure les traitements de la SEP RR active modérée utilisés en première ligne est cohérent avec l'objectif défini par les auteurs. Sur cet argument, les auteurs ont retenu seulement les deux traitements spécifiquement identifiés comme étant à privilégier en 2ème ligne et pour des SEP RR très actives : le fingolimod 0,5 mg (Gilenya) et le natalizumab 300 mg (Tysabri).

L'ensemble des autres alternatives envisageables est discuté et des arguments sont avancés pour justifier leur exclusion. Les données présentées par les auteurs laissent supposer qu'une faible proportion de la population d'analyse pourrait être traitée par d'autres comparateurs (traitement de fond de 1^{ère} intention en cas de problème de tolérance, par exemple), mais que les comparateurs retenus captent la grande majorité des alternatives pertinentes. Les restrictions proposées sont justifiées et acceptables.

Bien qu'utilisant des données de comparaison directe, l'analyse complémentaire réalisée versus l'interferon- β -1a 44 mcg ne présente pas d'intérêt par rapport à l'objectif, ce produit n'étant pas considéré comme un comparateur pertinent.

3.3 La modélisation

3.3.1 La modélisation telle que présentée par les auteurs

► La structure du modèle

Type de modèle

Le modèle utilisé est un modèle de Markov multi-états. Ce type de modèle permet de décrire l'évolution naturelle de la maladie et la progression des patients au travers des différents états de handicap et de type de sclérose en plaques.

Ce modèle a déjà été utilisé dans le cadre de l'évaluation économique des interférons bêta et de l'acétate de glatiramère dans la sclérose en plaques (Chilcott et al. 2003) et a fait l'objet d'adaptations dans le cadre de l'évaluation du natalizumab et du fingolimod.

Description des états de santé

Le modèle décrit l'évolution possible du patient par rapport à l'histoire naturelle de la maladie. Les différents états par rapport à la maladie capturent l'évolution du handicap et du type de sclérose en plaques.

Deux catégories d'états sont définies en fonction du type de sclérose en plaques et de son évolution, ainsi chaque patient peut être atteint :

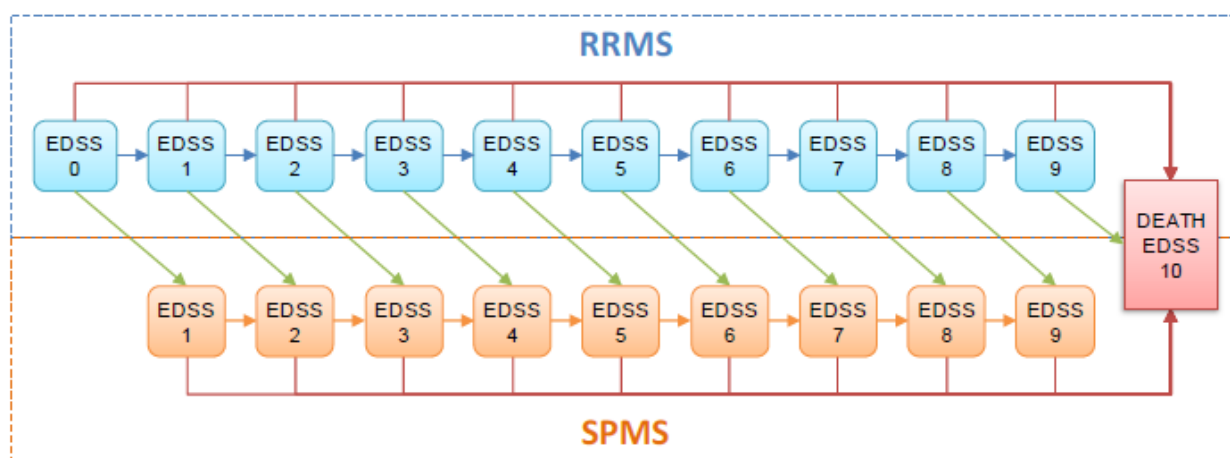
- d'une sclérose en plaques récurrente rémittente (SEP RR) ;
- ou d'une sclérose en plaques secondairement progressive (SEP SP).

Pour chacune de ces formes de sclérose en plaques, les patients sont répartis dans un des états de handicap définis à partir de l'échelle de handicap de Kutzle (EDSS) : EDSS 0 ; EDSS 1 (0,5 à 1) ; EDSS 2 (1,5 à 2) ; EDSS 3 (2,5 à 3) ; EDSS 4 (3,5 à 4) ; EDSS 5 (4,5 à 5) ; EDSS 6 (5,5 à 6) ; EDSS 7 (6,5 à 7) ; EDSS 8 (7,5 à 8) ; EDSS 9 (8,5 à 9).

Enfin, chaque patient peut évoluer vers un état absorbant : le décès. Le décès est considéré séparément de l'échelle du handicap afin de prendre en compte le risque de mortalité par âge et par genre « toutes causes confondues ».

Au total, 20 états possibles sont pris en considération.

Figure 1. Modèle de Markov multi-états³



Ces 20 états sont considérés comme des événements permanents au sens où ils ont des conséquences durables sur l'état de santé et en termes économiques. A chaque cycle, les patients atteints d'une sclérose en plaques rémittente-récurrente peuvent progresser vers un état de handicap supérieur (EDSS juste supérieur ou plus élevé), rester dans le même état, évoluer vers l'état de handicap supérieur associé à une sclérose en plaques secondairement progressive ou décéder. Les patients classés parmi les états de handicap correspondant à une sclérose en plaques secondairement progressive peuvent également évoluer vers les états de handicap plus élevé, rester dans le même état ou décéder.

³ La représentation graphique est incomplète, elle ne montre pas qu'à partir d'un état de handicap en SEP-RR, les patients peuvent évoluer vers tous les états de SEP-RR supérieurs.

Événements intercurrents du modèle

D'autres événements cliniques sont mis en évidence dans le modèle, ils sont considérés comme des événements n'entraînant pas un changement d'état de santé permanent : les poussées de sclérose en plaques, les arrêts de traitement et les événements indésirables liés aux traitements.

Les **poussées** sont modélisées en introduisant un taux de poussée par cycle selon l'état de handicap considéré. Une poussée peut ou non impliquer une hospitalisation, un pourcentage constant de poussée impliquant une hospitalisation est appliqué au taux annuel de poussée par état de handicap. Les interventions de santé ont un impact sur le taux de poussée et leur sévérité.

Différentes causes peuvent conduire à un **arrêt de traitement**. D'une part, quel que soit le traitement considéré, la conversion de la SEP RR en SEP SP engendre un arrêt de traitement et, d'autre part, selon le traitement suivi, des arrêts de traitement peuvent survenir. En analyse de référence, les auteurs considèrent qu'il n'y a pas d'arrêt de traitement pour alemtuzumab, au regard du schéma d'administration court (deux cycles à 12 mois d'intervalle). Des taux d'arrêt de traitement sont appliqués pour natalizumab et fingolimod et sont modélisés en introduisant un taux d'arrêt de traitement en début de cycle. Pour alemtuzumab, un taux de retraitement au-delà des deux cycles standard est pris en compte. Dans l'analyse de référence, il n'y a pas de règle d'arrêt associée à l'état de handicap atteint, ce choix est testé en analyse de sensibilité (arrêt à partir de l'état de EDSS 7). Après l'arrêt d'un traitement actif, les patients sont alors considérés comme sans traitement actif (« best supportive care »).

Les **événements indésirables** sont identifiés comme étant les événements pour lesquels une différence $\geq 4\%$ par rapport au placebo a été observée ou une incidence $> 5\%$ dans le bras traitement des essais. Les événements les plus sévères sont également pris en compte même lorsque leur fréquence est faible ; il s'agit notamment de purpura thrombénique immunologique (PTI) correspondant à la majorité des cas graves de cytopénies (survenus chez 10 patients dans les données poolées) et du syndrome de GoodPasture, correspondant à la majorité des cas graves de néphropathies (survenus chez 5 patients dans les données poolées). La survenue d'effets indésirables est modélisée en introduisant un taux d'événements indésirables par cycle pour la première année et les années suivantes.

La survenue de ces événements est prise en compte pour estimer les coûts et les résultats de santé associés à chaque état.

Principales hypothèses simplificatrices sur la structure du modèle et les états de santé

Principales hypothèses sur la structure du modèle :

- la progression du handicap est irréversible, évoluer vers un état de handicap inférieur n'est pas possible
- les poussées de sclérose en plaques sont traitées indépendamment de la progression du handicap
- Les changements d'états sont indépendants des années précédentes.

Principales hypothèses sur les états de santé :

- lorsqu'un patient évolue d'une forme rémittente-récurrente à une forme secondairement progressive, le niveau de handicap est augmenté d'un point ;
- pas de distinction entre « décès toutes autres causes » et décès lié à une transition vers un état EDSS 10.

Prise en compte de la dimension temporelle

La durée de simulation correspond à l'horizon temporel retenu, 50 ans. Cet horizon temporel impose de recourir à une extrapolation des paramètres cliniques au-delà de la durée de suivi des essais.

L'analyse de référence (après échange technique) prend en compte une baisse de l'effet d'alemtuzumab sur l'horizon temporel, en posant les hypothèses suivantes :

- stabilité de l'efficacité la première et deuxième année de traitement ;
- réduction de l'efficacité de 25% entre les années 3 et 5 ;
- réduction de l'efficacité de 50% au-delà.

Dans l'analyse de référence, l'efficacité pour les comparateurs est maintenue sur tout l'horizon temporel.

En analyse de scénario, les hypothèses suivantes sont testées pour l'efficacité d'alemtuzumab :

- réduction de l'efficacité de 50% à partir de l'année 5 et les suivantes avec un maintien de l'efficacité pour les comparateurs sur tout l'horizon temporel ;
- maintien de l'efficacité sur tout l'horizon temporel (correspondant à l'hypothèse d'extrapolation initiale, avant l'échange technique).

Des hypothèses sont également formulées pour simuler la survenue des événements intercurrents au-delà de la période de suivi des essais. Ces hypothèses sont détaillées dans le paragraphe estimation des probabilités.

La durée des cycles est de un an.

► La population simulée

Les caractéristiques des patients et les distributions initiales dans les différents états de handicap proviennent des deux sous-groupes des essais cliniques de phase III de l'alemtuzumab CARE MS-I et CARE MS-II. Plus précisément, les caractéristiques de la population RES proviennent d'un sous-groupe pré-spécifié seulement pour soutenir les analyses de sensibilité d'efficacité de l'essai CARE MS-I, tandis que celles de la population HAD proviennent d'un sous-groupe post-hoc de l'essai CARE MS-II.

Tableau 1. Caractéristiques initiales des populations simulées

Demographic parameter	RES (CARE MS-I)	HAD (CARE MS-II)
Mean starting age (years)	■	■
Male: Female ratio	■	■

Tableau 2. Répartition initiale dans les états de handicap des populations simulées

Distribution in each EDSS state	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
RES	■										
HAD	■										

EDSS: Expanding Disability Status Scale

Les auteurs précisent que la population d'intérêt est bien celle constituée par les deux sous-groupes, mais qu'en raison des limites en termes de robustesse des données issues d'analyse en sous-groupe, ils ont réalisé une analyse sur l'ensemble de la population de patients adultes atteints d'une SEP RR afin de produire des preuves indirectes sur le positionnement d'alemtuzumab par rapport à ces comparateurs. Pour cette population, les données proviennent des données regroupées des essais CARE MS I et CARE MS-II. L'âge moyen est de 34,3 ans et le ratio de femme est de 1,93. La répartition des patients par état de santé pour cette population simulée est décrite dans le tableau ci-dessous.

Tableau 3. Répartition initiale dans les états de handicap dans la population SEP RR

EDSS	0	1	2	3	4	5	6	7-9
SEP RR	3,71%	26,35%	33,44%	23,93%	8,54%	3,79%	0,24%	0,00%

Très peu de patients français sont inclus dans les essais CARE MS I et CARE MS II. 13 patients français atteints de forme active sont inclus avec un âge moyen de 32 ans et un sexe ratio d'environ 5, dont deux patients dans le sous-groupe HAD et un patient dans le sous-groupe RES.

Afin de discuter la comparabilité des données avec la population à traiter en France, une revue de la littérature française a été conduite dans l'objectif de comparer les caractéristiques des populations simulées dans le modèle à celles des patients français. Aucune donnée distinguant les deux populations RES et HAD a été identifiée. Sur la population de patients avec une sclérose en plaques très active, les études françaises (essai AFFIRM, cohorte ALSACEP et étude TYSEDMUS) ont été réalisées sur des patients plus âgés (respectivement 35,6 ans, 38,05 ans et 37,3 ans) et des taux plus élevés de femmes. Ces caractéristiques sont testées en analyse de sensibilité déterministe.

Le score moyen de handicap (moyenne de la répartition dans les différents de handicap) était beaucoup plus élevé dans la cohorte ALSACEP et l'étude TYSEDMUS (3,53 versus 2 et 2,6 dans les essais avec alemtuzumab). Ces caractéristiques n'ont pas pu être testées en analyse de sensibilité car la répartition dans les différents états de handicap EDSS n'est pas connue dans les études françaises.

► L'estimation des probabilités

Probabilités liées à l'évolution naturelle de la maladie

Transition entre états de handicap

Les probabilités de transition entre les états de handicap correspondant ainsi à une prise en charge sans traitement actif de la maladie (de type « best supportive care ») ont été estimées à partir des données d'un registre canadien (London Ontario) et du bras placebo de l'essai clinique AFFIRM (natalizumab) pour l'état de handicap 0 (sous-groupe RES pour la population RES, SEP RR active pour la population HAD). Le registre London Ontario est une base de données de patients canadiens suivis entre 1972 et 1984 et n'ayant pas de traitement de la maladie autre que symptomatiques.

Les auteurs testent d'autres choix en analyse de sensibilité, l'option retenue en analyse de référence est la plus conservatrice.

Trois matrices de transition simulant l'évolution naturelle de la maladie sont estimées à partir du registre London Ontario et de l'essai AFFIRM :

- les probabilités de transition d'un état de handicap à un autre associé à une SEP RR
- les probabilités de transition d'un état de handicap à un autre associé à une SEP SP
- les probabilités de transition d'un état de handicap associé à une SEP RR à l'état de handicap juste supérieur associé à une SEP SP

Ces trois matrices sont combinées en une seule à partir d'un modèle de Markov multi-états (MSM package) ; méthode permettant d'estimer les taux de progression entre les états de handicap à partir de données individuelles longitudinales et de combiner des matrices de transition.

Taux de poussée

Une probabilité annuelle de survenue d'une poussée est appliquée à chaque état de handicap, mais son calcul est indépendant du niveau de handicap. Cette probabilité dépend du nombre d'années écoulées depuis le diagnostic.

Le calcul des probabilités de survenue d'une poussée est effectué en 2 étapes :

- 1) mesure du nombre moyen annuel de poussées en fonction du nombre d'années écoulées depuis le diagnostic.

Pour cette étape, les auteurs ont deux sources à leur disposition : l'étude de Patzold et al. 1982, utilisée en analyse principale, et l'étude de Held et al 2005, utilisée en analyse de sensibilité (car les poussées ne sont pas clairement définies et sont collectées de façon rétrospective).

L'étude prospective de Patzold indique, à partir d'un modèle de régression, le nombre annuel de poussées moyen par patient et selon le nombre d'années écoulées depuis le diagnostic.

Tableau 4. Nombre moyen de poussées par patient et par an selon le temps écoulé depuis le diagnostic

Years since diagnosis	Annual relapse rate
1	1.613
2	1.258
3	1.051
4	0.903
5	0.789
6-7	0.656
8-9	0.518
10-11	0.410
12-13	0.320
14-15	0.244
16+	0.136

Source: Patzold et Al 1982

- 2) Prise en compte du nombre de patient par état de handicap et type de sclérose en plaques pour chacune des années écoulées depuis le diagnostic, à partir de l'étude d'Orme et al 2007 (UK MS survey).

L'étude d'Orme (2007) permet de documenter le nombre de patient par état de santé selon le nombre d'années écoulées depuis le diagnostic. Les nombres moyens annuels de poussées pour chaque année écoulée depuis le diagnostic, obtenus dans l'étude de Patzold, sont appliqués à ces données afin d'obtenir un taux annuel de poussées pour chaque niveau de handicap.

Les auteurs distinguent les poussées conduisant ou non à une hospitalisation, à partir du bras placebo de l'essai FREEDOMS. La probabilité qu'une poussée conduise à une hospitalisation est ainsi estimée à 0,407, quel que soit le niveau de handicap et le type de sclérose en plaques.

Les probabilités annuelles de survenue d'une poussée correspondant à l'évolution naturelle de la maladie utilisées dans le modèle sont présentées dans le tableau ci-dessous.

Tableau 5. Probabilités annuelles de survenue d'une poussée, avec ou sans hospitalisation (Source : modèle Excel de l'industriel)

EDSS Scale	SEP RR									
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Relapse risk (all)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Relapse risk (no hospital)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Relapse risk (hospital)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
EDSS Scale	SPMS									
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Relapse risk (all)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Relapse risk (no hospital)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Relapse risk (hospital)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

Probabilités liées à l'effet des traitements

Source de données

Les traitements ont un impact sur l'évolution naturelle de la maladie. L'effet des traitements sur la progression du handicap et le taux de poussées est estimé à partir d'une comparaison indirecte en réseau (« mixed treatment comparison »). Un modèle à effets aléatoire est mis en œuvre en utilisant une approche bayésienne.

Cette comparaison indirecte est réalisée dans l'objectif de pouvoir comparer l'alemtuzumab à ses deux comparateurs pertinents (natalizumab et fingolimod) et ce dans la population entière des patients atteints d'une SEP RR et dans les deux populations d'intérêt : les patients RES et les patients HAD.

Une recherche bibliographique a été réalisée sur la période 1980-2012⁴. En analyse de référence, seules les études publiées après 2000 et comprenant au moins 80% de patients atteints d'une SEP RR ont été sélectionnées pour documenter l'analyse de référence. Cette restriction sur l'année de publication et le % de patients atteints d'une SEP RR a pour but de limiter l'hétérogénéité parmi les essais inclus provenant :

- de l'année de recrutement des patients dans les essais, étant donné que les critères de diagnostic de la sclérose en plaques ont été modifiés en 2000 ;
- des caractéristiques cliniques des patients dans les essais.

Pour la population des patients atteints d'une SEP RR, 26 essais sont inclus dans la MTC.

Pour la population HAD, 7 essais sont inclus :

- 1 étude (CARE MS II) sur l'alemtuzumab (versus interféron) ;
- 2 études (FREEDOMS, TRANSFORMS) sur le fingolimod (versus placebo et fingolimod 1,25 mg / 0,5 mg versus interféron) ;
- 3 études (TEMPO, TENERE, TOWER) sur le tétriflunomide (tétriflunomide 14 mg/ 7 mg versus placebo, versus interféron) ; les études sur le tétriflunomide permettent de comparer indirectement l'alemtuzumab au placebo ;
- 1 étude (SENTINEL) sur le natalizumab utilisée en analyse exploratoire.

⁴ Une mise à jour de la revue de littérature a été réalisée de 2012 à janvier 2015. Cependant, les nouveaux essais inclus dans les comparaisons indirectes ne modifiant qu'à la marge les estimations, les auteurs ont fait le choix de se baser sur les comparaisons initiales, sans mise à jour.

A noter que dans la population HAD, aucun essai ne permet de renseigner la réduction du risque de progression du handicap confirmée à 3 mois pour natalizumab. Dans ce cas, le risque relatif obtenu dans la population entière de patients atteints de SEP RR est appliqué.

Pour la population RES, 10 essais sont inclus :

- 3 études (CARE MS I, CARE MS II, CAMMS223) sur l'alemtuzumab (versus interféron) ;
- 2 études (FREEDOMS, TRANSFORMS) sur le fingolimod (fingolimod 1,25 mg / 0,5 mg versus placebo, versus interféron) ;
- 2 études (TEMSO, TENERE) sur le tétriflunomide (tétriflunomide 14 mg/ 7 mg versus placebo, versus interféron) ; les études sur le tétriflunomide permettent de comparer indirectement l'alemtuzumab au placebo ;
- 1 étude (AFFIRM) sur le natalizumab (versus placebo) ;
- 2 études (CONFIRM, DEFINE) sur le diméthyl fumarate et le glatiramère (versus placebo).

Les auteurs mentionnent que les analyses contiennent un certain nombre de sources d'hétérogénéité, notamment en raison de définitions variées et plus ou moins large des populations HAD et RES considérées, du petit nombre d'essais cliniques disponibles pour des analyses en sous-groupe et des critères de résultats différents entre les études (taux annualisé de poussées, progression du handicap confirmée à 3 ou 6 mois). Dans la population SEP RR, l'analyse qualitative de l'hétérogénéité indiquait qu'elle portait principalement sur les critères d'efficacité (en termes de définitions, collecte et calcul). Le contrôle des caractéristiques démographiques à l'inclusion n'a pas mis en évidence de différence majeure sur les paramètres âge, sexe, EDSS à l'inclusion et nombre de poussées avant l'inclusion. La variabilité inter-étude, mesurée par la distribution des écart-types inter-études sur le taux annualisé de poussées, le risque de progression du handicap confirmée à 3 mois et les arrêts de traitement, indique une faible hétérogénéité par rapport aux estimations moyenne des effets agrégés respectifs (écart-type et IC 95% = 0,06 [0,004 ; 0,1583] pour le taux annualisé de poussée, 0,07 [0,001837 ; 0,2598] pour le risque de progression du handicap à 3 mois, 0,07 [0,01548 ; 0,3437] pour les arrêts de traitement) . Les auteurs concluent ainsi, pour ces trois paramètres au fait qu'il y a peu de signes d'incohérence ou d'hétérogénéité au regard de la faible estimation de la variance d'effets aléatoires.

Pour les analyses en sous-groupe, les comparaisons de traitements ne sont rendues possibles que par un seul chemin entre chaque traitement et le placebo ; il n'y a pas à la fois des preuves directes et indirectes pour une comparaison donnée. L'évaluation de l'hétérogénéité a ainsi principalement été menée de façon qualitative.

- Pour la population HAD, seule l'hétérogénéité inter-études sur le tétriflunomide versus placebo (études TENERE et TOWER permettant de comparer indirectement alemtuzumab au placebo) a pu être analysée. Ces analyses n'ont pas mis en évidence de signes d'hétérogénéité importante pour le critère de progression du handicap à 3 mois ($p > 0,2$ $I^2 = 0$). En revanche, l'hétérogénéité semble plus forte sur le critère du taux annualisé de poussées ($p = 0,03$ $I^2 = 80\%$).
- Pour la population RES, l'analyse de l'hétérogénéité est réalisée pour les études avec l'alemtuzumab. Ces analyses n'ont pas mis en évidence de signes d'hétérogénéité pour le critère de progression du handicap à 3 mois ($p > 0,49$ $I^2 = 0$). Cependant, le modèle à effets aléatoires indique une variance inter-étude élevée. Concernant le taux annualisé de poussées, l'hétérogénéité est importante ($p = 0,006$ $I^2 = 85\%$). Sur ce même critère, l'hétérogénéité est également importante pour les études incluant le tétriflunomide ($p = 0,08$ $I^2 = 68\%$).

Les auteurs comparent leurs résultats à une méta-analyse réalisée par l'agence canadienne et montrent que leurs résultats sont cohérents. Les résultats de cette méta-analyse sont testés en analyse de sensibilité et montrent que celle réalisée par les auteurs est défavorable au produit évalué. Ils testent par ailleurs d'autres choix de restriction concernant la sélection des études intégrées dans la MTC, notamment sur la date d'inclusion des patients dans les études et le pourcentage de patients atteints de SEP RR inclus.

Données intégrées concernant les transitions entre états de handicap

Le rapport technique présente la réduction du risque de progression du handicap confirmée à 3 mois associée à chaque traitement, ainsi que son intervalle de confiance, par rapport à l'évolution naturelle de la maladie. Cette réduction du risque est appliquée aux probabilités de transition entre les états de handicap sans traitement (évolution naturelle de la maladie) afin d'estimer les probabilités de transitions associées à chacun des traitements comparés.

Tableau 6. Réduction du risque de progression du handicap confirmée à 3 mois, versus placebo, dans le groupe de patients SEP RR

Treatment	Hazard Ratio	95% CI Lower	95% CI Higher
Alemtuzumab	■	■	■
Fingolimod	■	■	■
Natalizumab	■	■	■

Tableau 7. Réduction du risque de progression du handicap confirmée à 3 mois, versus placebo, dans le groupe de patients RES

Treatment	Hazard Ratio	95% CI Lower	95% CI Higher
Alemtuzumab	■	■	■
Fingolimod	■	■	■
Natalizumab	■	■	■

Tableau 8. Réduction du risque de progression du handicap confirmée à 3 mois, versus placebo, dans le groupe de patients HAD

Treatment	Hazard Ratio	95% CI Lower	95% CI Higher
Alemtuzumab	■	■	■
Fingolimod	■	■	■
Natalizumab*	■	■	■

* As explained previously, no data was available for this outcome the data used in the model are sourced from the base case MTC : Post-2000, 80% RRMCM All RMMS population

Concernant l'effet du traitement sur la probabilité de passer d'une SEP RR à une SEP SP, les auteurs considèrent que la réduction de risque de progression du handicap associé à chaque traitement, à appliquer aux probabilités de transition sans traitement (évolution naturelle de la maladie), est réduite de la façon suivante : $0.5 \times (1 + HR)$. Le traitement a donc une influence directe sur la transition vers une SEP SP.

Données intégrées concernant les probabilités annuelles de survenue d'une poussée de sclérose en plaques

Le rapport technique présente les risques relatifs associés à la survenue des poussées et leur intervalle de confiance pour l'alemtuzumab et ses comparateurs versus le placebo. Ces risques relatifs sont appliqués aux probabilités de survenue d'une poussée sans traitement.

Tableau 9. Risques relatifs de survenue d'une poussée versus placebo, pour SEP RR

Treatment	Relative ARR	95% CI Lower	95% CI Higher
Alemtuzumab	■	■	■
Fingolimod	■	■	■
Natalizumab	■	■	■

Tableau 10. Risques relatifs de survenue d'une poussée versus placebo, pour RES

Treatment	Relative ARR	95% CI Lower	95% CI Higher
Alemtuzumab	■	■	■
Fingolimod	■	■	■
Natalizumab	■	■	■

Tableau 11. Risques relatifs de survenue d'une poussée versus placebo, pour HAD

Treatment	Relative ARR	95% CI Lower	95% CI Higher
Alemtuzumab	■	■	■
Fingolimod	■	■	■
Natalizumab	■	■	■

Les auteurs prennent également en compte l'effet des traitements sur la sévérité des poussées conduisant à une hospitalisation. Les risques relatifs sont de 0,56 pour alemtuzumab et 0,70 pour natalizumab et fingolimod. Ces données proviennent respectivement des essais CARE MS I TRANSFORM et FREEDOMS. En l'absence de données spécifiques aux sous-groupes disponibles, ces risques relatifs sont appliqués aux deux populations d'intérêt (RES et HAD).

Dans une analyse de sensibilité, les auteurs testent l'impact de l'absence de prise en compte d'une distinction des poussées amenant ou non à une hospitalisation, en considérant dans un premier temps qu'aucune poussée ne conduit à une hospitalisation, puis dans un second temps que toutes les poussées conduisent à une hospitalisation.

Les probabilités annuelles d'arrêt de traitement ou de retraitement

Probabilités annuelles d'arrêt de traitement pour les comparateurs

L'essai FREEDOMS est utilisé pour estimer le taux d'arrêt de traitement sous placebo et l'analyse de comparaison indirecte en réseau est utilisée pour estimer les risques relatifs d'arrêt de traitement des comparateurs par rapport au placebo.

Les probabilités d'arrêt de traitement ne sont pas distinguées en fonction des populations de patients RES et HAD.

Tableau 12. Probabilités annuelles d'arrêt de traitement pour les comparateurs

Treatment	2-year odds	Source	2-year risks	All-cause annual withdrawal probability
Fingolimod	0.1813	Base case MTC: Post-2000, 80% RRMS MTC	0.1535	0.0799
Natalizumab	0.2072	Base case MTC: Post-2000, 80% RRMS MTC	0.1717	0.0899

Ces probabilités sont appliquées sur les deux premières années de traitement. Au-delà, les probabilités annuelles d'arrêt de traitement sont divisées par 2. Les auteurs justifient ce choix par le fait qu'à partir du moment où le patient a toléré son traitement pendant deux ans, la probabilité d'arrêter le traitement les années suivantes est plus faible.

Les bornes des intervalles de confiance des risques relatifs obtenus dans la comparaison indirecte sont testées en analyse de sensibilité.

Probabilités annuelles de retraitement avec alemtuzumab

Considérant le schéma d'administration court (2 cycles de traitement), les auteurs n'intègrent pas de taux annuel d'arrêt de traitement. Dans les essais certains patients n'ont pas pris le deuxième cycle de traitement, l'impact sur l'efficacité du traitement est pris en compte dans les résultats d'efficacité obtenus puisque ceux-ci ont été réalisés dans la population des patients randomisés ayant reçu au moins une dose du traitement (■ dans le sous-groupe RES, soit ■ % et ■ dans le sous-groupe HAS, soit ■ %).

Plutôt que d'appliquer des probabilités d'arrêt de traitement, les auteurs font le choix pour alemtuzumab de prendre en compte les probabilités de retraitement annuelles. Les taux de retraitement appliqués à chaque cycle sont variables selon l'année et la population considérée. Ils proviennent des essais d'extension de CARE MS I et II pour l'année 3 (19,3% de retraitement pour SEP RR, ■ % pour RES et ■ % pour HAD) et l'année 4 (15,7% de retraitement pour SEP RR, ■ % pour RES et ■ % pour HAD). A partir de l'année 5, les auteurs mentionnent s'appuyer sur une étude observationnelle (Tuohy et al. 2015) avec un suivi médian de 7,1 ans qui montre une réduction de 50% des taux de retraitement entre l'année 6 et l'année 8, puis une diminution de 10% au-delà. En raison du faible nombre de patients inclus dans cette étude, les auteurs se sont également basés sur des hypothèses pour estimer la façon dont évolue le retraitement dans le temps. Par conséquent les taux de retraitement suivant sont appliqués :

- Taux de retraitements des essais de l'année 1 à 4 ;
- Une diminution de 50% du taux de retraitement l'année 5 et 6 ;
- Une baisse de 10% annuelle au-delà.

Dans une analyse de sensibilité les auteurs appliquent des taux différents en considérant que 78% des poussées aboutissent à un retraitement au-delà de la sixième année après le début du traitement avec alemtuzumab. Pour les années 3, 4 et 5 (post traitement normal avec deux doses sur deux ans), une moyenne est calculée sur les années à partir des taux de retraitement utilisés en

analyse de référence. Dans cette analyse, le taux de retraitement l'année 6 et les suivantes varie entre ■■■ % et ■■■ % selon les populations considérées.

En analyse de scénario, un taux d'arrêt de traitement est également appliqué, dès la première année de traitement avec alemtuzumab, selon deux taux annuel : 3,5% /an et 1,75% /an sur tout l'horizon temporel.

Les probabilités annuelles de survenue d'événements indésirables liés au traitement

Les sources utilisées pour identifier les principaux événements indésirables et estimer leur fréquence sont :

- l'ensemble des études de phase II et III et d'extensions pour alemtuzumab (Genzyme ISS 2012),
- les données de fingolimod proviennent d'une étude HTA (Novartis STA fingolimod 2011) ;
- les données de natalizumab proviennent d'une étude HTA (Biogen STA 2006 fondées sur l'essai AFFIRM et la littérature, notamment la publication Kappos, 2011).

Les événements indésirables relatifs à alemtuzumab s'appliquent sur tout l'horizon temporel, que le patient reçoive ou non un cycle d'alemtuzumab. Pour les réactions à la perfusion d'alemtuzumab, un taux de survenue de 85,2% pour la première année et un taux de 68,05% pour les années suivantes sont considérés et ne sont appliqués que lorsqu'alemtuzumab est administré. Ces taux correspondent à l'incidence des réactions à la perfusion en fonction des cycles de traitement observés dans les essais cliniques. Les différents types de réactions à la perfusion sont pris en compte afin de documenter les coûts.

Tableau 13. Probabilités annuelles de survenue d'événements indésirables

	Probability (first year)	Probability (subsequent years)	Source
Alemtuzumab			
Infusion-associated reaction (per administration)			Pool C: all available follow-up- Phase II and Phase III studies with extensions (Genzyme ISS 2012)
Respiratory infection			
Herpes infection			
Urinary tract infection			
Autoimmune thyroid-related (weighted)			
Goodpasture's syndrome			
ITP (weighted by severity)			
Fingolimod			
Macular oedema	0,23%	0,23%	Probability and duration derived from fingolimod HTA submission: (Novartis STA Fingolimod 2011)
Atrioventricular block, first degree	0,12%	0,12%	
Atrioventricular block, second degree	0,12%	0,12%	
Severe infection	1,20%	1,20%	
Bronchitis	4,08%	4,08%	
Back pain	6,07%	6,07%	
Diarrhoea	6,07%	6,07%	
Natalizumab			
Anaphylactic reaction	0,72%	0,08%	Biogen STA Natalizumab 2006 based on date from AFFIRM trial (Polman 2006) PML risk based on literature (Kappos 2011)
Urinary tract infection	2,00%	2,00%	
Nasopharyngitis	1,00%	1,00%	
Progressive multifocal leukoencephalopathy	0,02%	0,16%	(Poman et al. 2006)
Headache	21,30%	21,30%	
Fatigue	14,60%	14,60%	
Arthralgia	10,00%	10,00%	
Allergic reaction	4,60%	4,60%	

Concernant les purpuras thrombopéniques immunologique (PTI), événements graves pouvant survenir sous alemtuzumab, cinq degrés de sévérité sont distingués afin de documenter les coûts et les utilités associés à leur prise en charge.

Tableau 14. Répartition des types de PTI selon leur niveau de sévérité et leur prise en charge

ITP treatment regime	Breakdown of ITP severity
ITP (observation only)	
ITP (treatment with steroids only)	
ITP (treatment with steroids and IVIG)	
ITP (treatment with steroids and rituximab, +/- IVG)	
ITP (treatment with steroids and splenectomy)	

Les probabilités de transition vers l'état absorbant « décès »

Les patients peuvent évoluer vers l'état « décès » à partir de tous les états de handicap, quel que soit la forme de la sclérose en plaques. Les probabilités de transition vers le décès dépendent de l'âge, du sexe et de l'état de handicap dans lequel se trouve le patient. Les données de mortalité de l'INSEE 2012 sont utilisées pour estimer la probabilité de décès toutes causes en fonction de l'âge et du sexe.

Afin d'estimer les probabilités de transition de chaque état de handicap vers le décès, un facteur de risque spécifique à la maladie selon l'état de handicap est estimé à partir d'une revue de la littérature. Les données d'une étude canadienne (Pokorski 1997) sont prises en considération (étude prospective canadienne de 2 348 patients). Ces facteurs multiplicatifs sont appliqués à la mortalité toute cause, quel que soit le type de la sclérose en plaques.

3.3.2 Analyse critique concernant la modélisation

► La structure du modèle

Type de modèle

La structure du modèle est bien décrite et le choix d'un modèle de Markov est adapté à la question posée.

Les auteurs mentionnent en outre que cette structure correspond à celle utilisée précédemment dans la littérature pour analyser le coût-efficacité de l'interféron par rapport à l'acétate de glatiramère dans le traitement de la sclérose en plaques multiple (Chilcott, 2003).

Description des états de santé

La description des états de santé est claire. Le choix d'avoir pris les différents degrés de l'échelle de handicap comme état de santé est cohérent avec la pathologie et les données cliniques disponibles.

La principale modification apportée dans le cadre de cette étude par rapport aux états retenus dans l'étude de 2003 est d'avoir combiné l'état décès toutes autres causes et décès dans l'état EDSS 10 en un seul état « décès ».

Le choix de distinguer des événements transitoires et des états permanents est justifié par les auteurs. Ces événements sont également clairement décrits et le choix de les considérer comme des événements transitoires semble cohérent avec la pathologie.

Concernant les événements intercurrents, la façon dont ils sont intégrés dans le modèle est claire. L'hypothèse testée en analyse de sensibilité d'un arrêt des traitements dès lors que le patient atteint l'EDSS 7 mériterait toutefois d'être justifiée au niveau clinique (même si cette hypothèse est appliquée dans les modèles publiés, Cf. Chilcott 2003).

Principales hypothèses simplificatrices sur la structure du modèle et les états de santé

Les principales hypothèses concernant la structure du modèle et les états de santé sont présentées par les auteurs et leur impact potentiel sur le RDCR est discuté.

L'impact sur les résultats de l'hypothèse d'indépendance des poussées et de la progression du handicap est explicité par les auteurs. Lors de l'échange technique, les auteurs ont précisé que les poussées étaient intégrées dans le modèle en complément de la progression du handicap avec des taux de survenue dépendants des états de handicap. Cependant, les taux de survenue des poussées ne prennent pas en compte la possible récupération du handicap suite à la poussée. Ce handicap résiduel est en fait indirectement pris en compte dans les matrices de progression du handicap puisque l'estimation de ces matrices s'est basée sur des patients ayant eu ou non des poussées et dont le handicap a pu être généré par une poussée. Les auteurs ont testé dans une analyse de sensibilité l'absence de prise en compte des poussées en complément de la progres-

sion du handicap, considérant ainsi que les poussées et ses effets (avec les coûts et la perte de qualité de vie engendrés) sont pris en compte dans les matrices de transition de progression de la maladie. Cette analyse permet de tester l'impact de l'ajout de la prise en compte des poussées de façon complémentaire et d'un possible double-compte des effets des poussées qui seraient déjà pris en compte par les états de handicap. Les résultats de cette analyse montrent que la distinction des poussées de manière indépendante de la progression de la maladie est en faveur d'alemtuzumab dans la population totale (alemtuzumab n'est plus dominant dans l'analyse sans prise en compte des poussées), en défaveur d'alemtuzumab dans la population RES (RDCR entre alemtuzumab et natalizumab diminué dans cette analyse) et n'a pas d'impact dans la population HAD (alemtuzumab reste dominant). Bien que cette hypothèse soit en faveur d'alemtuzumab dans la population totale, son impact sur les résultats est à relativiser au vu du RDCR obtenu si l'on ne prend pas en compte les poussées en complément (RDCR de 5 074 769€/QALY de natalizumab par rapport à alemtuzumab).

L'impact de certaines hypothèses sur les résultats est incertain :

- l'hypothèse simplificatrice selon laquelle la progression du handicap est irréversible a potentiellement un impact sur le RDCR mais ne peut être mesuré. Lors de l'échange technique, les auteurs ont précisé qu'une régression du handicap était observée dans les essais, à la fois pour alemtuzumab et les comparateurs, en raison du phénomène de récupération suite à au moins une poussée invalidante observée dans l'année précédente mais n'entraînant pas forcément de séquelles à plus long terme. Les pourcentages de régression du handicap à 6 mois sont relativement proches entre alemtuzumab (28,82% dans CARE MS II, ██████% dans le sous-groupe HAD) et natalizumab (29% dans une étude observationnelle). L'essai AFFIRM aboutit à un pourcentage de régression à 12 semaines de 29,6% sur toute la population et 35,5% dans le sous-groupe RES. Des pourcentages de régression sont également observés pour l'interferon- β -1a 44 mcg (entre 11,63% et 12,93% à 6 mois) et dans les groupes placebo (entre 15,4% et 18,7% à 12 semaines). Ainsi les auteurs précisent qu'il était possible d'avoir une régression du handicap pour alemtuzumab et les comparateurs mais qu'en l'absence de données sur les populations d'intérêts (RES et HAD) et de comparaisons indirectes sur ce critère, il était difficile de préciser l'impact sur le RDCR de cette hypothèse simplificatrice. Compte tenu des données disponibles et du fait qu'il s'agit d'une hypothèse couramment utilisée dans les modèles sur la sclérose en plaques (Cf. Chilcott, 2003), elle est considérée comme acceptable.
- l'absence de mémoire est une simplification inhérente au choix du type de modèle, couramment utilisé dans la sclérose en plaques (Cf. Chilcott, 2003). La vraisemblance de cette hypothèse et son impact éventuel auraient pu être discuté.

Prise en compte de la dimension temporelle

La durée des cycles du processus de Markov est de un an. Ce choix est justifié par les auteurs et cohérent par rapport à la pathologie étudiée.

L'hypothèse testée en analyse de référence, à savoir une réduction de l'efficacité d'alemtuzumab de 25% pour les années 3 à 5, puis 50% au-delà, est plus conservatrice qu'un maintien de la stabilité de l'effet du traitement par alemtuzumab sur toute la durée de l'horizon temporel. Les données disponibles ne permettent néanmoins pas de confirmer cette hypothèse et l'efficacité pourrait être encore davantage dégradée dans le temps. Or, en analyse de sensibilité aucune hypothèse plus défavorable au produit n'a été testée.

En analyse de scénario, les auteurs testent notamment le maintien de l'effet des traitements tout au long de l'horizon temporel, que le traitement soit pris de façon continue (tous les comparateurs) ou seulement au début de la période (alemtuzumab). Pour alemtuzumab, les auteurs se basent sur l'étude d'extension 223 de CARE MS I et II pour fixer cette hypothèse : les résultats en termes de réduction des taux de poussées et de maintien de la réduction du handicap à 6 mois se maintiennent sur les années 3 et 4, sachant qu'environ 67% des patients n'ont pas repris de dose supplémentaire d'alemtuzumab (en plus du dosage standard de deux doses sur deux ans).

Par ailleurs, une réduction de l'effet des comparateurs n'est pas testée par les auteurs alors que le phénomène de résistance dans le temps est possible pour des traitements avec un mode d'administration chronique. Ce choix est conservateur.

► La population simulée

La population simulée est décrite, il s'agit des patients atteints d'une SEP RR RES ou HAD, correspondant aux sous-groupes des essais CARE MS I et CARE MS II.

Les auteurs précisent dans quelle mesure la population simulée est différente des caractéristiques de la population française. Dans la mesure du possible, les caractéristiques des patients français sont testées en analyse de sensibilité.

Les caractéristiques de la population simulée dans le modèle du NICE, provenant d'un registre de patients anglais, sont également testées en analyse de sensibilité déterministe. Ces données portent sur des patients beaucoup plus âgés (39,3 ans) et sur beaucoup plus de femmes (male : female ratio = 3) que les données démographiques intégrées dans le modèle français.

► L'estimation des probabilités de transition

Le calcul des probabilités reposent principalement sur deux étapes :

- estimation des probabilités de transition et de survenue d'événements associées à l'évolution naturelle de la maladie
- estimation des risques relatifs liés à l'effet des traitements par rapport à cette évolution naturelle.

Probabilités liées à l'évolution naturelle de la maladie

Les sources sont explicitées et la méthode de calcul présentée. Dès lors que plusieurs sources sont disponibles, les auteurs justifient leur choix et laissent la possibilité d'utiliser les données émanant d'une autre source dans les paramétrages du modèle.

Estimation de l'effet des traitements

En l'absence d'étude comparative d'alemtuzumab versus les comparateurs pertinents natalizumab et fingolimod, le laboratoire a réalisé des comparaisons indirectes dans le cadre des deux populations prises en compte dans ce dossier : les patients RES et HAD.

La méthode de sélection des essais intégrés dans les comparaisons indirectes des sous-groupes d'intérêt manque de précisions. Il n'est pas possible de s'assurer que le processus de sélection n'est pas conduit à exclure des études de façon arbitraires.

Un manque de clarté dans la présentation et une absence de discussion des essais intégrés dans les réseaux des populations HAD et RES sont notés :

- les études disponibles ne permettent pas de renseigner les deux critères pour tous les traitements et dans les deux populations d'intérêt. Notamment, la réduction du risque de progression confirmée à 3 mois n'est pas connue pour le natalizumab pour la population HAD. La valeur de natalizumab dans la MTC réalisée pour documenter la population SEP RR est alors appliquée. Une incertitude potentiellement en faveur d'alemtuzumab est introduite, du fait que les résultats d'efficacité semblent meilleurs dans la population HAD que dans la population SEP RR (ce qui défavorise ainsi natalizumab). Le taux annualisé de poussée pour le natalizumab sur la population HAD est issu de l'essai SENTINEL. Une incertitude est introduite du fait que les résultats d'efficacité sont issus d'une combinaison de natalizumab+ interféron-β en intramusculaire et non natalizumab en monothérapie.
- les comparaisons indirectes réalisées dans la population RES prennent en compte pour l'alemtuzumab, en plus de l'essai CARE MS I qui identifie cette population, les essais CARE MS II et l'étude d'extension. Lors de l'échange technique, les auteurs ont indiqué la présence de pa-

tients répondant à la définition de la population RES dans l'essai CARE MS II (i.e. des patients ayant eu deux poussées ou plus dans l'année précédente, associées à 1 ou plusieurs lésion(s) réhaussée(s) après injection de gadolinium). Cependant, tous les tableaux présentés dans le rapport technique indiquent qu'il n'y a pas de données sur cette population dans CARE MS II.

La qualité des données cliniques introduites dans les deux méta-analyses est discutée par les auteurs. Les résultats en sous-groupe des essais cliniques pris en compte dans les deux méta-analyses proviennent d'analyses en sous-groupe post-hoc, excepté pour l'essai CARE MS I qui identifie la population RES à partir d'un sous-groupe pré-spécifié non stratifié. Les résultats pour natalizumab et fingolimod dans les populations HAD et RES proviennent également de données en sous-groupes. Les auteurs justifient l'utilisation de ces résultats par le fait que

- ces analyses ont été demandées par l'EMA afin de mieux évaluer le bénéfice/risque d'alemtuzumab dans les populations RES et HAD ;
- le critère principal d'efficacité a été statistiquement significatif en faveur d'alemtuzumab dans la population totale, avant de faire les analyses en sous-groupe ;
- les effectifs des deux sous-groupes ne sont pas négligeables et ne remettent ainsi pas en cause la représentativité de l'échantillon par rapport à la population totale.

Cependant, les résultats d'analyses en sous-groupe obtenus à partir de sous-groupe post-hoc ou pré-spécifié ne peuvent, à priori, être considérés qu'à titre exploratoire en raison de problèmes méthodologiques (absence d'hypothèse définie au préalable, absence de calcul du nombre de sujets nécessaires, perte du bénéfice de la randomisation), même dans le cas où les essais sur les populations totales ont montré un effet significatif sur le critère de jugement principal. Il est certain que les auteurs n'étaient pas en capacité d'utiliser d'autres données. Cependant, ces analyses en sous-groupe introduisent de l'incertitude sur les résultats d'efficacité qu'il n'est pas possible de quantifier.

Dans le cadre des comparaisons indirectes réalisées dans les populations HAD et RES, le réseau utilisé pour comparer indirectement l'alemtuzumab, le natalizumab et le fingolimod est pauvre. Les comparaisons de traitements ne sont rendues possibles dans la majorité des cas, par un seul chemin entre chaque traitement et le placebo, avec parfois une seule étude pour chaque comparaison directe. L'utilisation des tests d'incohérence et d'hétérogénéité habituels n'est ainsi pas possible. L'analyse de l'hétérogénéité est alors principalement réalisée de façon qualitative. Les rapports sources des méta-analyses réalisées dans les deux populations RES et HAD précisent les différentes sources possibles d'hétérogénéité (définition différentes entre les essais des sous-groupes et des critères de résultats) et les résultats à prendre en compte pour limiter l'incertitude liée à l'hétérogénéité. Les caractéristiques des patients dans les différents essais pris en compte dans les réseaux sont analysées. La plupart des essais rapportent les caractéristiques des patients sur la population entière atteinte d'une sclérose en plaques rémittente récurrente et pas uniquement sur les populations étudiées ; la population totale de randomisation est alors prise comme proxy. Les auteurs concluent que l'âge, le genre et la sévérité de la maladie (niveau d'EDSS à la randomisation) n'introduisent pas d'hétérogénéité.

Ces comparaisons indirectes restent toutefois d'un apport modeste et d'une robustesse limitée, dans la mesure où :

- la méthode de revue systématique et de sélection des articles n'est pas assez décrite et ne permet pas de garantir l'exhaustivité ;
- les réseaux correspondant à ces comparaisons indirectes sont pauvres, avec souvent une seule étude contributive par comparaison ;
- les résultats pris en compte dans les réseaux correspondent à des résultats provenant d'analyses de sous-groupes post-hoc ou pré-spécifié non stratifié ;
- les définitions des populations HAD et RES et des critères d'efficacité sont différentes entre les études incluses ;
- l'ancienneté de la pathologie diffère dans les études incluses : de 3,7 ans à 13 ans dans la population HAD et de 2 ans à 10,3 ans dans la population RES.

- les effets modificateurs de traitement ne sont pas assez discutés. Il n'est pas possible de garantir de l'hypothèse de transférabilité et donc de s'assurer de la validité des extrapolations faites dans la méta-analyse.

En raison du manque de robustesse des résultats des comparaisons indirectes sur les populations HAD et RES, le laboratoire utilise les résultats d'une comparaison indirecte réalisée sur la population SEP RR. Dans le cadre de la population SEP RR, ces comparaisons indirectes sont effectuées à partir d'un réseau prenant en compte 26 études. Pour cette population, l'hétérogénéité inter-étude est considéré comme faible.

Probabilités liées aux événements intercurrents du modèle

L'estimation des probabilités liées aux événements intercurrents repose sur de nombreuses hypothèses, en particulier concernant celles associées aux populations RES et HAD. Ces hypothèses ne sont généralement pas suffisamment justifiées et leur impact n'est pas systématiquement discuté. Cette remarque générale est détaillée dans les paragraphes suivants.

- Probabilité annuelle des poussées conduisant ou non à une hospitalisation

L'estimation des taux de poussée conduisant ou non à une hospitalisation repose sur des hypothèses, en particulier l'effet du traitement sur la sévérité des poussées dans les populations RES et HAD. Suite à l'échange technique, deux analyses de sensibilité ont été réalisées : l'une considérant que les poussées ne conduisent jamais à une hospitalisation, l'autre considérant que les poussées conduisent toujours à une hospitalisation.

- Probabilités annuelles d'arrêt de traitement lié à la tolérance pour les comparateurs

Les auteurs considèrent que les arrêts de traitement sont plus fréquents lors de l'initiation du traitement et pendant les deux premières années. Par hypothèse, une réduction de 50% des arrêts de traitement est prise en compte au-delà de deux ans. La justification de cette hypothèse n'est pas discutée par les auteurs. Ce choix est en défaveur du produit évalué.

- Probabilités annuelles de retraitement pour alemtuzumab

Les auteurs font le choix en analyse de référence, plutôt que de prendre en compte des taux d'arrêt de traitement comme pour les comparateurs, d'intégrer des taux de retraitement pour alemtuzumab. Un taux de retraitement est pris en compte dès la deuxième année de traitement avec ■■■■% pour le groupe RES et ■■■■% pour le groupe HAD des patients qui prennent le deuxième cycle d'alemtuzumab. Après la deuxième année de traitement, les données d'études d'extension sont prises en compte pour estimer le taux de retraitement par alemtuzumab. Au-delà, les auteurs considèrent en analyse principale que le taux de retraitement diminue dans le temps, sur la base d'hypothèse. Le rationnel de cette hypothèse n'est pas suffisamment justifié.

Le fait de prendre en considération un taux de retraitement plutôt qu'un taux d'arrêt de traitement est en faveur du produit évalué. Le retraitement n'a d'impact que sur les coûts et les événements indésirables et non sur l'efficacité du traitement. Pourtant, le retraitement des patients ou le fait d'ajouter des traitements additionnels est souvent lié à des poussées (78% selon les auteurs), ce qui pourrait indiquer une baisse de l'efficacité de l'alemtuzumab. Ce choix semble favorable au produit évalué. Lors de l'échange technique, les auteurs ont intégré en analyse de référence une baisse de l'efficacité d'alemtuzumab sur l'horizon temporel. La combinaison d'un taux de retraitement, qui impacte les coûts et les événements indésirables, et une baisse de l'efficacité sur l'horizon temporel est une approche plus conservatrice qui intègre pour partie la baisse d'efficacité pouvant motiver un retraitement. Cependant, une part de l'efficacité est maintenue pour l'ensemble des patients sur tout l'horizon temporel (50%). Pour prendre en compte la possibilité d'un effet nul du traitement, les auteurs ont ajouté, lors de l'échange technique, deux analyses en scénario appliquant des taux d'arrêt de traitement pour l'alemtuzumab sur tout l'horizon temporel (3,5%/ an et 1,75% /an).

Concernant l'analyse de sensibilité, la source du taux de poussées conduisant à un retraitement (78%) dans Fox, 2013 manque de précision et le choix de l'appliquer à partir de la sixième année n'est pas justifié.

- Probabilités d'événements indésirables

Le risque de décès liés aux événements indésirables n'est pas pris en compte dans le modèle. Dans les essais cliniques (CARE MS I, CARE MS II et études d'extension), 3 décès en lien avec alemtuzumab sont survenus (soit 0,2% des patients sur une période de 4 ans). L'impact de la non prise en compte de ces décès n'est pas discuté par les auteurs, alors qu'il s'agit d'une hypothèse favorable au produit évalué.

Il est précisé que les événements indésirables graves pour alemtuzumab sont pris en compte même lorsque leur fréquence est en-dessous du seuil retenu. Cependant, les faibles fréquences pourraient ne pas permettre de prendre en compte correctement ces événements dans le modèle (par exemple, Goodpasture's syndrome 0,000%). Compte tenu de l'importance devant être accordée à ces événements, la méthode de prise en compte de ces événements indésirables aurait dû être présentée et discutée par les auteurs.

Enfin, les taux de survenue des événements indésirables des comparateurs sont intégrés dans le modèle pour la première année et les années suivantes. Aucune distinction n'est opérée entre la deuxième année et la fin de l'horizon temporel. Cependant, les auteurs considèrent que les problèmes de tolérance pour les comparateurs sont souvent plus fréquents à l'initiation du traitement, ce qui aurait impliqué que les événements indésirables soient décroissants dans le temps. Les auteurs justifient de ne pas avoir pris en compte une baisse des événements indésirables pour les comparateurs par le fait qu'aucune donnée ne permettait de documenter cette hypothèse et que le modèle ne permettait pas techniquement de distinguer les fréquences de survenues pour les années postérieures à la première année. L'impact de la non prise en compte d'une baisse des événements indésirables pour les comparateurs n'est pas discuté par les auteurs.

3.4 Mesure et valorisation des états de santé

3.4.1 Evaluation des résultats de santé telle que présentée par les auteurs

► Sources, méthode et données intégrées dans le modèle

Les résultats de santé sont mesurés en temps cumulés dans chacun des états de handicap et selon les deux formes de sclérose en plaques prises en compte dans le modèle (rémittente et secondairement progressive).

Utilités associées aux états de handicap

Les scores d'utilité associés à un état de handicap sont issus d'une publication de 2009 qui rapporte les niveaux d'utilité par stade de handicap pour 1 355 patients français atteints de sclérose en plaques (étude de Kobelt et al. 2009). Une réextraction et un retraitement des données d'utilité ont été réalisés par l'auteur de cette étude à la demande de l'industriel. La méthode source repose sur un questionnaire EQ-5D et l'application d'une matrice de pondération française (Chevalier 2010) pour valoriser les scores de préférence. Dans cette étude, 25% des patients ont eu une poussée dans les 3 mois précédant l'étude. Les auteurs indiquent que la différence moyenne de la qualité de vie entre les patients avec et sans poussée récente était de 0,11. Par ailleurs, 44% des patients de l'étude étaient sous traitement, mais aucun renseignement concernant les effets indésirables associés aux traitements n'est disponible.

D'après les résultats de l'étude de Kobelt (2009), des scores d'utilité identiques sont appliqués aux deux états de handicap les moins sévères (EDSS 0 et 1) ainsi qu'aux deux états de handicap les plus sévères (EDSS 8 et 9). De même, les auteurs ne distinguent pas les scores d'utilité appliqués aux états de handicap en fonction de la forme de sclérose en plaques (rémittente ou secondairement progressive).

Les scores d'utilité intégrés dans le modèle associés à chaque état de handicap sont présentés par les auteurs.

Tableau 15. Utilité associée aux états de santé en fonction du type de sclérose en plaques

	EDS S0	EDSS1	EDSS2	EDSS3	EDSS4	EDSS5	EDSS6	EDSS7	EDSS8	EDSS9
SEP RR	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
SPMS	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

Une analyse de sensibilité utilisant les données recueillies via un questionnaire EQ-5D réalisé pendant les essais cliniques et l'application d'une matrice de pondération utilisant les scores de préférences anglais est proposée pour estimer l'utilité associée aux états de handicap. Les résultats obtenus indiquent que ce choix n'a pas d'impact sur les conclusions du modèle et que l'option retenue en analyse de référence est défavorable au produit évalué.

Désutilités liées aux poussées

En l'absence d'étude française permettant d'estimer les désutilités liées aux poussées, les auteurs se sont principalement appuyés sur l'étude anglaise d'Orme (2007) (réalisée à partir d'un questionnaire EQ-5D).

Afin de documenter la différence d'utilité entre une poussée avec et sans hospitalisation, les auteurs appliquent le taux de croissance de désutilité d'une étude américaine entre ces deux types de poussées (Prosser 2004) aux scores de l'étude anglaise. Ils justifient ce choix en s'appuyant sur le fait que la désutilité des deux études est comparable (-0,071 dans l'étude anglaise versus 0,091 dans l'étude américaine).

Pour ramener ces scores unitaires à des scores annuels, les auteurs considèrent qu'une poussée dure en moyenne 3 mois (désutilité annuelle de poussée = désutilité par événement * durée moyenne d'une poussée / 12 mois).

A partir de ces données, les auteurs retiennent une désutilité annuelle de 0,0589 associée aux poussées nécessitant une hospitalisation et une désutilité annuelle de 0,0178 associée aux poussées ne nécessitant pas une hospitalisation.

En analyse de sensibilité, une durée moyenne de 1,51 mois est appliquée (Gani et al., 2008). Dans cette analyse, la désutilité liée à une poussée sans hospitalisation est de 0,0089 et elle est de 0,0297 avec hospitalisation. Les résultats obtenus indiquent que l'option retenue en analyse de référence est favorable au produit ; cependant le sens des conclusions reste inchangé. Deux autres analyses sont réalisées pour tester l'impact de deux hypothèses extrêmes : 0% ou 100% des poussées conduisent à une hospitalisation. Une diminution du taux de poussées conduisant à une hospitalisation est en défaveur du produit évalué. Cependant, à 0% le sens des conclusions n'est pas modifié.

Désutilités liées aux événements indésirables

Une désutilité est également associée à chaque occurrence d'événement indésirable lié aux traitements en fonction de leur durée. Ces scores proviennent de la littérature, quatre sources sont mentionnées (Mc Millan 2008, Boye 2011, Van Hoek 2009 et Sullivan 2006). Afin d'assurer la comparabilité des données, seules les désutilités estimées à partir de l'EQ5D ont été retenues. L'étude de Sullivan et al. (2006) est utilisée pour identifier des proxys d'événements indésirables pour lesquels aucune source utilisant la méthode EQ5D n'a pu être identifiée. Pour ces événements, des hypothèses ont été nécessaires pour catégoriser ces événements en fonction des codes de la CIM-9. Ces désutilités sont appliquées sur le cycle.

En analyse de sensibilité, les auteurs présentent les résultats en considérant une absence de désutilité associée aux poussées et aux effets indésirables des traitements qui étaient sur le marché au moment de l'étude de Kobelt, c'est-à-dire le natalizumab 300 mg (Tysabri). Cette analyse suppose que les désutilités associées aux poussées et aux événements indésirables des traitements sont déjà intégrées dans les scores associés aux états de handicap mesurés dans cette étude. Pour les traitements non disponibles au moment de l'étude, les désutilités liées aux effets indésirables sont maintenues dans cette analyse. Les résultats de cette analyse a un impact sur les conclusions dans la population SEP RR, le sens des conclusions reste inchangé dans les populations RES et HAD.

Désutilité des aidants

Les auteurs documentent également une perte d'utilité pour les aidants en fonction de l'état d'handicap du patient ; ces résultats ne sont pas présentés dans le rapport technique et ne sont pas intégrés dans l'analyse de référence, mais peuvent être générés par le modèle Excel en choisissant l'option correspondant à une perspective « sociétale avec coûts indirects »).

Tableau 16. Désutilités associées aux états de santé pour les aidants

	EDSS0	EDSS1	EDSS2	EDSS3	EDSS4	EDSS5	EDSS6	EDSS7	EDSS8	EDSS9
SEP RR	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

► Résultats

QALY

Tableau 17. Total QALY par intervention et selon la population considérée

Interventions	SEP RR	RES	HAD
Alemtuzumab 12 mg	4,898	6,287	4,614
Fingolimod 5 mg	4,570	5,698	4,128
Natalizumab 300 mg	4,870	6,308	4,390

En termes de différentiel d'années de vie pondérées par la qualité de vie, les auteurs estiment que le traitement alemtuzumab 12mg représente un gain en termes de QALY :

- versus fingolimod 0.5mg de 0,328 lorsque l'analyse porte sur la population SEP RR, de 0,589 pour la population RES et de 0,486 pour la population HAD.
- versus natalizumab 300mg de 0,028 lorsque l'analyse porte sur la population SEP RR et de 0,224 pour la population HAD.

En revanche, natalizumab apporte un gain de QALY de 0,021 par rapport à alemtuzumab dans la population RES.

Année de vie gagnée

Tableau 18. Total par années de vie gagnées par intervention et selon la population considérée

Interventions	SEP RR	RES	HAD
Alemtuzumab 12 mg	19,127	20,025	19,052
Fingolimob 5 mg	19,052	19,935	18,949
Nataluzimab 300 mg	19,110	20,016	19,002

En termes de différentiel d'années de vie vécues, les auteurs estiment que le traitement alemtuzumab 12mg représente un gain en termes d'années de vie gagnées :

- versus fingolimod 0.5mg de 0,075 lorsque l'analyse porte sur la population SEP RR, de 0,09 pour la population RES et de 0,103 pour la population HAD.
- versus natalizumab 300mg de 0,017 lorsque l'analyse porte sur la population SEP RR et de 0,05 pour la population HAD.

En revanche, natalizumab apporte un gain de 0,003 par rapport à alemtuzumab dans la population RES.

Les auteurs expliquent la très forte différence observée entre les résultats en termes de QALY et d'années de vie gagnées au regard de l'impact de la maladie sur la qualité de vie. Ils précisent qu'à partir de l'EDSS 4 la qualité de vie est déjà diminuée de moitié et qu'elle est inférieure à 0 (pire que la mort) à partir de l'EDSS 8.

La cohérence des résultats en termes d'années de vie gagnées est discutée par rapport aux données de vie réelle. Les auteurs indiquent que les résultats sont cohérents avec les données de l'INSEE 2011-2013 au regard de l'estimation de la perte d'années de vie liée à la SEP par rapport à l'espérance de vie en population générale (Ragonese, 2008).

3.4.2 Analyse critique de l'estimation des résultats de santé

► Méthode et données

Les sources de données pour valoriser les utilités associées aux états de handicap, aux poussées de sclérose en plaques et aux événements indésirables sont présentées de façon claire et détaillée par les auteurs.

La méthode utilisée pour estimer les utilités associées aux états de handicap est conforme aux recommandations de la HAS. Concernant l'analyse réalisée à partir des données recueillies dans les essais cliniques, elle permet de montrer qu'utiliser une autre source n'est pas nécessairement en défaveur du produit évalué. Les auteurs précisent que cette analyse utilise les mêmes hypothèses pour les trois populations, en l'absence de données disponibles. La méthode de recueil des utilités et les scores d'utilité par état de santé ne sont pas décrits. En outre, il n'est pas précisé si d'autres sources auraient pu être testées.

La méthode de valorisation des désutilités associées aux poussées n'est pas suffisamment justifiée. Les auteurs font référence à une étude anglaise et une étude américaine, mais n'expliquent pas pourquoi ils ont choisis une étude plutôt que l'autre. Le différentiel de désutilité entre les deux types d'événements (avec ou sans hospitalisation) est élevé. Les analyses de sensibilité sur ce paramètre montrent cependant que le choix des auteurs, même s'il était en faveur du produit évalué, n'aurait un impact que limité sur les conclusions.

Le choix des sources pour documenter la désutilité associée aux événements indésirables n'est pas suffisamment justifié par les auteurs. Les auteurs précisent avoir retenu uniquement les sources utilisant la méthode EQ5D afin de garantir la comparabilité des données. La question se

pose néanmoins de savoir pourquoi l'étude de Sullivan n'a pas été retenue pour estimer l'ensemble des désutilités, à minima en analyse de sensibilité.

Les trois autres études prises en compte documentent les désutilités associées à des événements qui pourraient ne pas être transposable au contexte d'analyse. L'étude de Boye (2011) porte sur les traitements par injection dans le cadre du diabète et l'étude de Van Hoek (2009) sur le zona, l'adéquation de ces données pour documenter respectivement la désutilité liée à une réaction à l'injection du produit par intraveineuse et une infection d'herpès n'est pas discutée. Enfin, si l'étude de McMillan porte bien sur l'ITP, l'estimation repose sur un questionnaire SF36. La façon dont les données sont extraites et converties n'est pas explicitée. Concernant l'ITP, la concordance entre les degrés de sévérités et les données d'utilité disponibles n'est pas explicitée. Dans le dossier initialement soumis, l'estimation des désutilités liées aux événements indésirables provenaient de neuf sources et d'opinions d'experts. Des hypothèses considérant la similarité d'événements étaient également formulées ainsi que des hypothèses sur la durée des événements. A partir de ces hypothèses sur la durée, les auteurs estimaient une désutilité annuelle. Le choix de restreindre la sélection des sources modifie les valeurs des désutilités introduite dans le modèle, mais les données disponibles ne permettent pas d'estimer avec précision l'impact de ces modifications sur l'estimation totale des QALY. Les choix sont acceptables en l'absence de données plus robustes, néanmoins les désutilités prises en compte doivent être interprétées avec précaution et l'incertitude liée à ces estimations n'est que partiellement explorée.

Des analyses de sensibilités sont réalisées en considérant une absence des désutilités liées aux poussées et/ou aux effets indésirables des traitements qui étaient sur le marché au moment de l'étude de Kobelt (2009) pour estimer l'impact éventuel d'un double comptage. Les résultats de cette analyse a un impact sur les conclusions dans la population SEP RR, le sens des conclusions reste inchangé dans les populations RES et HAD.

Le choix de ne pas associer une désutilité lié aux traitements, qui se réalisent de façon différente (intraveineuse, sous cutané, oral) avec des protocoles plus ou moins lourds, n'a pas été discuté.

► **Résultats**

Les scores d'utilités associées à chaque état de handicap et les désutilités associées aux poussées et aux événements indésirables, qui sont intégrés dans le modèle, sont clairement présentés par les auteurs. Un tableau récapitulant la désutilité associée aux événements indésirables et aux poussées appliquées à chaque cycle selon les comparateurs est également proposé.

Les auteurs discutent les résultats obtenus par rapport aux données de vie réelle pour la durée de vie. Les scores d'utilité sont très faibles dès l'EDSS 4, la cohérence de ces scores par rapport à d'autres pathologies ou à d'autres sources n'est pas discutée.

3.5 Mesure et valorisation des coûts

3.5.1 Evaluation des coûts telle que présentée par les auteurs

► **Coûts pris en compte**

Les différentes catégories de coûts prises en considération sont les suivantes :

- coûts de traitement de la sclérose en plaques : les auteurs distinguent les coûts d'acquisition des médicaments, les coûts d'administration et les coûts de surveillance ;
- coûts liés aux différents états de handicap ;
- coûts associés à une poussée de sclérose en plaques ;
- coûts liés au traitement des événements indésirables.

Seuls les coûts directs ont été pris en compte dans l'analyse de référence.

► Mesure des coûts

Coût des traitements de la sclérose en plaques

• Coûts d'acquisition

Les ressources consommées pour l'acquisition du traitement sont mesurées par les doses annuelles recommandées dans chacun des traitements et leur protocole d'administration associé (nombre de doses et quantité unitaire d'une dose) selon le Résumé des Caractéristiques des Produits (RCP). Une observance de 100% est considérée.

Le schéma d'administration est de 300mg en IV toutes les 4 semaines pour le natalizumab et un comprimé de 0,5 mg tous les jours pour le fingolimod.

Dans le cas de l'alemtuzumab, la mesure des ressources consommées pour le traitement tient compte du pourcentage de patients sous traitement, sur la base des résultats obtenus dans les deux essais cliniques CARE MS I et CARE MS II en fonction des deux populations RES et HAD : 100% des patients traités par l'alemtuzumab reçoivent 5 doses la 1^{ère} année, [] % et [] % reçoivent 3 doses la 2^{ème} année dans les populations RES et HAD respectivement. Une proportion décroissante de patients reçoit 3 doses annuelles additionnelles de la 3^{ème} année de traitement à la 50^{ème} année de traitement ([] % et [] % la 3^{ème} année pour les populations RES et HAD respectivement, [] % à la 50^{ème} année dans les populations RES et HAD).

• Coûts d'administration

Les ressources consommées pour l'administration des traitements sont estimées à partir d'information sur la prescription (pratiques courantes correspondants aux recommandations) et de données de la littérature. Les auteurs prennent en compte les transports, la prémédication pour l'administration d'alemtuzumab et les coûts d'hospitalisation.

Les ressources consommées pour le transport dépendent du mode d'administration : l'administration par injection intraveineuse (alemtuzumab, natalizumab) nécessite un déplacement à chaque administration, tandis qu'une administration par voie orale ne nécessite pas de déplacement (fingolimod). Pour le fingolimod, un seul déplacement est considéré à l'initiation du traitement.

Dans le cadre de l'administration d'alemtuzumab, les ressources consommées pour les prémédications recommandées avant chaque cycle de traitement sont intégrées :

- par corticoïdes administrés durant 3 jours avant la perfusion d'alemtuzumab (methylprednisolone, 1000mg/jour, 1 boîte) ;
- par antihistaminiques (diphenhydramine, 1 boîte) et antipyrétiques (doliprane, 1 boîte) avant la perfusion ;
- une prophylaxie par traitement anti herpétique par voie orale initiée le 1er jour du traitement et poursuivie pendant 1 mois (acyclovir, 3 boîtes de 200 mg).

Pour natalizumab, les recommandations de l'ANSM (2011) sont utilisées pour définir les ressources consommées à l'initiation du traitement

L'administration de l'alemtuzumab et du natalizumab se fait par voie intraveineuse et nécessite une hospitalisation de jour pour chaque administration, avec le Groupe Homogène de Malades (GHM) 28Z17Z « Chimiothérapie pour affection non tumorale, en séances ». Une hospitalisation de jour est également nécessaire pour le fingolimod à l'initiation du traitement.

En analyse de sensibilité, une hospitalisation complète est considérée pour l'administration de l'alemtuzumab, soit un séjour d'une durée de 5 jours la 1^{ère} année (GHM 23M092 « Chimiothérapie pour affection non tumorale, niveau 2) et un séjour d'une durée de 3 jours la 2^{ème} année (GHM 23M091 « Chimiothérapie pour affection non tumorale, niveau 1).

- Coûts de surveillance

Les ressources consommées pour la surveillance sont mesurées par le type et le nombre d'exams de biologie et actes réalisés avant le 1^{er} cycle de traitement et après les cycles additionnels de traitement (fréquence annuelle), à partir des Résumés des Caractéristiques des Produits (RCP). Dans le cadre d'un traitement avec l'alemtuzumab, bien que le nombre d'années de surveillance recommandé après le dernier traitement soit de 4 ans dans le RCP, les auteurs appliquent ces coûts de surveillance sur tout l'horizon temporel.

Dans le cadre du traitement avec alemtuzumab, des coûts additionnels sont ajoutés, à partir de la 3^{ème} année, en cas d'échec du traitement. Ces coûts correspondent à d'autres traitements pour la sclérose en plaques (54% glatiramère, 38% interféron-béta et 8% natalizumab). 1,75% des patients reçoivent ces traitements la 3^{ème} année, d'après une étude sur les essais CARE MS I et II (Fox 2013) ; ce taux augmente proportionnellement chaque année, pour atteindre 84% la 50^{ème} année.

Coûts associés aux états de handicap

Les ressources consommées pour chacun des états de handicap (EDSS) sont estimées à partir d'une étude française (Kobelt et al ; 2009) basée sur les questionnaires de consommations de soins de 1 355 patients français atteints de sclérose en plaques. Les ressources mesurées sont les soins prodigués en établissement hospitalier ou en externe (soins liés au suivi régulier de la SEP), les traitements symptomatiques nécessaires et les principaux investissements (chaise roulante, adaptation du domicile, etc.). Ces coûts reflètent les ressources consommées pour la prise en charge du handicap, indépendamment du traitement pris ou de la survenue de poussées.

Coûts associés à une poussée

Les ressources consommées pour la prise en charge d'une poussée distinguent les poussées entraînant une hospitalisation et celles n'entraînant pas d'hospitalisations.

Les ressources consommées lors d'une poussée sans hospitalisation sont estimées sur avis d'experts et mesurées sur la base de 3 jours d'injection par intraveineuse de méthylprednisolone, soit 3 jours dans le GHM 28Z17Z « Chimiothérapie pour affection non tumorale, en séances ».

Les ressources consommées lors d'une poussée avec hospitalisation sont estimées à partir d'une analyse du PMSI 2013 en sélectionnant les séjours avec un diagnostic principal de sclérose en plaques. La répartition entre les principaux GHM identifiés (GHM 01M17T, 01M171, 01M172, et 01M173) est prise en compte.

Coûts associés aux événements indésirables

Les ressources consommées pour le traitement des événements indésirables sont estimées à partir des données de la littérature (conférence de consensus, recommandation de bonne pratique, étude) et d'avis d'experts. Des hypothèses hautes et basses sont proposées pour estimer les ressources consommées associées à certains événements indésirables ; les hypothèses hautes sont retenues dans l'analyse de référence.

Les ressources consommées lors des consultations (médecin généraliste, ophtalmologue, rhumatologue, neurologue) sont prises en compte.

Pour la prise en compte des événements indésirables liés aux réactions à la perfusion d'alemtuzumab, les ressources consommées, en termes de consultations et médicaments, sont prises en compte en fonction des différents types de réactions à la perfusion (céphalées, éruptions cutanées, fièvre, nausées, urticaire, prurit, insomnie, frissons et bouffées vasomotrices). Un coût moyen pondéré en fonction de l'incidence de ces différents types de réactions est calculé.

Tableau 19. Coût moyen pondéré des réactions à la perfusion

RAP	Prise en charge	Coût total (€)	Incidence	Distribution
Céphalées	1 consultation chez 1 généraliste + paracétamol (1 boîte)	28.17	44.2	22.93%
Eruptions cutanées	1 consultation chez 1 généraliste + paracétamol (1 boîte) + acrius 1/j 7 jours	36.09	43.2	22.41%
Fièvre	1 consultation chez 1 généraliste + paracétamol (1 boîte)	28.17	27.6	14.32%
Nausées	1 consultation chez 1 généraliste + Vogalène (1 boîte)	31.09	17.6	9.13%
Urticaire	1 consultation chez 1 généraliste + paracétamol (1 boîte) + acrius 1/j 7 jours	36.09	14.5	7.52%
Prurit	1 consultation chez 1 généraliste + paracétamol (1 boîte) + acrius 1/j 7 jours	36.09	12.4	6.43%
Insomnie	1 consultation chez 1 généraliste + 1 anxiolytique (Atarax) (2.17 +0.82)	29.26	11.9	6.17%
Frissons	1 consultation chez 1 généraliste + paracétamol (1 boîte)	28.17	10.7	5.55%
Bouffées vasomotrices	Idem Natalizumab : pas de prise en charge médicamenteuse	0	10.7	5.55%
	Coût moyen pondéré	29.82		

Valorisation des coûts

Coût des traitements de la sclérose en plaques

- Coûts d'acquisition

Les coûts des traitements pour la sclérose en plaques sont valorisés à partir des données du Journal Officiel (« avis relatif aux prix des spécialités pharmaceutiques »), de la base de données des médicaments de l'Assurance Maladie ou des données de l'ATIH.

Le coût d'acquisition unitaire de natalizumab est de 1 761,16€ par dose et celui du fingolimod de 68,06€ par comprimé (1 905,69€ la boîte de 28 comprimés).

Pour l'alemtuzumab, le prix revendiqué est de ■■■■ € PFHT par flacon (soit ■■■■ € PFTTC). Le coût d'acquisition d'alemtuzumab est ainsi de ■■■■ € la première année de traitement et de ■■■■ € la deuxième année. Au-delà, le coût d'acquisition varie en fonction du nombre de patients recevant des doses supplémentaires.

Trois autres prix d'alemtuzumab sont testés en analyse de sensibilité.

- Coûts d'administration

Les coûts des transports sont valorisés à partir d'un rapport de la Cour des comptes de 2010. Un coût moyen de 37,92€ par trajet est estimé à partir de données globales de patients français (non spécifique des patients atteints de sclérose en plaques). Le coût moyen par déplacement (aller-retour) est ainsi estimé à 73,96€ 2014.

Pour l'alemtuzumab, le coût de la prémédication prend en compte l'honoraire de dispensation de 0,82€ par boîte et le prix de vente.

Les coûts d'administration sont valorisés par le coût de production disponible dans l'Etude nationale de coûts à méthodologie commune (ENCC) de 2012 pour le GHM 28Z17Z (« Chimiothérapie pour affection non tumorale, en séances »), soit 456,54€ (en € 2014) par administration. Ce coût prend en compte la pondération entre les volumes de séjours réalisés dans les établissements publics (91,3%) et les établissements privés (8,7%), à partir d'une analyse du PMSI de 2013. Les coûts des spécialités pharmaceutiques facturables en sus sont retirés du coût complet hors structure du GHM.

De même, les GHM 23M091 et 23M092, utilisés en analyse de sensibilité pour estimer le coût d'administration d'alemtuzumab en hospitalisation complète, sont valorisés par les coûts de production de l'ENCC de 2012, soit des coûts de 2 452,15€ et 5 010,19€ respectivement (en € 2014).

- Coûts de surveillance et coûts associés aux événements indésirables

Les actes médicaux sont valorisés à partir des tarifs conventionnels disponibles dans la CCAM.

Les examens de biologie sont valorisés à partir de la nomenclature des actes de biologies médicales (NABM) en termes de cotation et par les tarifs conventionnels disponibles sur le site de l'assurance maladie (valeur du B). Le coût du coefficient B est de 0,27€

Les consultations de spécialiste sont valorisées par le tarif conventionnel disponible sur le site de l'assurance maladie. Un montant de dépassement est ajouté au tarif, il est calculé à partir des honoraires totaux de la spécialité divisé par le volume de consultations en 2013, disponibles sur le site de l'assurance maladie (données statistiques sur l'activité et les honoraires des professionnels de santé en 2013).

Au coût d'alemtuzumab s'ajoute, à partir de la 3^{ème} année, le coût d'autres traitements en cas d'échec de l'alemtuzumab. Ce coût comprend les coûts d'instauration la première année, d'acquisition, d'administration et de surveillance du glatiramère, de l'interféron-béta et du natalizumab. Ce coût s'élève à 13 098,17€ (moyenne des coûts pondérée par les volumes des trois traitements retenu). Il est appliqué à la proportion de patients en échec avec alemtuzumab (1,75% la 3^{ème} année pour un coût de 229,22€, 3,5% la 4^{ème} année pour un coût de 458,45€ additionnel, etc).

Coûts associés aux états de handicap

Les ressources consommées dans l'étude de Kobelt sont valorisées par les tarifs des GHS pour les séjours hospitaliers, les tarifs conventionnels pour les soins délivrés en ambulatoire (consultations, examens, actes...) et par les prix disponibles dans le Vidal pour les médicaments. Les mêmes coûts sont appliqués pour les états de handicap EDSS 0 et 1 et pour les états de handicap EDSS 8 et 9.

Coûts associés à une poussée

Les coûts de prise en charge d'une poussée sont valorisés par les coûts de production disponible dans l'Etude nationale de coûts à méthodologie commune (ENCC) de 2012.

Calcul du coût

Les coûts d'acquisition des traitements sont calculés en multipliant les coûts unitaires PPTTC par dose par le nombre de doses annuelles.

Tableau 20. Coûts unitaires et annuels d'acquisition des traitements (€2014)

Traitement	Coûts unitaires PPTTC par dose	Schéma d'administration	Coûts annuels
Alemtuzumab (Lemtrada®)	■ € / dose de 12mg	5 doses de 12 mg la 1 ^{ère} année 3 doses de 12mg la 2 ^{ème} année	■ € la 1 ^{ère} année ■ € la 2 ^{ème} année
Natalizumab (Tysabri®)	1 761,16€ / dose de 300mg	1 dose de 300 mg toutes les 4 semaines	22 895,08€
Fingolimod (Gilenya®)	68,06€ / comprimé de 0,5 mg (1 905,69€ / boîte de 28 comprimés)	1 comprimé de 0,5 mg tous les jours	24 868,76€

Les coûts d'administration sont appliqués au pourcentage de patients sous traitement dans le modèle. Ces coûts sont les suivants pour la première année de traitement et les suivantes.

Tableau 21. Coûts d'administration des traitements

Traitements		Coûts de transport	Coûts de pré-médication	Coûts d'hospitalisation	Coût total annuel d'administration
Alemtuzumab (Lemtrada®)	1 ^{ère} année	369,8€	78,87€	2 282,7€	2 731,37€
	2 ^{ème} année et suivantes*	221,88€	78,87€	1 369,2€	1 670,37€
Natalizumab (Tysabri®)	1 ^{ère} année	961,48€	-	5 935,02€	6 896,5€
	années suivantes	961,48€	-	5 935,02€	6 896,5€
Fingolimod (Gilenya®)	1 ^{ère} année	73,96€	-	456,54€	530,5€
	années suivantes	-	-	-	-

*Les coûts d'administration d'alemtuzumab pour les années 2 et suivantes sont appliqués à la proportion de patients recevant le traitement (taux de retraitement).

Les coûts annuels de surveillance pour la 1^{ère} année et les années suivantes sont calculés en multipliant les volumes par les valeurs unitaires. Le coût de surveillance est de 277,82€ la 1^{ère} année et 169,56€ les années suivantes pour l'alemtuzumab, de 231,36€ la 1^{ère} année et 69€ les années suivantes pour le natalizumab et de 128,75€ la 1^{ère} année et 27€ les années suivantes pour le fingolimod.

Les coûts associés aux états de handicap sont calculés en multipliant les volumes recensés dans les questionnaires de consommations de soins de l'étude de Kobelt par les coûts unitaires. Les coûts imputés à chaque état de handicap dans le modèle sont présentés dans le tableau ci-dessous.

Tableau 22. Coûts associés à chaque état de handicap

Cost	EDSS 0	EDSS 1	EDSS 2	EDSS 3	EDSS 4	EDSS 5	EDSS 6	EDSS 7	EDSS 8	EDSS 9
Total direct cost										

Les coûts associés aux poussées sont de 1 369,32€ pour une poussée sans hospitalisation (3 GHM 28Z17Z avec un coût unitaire de 456,54€), et 1 678,70€ pour une poussée avec hospitalisation (GHM 01M17T, 01M171, 01M172, et 01M173).

Les coûts de prise en charge des événements indésirables sont calculés en multipliant les coûts unitaires par les probabilités de survenue.

Tous les coûts sont actualisés en €2014 en se basant sur l'indice des prix à la consommation santé (Nomenclature COICOP 06-Santé).

► Résultats de l'analyse de coût

A partir du modèle, le coût moyen associé à chaque traitement est estimé en distinguant la part du coût relative à la prise en charge de la maladie de celle liée à l'utilisation des différents traitements.

Ce coût moyen total par patient SEP RR actualisé au taux de 4%/an est de ■■■■■ € pour l'alemtuzumab.

Ce coût moyen total par patient RES actualisé au taux de 4%/an est de ■■■■■ € pour l'alemtuzumab.

Ce coût moyen total par patient HAD actualisé au taux de 4%/an est de ■■■■■ € pour l'alemtuzumab.

Les coûts des autres traitements sont présentés ci-dessous.

Tableau 23. Résultats de l'analyse de coût pour la population atteints d'une SEP RR (active RMMS population) – Source : Industriel, dossier médico-économique, juillet 2015

Traitement	Coût total de la pathologie	Coût total du traitement	Coût total
Alemtuzumab 12mg	██████	██████	599 586
Fingolimod 0.5mg	532 242	125 470	657 712
Natalizumab 300mg	518 914	148 642	666 836

Tableau 24. Résultats de l'analyse de coût pour la population RES– Source : réponses aux questions techniques, juillet 2015

Traitement	Coût total de la pathologie	Coût total du traitement	Coût total
Alemtuzumab 12mg	██████	██████	569 205
Fingolimod 0.5mg	508 492	135 207	643 699
Natalizumab 300mg	482 993	164.944	647 938

Tableau 25. Résultats de l'analyse de coût pour la population HAD – Source : Réponses aux questions techniques, juillet 2015

Traitement	Coût total de la pathologie	Coût total du traitement	Coût total
Alemtuzumab 12mg	██████	██████	608 605
Fingolimod 0.5mg	548 327	120 852	669 179
Natalizumab 300mg	535 659	142 957	678 617

3.5.2 Analyse critique de l'évaluation des coûts

► Coûts pris en compte

Les coûts intégrés dans le modèle sont présentés de façon claire et détaillée par les auteurs.

Les coûts de traitements (coûts d'acquisition, coûts d'administration) sont pris en compte.

Dans les coûts d'administration, les coûts de transport sont pris en compte.

Les auteurs intègrent les coûts de suivi des patients pendant et après le traitement par l'intermédiaire des coûts de surveillance du traitement et de la sclérose en plaques. Les dépassements d'honoraires sont également pris en compte et ajoutés aux montants des consultations.

La liste des coûts pris en compte semble exhaustive.

► Mesure, valorisation et calcul des coûts

Mesure des coûts

Les sources, et la façon dont chacun des coûts intégrés sont mesurés, sont précisées de façon claire et détaillées par les auteurs. Les coûts présentés par les auteurs et ceux associés aux recommandations pour la pratique clinique concernant l'utilisation de l'alemtuzumab sont cohérents.

Dans le cadre de la mesure des coûts additionnels en cas d'échec d'alemtuzumab, le pourcentage d'échec l'année 3 (1,75%) est bien retrouvé dans le poster de Fox, 2013. En revanche, la source de l'hypothèse d'une augmentation proportionnelle les années suivantes n'est pas retrouvée. Cette hypothèse semble cependant conservatrice. Le choix d'avoir considéré des coûts additionnels uniquement pour l'alemtuzumab (et pas pour les comparateurs) est justifié par le schéma d'administration (administration en 2 cycles à 12 mois d'intervalle versus administration chronique) et par la non prise en compte d'arrêt de traitement pour l'alemtuzumab (à la différence des comparateurs). Cette approche est conservatrice, mais le fait de n'introduire d'arrêt de traitement que pour les comparateurs est favorable au produit évalué. Une analyse de sensibilité teste l'impact d'une introduction d'un taux annuel d'arrêt de traitement (1,75% et 3,5%). Cette hypothèse a un impact sur les conclusions. Aucune analyse considérant des taux d'arrêt de traitement suivant l'augmentation proportionnelle de prise de traitements additionnels n'est proposée.

Pour la prise en compte des événements indésirables liés aux réactions à la perfusion d'alemtuzumab, les auteurs semblent exclure certains types de réactions à la perfusion qui ont une incidence inférieure à 10% mais dont le coût peut être très élevé. Ainsi 2,8% des patients ont eu une réaction à la perfusion grave (données provenant du suivi des patients à 4 ans). Dans ces réactions à la perfusion graves sont compris des chocs anaphylactiques dont les auteurs estimaient le coût, dans le rapport technique initial, à 1 824 €. Suite à l'échange technique, un nouveau calcul du coût du traitement des réactions à la perfusion a été effectué mais il ne tient plus compte de ces réactions à la perfusion graves. Ce choix est en faveur du produit évalué.

Pour l'administration d'alemtuzumab, le choix de retenir en analyse principale l'hypothèse la plus favorable (d'une hospitalisation de jour au lieu d'une hospitalisation complète) n'est pas suffisamment justifié. Cependant, l'analyse de sensibilité sur ce choix montre qu'il ne modifie pas le sens des conclusions.

Concernant la mesure du coût associé aux états de handicap, ce coût semble faible dans les états de handicap élevé qui nécessitent la mise en place d'un matériel et d'une adaptation du domicile important. Ces coûts sont mesurés à partir de l'étude de Kobelt qui est censé capter l'ensemble de ces coûts (hors coûts sociaux). Ce point n'est pas discuté par les auteurs.

Valorisation des coûts

La méthode de valorisation des coûts décrite est conforme aux recommandations de la HAS.

La valorisation des coûts de transport est réalisée sur un rapport de la Cour des comptes de 2010, qui concerne l'ensemble de la population française. Pourtant, il semblait possible de valoriser à partir de la base DAMIR qui donne accès à des informations plus récentes, et peut-être plus spécifiques des patients atteints de SEP RR.

Calcul du coût

Le calcul des coûts est présenté de façon détaillée pour chacun des postes de coût pris en compte dans le modèle.

► Résultats de l'analyse de coût

Les résultats de l'analyse sont présentés de façon claire et détaillée par les auteurs.

Ces résultats sont détaillés pour 3 populations : SEP RR, RES et HAD.

3.6 Présentation des résultats et analyses de sensibilité

3.6.1 Présentation par les auteurs

► Résultats de l'étude économique

Résultats des analyses de référence

Sur un horizon temporel de 50 ans, dans une perspective collective et pour un prix revendiqué de l'alemtuzumab de █████ € TTC, les auteurs observent à partir des résultats que l'alemtuzumab domine le natalizumab et le fingolimod dans les populations SEP RR et HAD. Dans ces deux populations, l'alemtuzumab est plus efficace et moins coûteux que le natalizumab et le fingolimod.

Dans la population RES, natalizumab et alemtuzumab sont sur la frontière d'efficience. Alemtuzumab est moins coûteux et moins efficace que natalizumab ; le RDCR est de 3 730 177 €/QALY.

Tableau 26. Analyses de référence

	Coûts	QALYs	RDCR
RES			
Alemtuzumab	569 205 €	6,287	Dominé 3 730 177€
Fingolimod	643 699 €	5,698	
Natalizumab	647 938 €	6,308	
HAD			
Alemtuzumab	608 605 €	4,614	Dominé Dominé
Fingolimod	669 179 €	4,128	
Natalizumab	678 617 €	4,390	
SEP RR			
Alemtuzumab	599 586 €	4,898	Dominé Dominé
Fingolimod	657 712 €	4,570	
Natalizumab	666 836 €	4,870	

Résultats des analyses complémentaires

Analyse coût-efficacité.

Alemtuzumab domine natalizumab et fingolimod quelle que soit la population considérée.

► Prise en compte de l'incertitude

a) Incertitude liée aux choix structurants de l'évaluation

Horizon temporel/durée de simulation

Sur des horizons temporels plus courts, à 10 ans et à 25 ans, le sens des conclusions n'est pas modifié. Alemtuzumab domine natalizumab et fingolimod pour les populations SEP RR et HAD. Fingolimod est strictement dominé quelle que soit la stratégie considérée. Natalizumab et alemtuzumab sont sur la frontière d'efficience dans la population RES. Dans cette population, alemtuzumab est moins coûteux et moins efficace que natalizumab. Le RDCR de natalizumab versus alemtuzumab est de 4 078 391€/QALY à 10 ans et de 2 625 927€/QALY à 25 ans.

Taux d'actualisation

Trois analyses sont présentées pour des taux d'actualisation de 0%, de 2,5% et de 6%. Une augmentation du taux d'actualisation est en défaveur du produit évalué, sans modification du sens des conclusions.

Pour les populations SEP RR et HAD, alemtuzumab domine ses comparateurs quel que soit le taux d'actualisation appliqué. Pour la population RES, alemtuzumab et natalizumab sont sur la frontière d'efficience. Alemtuzumab est toujours moins coûteux et moins efficace que natalizumab et le RDCR de natalizumab versus alemtuzumab varie entre 3 542 158 €/QALY et 6 165 167 €/QALY de 6% à 0%.

b) Incertitude liée aux hypothèses

Hypothèse d'extrapolation de l'efficacité des traitements sur la durée du modèle

- Réduction de 50% de l'effet du traitement par alemtuzumab à partir de la 5^{ème} année

Fingolimod et natalizumab sont strictement dominés par alemtuzumab quelle que soit la population considérée.

- Absence de baisse d'efficacité pour alemtuzumab dans le temps (stabilité de l'effet traitement sur tout l'horizon temporel)

Fingolimod et natalizumab sont strictement dominés par alemtuzumab quelle que soit la population considérée.

Hypothèse sur les taux de retraitement avec alemtuzumab

Pour les années 3, 4 et 5, une moyenne est calculée à partir des taux de retraitement utilisés en analyse de référence. A partir de la 6^{ème} année, les auteurs appliquent une pondération à la moyenne des années 3 à 5, correspondant aux taux de poussées qui conduisent à un retraitement (78%). Dans cette analyse, le taux de retraitement l'année 6 et les suivantes varie entre 10,37% et 11,91% selon les populations considérées.

Le sens des conclusions n'est pas modifié. Alemtuzumab domine natalizumab et fingolimod pour les SEP RR et HAD. Fingolimod est strictement dominé quelle que soit la population considérée. Natalizumab et alemtuzumab sont sur la frontière d'efficience dans la population RES. Dans cette population, alemtuzumab est moins coûteux et moins efficace que natalizumab avec un RDCR de natalizumab versus alemtuzumab de 3 529 142€/QALY.

Hypothèse sur les arrêts de traitement

- Intégration d'un taux d'arrêt de traitement pour alemtuzumab

L'arrêt de traitement implique que l'efficacité est considérée comme nulle et que les patients reçoivent un autre traitement actif qu'alemtuzumab. Deux analyses de sensibilité sont proposées, l'une avec un taux de 3,5% et l'autre avec un taux de 1,75%. Ces scénarios modifient les conclusions pour la population SEP RR et diminuent le RDCR de natalizumab versus alemtuzumab pour la population RES.

Pour la population SEP RR, natalizumab et alemtuzumab sont sur la frontière d'efficience. Dans cette population, alemtuzumab est moins coûteux et moins efficace que natalizumab avec un RDCR de natalizumab versus alemtuzumab de 1 309 714 €/ QALY pour un taux à 3,5 et de 4 657 410 €/QALY pour un taux à 1,75. Fingolimod est strictement dominé.

Pour la population RES, natalizumab et alemtuzumab sont sur la frontière d'efficience. Dans cette population, alemtuzumab est moins coûteux et moins efficace que natalizumab avec un RDCR de natalizumab versus alemtuzumab de 567 400 €/ QALY pour un taux à 3,5 (baisse d'environ 85%) et de 971 748 €/QALY pour un taux à 1,75 (baisse d'environ 74%). Fingolimod est strictement dominé.

Pour la population HAD, alemtuzumab reste dominant.

- Intégration d'un arrêt de traitement à partir de l'EDSS 7

Pour les populations SEP RR et HAD, alemtuzumab reste dominant. Pour la population RES, alemtuzumab et natalizumab sont sur la frontière d'efficience avec un RDCR de natalizumab vs alemtuzumab 3,898M€/QALY.

Hypothèse sur les coûts d'administration d'alemtuzumab

Une analyse de sensibilité intégrant les coûts d'administration d'alemtuzumab en hospitalisation complète est proposée (hospitalisation de jour en analyse de référence). Alemtuzumab est dominant pour les populations SEP RR et HAD. Pour la population RES, natalizumab et alemtuzumab sont sur la frontière d'efficience. Dans cette population, alemtuzumab est moins coûteux et moins efficace que natalizumab avec un RDCR de natalizumab versus alemtuzumab de 3 579 190€/QALY (inférieur de 4% à celui de l'analyse de référence).

Hypothèse sur les poussées conduisant ou non à une hospitalisation

- Aucune poussée ne conduit à une hospitalisation (taux à 0%)

Alemtuzumab est dominant pour les populations SEP RR et HAD. Pour la population RES, cette hypothèse est en défaveur d'alemtuzumab puisque le RDCR de natalizumab par rapport à alemtuzumab est réduit de près de 60% (1 509 635€/QALY).

- Toutes les poussées conduisent à une hospitalisation (taux à 100%)

Cette hypothèse est en faveur d'alemtuzumab car il domine natalizumab et fingolimod dans les trois populations.

c) Incertitude liée aux sources de données

Les auteurs présentent également les résultats d'analyses de sensibilité déterministes visant à tester l'impact des sources utilisées dans l'analyse de référence.

Tableau 27. Analyses de sensibilité sur les sources de données

Analyse de référence	Sources testées	Résultats
Histoire naturelle de la maladie : London Ontario + AFFIRM ITT	British Columbia Cohort	Pour SEP RR et HAD, alemtuzumab dominant. Pour RES, alemtuzumab et natalizumab sont sur frontière d'efficience (RDCR natalizumab vs alemtuzumab 17,285M €/QALY)
Histoire naturelle du taux de poussées : Patzold et al.	Held et al.	Pour SEP RR et HAD, alemtuzumab dominant. Pour RES, alemtuzumab et natalizumab sont sur frontière d'efficience (RDCR natalizumab vs alemtuzumab 39,772M €/QALY)
Utilité par état de handicap et désutilité liée aux poussées	Simultanément pas de désutilité liée aux poussées et aux événements indésirables pour natalizumab	Pour SEP RR et RES, alemtuzumab et natalizumab sont sur frontière d'efficience (RDCR natalizumab vs alemtuzumab respectivement de 768 011 €/QALY et de 471 455€/QALY) Pour HAD, natalizumab et fingolimod strictement dominés
Estimation désutilité liée aux poussées (durée 3 mois)	Grani et al. (durée 1,51 mois)	Pour SEP RR et HAD, alemtuzumab dominant. Pour RES, alemtuzumab et natalizumab sont sur frontière d'efficience (RDCR natalizumab vs alemtuzumab de 1,544M €/QALY)
Kobelt et al. 2009	Essais cliniques alemtuzumab	Pour SEP RR et HAD, alemtuzumab dominant. Pour RES, alemtuzumab et natalizumab sont sur frontière d'efficience (RDCR natalizumab vs alemtuzumab de 5,249M €/QALY)
MTC post 2000, $\geq 80\%$ SEP RR	MTC post 2000, 100% SEP RR Population SEP RR	SEP RR: alemtuzumab et natalizumab sont sur frontière d'efficience (RDCR natalizumab vs alemtuzumab 7,286M€/QALY) fingolimod strictement dominé
MTC post 2000, $\geq 80\%$ SEP RR	MTC all years, $\geq 80\%$ SEP RR	SEP RR : alemtuzumab dominant
MTC post 2000, $\geq 80\%$ SEP RR	MTC all years, 100% SEP RR	SEP RR : alemtuzumab dominant
MTC post 2000, $\geq 80\%$ SEP RR	Canadian MTC	SEP RR: alemtuzumab dominant

Les auteurs concluent que ces analyses montrent que dans la population HAD les résultats sont assez robustes et qu'alemtuzumab est une stratégie dominante pour ces patients. Pour la population SEP RR, selon les paramètres choisis, alemtuzumab et natalizumab sont sur la frontière d'efficience, alors que l'analyse de référence indiquait qu'alemtuzumab était une stratégie dominante. Pour la population RES, natalizumab et alemtuzumab restent sur la frontière d'efficience, quel que soit le paramètre testé, avec une évolution du RDCR entre les deux stratégies. Dans toutes les analyses, pour ces deux populations (SEP RR et RES), lorsque natalizumab est plus efficace qu'alemtuzumab, les RDCR sont très élevés.

d) Incertitude liée à la variabilité des paramètres du modèle

L'impact de l'incertitude inhérente aux valeurs des principaux paramètres du modèle est exploré par des analyses de sensibilité déterministes et probabilistes.

Analyse de sensibilité déterministe

Les paramètres testés et les variations des bornes appliquées sont présentés dans le tableau ci-dessous.

Tableau 28. Variabilité des paramètres testés en analyse de sensibilité

Paramètres	Variabilité appliquée	
	Borne basse	Borne haute
Age de la cohorte	35,6	38,05
Ratio femme	2,59	3
Risque relatif de progression du handicap d'alemtuzumab	Born inf 95% IC	Born sup 95% IC
Risque relatif de progression du handicap du comparateur	Born inf 95% IC	Born sup 95% IC
Taux de poussée annuel d'alemtuzumab	Born inf 95% IC	Born sup 95% IC
Taux de poussée annuel du comparateur	Born inf 95% IC	Born sup 95% IC
Arrêt de traitement du comparateur	Born inf 95% IC	Born sup 95% IC
Utilité par état d'handicap	-20%	+20%
Désutilité liée aux poussées	-20%	+20%
Désutilité des effets secondaires	-20%	+20%
Coûts de suivi d'alemtuzumab	-20%	+20%
Coûts de suivi du comparateur	-20%	+20%
Coûts des événements secondaires	Hypothèse basse	+20%
Coûts des poussées	-20%	+20%
Coûts de la maladie	-20%	+20%
Coûts d'administration du comparateur	-20%	+20%
Coûts d'administration d'alemtuzumab	-20%	Hypothèse haute

Les auteurs présentent les résultats des analyses de sensibilité déterministes réalisées pour chacun des comparateurs, comparés deux à deux, et chacune des populations. Les auteurs soulignent l'influence importante de l'effet des traitements sur le handicap (risques relatifs de progression du handicap à 3 mois). Les bornes des risques relatifs de progression du handicap des molécules utilisées dans les analyses de sensibilité correspondent aux bornes des intervalles de confiance à 95%. La borne haute sur les critères d'efficacité (taux annualisé de poussées et risque relatif de progression du handicap à 3 mois) correspond donc à une efficacité moindre et inversement pour la borne basse.

Les analyses de sensibilité sur les prix sont présentées séparément (Tableau 29).

Alemtuzumab versus natalizumab

Pour la population RES, alemtuzumab est dominant lorsque sont appliquées :

- la borne basse des désutilités associées aux événements indésirables ;
- la borne haute du risque relatif de progression du handicap à 3 mois de natalizumab ;
- la borne haute du taux de poussées pour natalizumab ;
- la borne haute du taux d'arrêt de traitement de natalizumab.
- la borne basse du risque relatif de progression du handicap à 3 mois d'alemtuzumab.

Inversement, natalizumab est dominant lorsque la borne haute du risque relatif de progression du handicap à 3 mois d'alemtuzumab est appliquée.

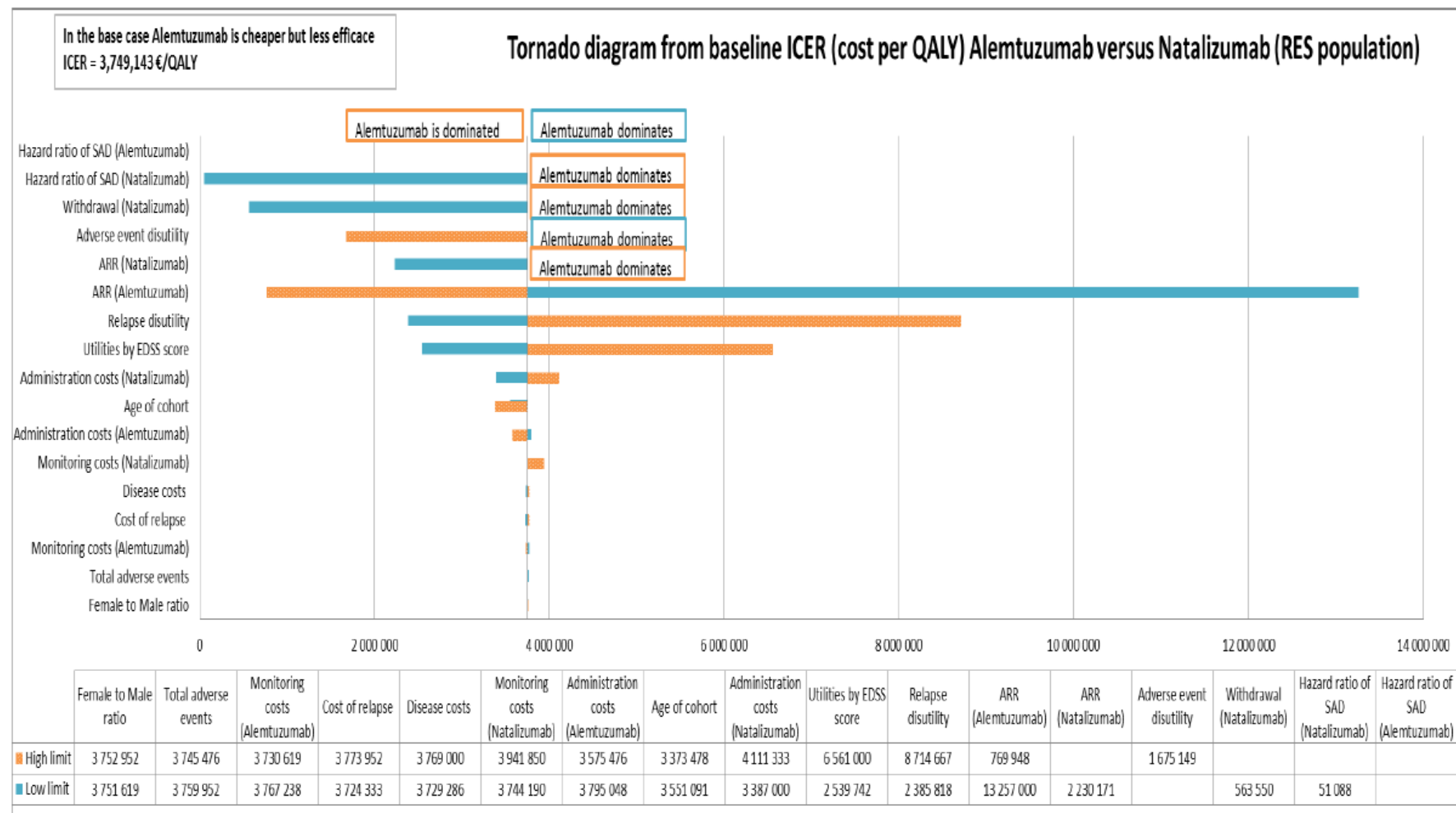
Dans les autres analyses, alemtuzumab reste moins coûteux et moins efficace que natalizumab mais avec des variations du RDCR pouvant être importantes. Le RDCR varie de 51 088€/QALY avec la borne basse du risque relatif de progression du handicap à 3 mois de natalizumab à 13 257 000 €/QALY avec la borne basse des taux de poussées d'alemtuzumab. Le RDCR est inférieur à 1 millions d'€ lorsque sont appliquées :

- la borne basse du risque relatif de progression du handicap à 3 mois de natalizumab ;
- la borne haute des taux de poussées pour alemtuzumab ;
- la borne basse des arrêts de traitement pour natalizumab.

Le RDCR est supérieur à 4 millions d'€ lorsque sont appliquées :

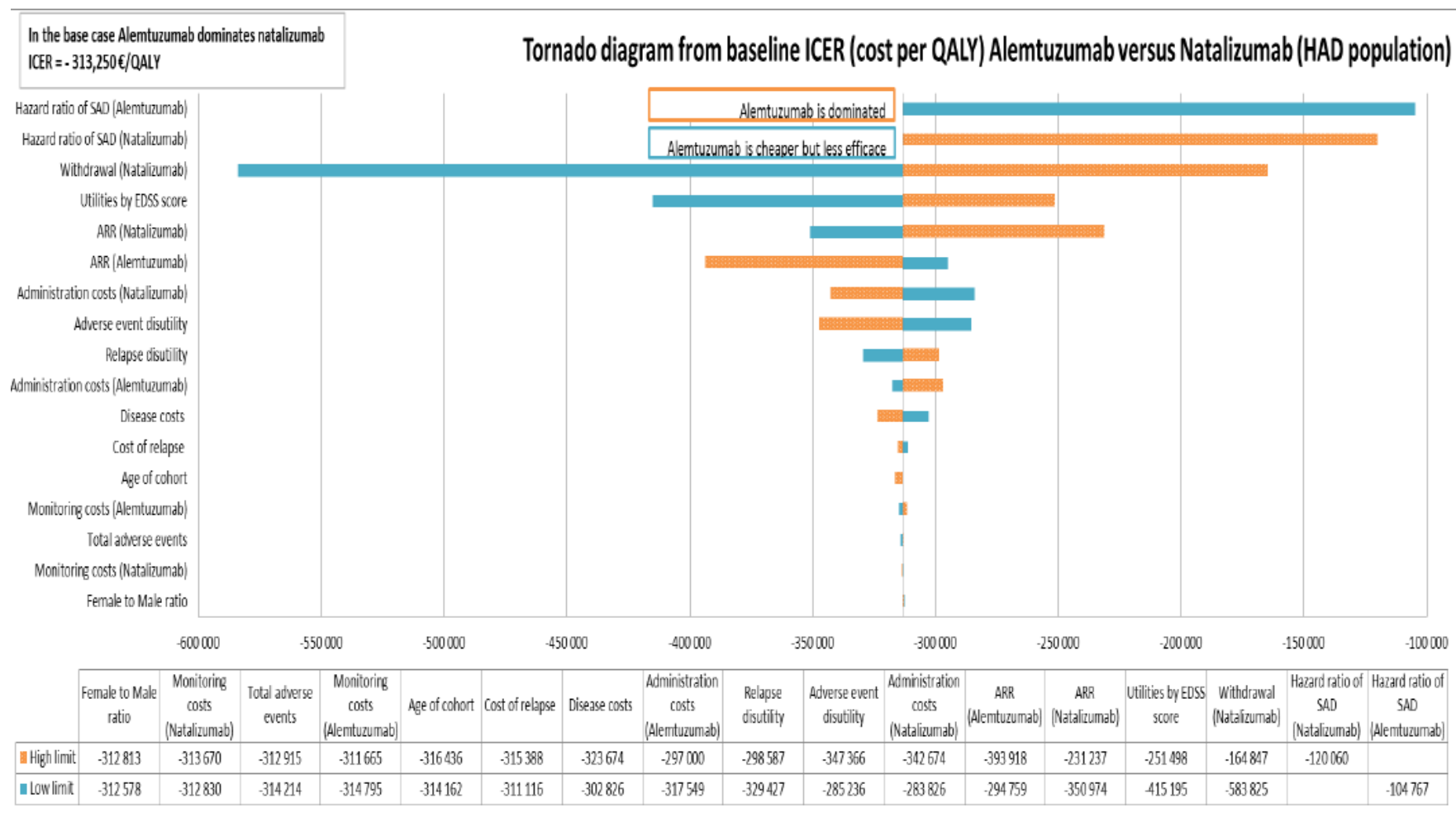
- la borne haute des utilités associées aux états de handicap ;
- la borne haute des coûts d'administration de natalizumab ;
- la borne haute des désutilités associées aux poussées ;
- la borne basse des taux de poussées pour alemtuzumab.

Figure 2. Graphique de Tornado population RES : alemtuzumab vs natalizumab (Réponses aux questions techniques, juillet 2015)



Pour la population HAD, natalizumab est sur la frontière d'efficience lorsque la borne basse du risque relatif de progression du handicap à 3 mois de natalizumab est appliquée (RDCR 363 877 €/QALY). Alemtuzumab est dominé lorsque la borne haute du risque relatif de progression du handicap à 3 mois d'alemtuzumab est appliquée. Pour les autres paramètres, alemtuzumab est moins coûteux et plus efficace que natalizumab.

Figure 3. Graphique de Tornado population HAD : alemtuzumab vs natalizumab (Réponses aux questions techniques, juillet 2015)

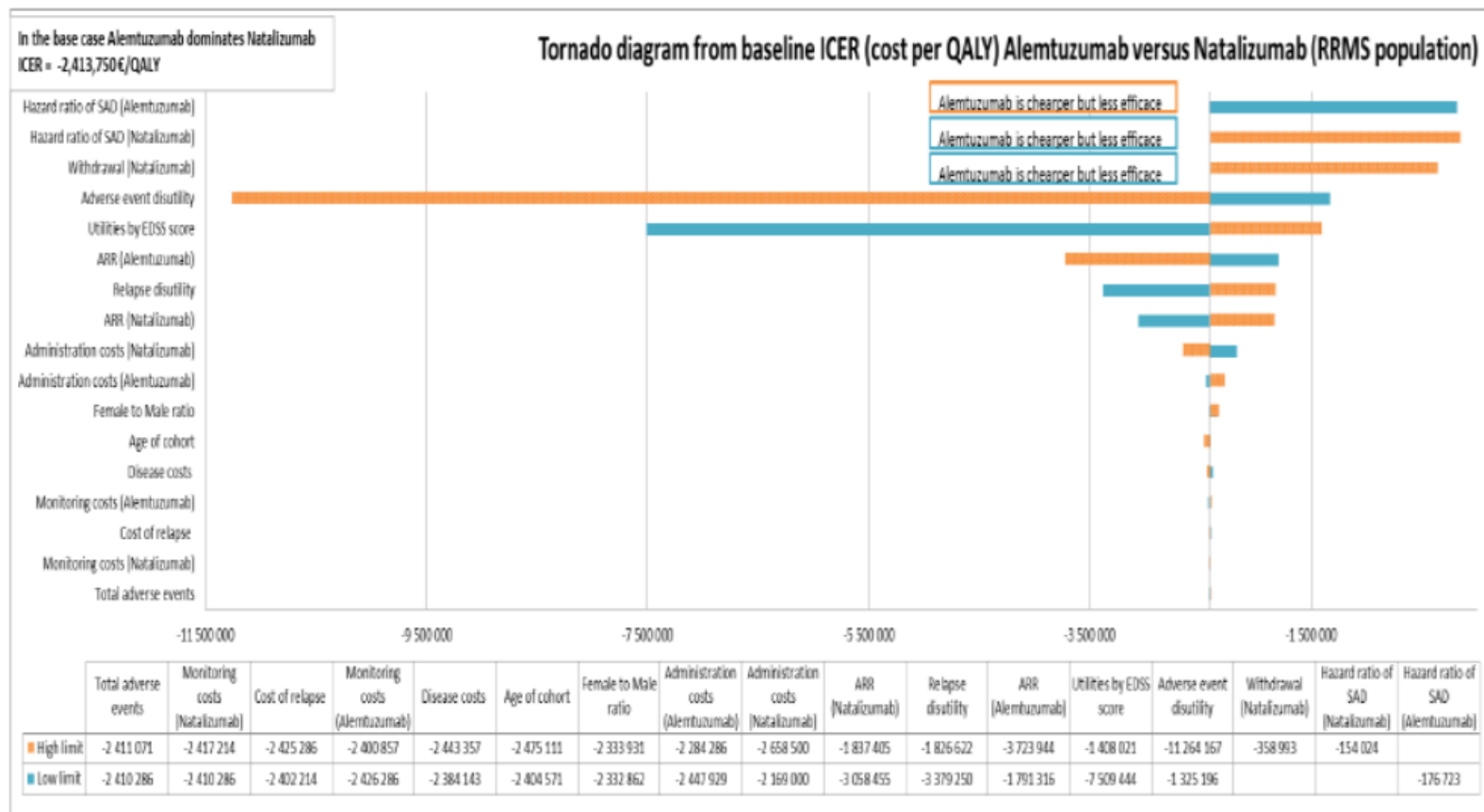


Pour la population SEP RR, natalizumab est sur la frontière d'efficience lorsque sont appliquées :

- la borne basse du taux d'arrêt de traitement de natalizumab (RDCR versus alemtuzumab de 1,339 M €/QALY ;
- la borne basse du risque relatif de progression du handicap à 3 mois de natalizumab (RDCR 148 145 €/QALY) ;
- la borne haute du risque relatif de progression du handicap à 3 mois d'alemtuzumab (RDCR 60 €/QALY)

Pour les autres paramètres, alemtuzumab est moins coûteux et plus efficace que natalizumab.

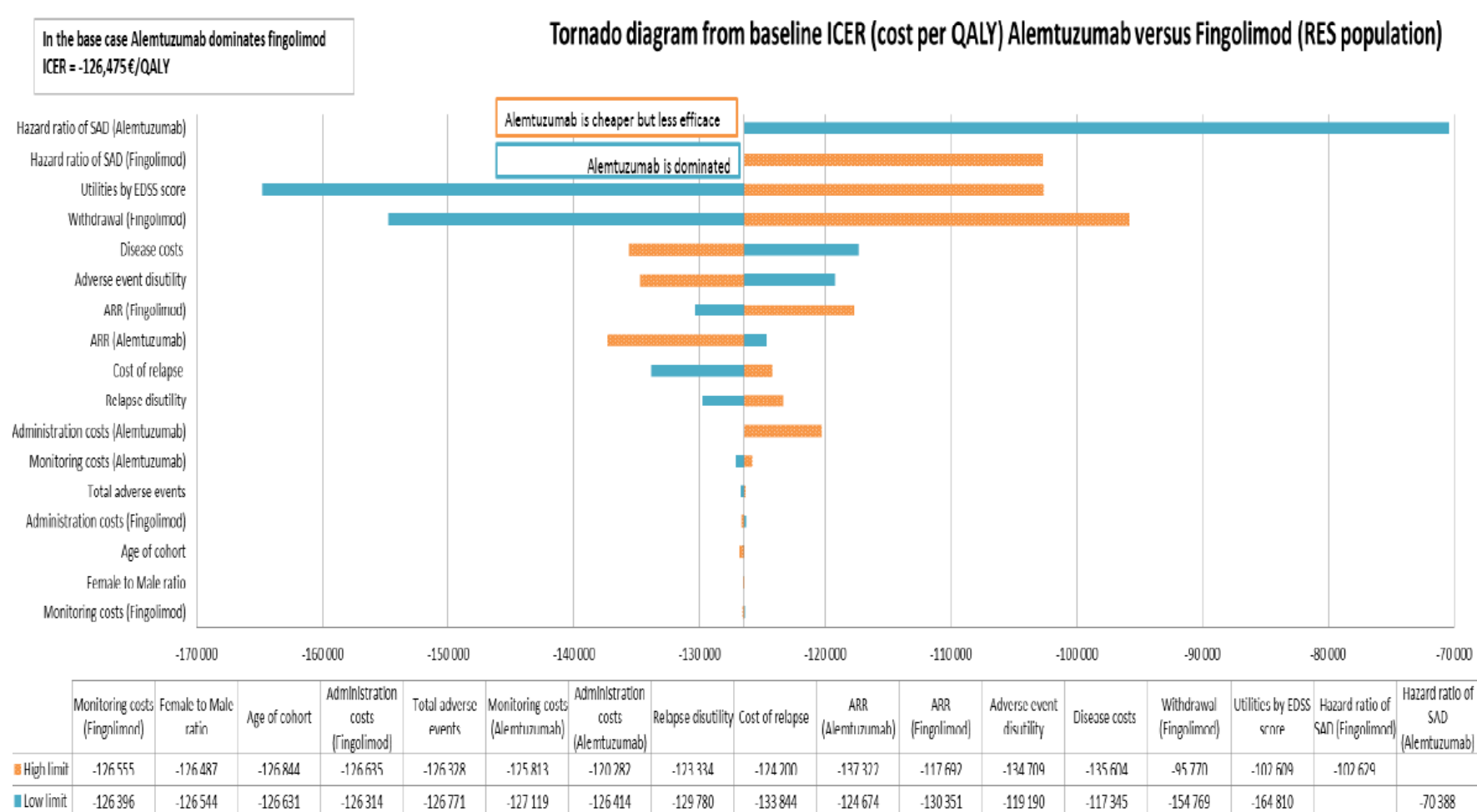
Figure 4. Graphique de Tornado population SEP RR : alemtuzumab vs natalizumab (Réponses aux questions techniques, juillet 2015)



Alemtuzumab versus fingolimod

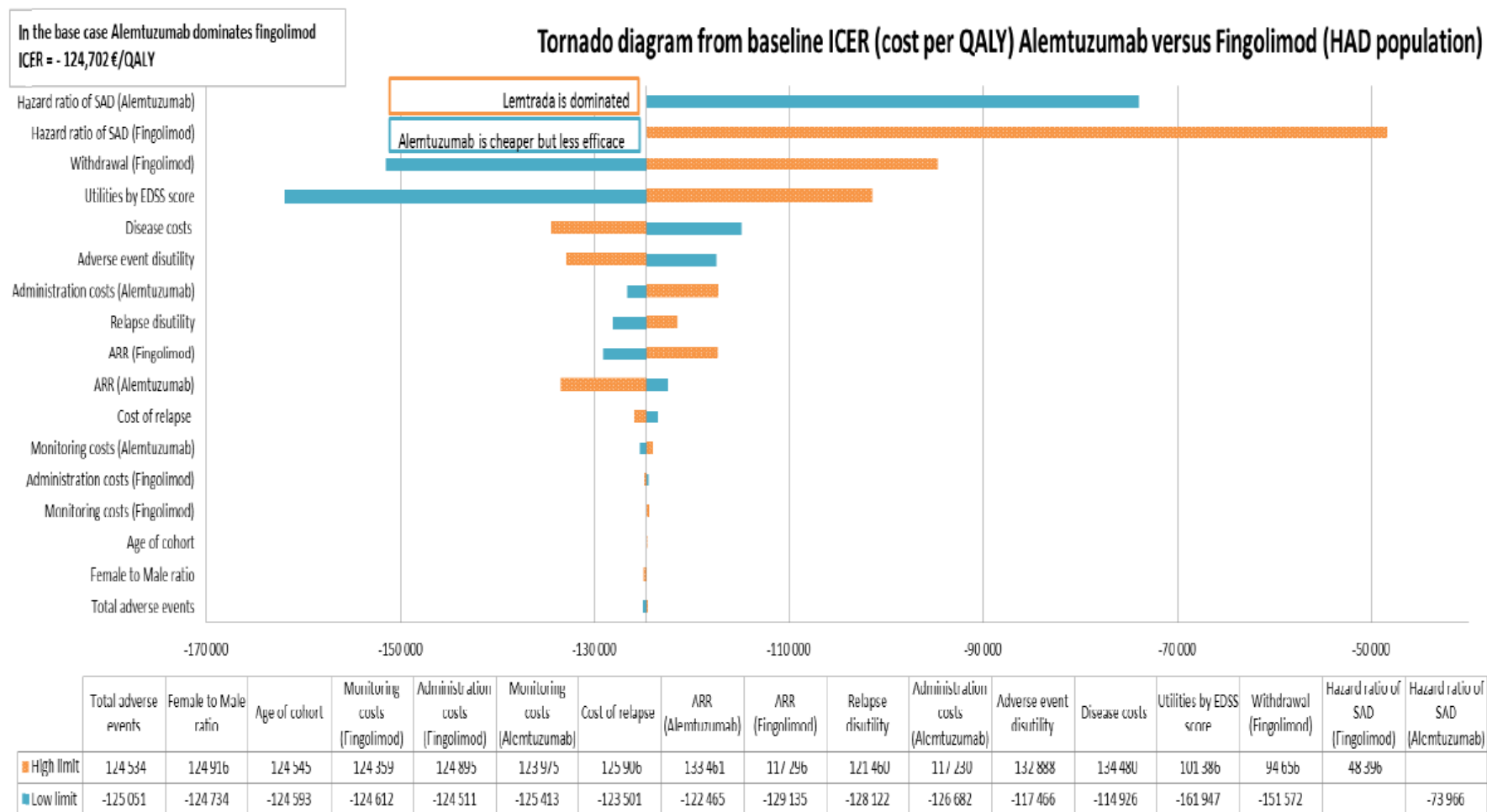
Pour la population RES, fingolimod est sur la frontière d'efficience lorsque la borne basse du risque relatif de progression du handicap à 3 mois de fingolimod est appliquée (RDCR 48 601 €/QALY). Dans cette situation, alemtuzumab est moins coûteux et moins efficace que fingolimod. Fingolimod domine alemtuzumab lorsque la borne haute du risque relatif de progression du handicap à 3 mois d'alemtuzumab est appliquée.

Figure 5. Graphique de Tornado population RES : alemtuzumab vs fingolimod (Réponses aux questions techniques, juillet 2015)



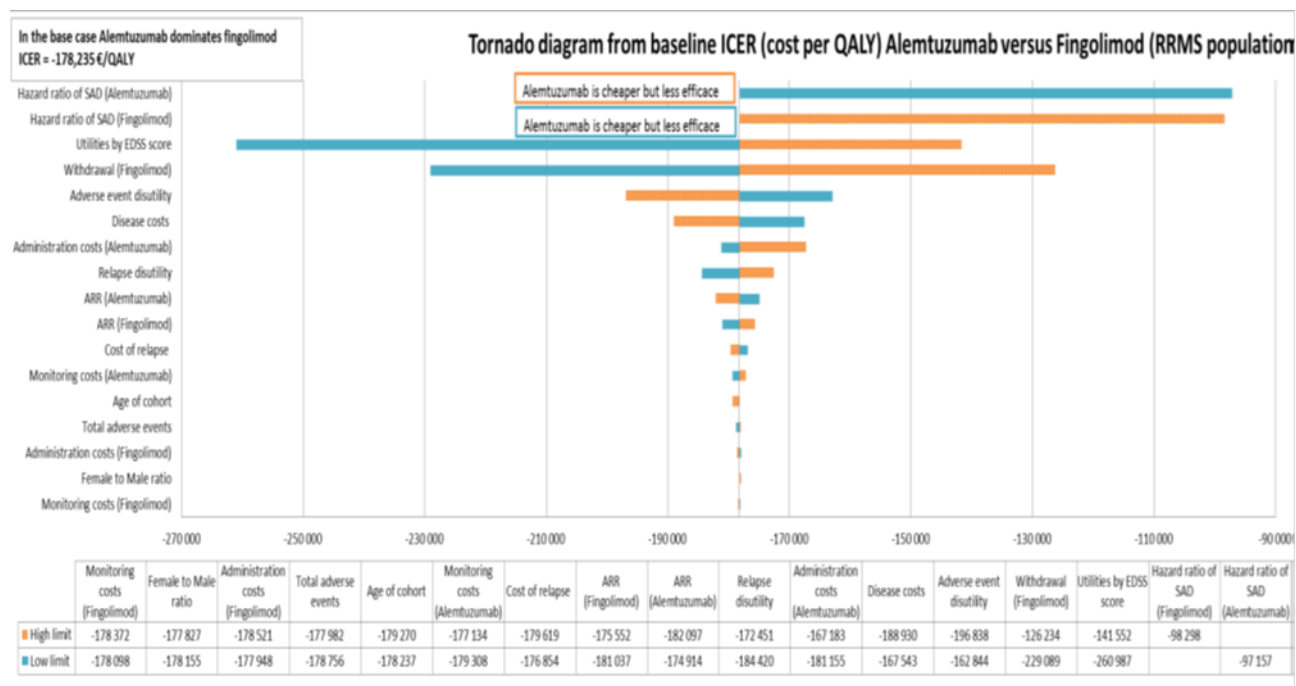
Pour la population HAD, fingolimod est sur la frontière d'efficience lorsque la borne basse du risque relatif de progression du handicap à 3 mois de fingolimod est appliquée (RDCR 363 877 €/QALY). Dans cette situation, alemtuzumab est moins coûteux et moins efficace que fingolimod. Fingolimod domine alemtuzumab lorsque la borne haute du risque relatif de progression du handicap à 3 mois d'alemtuzumab est appliquée.

Figure 6. Graphique de Tornado population HAD : alemtuzumab vs fingolimod (Réponses aux questions techniques, juillet 2015)



Pour la population SEP RR, fingolimod est sur la frontière d'efficience lorsque sont appliquées la borne basse du risque relatif de progression du handicap à 3 mois de fingolimod (RDCR 1 915 640 €/QALY) ou la borne haute du risque relatif de progression du handicap à 3 mois d'alemtuzumab (RDCR 82 618 €/QALY). Alemtuzumab est moins coûteux et moins efficace dans ces deux situations.

Figure 7 Graphique de Tornado population SEP RR : alemtuzumab vs fingolimod (Réponses aux questions techniques, juillet 2015)



Impact d'une variation du prix d'alemtuzumab

Concernant l'impact d'une modification du prix d'alemtuzumab, les auteurs concluent que le paramètre n'a pas d'impact dans la mesure où aucun des prix testés ne modifie l'ordre des conclusions.

Tableau 29. Analyse de sensibilité déterministe sur les prix alemtuzumab

	RES	HAD	SEP RR
Prix environ -15% (■■■■■ €)	Natalizumab + coûts et + efficace (RDCR 4,251M €/QALY)	dominant	dominant
Prix environ - 8% (■■■■■ €)	Natalizumab + coûts et + efficace (RDCR 3,993M €/QALY)	dominant	dominant
Prix actuel ■■■■■ € (analyse de référence)	Natalizumab + coûts et + efficace (RDCR 3,730M €/QALY)	dominant	dominant
Prix environ +5% (■■■■■ €)	Natalizumab + coûts et + efficace (RDCR 3,553M €/QALY)	dominant	dominant

Analyse de sensibilité probabiliste

L'analyse de sensibilité probabiliste, réalisée sur 10 000 simulations de Monte Carlo selon les distributions des paramètres, sont présentées dans le tableau ci-dessous.

Tableau 30. Distributions des paramètres inclus dans l'analyse probabiliste

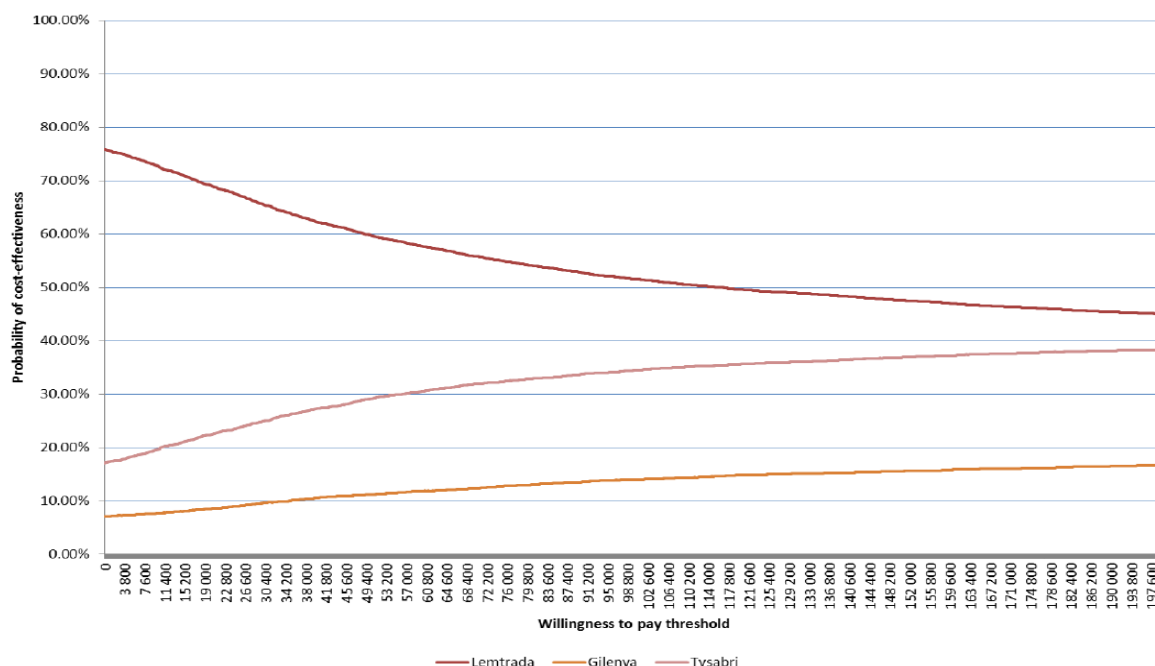
	Paramètres	Distribution	Hypothèse de variation	Justification
Clinique	Conversion SEP RR vers SPSM	Normal	Erreur type 10%	
	Proportion de poussées avec hospitalisation	Bêta	-	Données binomiales, contenues dans l'intervalle 0-1
	HR accumuloir du handicap à 3 mois	Gamma	IC 95% de la MTC	Données comprise entre 0 et l'infini
	Taux de poussées annuel	Gamma	IC 95% de la MTC	
	Risque relatif de poussée menant à une hospitalisation selon le traitement	Gamma	Erreur type 10%	
	Taux arrêts annuel de traitement	Bêta	IC 95% de la MTC	Données binomiales, contenues dans l'intervalle 0-1
	Coûts de la maladie	Gamma	Erreur type 10%	Données comprise entre 0 et l'infini
Coûts	Coût des poussées	Gamma	Erreur type 10%	
	Coût d'administration	Gamma	Erreur type 10%	
	Coût de suivi	Gamma	Erreur type 10%	
	Coût des événements indésirables	Gamma	Erreur type 10%	
	Par état de santé	Gamma	Erreur type 10%	Calculs des indicateurs réalisés sur 1 moins la valeur afin de restreindre la valeur entre 0 et l'infini car certaines valeurs d'utilité sont proches de 0 voire inférieure à 0
	Désutilité liée aux poussées	Gamma	Erreur type 10%	Données comprise entre 0 et l'infini
	Désutilité liée aux EI	Gamma	Erreur type 10%	
	Désutilité des aidants	Gamma	Erreur type 10%	

La méthode utilisée dans les analyses de sensibilité probabiliste est celle du bénéfice net (bénéfice net = $(\lambda \cdot \Delta QALY - \Delta \text{coût})$ où λ correspond à un niveau de propension à payer. A partir de cette méthode, les auteurs indiquent que, selon la disposition à payer, le pourcentage de simulations où alemtuzumab maximise le bénéfice net est compris entre 45 et 85 %.

Pour la population RES

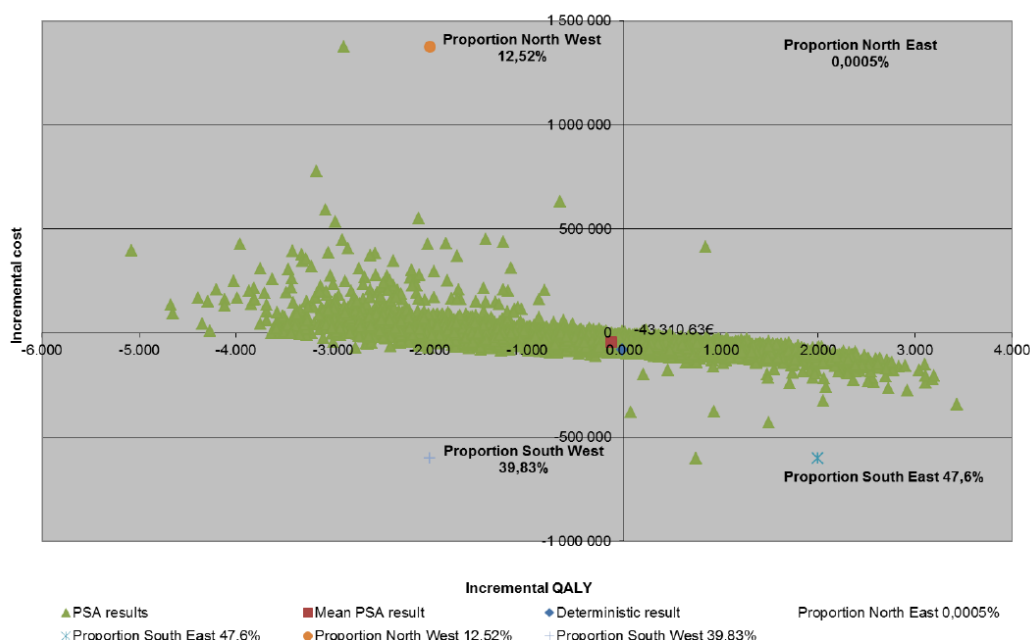
Pour une disposition à payer pour un QALY de 30 000€, alemtuzumab maximise le bénéfice net dans environ 65% des simulations. Natalizumab et fingolimod le maximisent dans environ 25% et 10% des simulations respectivement. Pour une disposition à payer pour un QALY de 60 000€, alemtuzumab maximise le bénéfice net dans environ 58% des simulations. Natalizumab et fingolimod le maximisent dans environ 30% et 12% des simulations respectivement.

Figure 8. Courbe d'acceptabilité multi-options dans la population RES (Réponses aux questions techniques, juillet 2015).



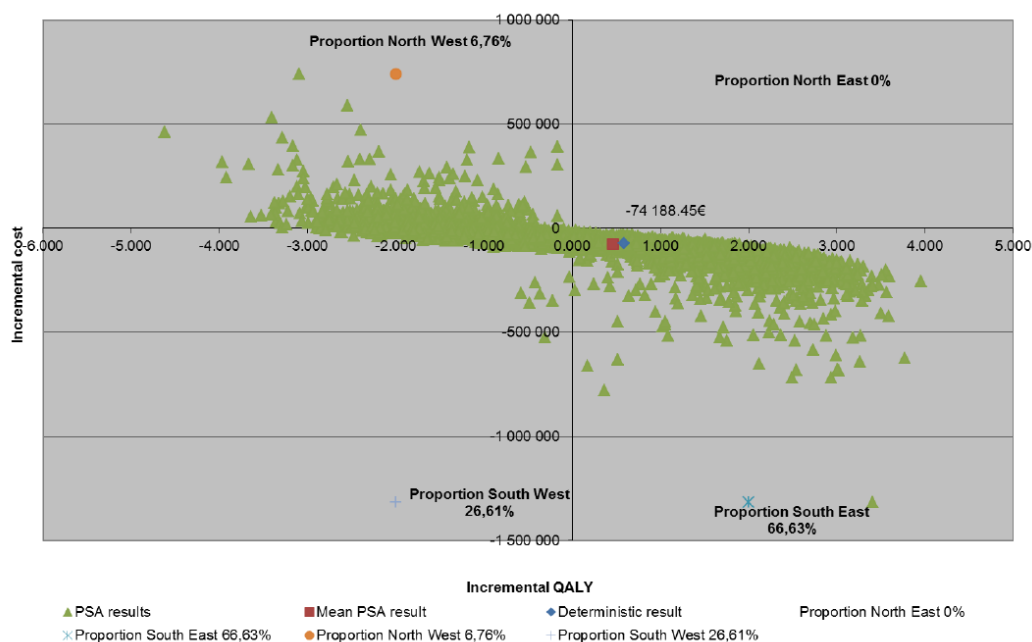
Comparativement à natalizumab, alemtuzumab est dominant (moins coûteux et plus efficace) dans environ 48% des simulations ; alemtuzumab est moins coûteux et moins efficace dans environ 40% des simulations et dominé (plus coûteux et moins efficace) dans environ 12% des cas.

Figure 9. Nuage de points alemtuzumab vs natalizumab population RES (Réponses aux questions techniques, juillet 2015)



Comparativement à fingolimod, alemtuzumab est dominant (moins coûteux et plus efficace) dans environ 67% des simulations ; alemtuzumab est moins coûteux et moins efficace dans environ 27% des simulations et dominé (plus coûteux et moins efficace) dans environ 7% des cas.

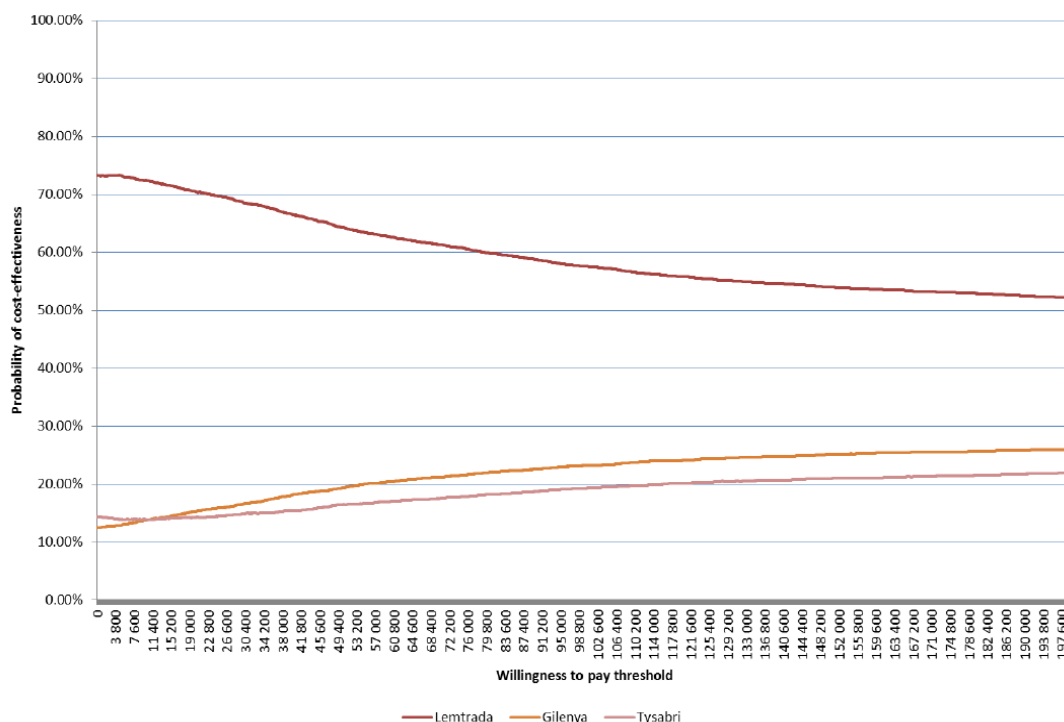
Figure 10. Nuage de points alemtuzumab vs fingolimod population RES (Réponses aux questions techniques, juillet 2015)



Pour la population HAD

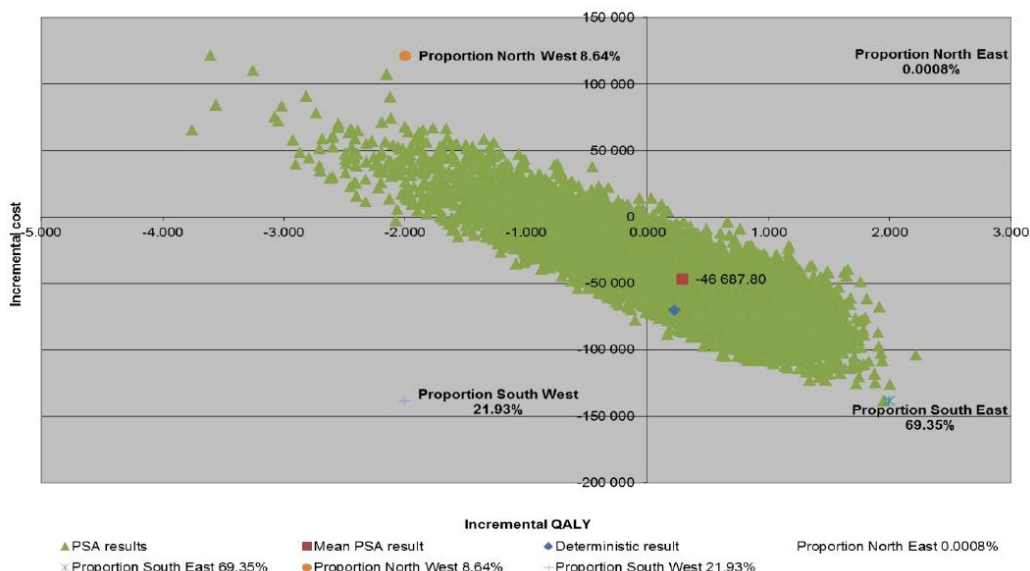
Pour une disposition à payer pour un QALY de 30 000€, alemtuzumab maximise le bénéfice net dans environ 68% des simulations. Natalizumab et fingolimod le maximisent dans environ 16% et 17% des simulations respectivement. Pour une disposition à payer pour un QALY de 60 000€, alemtuzumab maximise le bénéfice net dans environ 63% des simulations. Natalizumab et fingolimod le maximisent dans environ 20% et 17% des simulations respectivement.

Figure 11. Courbe d'acceptabilité multi-options dans la population HAD (Réponses aux questions techniques, juillet 2015)



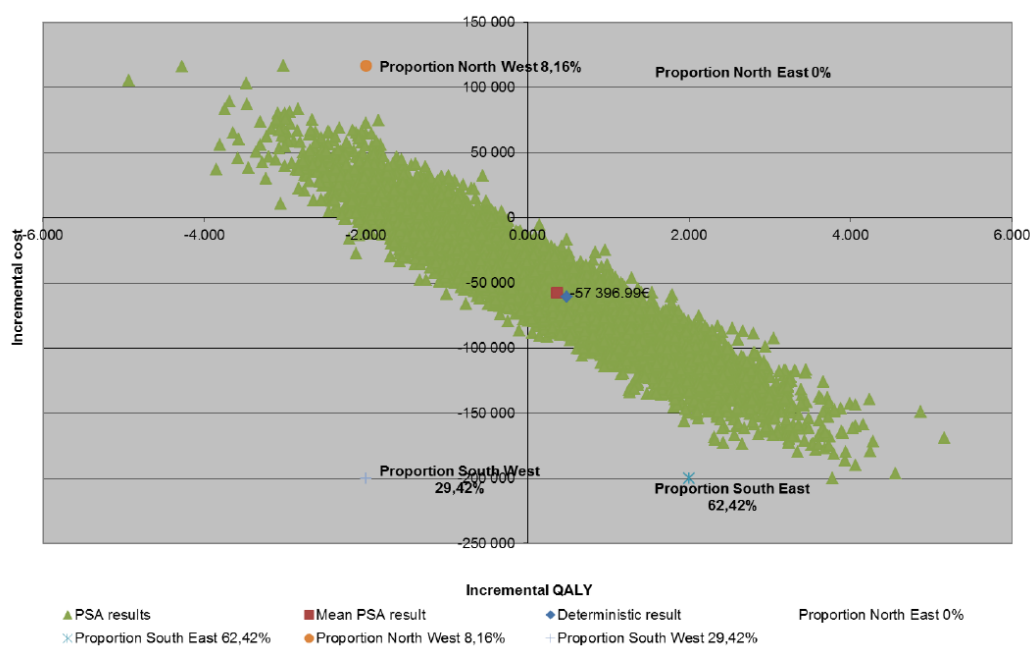
Comparativement à natalizumab, alemtuzumab est dominant (moins coûteux et plus efficace) dans environ 69% des simulations ; alemtuzumab est moins coûteux et moins efficace dans environ 22% des simulations et dominé (plus coûteux et moins efficace) dans environ 9% des cas.

Figure 12. Nuage de points alemtuzumab vs natalizumab population HAD (Réponses aux questions techniques, juillet 2015)



Comparativement à fingolimod, alemtuzumab est dominant (moins coûteux et plus efficace) dans environ 62,5% des simulations ; alemtuzumab est moins coûteux et moins efficace dans environ 29,5% des simulations et dominé (plus coûteux et moins efficace) dans environ 8% des cas.

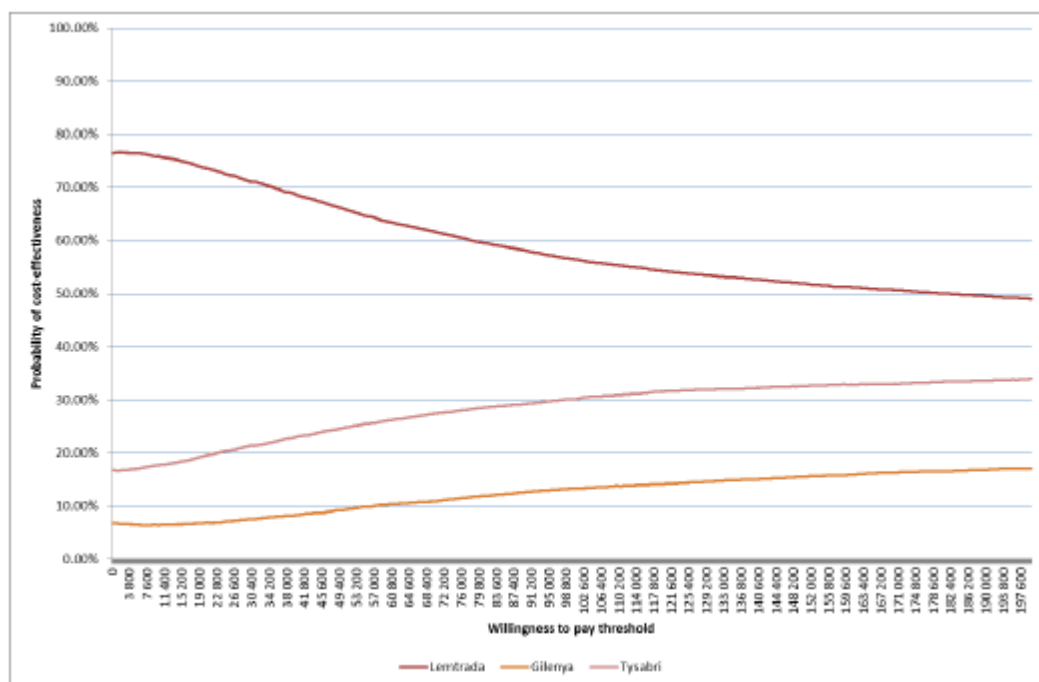
Figure 13. Nuage de points alemtuzumab vs fingolimod population HAD (Réponses aux questions techniques, juillet 2015)



Pour la population SEP RR

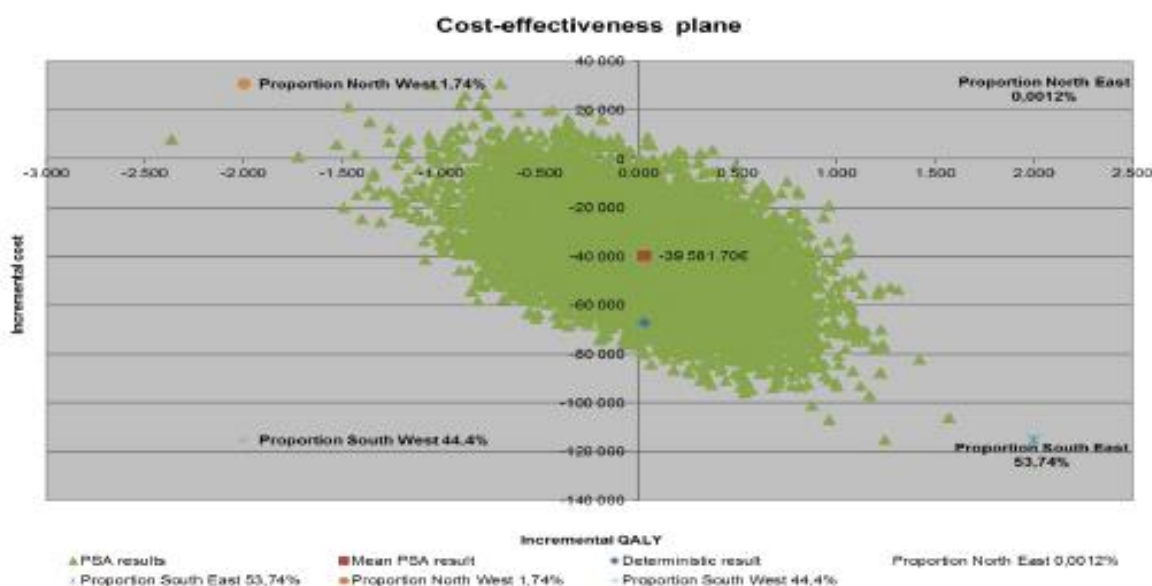
Pour une disposition à payer pour un QALY de 30 000€, alemtuzumab maximise le bénéfice net dans 71% des simulations. Natalizumab et fingolimod le maximisent dans 21% et 8% des simulations respectivement. Pour une disposition à payer pour un QALY de 60 000€, alemtuzumab maximise le bénéfice net dans environ 65% des simulations. Natalizumab et fingolimod le maximisent dans environ 25% et 10% des simulations respectivement.

Figure 14. Courbe d'acceptabilité multi-options dans la population SEP RR (Réponses aux questions techniques, juillet 2015)



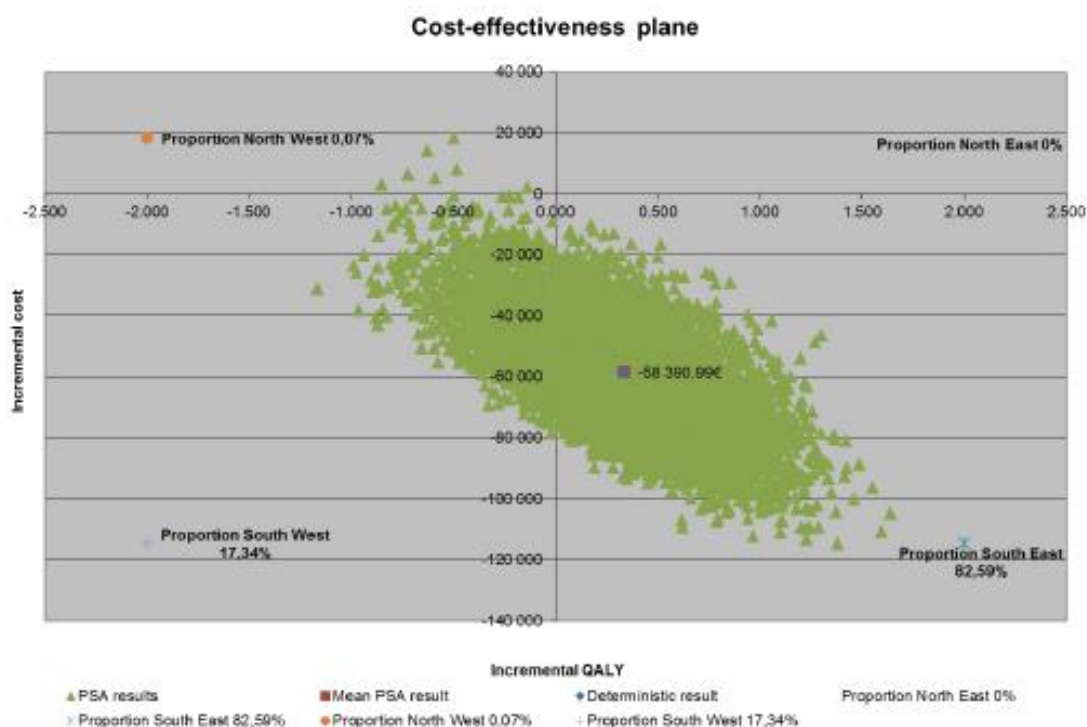
Comparativement à natalizumab, alemtuzumab est dominant (moins coûteux et plus efficace) dans 54% des simulations ; alemtuzumab est moins coûteux et moins efficace dans 44% des simulations et dominé (plus coûteux et moins efficace) dans 1.8% des cas.

Figure 15. Nuage de points alemtuzumab vs natalizumab population SEP RR (Réponses aux questions techniques, juillet 2015)



Comparativement à fingolimod, alemtuzumab est dominant (moins coûteux et plus efficace) dans 83% des simulations ; alemtuzumab est moins coûteux et moins efficace dans 17% des simulations et dominé (plus coûteux et moins efficace) dans 0,01% des cas.

Figure 16. Nuage de points alemtuzumab vs fingolimod population SEP RR (Réponses aux questions techniques, juillet 2015)



Analyse de sensibilité probabiliste sur les différents scénarios de prix

Pour tous les scénarios de prix, et dans toutes les populations, alemtuzumab maximise le bénéfice net dans le plus grand nombre de simulation sur une échelle de disposition à payer allant de 0 à 200 000€/QALY. Plus la disposition à payer augmente, plus le nombre de simulations où alemtuzumab maximise le bénéfice net diminue. L'augmentation du prix d'alemtuzumab diminue le nombre de simulations où alemtuzumab maximise le bénéfice net. Pour une disposition à payer de 30 000 €/QALY, le nombre de simulations où alemtuzumab maximise le bénéfice net passe, avec un prix respectivement inférieur de 15% et supérieur de 5% par rapport à celui testé en analyse de référence :

- de 68% à 63% pour la population RES ;
- de 74% à 67% pour la population HAD ;
- de 77% à 68% pour la population SEP RR.

Validité du modèle

Les tests et les vérifications effectués pour assurer la validité du modèle sont décrits.

Concernant la validité externe du modèle, les auteurs précisent avoir fait une revue de la littérature afin d'identifier les autres évaluations économiques disponibles. Trois études évaluées par des agences étrangères ont été identifiées : l'une évaluée par le NICE, l'autre par le SMC en Ecosse et la troisième par le NCPE en Irlande. Les principaux choix structurants et résultats de ces études sont présentés. Considérant l'analyse proposée dans ces études, leurs résultats semblent cohérents avec ceux obtenus dans l'analyse complémentaire sans baisse de l'effet du traitement alemtuzumab dans le temps. Les auteurs précisent néanmoins que l'ensemble des paramètres choisis dans ces analyses n'étant pas détaillés, il est difficile de proposer une comparaison fine des résultats.

Les auteurs discutent également les limites de l'évaluation, ils reviennent en particulier sur la qualité des données intégrées dans le modèle (histoire naturelle de la maladie, comparaisons indirectes et analyses en sous-groupes).

3.6.2 Analyse critique des résultats présentés et de l'incertitude

Résultats de l'analyse de référence

La présentation des principaux résultats de l'analyse de référence est claire et elle est conforme aux recommandations de la HAS.

Les résultats indiquent que l'alemtuzumab domine le natalizumab et le fingolimod dans les populations SEP RR et HAD. Dans la population RES, l'alemtuzumab et le natalizumab sont efficaces mais avec un RDCR très élevé (>3 millions /QALY) ; ceci vient du fait que l'alemtuzumab et le natalizumab sont très proches en termes de QALY : le natalizumab permet de gagner seulement 0,021 QALY supplémentaire sur 50 ans pour un surcoût de 78 733€.

Analyse de l'incertitude

L'analyse de l'incertitude est conforme aux recommandations de la HAS. Les auteurs fournissent les résultats des analyses de sensibilité déterministes et probabilistes sur les principaux paramètres et sur toutes les options prises en compte. Les graphiques de tornado, nuages de points et courbes d'acceptabilité sont présentées.

Cependant, les analyses de sensibilité déterministes ne sont pas réalisées avec les trois comparateurs simultanément. Afin de pouvoir se prononcer sur l'impact en termes d'efficience des variations des paramètres pris de façon univariée, ces analyses ont été réalisées par le SEESP.

Concernant les analyses de sensibilité déterministes, les bornes testées sont clairement identifiées et les sources sont précisées. La plupart des paramètres pouvant impacter les résultats sont testés. La question de savoir si toutes les hypothèses les plus défavorables au produit ont été testées par les auteurs, se pose néanmoins, compte tenu du manque de robustesse des données intégrées dans le modèle.

Concernant l'analyse probabiliste, les auteurs identifient le nombre de simulations, les lois de distributions choisies, les indicateurs statistiques et leurs valeurs ainsi que les hypothèses formulées sur les paramètres de distribution. Le choix des lois retenues est justifié par les auteurs. En particulier, les auteurs explicitent s'être appuyés sur la méthode des moments pour choisir la loi de distribution gamma pour les risques relatifs et indiquent, qu'étant donné que les courbes obtenues, les deux lois sont superposables, utiliser la loi log-normale n'aurait pas eu d'influence.

- Incertitude structurelle et liée aux hypothèses

Les analyses réalisées pour tester l'impact des hypothèses d'extrapolation des effets traitement pour alemtuzumab montrent que la dimension temporelle a un impact important sur les résultats du modèle. Le maintien de l'efficacité dans le temps modifie les conclusions en faveur d'alemtuzumab. Les auteurs n'ont pas testé d'hypothèses défavorables au produit évalué par rapport à l'analyse de référence telles qu'une baisse de l'efficacité de 50% dès la troisième année ou une efficacité nulle au-delà de 10 ans. Or, compte tenu des données disponibles et la durée des essais cliniques, les hypothèses retenues en analyse de référence ne peuvent être confirmées et ne sont donc pas nécessairement les plus défavorables au produit évalué.

Introduire un taux d'arrêt de traitement pour alemtuzumab associé à une efficacité nulle et à la prise d'autres traitements montre également l'impact important des hypothèses relatives à l'effet de traitement. Avec des taux annuels d'arrêt de traitement de 1,75% et de 3,5%, natalizumab est sur la frontière d'efficience pour les populations SEP RR et RES et le RDCR versus alemtuzumab dans la population RES est fortement diminué (baisse de 74% pour un taux à 1,75 et de 84% pour un taux à 3,5%). L'absence de prise en compte d'un arrêt de traitement dans le modèle est en faveur du produit évalué.

Un horizon temporel court et une augmentation du taux d'actualisation sont en défaveur d'alemtuzumab. Ces analyses reflètent le fait qu'alemtuzumab est un traitement coûteux, à très court terme dont les bénéfices attendus s'étalent dans le temps si l'efficacité après un schéma d'administration court en deux cycles à 12 mois d'intervalle se maintient. Cependant, le sens des conclusions n'est pas modifié par des horizons de 10 ans ou 25 ans et des taux d'actualisation entre 0% et 6%. A partir du modèle, un horizon à 5 ans a pu être testé, avec cet horizon, natalizumab est sur la frontière d'efficience pour la population SEP-RR mais avec un RDCR qui reste supérieur à 1 million d'€. Pour les sous-populations d'intérêt RES et HAD, alemtuzumab est dominant.

Il est à noter que les RDCR n'augmentent pas proportionnellement avec une diminution de l'horizon temporel. Un horizon temporel de 25 ans est en faveur des produits puisque le nombre de QALY est supérieur par rapport à un horizon de 50 ans (entre +0,6% et +2%). En revanche, un horizon de 10 ans diminue fortement le nombre de QALY par rapport à un horizon de 50 ans (entre -23% et -26%)

Une analyse complémentaire a été testée par le SEESP, en prenant un horizon temporel de 4 ans. Cette analyse compare simultanément ces trois comparateurs.

Les résultats de cette analyse complémentaire indiquent :

- Dans la population HAD, alemtuzumab domine natalizumab et fingolimod. Les conclusions sont inchangées par rapport à l'analyse de référence.
- Dans la population RES, alemtuzumab domine fingolimod. Natalizumab reste sur la frontière d'efficience avec alemtuzumab, avec un RDCR de 747 846€/QALY par rapport à alemtuzumab soit une diminution de 80% du RDCR par rapport à l'analyse de référence.

Par ailleurs, une diminution du taux de poussées conduisant à une hospitalisation est en défaveur du produit évalué. Un taux de 0% ne modifie pas le sens des conclusions, à 100% alemtuzumab est dominant dans toutes les populations.

- Incertitude sur les sources de données

Les analyses montrent que les sources retenues en analyse de référence sont défavorables au produit évalué concernant les sources sur les probabilités de transition de l'histoire naturelle de la maladie. Avec d'autres sources, le RDCR de natalizumab par rapport à alemtuzumab dans la population RES est significativement augmenté (entre + 363% et 971% selon la source).

En revanche, il apparaît que les études sélectionnées dans la MTC pour déterminer l'efficacité des traitements en analyse de référence aboutissent à des choix favorables à alemtuzumab. Les conclusions sont modifiées en défaveur du produit évalué avec des choix plus restrictifs sur la MTC (études post-2000 et SEP RR 100%). Le cas échéant, natalizumab est plus efficace qu'alemtuzumab pour la population SEP RR, mais le coût pour un QALY est très élevé (> à 7 millions d'€).

Par ailleurs, un autre choix favorable au produit évalué dans l'analyse de référence porte sur les données d'utilité considérées pour les poussées et les événements indésirables. Si les données d'utilité associées aux états de handicap sont considérées comme intégrant déjà les désutilités liées aux événements indésirables et aux poussées pour les traitements disponibles lorsque le recueil des données a été fait, alors les conclusions sont modifiées. Natalizumab est sur la frontière d'efficience pour SEP RR et le RDCR pour la population RES versus alemtuzumab est fortement diminué, mais reste supérieur à 500 00€/QALY.

Les auteurs ne présentent pas les résultats de leur recherche documentaire sur l'utilité et l'histoire naturelle de la maladie. Il n'est donc pas possible de savoir si toutes les options ont été testées.

- Incertitude liée à la variabilité des paramètres

Considérant les bornes testées, il ressort clairement des analyses produites par les auteurs que le paramètre qui a le plus d'influence sur les résultats du modèle est le risque relatif de progression du handicap à 3 mois. Ce paramètre influence très fortement les conclusions dans les populations HAD et RES et quel que soit le comparateur retenu. Elles peuvent même être inversées lorsque la variabilité observée dans les intervalles de confiance autour des risques relatifs ponctuels de l'analyse de référence est prise en compte : natalizumab et fingolimod peuvent dominer alemtuzumab. Les intervalles de confiance testés en analyse de sensibilité univarié sont très larges et sont liés aux données disponibles utilisées pour la réalisation des comparaisons indirectes.

Des analyses complémentaires ont été testées par le SEESP en prenant en compte les intervalles de confiance provenant des comparaisons indirectes sur le risque de progression du handicap.

- Dans la population **HAD** :
 - Avec la prise en compte de la borne supérieure de l'intervalle de confiance du risque relatif de progression de handicap de l'alemtuzumab, alemtuzumab devient dominé.
 - Avec la prise en compte de la borne inférieure de l'intervalle de confiance du risque relatif de progression de handicap de l'alemtuzumab, fingolimod et natalizumab restent dominés.
- Dans la population **RES** :
 - Avec la prise en compte de la borne supérieure de l'intervalle de confiance du risque relatif de progression de handicap de l'alemtuzumab, alemtuzumab devient dominé.
 - Avec la prise en compte de la borne inférieure de l'intervalle de confiance du risque relatif de progression de handicap de l'alemtuzumab, natalizumab devient dominé.

Avec la prise en compte de la borne inférieure de l'intervalle de confiance du risque de relatif de progression du handicap de natalizumab :

- Dans la population **HAD**, natalizumab arrive sur la frontière d'efficience.
- Dans la population **RES**, le RDCR de natalizumab par rapport à alemtuzumab diminue de 98%.

Avec la prise en compte de la borne inférieure de l'intervalle de confiance du risque de relatif de progression du handicap de fingolimod :

- Dans la population **HAD**, fingolimod arrive sur la frontière d'efficience.
- Dans la population **RES**, fingolimod arrive sur la frontière d'efficience.

Dans une moindre mesure, le taux d'arrêt de traitement des comparateurs, la désutilité appliquée aux événements indésirables et le taux annualisé de poussées peuvent également modifier le sens des conclusions pour alemtuzumab et natalizumab dans la population SEP RR et RES.

Les auteurs concluent qu'au regard des analyses de sensibilité déterministes, les résultats dans la population HAD sont assez robustes et qu'alemtuzumab est la stratégie la plus efficace pour ces patients. Ils soulignent que le différentiel d'efficacité entre alemtuzumab et natalizumab dans les populations SEP RR et RES étant très faible, les conclusions peuvent être modifiées selon les paramètres choisis mais que les RDCR entre ces deux stratégies sont très élevés lorsque natalizumab est plus efficace qu'alemtuzumab. Les courbes d'acceptabilité sont cohérentes avec ce constat. Elles montrent que la proportion de simulations où alemtuzumab maximise le bénéfice net est la plus élevée pour une disposition à payer variant de 0 à 200 000€ pour les trois populations testées. Cette proportion est la plus élevée pour des dispositions à payer faible, elle est autour de 75% pour une disposition à payer nulle dans les trois populations.

L'incertitude autour de l'efficacité a toutefois un impact important sur le sens des conclusions dont l'importance est mise en évidence par les nuages de points. La proportion de simulation où alemtuzumab est dominé est relativement faible pour la population SEP RR (1,8 vs natalizumab et 0,01 vs fingolimod). En revanche, elle est de 12% versus natalizumab pour la population RES et de plus de 29% pour la population HAD versus fingolimod. Le pourcentage qu'alemtuzumab soit moins efficace que ces comparateurs est important notamment dans les populations SEP RR et RES versus natalizumab (44% et 40%). La proportion de simulation où alemtuzumab domine son comparateur est plus élevée par rapport à fingolimod que natalizumab pour les populations SEP RR et RES (83% vs 54% ; 67% vs 48%).

Ainsi, au regard de l'ensemble des analyses réalisées et de l'hétérogénéité des données, il n'est pas possible de confirmer que l'incertitude est moins forte pour une population ou par rapport à un

produit en particulier. Les auteurs rappellent l'hétérogénéité des essais inclus dans la méta-analyse, ils ne précisent pas si l'hétérogénéité constatée est susceptible d'avoir un impact plus important sur la comparaison avec un produit en particulier ou d'une population en particulier.

Une variation du seul prix entre -15% et +5% ne modifie pas le sens des conclusions. Les analyses de sensibilité montrent qu'une baisse des prix augmente la proportion de simulation où l'alemtuzumab maximise le bénéfice net pour une disposition à payer donnée.

Validité du modèle

Les étapes et tests sont précisés, mais les résultats de ces analyses ne sont pas suffisamment décrits.

Les auteurs discutent les limites du modèle et la cohérence des résultats avec ceux des autres évaluations économiques intégrant l'alemtuzumab.

3.7 Commentaires généraux

D'une façon générale, la qualité du dossier déposé et l'effort fourni pour répondre aux questions techniques est à souligner. La méthode mise en œuvre est correctement décrite et la plupart des choix sont justifiés par les auteurs.

Les auteurs ont laissé la possibilité aux utilisateurs du modèle de tester différents paramètres, en modifiant les sources des données, la perspective, la méthode de comparaison. Cependant, il est à noter que l'ensemble des hypothèses présentées dans le rapport ne peuvent pas être testées (par exemple, sur les coûts et les utilités les utilisateurs n'ont pas la possibilité de tester différentes options comme la borne haute ou basse pour l'estimation des événements indésirables ou la source alternative pour la désutilité associée aux poussées avec et sans hospitalisation).

4. Les auteurs ont considéré que l'effet des traitements

Annexe 4 – Synthèse de l'analyse critique

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. Synthèse de l'analyse critique de l'évaluation économique

Libellé de la réserve	-	+	++
Modélisation			
Hypothèses sur la structure du modèle potentiellement en faveur d'alemtuzumab (indépendance des poussées et des états de handicap) ou dont l'impact est incertain (accumulation du handicap irréversible).	-		
Robustesse des données d'efficacité pour les sous-groupes (nombres d'études intégrées dans la MTC, hétérogénéité des études, absence de données sur natalizumab dans le sous-groupe HAD, données intégrées pour alemtuzumab dans le groupe RES non claires).		+	
Absence d'intégration des décès potentiellement liés à l'alemtuzumab recensés dans les essais et impact du sur-risque de décès éventuel non discuté.		+	
Absence de précision sur la méthode d'intégration dans le modèle des événements indésirables graves avec une très faible incidence	-		
Mesure et valorisation des résultats de santé			
Absence d'une présentation des résultats d'une revue de la littérature visant à identifier les données d'utilité disponibles dans la pathologie.	-		
Scores d'utilité associés aux états de handicap très faibles, cohérence des résultats non discutée.	-		
Absence de précision sur l'estimation des désutilités associées aux EIG (sources différentes, transposabilité des études retenues au contexte d'analyse non discutée)	-		
Absence de prise en compte des désutilités liées au mode d'administration des traitements	-		
Mesure et valorisation des coûts			
La différence entre l'estimation du coût en relation avec des réactions à l'injection pour natalizumab et alemtuzumab devrait être davantage justifiée. L'estimation du coût moyen pondéré de la prise en charge des réactions à la perfusion pour alemtuzumab semble sous-estimer l'impact d'événements rares mais coûteux.	-		
Présentation des résultats et analyses de sensibilité			
Hypothèses vraisemblables plus défavorables aux produits non testés notamment, sur l'extrapolation de l'efficacité d'alemtuzumab et sur les taux d'arrêt de traitement (impliquant une efficacité nulle) pour alemtuzumab (ex. avec une progression du taux d'arrêt de traitement fondée sur les taux de traitements additionnels pris en compte dans l'estimation des coûts sur l'horizon temporel)		+	

5. Annexe 5 –Echange avec l'industriel

La liste de questions techniques ci-dessous a été adressée à l'industriel avec la mention suivante « les questions mentionnées en gras doivent être traitées en priorité, et lorsqu'elles sont soulignées, elles doivent impérativement être traitées avec précision. »

L'industriel a adressé des réponses écrites à la HAS le 1^{er} juillet 2015.

A la suite de l'avis provisoire rendu le 15 septembre 2015, l'industriel n'a pas souhaité présenter ses commentaires lors d'une audition.

Analyse médico-économique de l'alemtuzumab (Lemtrada®) dans le traitement des formes très actives de SEP RR chez les patients adultes.

Échange technique

Les éléments en gras doivent être traités en priorité. Lorsque des modifications de la modélisation sont demandées, l'ensemble des analyses mises à jour doit être fourni (y compris les analyses de sensibilité).

Analyse de référence

Il est attendu qu'une nouvelle analyse de référence soit réalisée, en prenant en compte :

- **les comparateurs cliniquement pertinents dont le choix doit être dûment justifié (cf. retenir les comparateurs en fonction de la réponse à question 2 notamment) ;**
- **une baisse de l'effet de traitement avec alemtuzumab (75% d'efficacité entre 3 et 5 ans et 50% au-delà) ;**
- **l'hypothèse haute concernant les coûts relatifs à la prise en charge des événements indésirables.**

Explication de la question : le rapport mentionne que l'hypothèse haute est retenue, cependant il semble que le modèle Excel intègre l'hypothèse basse, notamment pour les réactions à la perfusion.

L'analyse de référence doit être accompagnée de l'ensemble des analyses de sensibilité déterministes et probabilistes, notamment les scénarios et les analyses proposées dans le dossier soumis ainsi que les demandes formulées dans la suite de la liste des questions.

Par ailleurs, il est à noter que des demandes sur la présentation des résultats sont également spécifiées dans la suite de la liste des questions, il est attendu qu'elles soient prises en compte.

Concernant les stratégies comparées et la population d'analyse

1) Pouvez-vous préciser si en vie réelle la distinction peut être facilement réalisée entre les SEP agressive, SEP active, SEP très active et SEP rapidement évolutive, avant l'initiation d'un nouveau traitement ?

2) Concernant les comparateurs :

- a. **Des données permettent-elles de justifier l'exclusion comme comparateurs des produits dont l'indication n'est pas spécifiquement restreinte à la deuxième ligne (Tecfidera et Aubagio, notamment)?**
- b. Le mitoxantrone pourrait-il être prescrit pour les SEP RR très actives ? (faire le lien avec la réponse à la question 1)
- c. **Est-il envisageable en pratique réelle d'avoir des patients atteints de SEP RR très active ou à évolution rapide qui soient sous BSC ? BSC ne doit être pris en compte dans l'analyse en tant que comparateur, uniquement s'il est cliniquement pertinent (merci de préciser les sources et les données permettant de corroborer la réponse donnée)**

Explication de la question : Dans le dossier initialement déposé en 2013, la CEESP s'était interrogée sur l'absence de prise en compte de BSC étant donné que, dans les données rapportées dans le dossier, un pourcentage non négligeable de patients ne disposait pas de traitements actifs pour l'indication sur laquelle portait l'évaluation.

Le choix des comparateurs pertinents doit être mis au regard de la population d'analyse.

Concernant la modélisation

La population simulée

3) Pouvez-vous justifier le fait que la population simulée, à partir des essais CARE MS I et CARE MS II, soit différente de la population simulée dans le modèle du NICE ?

Explication de la question : la population simulée est différente de celle simulée dans le modèle fourni au NICE puisqu'elle porte sur des patients beaucoup plus âgés (39,3 ans) et sur beaucoup plus de femmes (male : female ratio = 3).

4) Pouvez-vous préciser les caractéristiques des patients français inclus dans les essais cliniques CARE MS I et CARE MS II ?

Les hypothèses du modèle

5) Pouvez-vous discuter l'impact attendu sur les résultats, par rapport aux données cliniques sur l'évolution naturelle de la maladie et l'effet des traitements, des hypothèses suivantes :

- a. la progression du handicap est irréversible.
- b. la progression du handicap se fait par pallier d'un état de handicap à celui juste au-dessus (hypothèse non retenue dans le modèle de Chilcott 2003).
- c. l'indépendance des poussées et de la progression du handicap.

Explication de la question : il est attendu que les auteurs précisent l'impact que ces hypothèses ont sur le RDCR, notamment si l'impact est le même pour alemtuzumab et les comparateurs. Par exemple, l'hypothèse selon laquelle la progression du handicap est irréversible est conservatrice dès lors qu'une possible régression ne concerne que (-ou dans une proportion plus grande) l'alemtuzumab. En revanche son impact sur le RDCR devient incertain si une régression du handicap est également rendue possible par l'administration des comparateurs.

- 6) **Un taux d'échec de l'alemtuzumab est pris en compte pour la valorisation des coûts, dans l'objectif d'imputer des coûts additionnels d'autres traitements. Pourquoi ne pas avoir également pris en compte ce pourcentage d'échec (1,75% l'année 3, et augmentation proportionnelle les années suivantes) pour impacter l'efficacité d'alemtuzumab ?**

Le calcul des probabilités

- Probabilités liées à l'effet des traitements

- 7) **Pouvez-vous discuter la qualité des données cliniques introduites dans les deux méta-analyses réalisées pour les sous-populations, sachant que les résultats proviennent d'analyses en sous-groupe post-hoc ou pré-spécifié ?**

- 8) **Pouvez-vous éclaircir les choix faits pour la réalisation des méta-analyses, notamment sur les points suivants :**

- a. **les données utilisées pour documenter l'effet d'alemtuzumab dans la population RES**

Explication de la question : la méta-analyse réalisée dans la sous-population RES prend en compte, en plus de l'essai CARE MS I qui identifie cette sous-population, les essais CARE MS II et l'étude d'extension. Cependant, il semble que la population RES ne soit pas identifiée dans l'essai CARE MS II, qui porte sur les patients HAD. De plus, l'identification des sous-populations dans l'essai d'extension n'est pas précisée.

- b. **la justification du choix des données sources pour natalizumab dans le sous-groupe HAD**

Explication de la question : la réduction du risque de progression du handicap confirmée à 3 mois n'est pas connue pour le natalizumab. Les auteurs prennent ainsi la valeur d'alemtuzumab dans la MTC toute population active RRMS et non celle de natalizumab dans cette population globale active RRMS (0.52 versus 0.58).

- c. **les analyses en sous-groupe de l'essai FREEDOMS pour le fingolimod semblent grouper les deux sous-populations RES et HAD.**

- 9) **Pouvez-vous préciser si des tests spécifiques de mesure de l'hétérogénéité, notamment par le test I^2 de Higgins, ont été réalisés ? Le cas échéant, pouvez-vous indiquer les résultats pour les trois populations ?**

Explication de la question : les auteurs mentionnent une forte hétérogénéité entre les études en raison du faible nombre d'études et des différences dans les définitions, mais ne présentent pas de tests spécifiques de mesure de l'hétérogénéité, notamment par le test I^2 de Higgins qui mesure le

degré de non concordance entre les études. Sans ces résultats, il est difficile de se prononcer sur la fiabilité et la robustesse des résultats des deux méta-analyses réalisées dans les sous-populations RES et HAD.

10) Pouvez-vous justifier le choix de retenir l'accumulation du handicap confirmée à 3 mois plutôt qu'à 6 mois ? Est-il possible de déterminer l'impact de ce choix sur les résultats du modèle ?

► Probabilités annuelles de retraitement pour alemtuzumab

11) Pouvez-vous préciser les sources de données utilisées pour estimer les taux de retraitement en fonction des deux sous-populations ?

12) Pour les patients ne prenant pas le 2^{ème} cycle d'alemtuzumab, pouvez-vous préciser quel est l'effet sur l'efficacité du traitement pour ces patients ? Est-elle nulle ?

► Probabilité de survenue d'événement indésirable

13) Pouvez-vous confirmer que les taux de survenue des effets indésirables relatifs à alemtuzumab s'appliquent sur tout l'horizon temporel ?

14) Le modèle intègre-t-il les décès observés dans les essais possiblement reliés à des événements indésirables pour alemtuzumab ? Si oui, pouvez-vous préciser de quelle manière ?

15) Concernant les EI graves, pouvez-vous :

- a. préciser quels sont les événements indésirables graves ayant une incidence inférieure à 4% qui sont pris en compte dans le modèle, et de quelle façon sont-ils intégrés ?
- b. justifier que la méthode d'intégration permet de prendre correctement en compte ces différents événements ?

Explication de la question : Les faibles fréquences pourraient ne pas permettre de prendre en compte correctement ces événements dans le modèle (par exemple, Goodpasture's syndrome 0,000%).

16) Pourquoi ne pas avoir intégré une baisse des événements indésirables pour les comparateurs dans le temps si les problèmes de tolérance surviennent notamment à l'initiation du traitement (hypothèse d'une réduction de 50% des arrêts de traitement liés à la tolérance après 2 ans)?

Concernant l'utilité associée aux états de santé

17) **Pouvez-vous préciser si des données de qualité de vie ont été recueillies dans les essais sur l'alemtuzumab et expliquer, le cas échéant, pourquoi ne pas les avoir prises en compte, a minima en analyse de sensibilité?**

Explication de la question : le NICE dans son évaluation fait référence à des données EQ5D recueillies dans les essais sur l'alemtuzumab.

- 18) Pouvez-vous préciser s'il s'agit d'une erreur de frappe ou si les poussées avec hospitalisation présentent bien une désutilité moindre que celles sans hospitalisation dans Gani et al. ?
- 19) **Pouvez-vous justifier que la méthode mise en œuvre pour mesurer les désutilités associées aux événements indésirables donne des estimations permettant de les comparer entre elles ?**

Explication de la question : un grand nombre de sources différentes sont référencées pour documenter les désutilités associées aux événements indésirables. Il n'est pas précisé quelle est la méthode qui a été utilisée pour extraire ces désutilités et si elle permet de garantir la comparabilité des données extraites.

- 20) **Pouvez-vous justifier le choix de prendre en compte une durée associée aux événements indésirables et aux poussées par rapport à la désutilité de base ?**

Explication de la question : Pour justifier le choix des auteurs, il convient de préciser si la désutilité initialement extraite des différentes sources est bien une désutilité annuelle (hypothèse des auteurs) ou si la désutilité obtenue n'intègre pas de notion de durée dans son estimation et doit donc être appliquée sur la durée de l'événement (calcul des désutilités à revoir le cas échéant).

- 21) Pouvez-vous réaliser un tableau récapitulant la désutilité associée aux événements indésirables appliqués à chaque cycle selon les comparateurs retenus ainsi que pour la désutilité associée aux poussées?

Concernant les coûts retenus dans le modèle

- 22) Dans le cadre du traitement avec alemtuzumab, des coûts additionnels sont ajoutés, à partir de la 3^{ème} année, en cas d'échec du traitement. Ces coûts correspondent à d'autres traitements pour la sclérose en plaques (54% glatiramère, 38% interféron-béta et 8% natalizumab).
- a. **Pouvez-vous préciser les sources pour obtenir le pourcentage d'échec (1,75% l'année 3 et augmentation proportionnelle les années suivantes) et les pourcentages de répartition entre les différents traitements pris en compte ? Ces éléments ne sont pas retrouvés dans le poster de Fox, 2012.**
- b. Pouvez-vous préciser si ces coûts additionnels prennent en compte les coûts d'administration (y compris transport) associés à ces traitements ?
- c. Pouvez-vous justifier le fait de ne pas avoir pris en compte ces coûts additionnels pour les comparateurs ?
- 23) Pouvez-vous justifier d'avoir pris en compte systématiquement une radiographie de thorax dans les examens à réaliser avant d'initier un traitement par natalizumab ? Cet examen n'est pas mentionné dans le RCP du produit.

- 24) Pouvez-vous confirmer que les traitements de la stratégie BSC sont uniquement des traitements symptomatiques, valorisés dans les états de handicap à partir de l'étude de Kobelt ?
- 25) Pouvez-vous préciser si les coûts des médicaments en sus et/ou non en sus sont retirés des coûts de production pour valoriser le GHM 28Z17Z par l'ENCC 2012 ?
- 26) Pouvez-vous expliquer la différence de valorisation de la consultation ophtalmologique à savoir 40,68€ dans le cadre de la surveillance et 36,68€ dans le cadre de la prise en charge des effets indésirables ?
- 27) Pouvez-vous préciser l'origine des données pour estimer les dépassements d'honoraires?
- 28) Pouvez-vous préciser les indices de prix à la consommation utilisés pour revaloriser les coûts en Euro 2014?

Concernant les résultats

Concernant la présentation des résultats de l'analyse de référence

- 29) **Comment interprétez-vous les résultats ?**
 - a. Expliquer la différence importante entre les années de vie gagnées et les QALY.
 - b. Préciser si les résultats en années de vie gagnées sont cohérents avec les données de vie réelle (les résultats semblent faibles par rapport à l'espérance de vie des patients considérant l'âge moyen à l'entrée du modèle).

Concernant les analyses de sensibilité

- Méthode et présentation
- 30) **La méthodologie utilisée pour réaliser la courbe d'acceptabilité multi-options n'est pas présentée.**
 - a. Pouvez-vous préciser que la méthode utilisée est celle du bénéfice net ?
 - b. Pouvez-vous représenter l'axe des ordonnées sur une échelle de 0 à 100% ?
 - c. Une interprétation des résultats obtenus est attendue (stratégie maximisant le bénéfice net dans x% des simulations pour plusieurs dispositions à payer de λ).
 - d. Pouvez-vous présenter dans les courbes d'acceptabilité multi-options l'ensemble des options, et seulement les options retenues ?

Explication de la question 30c : Les courbes d'acceptabilité multi-options présentées dans le rapport technique intègrent l'option rebif (non retenue en analyse de référence) et n'intègrent pas BSC (option retenue en analyse de référence). Les courbes d'acceptabilité multi-option doivent prendre en compte l'ensemble des comparateurs retenus en analyse de référence en tenant compte du choix des comparateurs pertinents retenus dans la nouvelle analyse de référence suite à l'échange technique. Par ailleurs, il est rappelé qu'une interprétation de ces résultats est nécessaire et fortement attendue.

31) **Dans les analyses probabilistes, pouvez-vous préciser la proportion de points dans chaque cadran du nuage de points ? Le RDCR moyen doit être clairement mentionné s'il se trouve dans le cadran nord-est.**

32) Une présentation et une justification de la méthodologie adoptée pour choisir les différentes distributions et estimer les paramètres des lois sont attendues.

- a. Notamment, pouvez-vous justifier le fait d'avoir pris une distribution gamma pour les risques relatifs plutôt qu'une loi log normale ?
- b. **Pouvez-vous présenter un tableau récapitulatif, pour chaque paramètre du modèle testé dans l'analyse de sensibilité, l'intervalle intercentile, l'intervalle interquartile et la médiane de la distribution choisie ?**

- Interprétation

33) **Pouvez-vous clarifier ce qui est simulé dans les deux scénarios prenant en compte une réduction de l'effet traitement d'alemtuzumab et interpréter les résultats ?**

Explication de la question : Le rapport technique semble indiquer que le scénario 1 simule une efficacité de 50% de l'efficacité d'alemtuzumab à partir de l'année 5 tandis que le scénario 2 simule une efficacité de 75% de l'année 3 à 5, puis de 50% les années suivantes. Le cas échéant, étant donné que la réduction de l'effet traitement dans le scénario 2 commence dès l'année 3, l'effet traitement est susceptible d'être davantage dégradé que dans le scénario 1. Cependant, les résultats en termes de QALY montrent l'inverse. Le modèle Excel intègre quant à lui un scénario avec une réduction de 50% à partir de l'année 3.

Rappel : toute analyse de sensibilité doit faire l'objet d'une interprétation.

- Autres analyses déterministes souhaitées

34) **Pouvez-vous présenter les résultats de l'analyse de sensibilité intégrant les coûts d'administration d'alemtuzumab en hospitalisation complète (les résultats ne sont pas retrouvés dans la section 7.3.2 comme annoncé) ?**

35) Pouvez-vous tester un scénario dans lequel les poussées conduisant ou non à une hospitalisation ne sont pas distinguées ?

Explication de la question : les données associées à cette distinction reposent en partie sur des hypothèses ce qui pourrait augmenter l'incertitude du modèle en faveur du produit évalué.

36) **Pouvez-vous tester un scénario dans lequel les % retenus pour imputer des coûts additionnels de traitement (tableau p.64) sont considérés comme des taux d'arrêt de traitement d'alemtuzumab ? Dans ce cas, les probabilités de BSC s'appliqueraient tout en conservant les événements indésirables d'alemtuzumab pouvant survenir à distance des injections.**

Explication de la question : la non prise en compte d'arrêt de traitement (impliquant une efficacité nulle) dans le bras alemtuzumab et la possibilité d'avoir accès à d'autres traitements (sans modification de l'efficacité) créent une distorsion dans la modélisation des traitements comparés. Cette

distorsion, en partie expliquée par les schémas thérapeutiques et les hypothèses d'extrapolation par les auteurs, pourrait être en faveur du produit évalué sans que ce soit justifié en vie réelle.

- 37) **Pouvez-vous réaliser une analyse de sensibilité probabiliste sur les différents scénarios de prix ?**

Validité du modèle

- 38) Pouvez-vous discuter les résultats de cette évaluation par rapport à ceux d'autres évaluations soumises et/ou évaluations économiques intégrant alemtuzumab ?

Bibliographie

- 39) Pouvez-vous référencer les sources utilisées dans une bibliographie ?

Bibliographie

- ATIH.sante.fr. Système National d'Information sur l'Hospitalisation. PMSI MCO. 2014. <http://www.atih.sante.fr/index.php?id=0004400001FF>
- Biogen STA Natalizumab 2006 Natalizumab (Tysabri®) for the treatment of adults with highly active relapsing remitting multiple sclerosis: Single technology appraisal (STA) submission to the national institute for health and clinical excellence.
- Boye KS, Matza LS, Walter KN, Van BK, Palsgrove AC, et al. (2011) Utilities and disutilities for attributes of injectable treatments for type 2 diabetes. *Eur J Health Econ.* 12(3): 219-230.
- Chevalier J. Mesure de l'utilité attachée aux états de santé: valorisation de l'index d'utilité EQ-5D et évolution de l'échelle actuelle en France [Thèse de doctorat]. [France]: Université Paris-Dauphine;2010.
- Chilcott J, McCabe C, Tappenden P, O'Hagan A, Cooper NJ, et al. (2003) Modelling the costeffectiveness of interferon beta and glatiramer acetate in the management of multiple sclerosis. Commentary: evaluating disease modifying treatments in multiple sclerosis. *BMJ.* 326(7388): 522.
- CNAMTS – Classification Commune des Actes Médicaux (CCAM) version 39.10 applicable au 01 janvier 2015.
- Cohen JA, Coles AJ, Arnold DL, Confavreux C, Fox EJ, et al. (2012) Alemtuzumab versus interferon beta 1a as first-line treatment for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet.* 380(9856): 1819-1828.
- Coles AJ, Fox E, Vladic A et al. (2012b) Alemtuzumab more effective than interferon β -1a at 5 year follow up of CAMMS223 Clinical trial. *American Academy of Neurology - Neurology* 2012.
- Coles AJ, Compston DA, Selmaj KW, Lake SL, Moran S, et al. (2008) Alemtuzumab vs. interferon beta-1a in early multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 359(17): 1786-1801.
- Coles AJ, Twyman CL, Arnold DL, Cohen JA, Confavreux C, et al. (2012a) Alemtuzumab for patients with relapsing multiple sclerosis after disease-modifying therapy: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet.* 380(9856): 1829-1839.
- CONFIRM - Etude 109MS302 - A Randomized, Multicenter, Placebo-Controlled and Active Reference (Glatiramer Acetate) Comparison Study to Evaluate the Efficacy and Safety of BG12 in Subjects With Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. Clinical Study Report 14 janvier 2012
- Cour des comptes. Rapport 2010 sur l'application des lois de financement de la sécurité sociale. 2010.
- DEFINE - Etude 109MS301 - A Randomized, Multicenter, Double-Blind, Placebo-Controlled, Dose-Comparison Study to Determine the Efficacy and Safety of BG12 in Subjects with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. Clinical Study Report 14 janvier 2012
- Devonshire V, Havrdova E, Radue EW, et al, for the FREEDOMS studygroup. Relapse and disability outcomes in patients with multiple sclerosis treated with fingolimod: subgroup analyses of the double-blind, randomised, placebo-controlled FREEDOMS study. *Lancet Neurol* 2012; published online April 10. DOI:10.1016/S1474- 4422(12)70056-X.
- Données statistiques sur l'acte et les honoraires des professionnels, 2013.
- Fox E, Arnold DL, Cohen, J, et al. (2013). Durable efficacy of Alemtuzumab in Relapse-Remitting Multiple Sclerosis Patients who participated in the CARE-MS Studies: Three Year Follow-Up. *AAN* 2013 S41.001. Poster presented at 65th AAN, San Diego, 2013.
- Gani R, Giovannoni G, Bates D, Kemball B, Hughes S, et al. Cost-effectiveness analyses of natalizumab (Tysabri®) compared with other disease-modifying therapies for people with highly active relapsing-remitting multiple sclerosis in the UK. *Pharmacoeconomics.* 2008 26(7): 617-627.
- Genzyme STA Alemtuzumab (Lemtrada) for the treatment of adults with highly active relapsing remitting multiple sclerosis: Single technology appraisal (STA) submission to the national institute for health and clinical excellence (NICE) June 2013

- Haas J, Hartung HP, vonRosenstiel P, Karlsston G, Tang D, et al. (2011) Fingolimod reduces the number of severe relapses in patients with relapsing multiple sclerosis: results from Phase III TRANSFORMS and FREEDOMS studies. ENS 2011 Conference (Poster Presentation).
- HAS. Choix méthodologiques pour l'évaluation économique à la HAS. Saint-Denis la Plaine 2011: HAS. Disponible sur : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-11/guide_methodo_vf.pdf
- Held U, Heigenhauser L, Shang C, Kappos L, Polman C. Predictors of relapse rate in MS clinical trials. *Neurology*. 2005 65(11): 1769-1773.
- Kappos M.D., A Placebo-Controlled Trial of Oral Fingolimod in Relapsing Multiple Sclerosis; *N Engl J Med*; 2010. vol. 362 no. 5.: 387-401.
- Kappos L, Bates D, Edan G, Eraksoy M, Garcia-Merino A, et al. (2011) Natalizumab treatment for multiple sclerosis: updated recommendations for patient selection and monitoring ,2. *Lancet Neurol*. 10(8): 745-758.
- Kobelt G, Texier-Richard B, Lindgren P. The long-term cost of multiple sclerosis in France and potential changes with disease-modifying interventions. *MultSclerHoundmills Basingstoke Engl*. 2009;15(6):741-751
- Kurtzke JF. (1983) Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*. 33(11): 1444-1452.
- McMillan R, Bussell JB, George JN, Lalla D, Nichol JL. (2008) Self-reported health-related quality of life in adults with chronic immune thrombocytopenic purpura 13. *Am J Hematol*. 83(2): 150-154.
- Novartis STA Fingolimod NICE 2011: Single Technology Appraisal for the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis in Adults
- O'Connor P, Wolinsky JS, Confavreux C, Comi G, Kappos L, et al. (2011) Randomized trial of oral teriflunomide for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 365(14): 1293-1303.
- Orme M, Kerrigan J, Tyas D, Russell N, Nixon R. (2007) The effect of disease, functional status, and relapses on the utility of people with multiple sclerosis in the UK. *Value Health*. 10(1): 54-60
- Patzold U, Pocklington PR. Course of multiple sclerosis. First results of a prospective study carried out of 102 MS patients from 1976-1980. *Acta Neurol Scand* 1982;65(4): 248-266.
- PRISMS Study Group. (1998) Randomised double-blind placebo-controlled study of interferon beta-1a in relapsing/remitting multiple sclerosis. PRISMS (Prevention of Relapses and Disability by Interferon beta-1a Subcutaneously in Multiple Sclerosis) Study Group. *Lancet*. 352(9139): 1498-1504.
- Prosser Lisa A. et al Cost-Effectiveness of Interferon Beta-1a, Interferon Beta-1b, and Glatiramer Acetate in Newly Diagnosed Non-primary Progressive Multiple Sclerosis, *Value in Health* 2004; vol.5 554–568.
- Pokorski RJ. (1997) Long-term survival experience of patients with multiple sclerosis. *J Insur Med*.29(2): 101-106.
- Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E, Hutchinson M, Kappos L, et al. (2006) A randomized, placebocontrolledtrial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 354(9): 899-910.
- Ragonese P., Aridon P., Salemi G., Amelio M. and Savettieri G. Mortality in multiple sclerosis: a review- *European Journal of Neurology* 2008;15: 123–127.
- RCP Lemtrada®
- RCP Tysabri®
- Rudick R.A. Stuart W.H, Calabresi P.A. et al. Natalizumab plus Interferon Beta-1a for Relapsing Multiple Sclerosis *N Engl J Med* 2006; 354:911-923 March 2, 2006DOI: 10.1056/NEJMo a044396
- Sullivan PW, Ghushchyan V. Preference-Based EQ-5D index scores for chronic conditions in the United States. *Med Decis Making*. 2006; 26(4): 410-420.
- Table nationale de codage de biologie de l'Assurance Maladie disponible à l'adresse suivante : http://www.codage.ext.cnamts.fr/codif/nabm/index_presentation.php?p_site

- Tuohy O, et al., Alemtuzumab treatment of multiple sclerosis: long-term safety and efficacy J Neurol Neurosurg Psychiatry 2015;86:208–215.
- TYSEDMUS Newsletter N°2 2010 Suivi observationnel prospectif des patients atteints de Sclérose en Plaques et traités par Tysabri® dans les bases de données
- Van Hoek AJ, Underwood A, Jit M, Miller E, Edmunds WJ. The impact of pandemic influenza H1N1 on health-related quality of life: a prospective population-based study. PLoS One. 2011; 6(3): e17030.
- Van Hoek A.J, Gaya N., Melegaro A., Opsteltenb W., Edmunds W.J. Estimating the cost-effectiveness of vaccination against herpes zoster in England and Wales Vaccine 27 2009;1454–1467.
- Vermersch P, Czonkowska A, Grimaldi LM et al. Teriflunomide versus subcutaneous interferon beta-1a in patients with relapsing multiple sclerosis: a randomised, controlled phase 3 trial. Mult Scler. 2014 May;20(6):705-16.
- Vidal.fr. La base de données en ligne du médecin libéral. 2015

~



Toutes les publications de la HAS sont téléchargeables sur
www.has-sante.fr