



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

AVIS D'EFFICIENCE

IMBRUVICA[®] (Ibrutinib)
Janssen-Cilag

Date de validation par la CEESP : 14 juin 2016

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

Sommaire

1.	Avis de la CEESP	5
1.1	Objectif et contexte de l'étude	5
1.2	Conformité de l'étude médico-économique aux recommandations méthodologiques de la HAS.....	5
1.2.1	Objectif	5
1.2.2	Analyse coût-résultat	5
1.2.3	Analyse d'impact budgétaire	6
1.3	Conclusion de la CEESP sur l'efficience.....	6
1.4	Données complémentaires.....	8
2.	Synthèse de l'analyse critique	9
3.	Annexe 1 – Contexte de la demande	10
3.1	Objet de la demande	10
3.2	Produit et indication concernés par la demande	10
	Indication	10
	Population cible	10
	Traitement de la LLC R/R.....	11
3.3	Historique d'autorisation de mise sur le marché	11
3.4	Historique du remboursement	12
3.5	Documents support de l'analyse critique	13
4.	Annexe 2 - Analyse critique détaillée de l'étude médico-économique	14
4.1	Objectif de l'étude médico-économique proposée.....	14
4.2	Choix structurants concernant l'étude médico-économique	16
4.2.1	L'analyse économique et le choix du critère de résultat.....	16
4.2.2	La perspective	16
4.2.3	La population d'analyse	16
4.2.4	L'horizon temporel et l'actualisation	17
4.2.5	Les stratégies comparées	17
4.3	La modélisation	19
4.3.1	La population simulée.....	19
4.3.2	La structure du modèle.....	20
4.3.3	Prise en compte de la dimension temporelle.....	22
4.3.4	L'estimation des proportions de patients par état du modèle	23
4.3.5	Estimation des probabilités de survenue d'événements dans l'état « survie »	30
4.3.6	Validation du modèle	30
4.4	Mesure et valorisation des états de santé.....	30
4.4.1	Méthode et données.....	30
4.4.2	Résultats par sous-population	32
4.5	Mesure et valorisation des coûts.....	33
4.5.1	Coûts pris en compte.....	33
4.5.2	Mesure, valorisation et calcul des coûts.....	34
4.6	Présentation des résultats et analyses de sensibilité estimés par l'industriel	37
4.6.1	Résultats dans la sous-population L2+L3	37
4.6.2	Résultats dans la sous-population L3+	39
4.6.3	Résultats dans la sous-population Del17p (L2+).....	42
4.6.4	Discussion	44
4.7	Analyse de la HAS.....	45

5. Annexe 4 – Echange avec l'industriel	48
Bibliographie	54

1. Avis de la CEESP

1.1 Objectif et contexte de l'étude

L'étude présentée par le laboratoire Janssen-Cilag évalue l'efficience d'ibrutinib (Imbruvica®) dans le traitement des patients adultes atteints d'une leucémie lymphoïde chronique (LLC) ayant reçu au moins un traitement antérieur (patients en situation de rechute ou réfractaires, R/R).

Cette évaluation soutient une demande d'inscription du laboratoire Janssen-Cilag sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics, pour laquelle ibrutinib a obtenu une amélioration de service médical rendu modérée (ASMR de niveau III).

Elle fait suite à une première soumission déposée en novembre 2014, en réponse à une demande du Comité économique des produits de santé (CEPS), et repose sur de nouvelles données qui n'étaient pas disponibles au moment de la soumission initiale.

Le chiffre d'affaires prévisionnel TTC la 2^{ème} année pleine de commercialisation d'Imbruvica® est estimé à [REDACTED] euros PPTTC.

1.2 Conformité de l'étude médico-économique aux recommandations méthodologiques de la HAS

1.2.1 Objectif

S'agissant d'une évaluation spécifique à la LLC, l'objectif défini par l'industriel est restreint par rapport à l'indication de l'AMM, qui recouvre : d'une part, le traitement de la leucémie lymphoïde chronique (LLC) chez les patients R/R ayant reçu au moins un traitement antérieur ou en première ligne en cas de délétion 17p ou de mutation TP53 lorsqu'une immuno-chimiothérapie est inadaptée et, d'autre part, le traitement du lymphome à cellules du manteau (LCM).

L'étude déposée par Janssen-Cilag vise à évaluer le rapport coût-résultat d'Imbruvica® (ibrutinib) chez les patients adultes atteints d'une leucémie lymphoïde chronique (LLC) ayant reçu au moins un traitement antérieur (patients en rechute ou réfractaires, R/R).

Il est noté que l'efficience n'est pas évaluée chez des patients en rechute tardive après une première ligne de traitement et chez des patients éligibles à une allogreffe.

1.2.2 Analyse coût-résultat

La méthode sur laquelle repose l'évaluation médico-économique relative au produit est acceptable, bien qu'elle soulève cinq réserves importantes.

Indépendamment des sous-populations considérées, deux réserves importantes sont émises sur :

- l'application, sans justification, de hazard ratios constants sur toute la durée de modélisation ;
- l'absence de plusieurs analyses de sensibilité.

Sur la sous-population des patients traités en L2 et L3, une réserve importante est émise sur l'absence des comparateurs « traitement au choix du médecin » (TCM) et idélalisib+rituximab (IR), susceptibles de modifier la frontière d'efficience.

Sur la sous-population en L3 ou plus, deux réserves importantes portent sur :

- le recours à une hypothèse d'équivalence entre l'association idélalisib+rituximab et l'association idélalisib+ofatumumab, générant une incertitude sur la survie globale des patients traités par l'association idélalisib+rituximab versus ibrutinib ;

- l'application d'une correction du cross-over uniquement sur les données de RESONATE, alors que l'essai 119 présente des taux de sortie importants pouvant conduire à des résultats biaisés en faveur de l'ibrutinib.

Ces réserves sont détaillées dans l'annexe et présentées dans le tableau de synthèse page 9.

1.2.3 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

Contexte de l'évaluation et portée de la conclusion

Le présent dossier vise spécifiquement à évaluer l'efficience d'ibrutinib dans la LLC R/R, en fonction de la ligne d'instauration du produit. Il fait suite à un premier dossier, déposé par Janssen-Cilag en novembre 2014, qui évaluait l'efficience d'ibrutinib dans la LLC R/R et le LCM R/R sans tenir compte des lignes de traitement.

Compte tenu de l'objectif spécifique de cette seconde évaluation, la conclusion de la CEESP porte sur une population restreinte par rapport à celle pour laquelle une demande d'inscription du produit est déposée. L'efficience du produit n'est pas évaluée :

- dans la LLC en première ligne chez les patients de 17p (taille de la population trop faible) ;
- dans la LLC R/R chez les patients en rechute tardive suite à une première ligne de traitement et chez des patients éligibles à une allogreffe ;
- dans le LCM R/R.

Au final, l'évaluation de l'efficience d'ibrutinib porte sur environ 70% de la population couverte par la demande de remboursement et 80% de la population ayant une LLC R/R.

Résultats de l'évaluation d'ibrutinib dans la LLC R/R dans la sous-population L2.

L'industriel n'a pas été en mesure de documenter l'efficience d'ibrutinib en première rechute, en raison de l'absence de données disponibles sur ses comparateurs, spécifiques aux patients en L2. Il est noté que l'essai RESONATE a inclus 22,8% de patients en première rechute. Les patients en L2 représentent 68% des patients atteints de LLC R/R.

Résultats estimés par l'industriel par ligne de traitement

Dans la sous-population L2+L3, l'analyse présentée par l'industriel permet d'estimer à 95 500€/QALY le rapport coût-résultat d'ibrutinib versus l'association bendamustine+rituximab (BR). Sous les hypothèses et les choix méthodologiques retenus dans l'analyse de référence, la probabilité de 80% d'être efficient versus BR est associée à une disposition à payer de 144 000 €/QALY (+51%). La CEESP souligne que ce résultat ne peut pas être interprété en termes d'efficience dans la stratégie thérapeutique, considérant que rien ne garantit que BR soit sur la frontière d'efficience. A titre illustratif, l'analyse réalisée par la HAS en introduisant les données sur le TCM (traitement au choix du médecin, disponibles chez des patients en L2+) modifie la frontière d'efficience et le RDCR d'ibrutinib est alors estimé à 108 000 €/QALY (+13%).

Dans la sous-population L3+, le RDCR du produit, estimé sur la frontière d'efficience versus ofatumumab, est égal à 99 200 €/QALY. Sous les hypothèses et les choix méthodologiques retenus dans l'analyse de référence, la probabilité qu'ibrutinib maximise le bénéfice net, pour une disposition à payer correspondant au RDCR estimé de 99 200€/QALY, est inférieure à 40%. Une probabilité de 50% est obtenue pour une disposition à payer de 120 000 €/QALY (+21%), et il faut consentir à une disposition à payer de 171 000 €/QALY (+72%) pour atteindre une probabilité de 80%.

Dans la sous-population avec une del17p, le RDCR d'ibrutinib versus idelalisib+rituximab (approximé par l'association idelalisib+ofatumumab) est estimé par l'industriel à 75 300 €/QALY. Sous les hypothèses et les choix méthodologiques retenus dans l'analyse de référence, une probabilité de 80% d'être efficient est observée au seuil de 156 000 €/QALY (+107%).

L'absence de données comparatives robustes entre ibrutinib et ses comparateurs ne permet pas de quantifier l'impact d'ibrutinib sur la morbi-mortalité par rapport à la prise en charge habituelle en 2016, ce qui génère une incertitude non quantifiable dans le modèle économique.

Dans la sous-population L2+L3, la comparaison ibrutinib vs BR repose sur un faible échantillon de patients. Dans les sous-populations L3+ et del17p, l'essai 119, utilisé pour documenter le bras idelalisib+rituximab dans le modèle, souffre de limites méthodologiques ne permettant pas de quantifier l'effet relatif entre ibrutinib et l'association IR.

En outre, la durée de survie avant progression sous ibrutinib est un élément fondamental de l'estimation du RDCR, dans la mesure où le prix de ce traitement prescrit jusqu'à progression représente ████████ € par an. Or, les méthodes appliquées pour estimer et extrapoler les durées de survie, bien que méthodologiquement acceptables, sous-estiment vraisemblablement la part que représente la durée avant progression dans la survie globale. Cela a pour conséquence de sous-estimer le RDCR, de même que l'hypothèse d'un effet de traitement s'appliquant de manière constante sur le long terme et qui ne repose sur aucun argument solide.

Conclusion

Bien que l'industriel ait pu fournir une estimation des RDCR par ligne de traitement, la CEESP considère que les prérequis qui permettraient d'établir les conditions de l'efficience d'Imbruvica® dans la prise en charge de la LLC R/R ne sont pas remplis, en raison de l'incertitude non quantifiable générée par l'absence de données comparatives fiables dans la LLC R/R.

Elle note que ces conclusions sont en accord avec les conclusions publiées par les agences d'évaluation étrangères (NICE anglais, IQWiG allemand, PBAC australien, CADTH canadien).

Considérant l'état actuel des connaissances, la CEESP note les points suivants.

Le périmètre de l'évaluation présentée correspond à environ 70% de l'indication de l'AMM.

L'efficience d'ibrutinib dans la LLC R/R* en première rechute (L2) n'est pas démontrée, l'absence de données disponibles sur les comparateurs d'ibrutinib ne permettant pas, à ce jour, d'évaluer le bénéfice comparatif d'ibrutinib par rapport ses comparateurs dans cette sous-population (BR*, TCM*, IR*).

Les résultats présentés par l'industriel sont les suivants :

- Dans une sous-population de patients susceptibles d'être traités par l'association BR* en L2+L3, le RDCR d'ibrutinib est estimé à 95 500€/QALY vs BR*, avec une incertitude paramétrique modérée (la probabilité d'être efficient vs BR est de 80% pour une disposition à payer de 144 000€/QALY, soit une augmentation de 51% du RDCR).
- A partir de la troisième ligne de traitement, le RDCR d'ibrutinib est estimé à 99 200€/QALY versus ofatumumab. L'incertitude paramétrique est importante (la probabilité d'être efficient est de 80% pour une disposition à payer de 171 000 €/QALY, soit une augmentation de 72% du RDCR).
- Chez des patients présentant une Del17p, en rechute ou réfractaires, le RDCR d'ibrutinib est estimé à 75 300€/QALY versus l'association IR*. L'incertitude paramétrique est importante (la probabilité d'être efficient est de 80% pour une disposition à payer de 156 000€/QALY, soit une augmentation de 107% du RDCR).

Ces estimations sont rendues fortement incertaines par les données disponibles dans la LLC R/R, qui sont insuffisantes pour quantifier l'impact d'ibrutinib sur la morbi-mortalité par rapport à la prise en charge actuelle, considérant l'association BR* et l'association IR*.

En conclusion, au vue des analyses qui ont pu être réalisées par l'industriel sur la base des seules données disponibles, la CEESP considère que les prérequis qui permettraient d'établir les conditions de l'efficience d'Imbruvica® dans la prise en charge de la LCC R/R ne sont pas remplis.

* Abréviations

LLC R/R : leucémie lymphoïde chronique réfractaire ou en rechute

BR : bendamustine+rituximab

TCM : traitement au choix du médecin

IR : idelalisib + rituximab

1.4 Données complémentaires

Etant donné les données disponibles, l'évaluation économique est fortement incertaine en raison de la difficulté d'estimer la quantité d'effet d'ibrutinib par rapport à ses comparateurs cliniquement pertinents selon la ligne d'instauration.

En particulier, des données sont attendues en première rechute.

Par ailleurs, des études sont nécessaires pour comparer ibrutinib et l'association idélalisib+rituximab, et pour préciser leur place respective dans la stratégie thérapeutique du point de vue de l'efficience. Dans la pratique, la question qui va se poser est celle de l'efficience d'ibrutinib en première intention ou en seconde intention après idélalisib+rituximab.

2. Synthèse de l'analyse critique

Les points de critique identifiés dans l'analyse détaillée sont hiérarchisés selon trois niveaux¹.

- Réserve mineure (-) : élément non conforme aux recommandations en vigueur, mais qui est justifié ou dont l'impact attendu sur les conclusions est négligeable.
- Réserve importante (+) : élément non conforme aux recommandations en vigueur, avec un impact attendu important sur les conclusions (en particulier en termes d'incertitude).
- Réserve majeure (++) : élément non conforme aux recommandations en vigueur qui invalide tout ou partie de l'étude économique.

Tableau 1 : Synthèse de l'analyse critique de l'évaluation économique

Libellé de la réserve	-	+	++
Modélisation			
En L2+L3, absence des comparateurs TCM et IR, susceptibles de modifier le RDCR d'ibrutinib		+	
En L3+, recours à une hypothèse d'équivalence entre IR et IO sur une justification non convaincante, et générant une incertitude sur la SG de IR vs Ib		+	
La sous-population simulée (L2+L3) n'est pas conforme à la sous-population d'analyse définie par l'industriel (L2). Ce choix est contraint par les données disponibles sur le comparateur.	-		
Application justifiée d'une correction du cross-over sur les données de RESONATE, mais sans correction des données issues des autres études avec des taux de sortie importants dans l'essai 119. Impact favorable à Ibrutinib.		+	
L'application de HR constants dans le temps n'est pas discutée par l'industriel		+	
Mesure et valorisation de la qualité de vie			
Plusieurs choix méthodologiques sont critiquables, mais les analyses de sensibilité réalisées ont permis de montrer qu'ils n'ont pas d'impact sur le résultat.	-		
Mesure et valorisation des coûts			
Plusieurs choix méthodologiques sont critiquables, mais les analyses de sensibilité réalisées ont permis de montrer qu'ils n'ont pas d'impact sur le résultat.	-		
Résultats et analyses de sensibilité			
Absence d'analyses de sensibilité - Analyse sur un bénéfice d'ibrutinib limité dans le temps - Analyse sur les HR des comparateurs et sur la SSP d'ofatumumab - Analyse sur les données en ITT (impact du biais cross-over) - Analyse sur la MAIC entre RESONATE et l'essai 116		+	

¹ Cette classification indique l'impact des éléments de méthodologie sur la robustesse des conclusions de l'analyse économique, indépendamment des raisons pour lesquelles un élément est jugé non conforme aux recommandations en vigueur (choix méthodologique non pertinent, manque de justification, non disponibilité des données, etc.).

3. Annexe 1 – Contexte de la demande

3.1 Objet de la demande

L'évaluation soutient une demande de première inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités.

La demande dans l'indication de la leucémie lymphoïde chronique entre dans le cadre du décret n°2012-116 du 2 octobre 2012 :

- l'industriel a obtenu une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) ;
- le chiffre d'affaires annuel prévisionnel a été estimé à [REDACTED] euros après deux années de commercialisation.

3.2 Produit et indication concernés par la demande

Imbruvica® (ibrutinib) est le premier représentant de la nouvelle classe des inhibiteurs de la tyrosine kinase de Bruton (BTK). La BTK est une enzyme clé des voies de signalisation du récepteur antigénique des cellules B (BCR) et du récepteur des chimiokines (CXCR4/CXCR5). Le rôle essentiel de la BTK dans la signalisation cellulaire résulte en une activation des voies liées à la circulation, au chimiotactisme et à l'adhésion des cellules B. La voie du BCR est impliquée dans la pathogénèse de plusieurs hémopathies malignes à cellules B, incluant le LCM, le lymphome diffus à grandes cellules B, le lymphome folliculaire, la leucémie lymphoïde chronique (LLC) et le lymphome lymphocytaire.

Indication

Imbruvica® (ibrutinib) est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints d'une leucémie lymphoïde chronique (LLC) ayant reçu au moins un traitement antérieur, ou en première ligne en cas de délétion 17p ou de mutation TP53 chez les patients pour lesquels une immuno-chimiothérapie est inadaptée.

La leucémie lymphoïde chronique (LLC) est une hémopathie maligne qui se caractérise par l'accumulation dans le sang, la moelle osseuse et les organes lymphoïdes secondaires (ganglions lymphatiques et rates) de petits lymphocytes monoclonaux de type B, de morphologie mature mais d'immuno-phénotype caractéristique.

Les complications associées à la LLC sont les infections, l'auto-immunité et la transformation tumorale. Les infections constituent la complication la plus fréquente et majeure de la LLC, puisque plus de 70% des patients développent une infection et que plus de 50% des décès dus à la LLC sont liés à une infection.

Population cible

La population concernée est âgée. L'âge médian au moment du diagnostic est estimé à 71 ans chez l'homme et 74 ans chez la femme. Environ 70% des nouveaux patients diagnostiqués sont âgés de plus de 65 ans (Institute 2013) (Eichhorst, 2011).

La prévalence en Europe de la LLC est estimée à 27/100 000 individus (données bibliographiques, Orphanet 2014). En France, le nombre de nouveaux cas est estimé en 2012 à 4 464 par an (Monneret, Remontet, Maynadié et al., 2013).

Dans son avis du 17 juin 2015, la Commission de la Transparence a estimé la population cible incidente d'Imbruvica® entre 1 500 et 1 700 nouveaux cas par an.

Traitement de la LLC R/R

Imbruvica® (ibrutinib) est administré en monothérapie par voie orale, à la dose de 420 mg (3 gélules) en une prise quotidienne. Deux conditionnements sont disponibles : par boîte de 90 ou de 120. La boîte de 90 gélules est plus spécifiquement prévue pour le traitement de la LLC.

Les stratégies thérapeutiques recommandées par la Société française d'hématologie (SFH) en 2012 (Aurrant 2013) pour la mise en route d'une nouvelle ligne de traitement reposent sur plusieurs paramètres : les comorbidités, l'existence d'une del17p, la nature et le nombre de traitements antérieurs et la durée de la dernière réponse.

Tableau 2 : Recommandations françaises pour la prise en charge des rechutes (d'après SFH, 2012).

Caractéristique		Recommandation 2012
Très haut risque	R/R précoce (moins de deux ans) ou anomalie TP53	- Patients éligibles à une allogreffe : alemtuzumab (± corticoïdes) - Association incluant de l'aracytine haute dose, des sels de platine et un anti-CD20 - Association bendamustine et anti-CD20. - Inclusion dans un essai
Risque intermédiaire	Rechute dans un délai de 2 à 4 ans	- Pas d'attitude thérapeutique validée - l'allogreffe doit être envisagée chez les sujets de moins de 65 ans
Faible risque	Rechute tardive (délai supérieur à quatre ans)	1^{ère} rechute : - si FCR en 1^{ère} ligne : FCR - FCR ou BR : sous réserve de l'absence de del(p17) Rechutes ≥2 : - Inclusion dans un essai - sinon ofatumumab (patients réfractaires à la fludara-bine et à l'alemtuzumab)

En octobre 2014, Zydelig® (idelalisib) en association avec le rituximab a obtenu une AMM européenne dans la même indication qu'ibrutinib. Ce produit dispose d'une ATU en France et a reçu, en avril 2015, un avis favorable à son inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans les indications et aux posologies de l'AMM.

3.3 Historique d'autorisation de mise sur le marché

Imbruvica® (ibrutinib) est désigné comme médicament orphelin en Europe en avril 2012.

En France, l'ibrutinib a fait l'objet d'une ATU nominative à partir du 27 décembre 2013 et d'une ATU de cohorte à partir de février 2014. La mise à disposition d'ibrutinib est réalisée depuis avril 2014 dans le cadre d'une ATU de cohorte dans l'ensemble des indications de l'AMM. Au 7 novembre 2014, 443 et 173 patients ont bénéficié d'un traitement par ibrutinib respectivement dans la LLC et le LCM dans le cadre d'ATU nominatives et de cohortes en France.

En Europe, l'autorisation de mise sur le marché (AMM) de l'Imbruvica® (ibrutinib) a été accordée le 21 octobre 2014 par l'Agence européenne du médicament (EMA), dans le traitement chez l'adulte de la leucémie lymphoïde chronique et du lymphome à cellule du manteau, en rechute ou réfractaire, ainsi qu'en première ligne en présence d'une délétion 17p ou de mutation TP53 chez les patients ne pouvant pas subir de chimio-immunothérapie. L'indication en première ligne en cas de délétion 17p ou de mutation TP53 chez les patients pour lesquels une immuno-chimiothérapie est inadaptée a été accordée par le CHMP, sans que ce libellé n'ait été formulé dans la demande d'AMM lors de la soumission initiale du dossier à l'EMA.

3.4 Historique du remboursement

Le 17 juin 2015, la Commission de la transparence a donné un avis favorable à l'inscription d'Imbruvica® sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans les indications et aux posologies de l'AMM.

Le prix unitaire d'Imbruvica® (ibrutinib) dans le cadre de l'ATU est de [REDACTED] € PFHT/gélule. Le prix revendiqué est de [REDACTED] € PFHT par gélule.

La dépense annuelle moyenne par patient au prix revendiqué est estimée à [REDACTED] €/patient/an (PPTTC).

A titre indicatif le Tableau 3 reprend les principales conclusions des agences qui ont évalué le produit à l'international.

Tableau 3 : Conclusion des agences internationales sur ibrutinib

Agence (pays) ayant évalué le produit	Résultats de l'évaluation
NICE (Angleterre)	Ibrutinib constitue un traitement important dans la LLC, mais n'est pas recommandé comme une utilisation efficiente des ressources du NHS en raison : d'une part, de nombreuses incertitudes quant aux éléments de preuve disponibles et à la modélisation économique présentée par le laboratoire et, d'autre part, du niveau de RDCR estimé.
GBA (Allemagne)	- Patients prétraités pour lesquels la chimiothérapie est une option : les études ne permettent pas de prouver un bénéfice additionnel. - Patients prétraités pour lesquels la chimiothérapie n'est pas une option (vs idelalisib ou BSC) : ▪ bénéfice sur la mortalité non quantifiable ▪ morbidité et QL potentiellement plus faibles, avec des EI + sévères. - Patients naïfs de traitement, avec une mutation (vs idelalisib ou BSC) : absence de données (1 étude non retenue).
PBAC (Australie)	Le PBAC ne recommande pas l'inscription d'ibrutinib dans le traitement de la LLC en R/R [...]. Pour aboutir à cette conclusion, le PBAC a considéré que : - la population de patients et la place clinique d'ibrutinib n'a pas été correctement définie ; - le bénéfice clinique additionnel ne peut pas être quantifié ; - le rapport coût-résultat et les implications financières sont sous-estimés et sont à un niveau qui n'est pas acceptable.
CADTH (Canada)	Le comité d'experts recommande le financement d'ibrutinib conditionnellement à un rapport coût-résultat ramené à un niveau acceptable [...]. Le Comité reconnaît un bénéfice clinique d'ibrutinib lié à l'amélioration significative de la SSP et de la SG vs ofatumumab, ainsi qu'un important besoin de traitement efficace dans cette pathologie. Néanmoins, le Comité note qu'ibrutinib ne peut pas être considéré coût-efficace au prix revendiqué, considérant les RDCR estimés sur cette base.

3.5 Documents support de l'analyse critique

Deux documents transmis par l'industriel à la HAS ont fait l'objet d'une analyse critique :

- Rapport de présentation en vue d'une nouvelle soumission à la CEESP (Dépôt le 15 février 2016).
- Rapport technique de l'étude économique « Evaluation économique d'Imbruvica® (ibrutinib) comme traitement de la leucémie lymphoïde chronique chez les patients adultes ayant reçu au moins un traitement antérieur – Dépôt le 15 février 2016).

L'analyse critique détaillée est jointe en annexe (annexe 1 : contexte de l'analyse, annexe 2 : évaluation coût-efficacité).

Des documents complémentaires ont également été fournis dans le dossier :

- Version électronique du modèle économique au format Excel ;
- Bibliographies du rapport de présentation et du rapport technique.

Une liste de questions techniques a été adressée à l'industriel. Une réponse écrite a été fournie, et un échange technique entre la HAS et l'industriel a eu lieu. L'analyse critique tient compte de ces réponses.

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

4. Annexe 2 - Analyse critique détaillée de l'étude médico-économique

4.1 Objectif de l'étude médico-économique proposée

L'objectif défini par l'industriel est d'évaluer le rapport coût-résultat de l'Imbruvica® (ibrutinib) chez les patients adultes atteints d'une leucémie lymphoïde chronique (LLC) ayant reçu au moins un traitement antérieur (patients en rechute ou réfractaires, R/R).

Cet objectif ne couvre pas la totalité de l'indication, pour les raisons ci-dessous.

- En première ligne LLC chez les patients présentant une délétion del17p ou une mutation TP53 chez les patients pour lesquels une immuno-chimiothérapie est inadaptée, les données disponibles ne permettent pas d'évaluer le rapport coût-résultat de l'Imbruvica® (ibrutinib) dans le libellé de l'indication en première ligne, lequel n'a pas été formulé à l'initiative de l'industriel lors de sa soumission à l'EMA.
- L'indication dans la LCM R/R a fait l'objet d'une évaluation expertisée par la HAS en 2015. La CEESP a émis une réserve majeure en raison de l'absence de données permettant de fonder une évaluation médico-économique. Considérant qu'aucunes nouvelles données ne permettent de lever cette réserve, l'industriel ne peut pas soumettre de nouvelle évaluation.

L'industriel estime que la population sur laquelle l'efficience est démontrée représente 90% de la population dans la LLC R/R.

Analyse HAS

L'objectif défini par l'industriel n'est pas suffisamment précis, quant à la population d'analyse sur laquelle l'efficience pourra être interprétée.

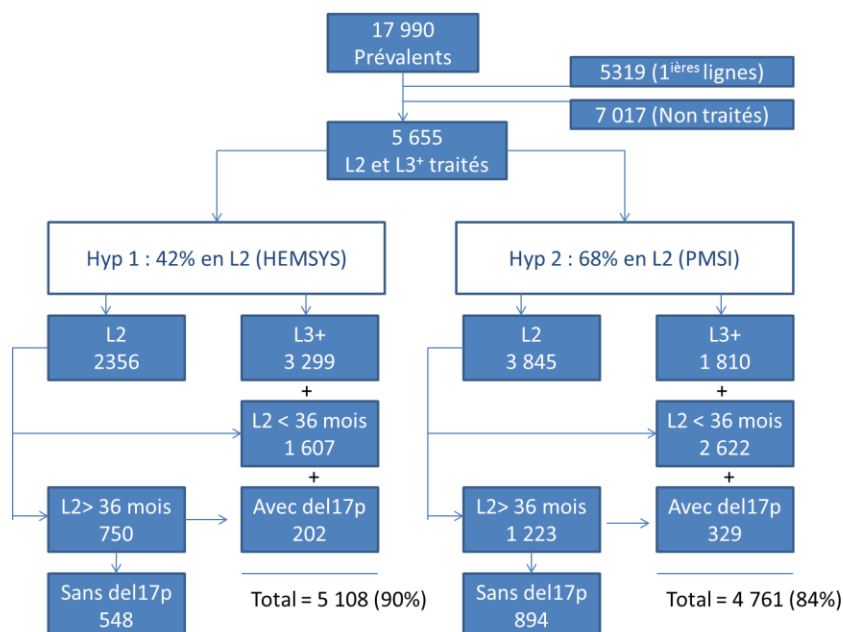
L'essai RESONATE inclut en majorité des patients en 3^{ème} ligne et plus. Seuls 22,8% des patients de l'essai sont en première rechute, alors que les patients en L2 représentent 68% des patients LLC en R/R selon une analyse fournie par l'industriel et réalisée sur la base de données du PMSI 2014.

L'efficience n'est pas démontrée chez des patients en première rechute tardive suite à une première ligne de traitement.

Les patients éligibles à une allogreffe n'ont pas fait l'objet d'une distinction et aucune discussion ne permet de savoir si leur spécificité en termes de prise en charge et de pronostic aurait un impact sur le RDCR. Il est par ailleurs précisé, dans le rapport technique de février 2016, que « La population de l'étude de phase III RESONATE comportait une population de patients âgés (>65 ans : 61%), insuffisants rénaux (31%) présentant des comorbidités et par conséquent non éligible à une allogreffe » (p.19).

L'objectif de l'évaluation est donc d'analyser l'efficience d'ibrutinib chez des patients adultes, atteints d'une leucémie lymphoïde chronique (LLC) ayant reçu au moins un traitement antérieur (L2 à haut risque car rechute < 36 mois et L3+) et non éligible à une allogreffe.

L'estimation de la population sur laquelle est documentée l'efficience repose sur une estimation basse de la proportion de patients en première rechute (42%, registre HEMSYS). En reprenant l'estimation ci-dessus de 68%², la population sur laquelle l'efficience est évaluée représenterait 84% de la population dans la LLC R/R.



En ajoutant aux 5 655 patients traités en L2 et L3+, 700 patients diagnostiqués avec un LCM et 691 patients présentant une délétion 17p ou une mutation TP53 au diagnostic (13% des 5 319 patients prévalents en 1^{ère} ligne), la population de l'ASMR III peut être estimée à 7 046 individus. L'efficience est évaluée sur 67% (4 761 / 7 046) de la population de l'indication présentée au remboursement.

² Ces chiffres sont issus d'une analyse fournie par l'industriel et réalisée sur la base de données du PMSI 2014 (rapport technique, février 2016)

4.2 Choix structurants concernant l'étude médico-économique

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

L'analyse de référence repose sur une analyse coût-utilité fondée sur la durée de vie ajustée sur la qualité (QALY).

Une analyse complémentaire de type coût-efficacité, reposant sur un critère de résultat en années de vie gagnées, a été réalisée.

Analyse de la HAS

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

4.2.2 La perspective

La perspective définie correspond à une perspective « financeurs », considérant l'assurance maladie et les patients.

Les conséquences de la maladie dans le secteur domestique (impact pour la famille) et le secteur médico-social (aide à domicile, séjours en hospice, allocations handicaps) ne sont pas considérées en raison d'un manque de données spécifiques à l'indication concernée.

Analyse de la HAS

Le recours à une perspective non conforme à celle recommandée dans le guide méthodologique de la HAS est justifié par l'industriel.

Le choix d'une perspective « financeur » est acceptable dans le cadre de ce dossier.

4.2.3 La population d'analyse

La population d'analyse définie par l'industriel est restreinte par rapport à la population d'indication. Elle correspond aux patients adultes :

- atteints d'une leucémie lymphoïde chronique (LLC) ayant reçu au moins un traitement antérieur (patients en rechute ou réfractaires, R/R).
L'industriel justifie l'exclusion de deux indications de la population d'analyse par l'absence de données (1) chez les patients en première ligne en présence d'une délétion 17p ou de mutation TP53 et ne pouvant pas subir d'immuno-chimiothérapie et (2) dans la LCM R/R.
- à risque élevé (première rechute ≤ 3 ans ; présence d'une délétion 17p ; 3^{ème} ligne et plus).
L'industriel justifie ce choix par l'inclusion dans l'essai RESONATE de patients dont la rechute intervient moins de 36 mois après un traitement par immunothérapie combinée.
- non éligibles à une allogreffe.
L'industriel justifie ce choix par les patients inclus dans l'essai RESONATE qui ne correspondent pas aux caractéristiques des patients éligibles à une allogreffe (jeunes et sans comorbidité).

Trois sous-populations ont été considérées pour tenir compte des traitements spécifiques selon les lignes de traitement et du sur-risque associé aux mutations génétiques.

Sous-population L2 : patients en seconde ligne de traitement L2 (68% des patients LLC R/R³)

Sous-population L3+ : patients en troisième ligne de traitement et plus L3⁺ (32% des patients LLC R/R¹)

Sous-population Del17p : patients en L2⁺ présentant une délétion del17p (30% de la population avancée ou récidivante, selon l'industriel).

Analyse de la HAS

Le choix de définir la population d'analyse en distinguant trois sous-populations est adapté, puisque les comparateurs ne sont pas les mêmes selon les lignes de traitement.

Cependant, il est à noter que la sous-population qualifiée de « patients en première rechute » correspond en fait à des patients en 1^{ère} ou 2^{nde} rechute, en raison des données disponibles sur le comparateur qui ne permettent pas de distinguer les deux lignes de traitement (cf. paragraphe population simulée).

4.2.4 L'horizon temporel et l'actualisation

L'horizon temporel est défini par l'industriel en fonction des sous-populations.

- *Sous-population L2* : un horizon temporel de 15 ans est retenu, comme étant un bon compromis entre les médianes de survie publiées chez des patients traités en première ligne par FC (durée médiane de survie de 7 ans) et par FCR (médiane non atteinte après 5,9 années de suivi, 69,4% patients vivants) et le pourcentage de patients encore en vie à 15 ans dans le modèle lorsqu'ils sont traités par ibrutinib (16%).
- *Sous-population L3+* : Devant l'absence de donnée, il a été choisi de considérer le même horizon temporel (10 ans) que celui retenu pour la sous-population del17p.
- *Sous-population del17p* : un horizon temporel de 10 ans est retenu, comme étant un bon compromis entre les médianes de survie publiées (3 ans chez les patients en rechute) et le pourcentage de patients encore en vie à 10 ans dans le modèle lorsqu'ils sont traités par ibrutinib (21,7%).

Dans l'analyse de référence, les coûts et les résultats de santé sont actualisés à un taux de 4%. Ce paramètre est testé en analyse de sensibilité.

Analyse de la HAS

Le choix d'horizons temporels à durée déterminée selon les sous-populations est cohérent avec l'état des connaissances actuelles.

4.2.5 Les stratégies comparées

Le choix des comparateurs cliniquement pertinents dépend des sous-populations d'analyse, puisque les traitements à considérer sont différents en fonction du niveau de risque et de la ligne de traitement de la sous-population (cf. recommandations SFH 2012).

³ Ces chiffres sont issus d'une analyse fournie par l'industriel et réalisée sur la base de données du PMSI 2014 (rapport technique, février 2016)

Les comparateurs ont été définis par l'industriel selon deux critères :

- le traitement est recommandé par la SFH pour le sous-groupe à risque considéré (présentés dans le paragraphe 4.2.3.) ;
- le traitement représente plus de 10% des stratégies utilisées en pratique clinique en France (estimée selon une étude de marché conduite par IMS ainsi qu'un registre régional HEMSYS).

Tableau 4 : Comparateurs retenus selon les sous-populations

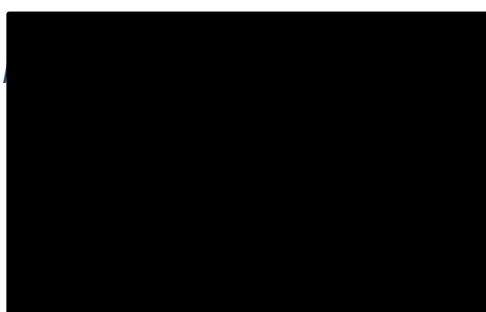
L2	L3+	Del17p
Ibrutinib (Ib)	Ibrutinib (Ib)	Ibrutinib (Ib)
Bendamustine + rituximab (BR)	Ofatumumab	
	Idelalisib + Rituximab (IR) <i>proxy : Idelalisib + Ofatumumab (IO)</i>	Idelalisib + Rituximab (IR)* <i>proxy : Idelalisib+Ofatumumab (IO)</i>
	Traitement au choix du médecin (TCM)	

*La bithérapie idelalisib+rituximab est la seule alternative thérapeutique présentant une AMM dans la population Del17p.

Traitement au choix de médecin (TCM)

Les options thérapeutiques, pour lesquelles les pourcentages d'utilisation sont inférieurs à 10% individuellement, représentent globalement une part importante de la pratique (cf. étude Harmony, registre HEMSYS). C'est pourquoi, l'industriel a considéré un bras TCM (traitement au choix du médecin) comme comparateur.

Les traitements composant TCM dans la cohorte Karolinska retenue pour documenter le bras TCM dans l'analyse de référence sont présentés dans la figure ci-dessous.



Selon l'analyse de l'industriel, les essais RESONATE (ibrutinib vs ofatumumab) et 116 (idelalisib+rituximab vs rituximab) ne peuvent être comparés quelle que soit la méthode envisagée (caractéristiques à l'inclusion différentes, pas de comparateur commun, définition des critères d'évaluation et gestion de la progression différentes).

L'industriel considère que l'association idelalisib+ofatumumab est équivalente à l'association idelalisib+rituximab en termes d'efficacité et de tolérance. L'hypothèse d'équivalence entre ofatumumab et rituximab s'appuie sur les éléments suivants :

- Rituximab et ofatumumab sont deux traitements issus de la même classe thérapeutique des anticorps anti-CD20. En février 2016, l'idelalisib a obtenu un avis positif du CHMP pour son association avec ofatumumab, au même titre que celle avec le rituximab.
- Aucune différence entre les 2 traitements n'a été mise en évidence dans l'étude ORCHARRD, comparant rituximab à ofatumumab, en association à cisplatine, cytarabine et dexaméthasone, chez des patients présentant des lymphomes diffus à grandes cellules B.
- Les comparateurs rituximab et ofatumumab présentent une efficacité similaire en termes de SSP dans les essais 116 (médiane SSP 7,3 mois [5,5-8,5]) et 119 (médiane SSP 8,0 mois [5,7-8,2]).

- L'hypothèse d'une équivalence d'efficacité entre rituximab et ofatumumab dans la LLC a été acceptée par le NICE lors de son évaluation économique d'idelalisib, sur l'avis d'un groupe d'experts cliniciens, ainsi que sur la base de l'étude ORCHARRD et d'une analyse en réseau réalisée dans le cadre de l'évaluation d'ofatumumab en association à chlorambucil ou bendamustine dans la LLC. Cette méta-analyse n'a pas permis de montrer de différence significative entre l'association ofatumumab+chlorambucil et l'association rituximab+chlorambucil.

Analyse de la HAS

Dans la sous-population L2, les comparateurs retenus ne sont pas conformes à une évaluation de l'efficience d'ibrutinib dans la stratégie thérapeutique en raison de l'absence de l'association IR et du TCM. Rien ne permet de garantir que le RDCR d'ibrutinib soit estimé par rapport au bon comparateur (comparateur juste avant sur la frontière d'efficience). Les résultats estimés ne peuvent être interprétés qu'en termes de différentiel de coût et de résultat par rapport à une stratégie spécifique.

Dans la sous-population L3+, les comparateurs retenus sont adaptés. L'hypothèse d'équivalence entre IR et IO génère une incertitude qui sera testée en analyse de sensibilité. Les dosages d'ofatumumab et rituximab de l'étude ORCHARRD, sur laquelle repose l'hypothèse d'équivalence, sont inférieurs aux dosages dans les essais RESONATE et 119 (pour ofatumumab) et 116 (pour rituximab). Cf. section analyse des données pour une critique des HR retenus pour documenter l'efficacité de IR à partir de l'étude de Jones et al.

Le comparateur retenu dans la sous-population del17p est acceptable.

4.3 La modélisation

4.3.1 La population simulée

Trois sous-populations sont simulées dans le modèle, en cohérence avec les sous-populations d'analyse identifiées.

Sous-population L2

La sous-population simulée correspond aux patients en L2 et L3, après ajustement des populations des essais RESONATE et Fischer (Fischer, Cramer, Busch, & et al., 2011) par une méthode MAIC.

La définition de la population simulée sur les lignes L2 et L3 est justifiée par l'industriel, en raison de l'impossibilité de distinguer les patients de l'essai Fischer selon leur ligne de traitement. L'estimation de l'effet traitement sur deux populations différentes aurait été en faveur d'ibrutinib, l'effet attendu en L2 devant être supérieur à celui en L2+L3.

Sous-population L3+

La sous-population simulée correspond aux patients en L3+ de l'essai RESONATE.

Sous-population del17p

La sous-population simulée correspond aux patients présentant une délétion del17p de l'essai RESONATE.

Tableau 5 : Populations simulées dans le modèle

	Essai RESONATE	L2 + L3 (47%)	L3+	Del17p
Age de départ	67 ans	66 ans	67 ans	66 ans
% d'hommes	■ %	■ %	■ %	■ %

Analyse HAS

La sous-population L2 simulée n'est pas conforme à la sous-population d'analyse définie par l'industriel, puisqu'elle correspond à des patients en L2 ou L3. Ceci est justifié méthodologiquement par l'impossibilité de distinguer les patients selon la ligne de traitement dans la source documentant le comparateur BR. Cependant, rien ne permet de garantir que le résultat estimé sur cette population soit transposable à une population en L2.

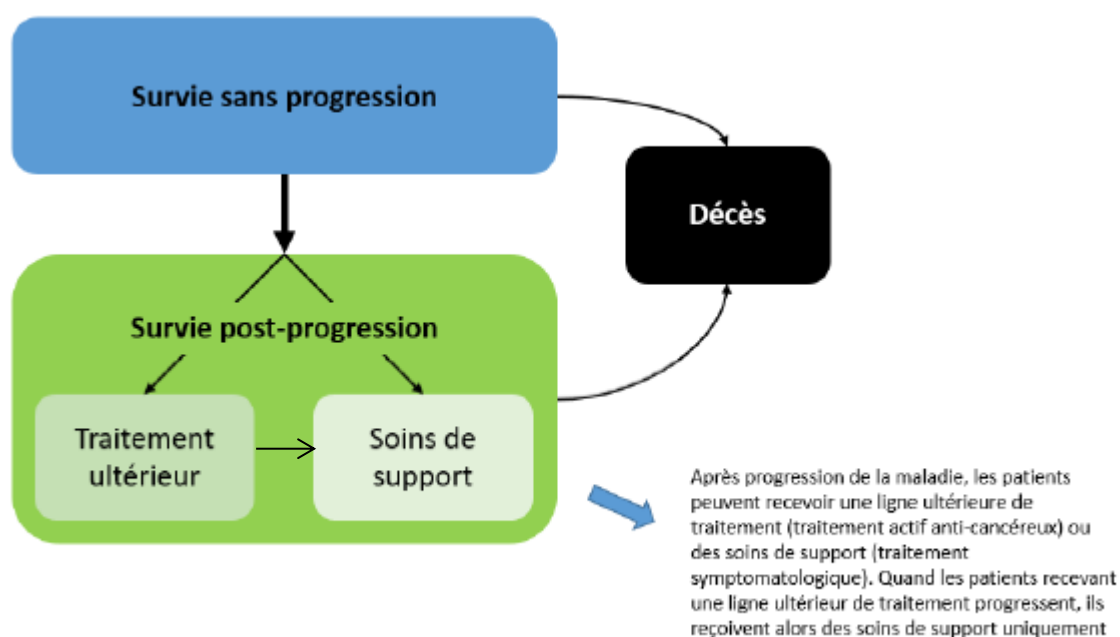
Les sous-populations L3+ et Del17p sont conformes aux sous-populations d'analyse.

4.3.2 La structure du modèle

Type de modèle

L'évaluation économique repose sur un modèle multi-état de survie partitionnée. Le choix du modèle se fonde sur une revue des modèles publiés ou soumis à des agences d'évaluation dans la LLC ou autres lymphomes non-hodgkiniens.

Figure 1 : Représentation graphique de la structure du modèle (source : Rapport technique de l'évaluation de l'efficacité – Février 2016).



Tous les patients entrent dans le modèle dans l'état de santé « survie sans progression ».

États du modèle

Le modèle est structuré en 4 états.

1. **Survie sans progression** : Etat d'entrée dans le modèle. A chaque cycle les patients sont à risque de progresser ou décéder. Ils sont sous traitement jusqu'à durée maximale de traitement ou jusqu'à progression (ou décès) en fonction du traitement reçu.
2. **Survie post-progression** : Après progression de la maladie, les patients sont stratifiés dans deux sous-groupes.
 - **Traitement ultérieur** : Les patients reçoivent une nouvelle ligne de traitement actif (TCM) en plus des soins de suivis jusqu'à nouvelle progression de la maladie (arrêt du traitement actif et mise sous traitement de support) ou le décès. Le temps passé en traitement actif après une première progression permet de modéliser les coûts uniquement. Il n'y a aucun impact sur la modélisation de l'efficacité.
 - **Soins de support** : Les patients arrêtent les traitements actifs et ont un suivi symptomatique.
3. **Décès** : le décès peut être lié à la pathologie ou à d'autres causes

Événements intercurrents du modèle

Deux événements peuvent survenir dans l'état « survie sans progression » : des événements indésirables et un arrêt du traitement actif.

- Les événements indésirables implémentés dans le modèle sont les événements de grade III ou IV qui surviennent chez plus de 5% des patients dans les essais retenus. Ils affectent les coûts et la qualité de vie.
- Les patients sont supposés être traités jusqu'à progression de la maladie ou jusqu'au décès ou jusqu'à ce que la durée maximale de traitement soit atteinte. Les coûts d'acquisition et d'administration sont appliqués selon les durées définies dans le Tableau 6). Les mêmes règles d'interruption de traitement sont appliquées pour le traitement initial et le traitement de rechute.

Tableau 6 : durées de traitement (source : rapport technique de l'évaluation de l'efficience – Février 2016).

Stratégie	Durée maximale de traitement	Source
Ibrutinib	Jusqu'à progression	Courbe SSP (RESONATE)
Ofatumumab	24 semaines	RESONATE
Idelalisib	Jusqu'à progression	Courbe SSP (Jones 2015)
BR	24 semaines	RCP Mabthera (rituximab) EMA Fischer 2011
Rituximab	24 semaines	Furman 2014
TCM	Hypothèse de 24 semaines	RCP Mabthera (rituximab) EMA

Analyse de la HAS

La structure du modèle retenu est adaptée à la pathologie.

Certains effets indésirables qui apparaissent plus fréquents dans les données des essais cliniques ne sont pas repris, en particulier les saignements et les fibrillations atriales.

L'arthralgie et la myalgie sont également des événements à surveiller, surtout la première année de traitement.

Il n'est cependant pas attendu d'impact important sur le RDCR.

4.3.3 Prise en compte de la dimension temporelle*Durée de simulation*

La durée de simulation est fixée à 15 ans dans la sous-population L2 et à 10 ans dans la sous-population L3+ et Del17p.

Durée des cycles du modèle

La durée de cycle est fixée à 4 semaines, ce qui correspond à la durée d'un cycle de chimiothérapie. Une correction de demi-cycle a été appliquée.

Extrapolation des données observées

L'extrapolation des données de SSP et SG pour ibrutinib et SSP pour ofatumumab a été réalisée en supposant que les données observées dans l'essai RESONATE (cf. courbes de KM, données à 16 mois) suivent une distribution statistique théorique, permettant leur extrapolation au-delà de la période de suivi.

Pour la SSP, les critères statistiques et la pertinence clinique des courbes ajustées sur les données d'ibrutinib (essai RESONATE) ont conduit à choisir la fonction paramétrique de Weibull pour ibrutinib et ofatumumab.

Pour la SG, les critères statistiques et la pertinence clinique des courbes ajustées sur les données d'ibrutinib (essai RESONATE) ont conduit à choisir la fonction paramétrique exponentielle pour ibrutinib⁴.

L'extrapolation des données observées pour tous les comparateurs est réalisée en supposant un effet traitement relatif constant dans le temps (application d'un HR constant).

Concernant le bras IO, l'industriel note que cela conduit à projeter l'efficacité de la bithérapie alors que rituximab est arrêté après 8 cycles de traitement. L'absence de données sur idelalisib en monothérapie avec un suivi plus long que celui de la bithérapie n'a pas permis d'ajuster l'efficacité après arrêt de rituximab.

⁴ La fonction de SG pour ofatumumab est induite en appliquant un HR sur la fonction de survie d'ibrutinib.

Analyse de la HAS

Les durées de simulation sont acceptables.

Les durées de cycles sont adaptées à la pathologie et aux stratégies de prises en charge.

Le choix de la fonction de Weibull pour extrapoler les données de SSP conduit à une durée avant progression plus faible qu'avec la loi exponentielle, ce qui est favorable à ibrutinib dont les coûts de traitement appliqués jusqu'à progression représentent environ 90% du coût total. Le choix d'une fonction exponentielle se traduit par une augmentation du RDCR compris entre +6% à +29% selon la sous-population.

L'application de HR constants dans le temps n'est pas discutée par l'industriel, à l'exclusion de la projection de l'efficacité de la bithérapie IO après 8 cycles de traitement qui est susceptible d'être défavorable à Ib, par rapport à la projection de l'efficacité d'idélalisib en monothérapie (donnée non disponible). Aucune donnée ne permet de quantifier l'impact de cette approximation.

La modélisation repose sur un bénéfice constant d'ibrutinib sur toute la durée du modèle, sans aucune justification. Une analyse de sensibilité présentée dans le dossier déposé au NICE indique qu'un bénéfice limité à 5 ans augmente le RDCR sur toute la population L2+ de 34%.

4.3.4 L'estimation des proportions de patients par état du modèle

Le modèle calcule la proportion de patients en SSP et celle de patients vivants pour chaque cycle, en utilisant les fonctions paramétriques dérivées pour la SSP et la SG.

► Sources de données

Les bras Ib et O sont documentés à partir de l'essai RESONATE à 16 mois (85% des patients sous ibrutinib étaient encore en vie).

Un cross-over important a été observé dans l'essai RESONATE (61% des patients du bras ofatumumab ont reçu ibrutinib). Les données de l'essai RESONATE ont été corrigées du cross-over pour estimer la survie globale. Les données en ITT ont été utilisées pour estimer la survie sans progression.

Dans la sous-population L2+L3, Ib est évalué vs BR.

L'analyse de la littérature a permis d'identifier 7 essais sur BR, dont 6 ne reportaient pas de données de SSP et de SG. L'essai retenu est un essai de phase II, multicentrique, non comparatif (Fischer, Cramer, Busch, & et al., 2011).

Dans la sous-population L3+.

Concernant le comparateur TCM, deux sources de données ont été identifiées : (1) un essai clinique randomisé de phase III en ouvert comparant TCM à ofatumumab (österborg, Udvardy, Zariskey, & al, 2014), (2) une analyse reposant sur une étude de cohorte réalisée par l'institut suédois Karolinska (Österborg & al., 2015).

L'analyse de référence repose sur l'étude observationnelle suédoise de Karolinska (Österborg & al., 2015), qui analyse les données issues d'une cohorte suédoise de 144 patients atteints de LLC avec au moins une ligne de traitement antérieur (29% en L3+). Les données ont été collectées entre 2002 et 2013. Cette étude a été privilégiée sur l'essai clinique OMB114242 (österborg, Udvardy, Zariskey, & al, 2014), car le HR peut être estimé sur données individuelles et non sur une méthode de comparaison indirecte. Les données de l'essai OMB114242 sont utilisées en analyse de sensibilité.

Concernant le comparateur idelalisib+anti-CD20, trois études ont été identifiées : (1) l'étude 116 comparant idelalisib+rituximab à rituximab (essai phase III en ouvert), (2) l'étude d'extension 117 en ouvert de l'essai 116, (3) l'étude 119 comparant idelalisib+ofatumumab à ofatumumab (essai phase III en ouvert).

Selon l'analyse de l'industriel, les essais RESONATE et 116/117 ne peuvent être comparés, quelle que soit la méthode envisagée, en raison de caractéristiques à l'inclusion différentes, d'une absence de comparateur commun, de définitions hétérogènes des critères d'évaluation et d'une gestion de la progression différente. L'industriel a rejeté la possibilité de réaliser une MAIC, en raison du design de l'essai 116 qui autorisait les patients à recevoir idelalisib à double dose après progression.

L'essai retenu est l'essai 119 (Jones, 2015). A partir d'une analyse PICOS réalisée sur RESONATE et Jones (2015), l'industriel conclut que les populations de patients issues des deux essais étaient similaires. Aucun cross-over du bras contrôle vers le bras intervention n'était autorisé dans le cadre de l'essai.

Dans la sous-population Del17p, Ib est évalué versus IO.

L'essai retenu est l'essai 119 (Jones, 2015). Les publications rapportent un résultat sur la SSP, mais pas sur la SG, qui est supposée identique à la population totale de l'essai (L2+). Cette approximation est supposée être défavorable à ibrutinib en surestimant l'effet de IO chez des patients Del17p avec un pronostic moins favorable que sur la population globale L2+.

Analyse de la HAS

La problématique de cette évaluation est la très faible disponibilité dans la LLC de données comparatives adaptées à l'évaluation de l'efficience.

Cela implique de nombreuses hypothèses afin de pouvoir comparer les différentes options thérapeutiques :

- Hypothèse d'équivalence en efficacité et tolérance de IO (essai 119) et IR (essai 116) pour comparer Ib à IR
- Hypothèse d'équivalence en efficacité et tolérance de L2+ et L3+ pour comparer Ib à TCM et à IR
- Hypothèse d'équivalence sur la survie globale en L2+ et Del17p pour comparer Ib à IR

Les données de l'essai RESONATE sur la SG pour ofatumumab sont ajustées du cross-over, alors que les données issues des autres études ne sont pas ajustées sur le cross-over. Cette hétérogénéité de méthode peut être en faveur d'un effet plus important d'Imbruvica® sur la survie.

La comparaison avec Zydelig® en association avec un antiCD20 n'est pas fiable en raison des sources de données disponibles, qui ne permettent pas de comparaison directe ou indirecte entre Ib et IR autre que naïve. L'essai 119, retenu pour estimer le HR de IO vs Ib présente deux limites pouvant biaiser l'estimation.

D'une part, il existe certaines différences entre les deux populations des essais RESONATE et 119 (% plus de 65 ans, %Del17p et %Rai stage IV). Ces différences sont peu marquées, mais sont suffisantes pour que l'affirmation de l'industriel d'une absence de différence entre les deux populations d'essais soit argumentée. .

D'autre part, les auteurs de l'essai 119, signalent que "les patients du bras ofatumumab ont arrêté l'étude de manière disproportionnée avant la progression de la maladie, souvent pour recevoir un autre traitement. Cela a pu contribuer à une SG identique entre les 2 bras." Un effet significatif sur la SG été observé dans l'essai 116 entre IR et R.

	Etude 116 (IR vs R)		Etude 119 (IO vs O)
	Suivi 6 mois	Suivi 11/13 mois	11 mois
SSP médianes	IR : Non atteinte	IR : 19,4 [16,6 – NA] R : 7,3 [5,5 – 8,5]	IO : 16,3 [13,6 – 17,8] O : 8,0 [5,7 – 8,2]
HR SSP	0,15 [0,08 – 0,28]	0,25 [0,16 – 0,39]	0,27 [0,19 – 0,39]
HR SG	0,28 [0,09 – 0,86]	0,34 [0,19 – 0,6]	0,74 [0,44 – 1,25]

Une analyse de sensibilité avait été demandée au moment de l'échange technique, reposant sur des données en ITT. Cette analyse n'a pas été fournie par l'industriel.

Les données issues de l'étude 119 sont extraites d'un abstract. Aucune publication détaillée sur la méthodologie n'a été identifiée.

► Méthode d'estimation de la proportion de patients par état du modèle

- La proportion de patients dans l'état de santé « survie sans progression » (% SSP) est estimée directement par la méthode de l'aire sous la courbe. La courbe de survie sans progression est estimée par ajustement des courbes de Kaplan-Meier (données individuelles observées dans l'essai RESONATE) et extrapolation selon la méthode décrite ci-avant.
- La proportion de patients dans l'état de santé « survie post progression » (% SPP) est estimée indirectement à partir de la courbe de survie sans progression et de la courbe de survie globale sur la population de l'essai RESONATE.

% PPS = % SG - %PFS.

- La proportion de patients vivants (% SG) est estimée directement par la méthode de l'aire sous la courbe⁵. La courbe de survie globale est estimée par ajustement des courbes de Kaplan-Meier (données individuelles observées dans l'essai RESONATE) et extrapolation selon la méthode décrite ci-avant.
- La proportion de patients dans l'état de santé « décès » est estimée à partir du calcul de l'aire sous la courbe de survie globale (%Décès=1 - %SG).
- La proportion des patients après progression dans l'état « traitement actif » est estimée en suivant la progression de la cohorte incidente qui a commencé le traitement de 2^{nde} ligne après progression de la maladie.

La proportion de patients ayant progressé recevant un traitement actif de seconde ligne est estimée à partir des données du bras ofatumumab de l'essai RESONATE à 9 mois (41,9% reçoivent un traitement actif, indépendamment du traitement en 1^{ère} ligne).

L'incidence de progression de la maladie (PPI) est estimée à chaque cycle par la formule :

$$PPI_{(t)} = PFS_{(t-1)} - PFS_{(t)} - \text{décès pendant } PFS_{(t-1)}$$

La probabilité de décéder pendant un cycle est de 0,57% (essai RESONATE, bras ibrutinib et ofatumumab combiné).

- La proportion des patients après progression dans l'état « BSC » est estimée par la formule suivante :

$$\%PPS(BSC) = \%PPS - \% PFS_{(\text{seconde ligne})}$$

Le délai de progression de la maladie dans l'état de survie post-progression $PFS_{(\text{seconde ligne})}$ est estimé à partir des données de la SG du bras rituximab issue de l'étude de Furman et al., 2014.

⁵ Le modèle prévoit une option alternative testée en analyse de sensibilité. Cette approche, fondée sur une estimation indirecte de la survie globale (%SG = %SSP + %SPP), établit un lien entre la SSP et la SG. L'estimation de la SPP est réalisée par ajustement de la courbe de KM observée dans le bras ofatumumab de l'essai RESONATE, ce qui suppose qu'il n'y a pas de différence de survie entre les différents traitements après la progression de la maladie. Cette approche n'a pas été retenue dans l'analyse de référence afin de limiter les hypothèses d'équivalence entre produits provenant de différents essais.

%PFS est estimée selon la même méthode que dans l'analyse de référence, la PFS provenant des bras de l'essai.

%PPS est estimé selon une méthode appliquant un risque de survie semblable après progression de la maladie. La proportion incidente de patients ayant progressé (%PPI_t) est estimée pour chaque cycle à partir des données individuelles du bras rituximab de l'essai FURMAN, ajustées et extrapolées par une fonction paramétrique. La proportion de patients encore vivants parmi les patients ayant progressé au cours des cycles antérieurs est estimée (%PPS_{vivant}).

%PPS est la somme %PPI_t + %PPS_{vivant}

%Décès est alors estimée de manière indirecte comme la somme des patients décédés dans l'état sans progression et des patients décédés dans l'état post-progression.

Analyse de la HAS

La méthode d'estimation de la proportion de patients par état du modèle est conforme aux méthodes standards.

La méthodologie retenue pour estimer la survie globale et la survie sans progression a un impact majeur sur le résultat. Le choix retenu dans l'analyse de référence (méthode fondée sur une estimation indépendante de la SG et de la SSP) est documenté (Davies, Tappenden, & Cantrell, 2012). Cette méthode est favorable à ibrutinib.

► Estimation des courbes de survie sans progression et de survie globale

Les courbes de survie SSP et SG du bras ibrutinib sont directement issues des données de l'essai RESONATE. La courbe de survie SSP du bras ofatumumab est directement issue des données de l'essai RESONATE.

Concernant les autres traitements (BR, IO, TCM et O pour la SG), les courbes de survie sont induites en utilisant les HR estimés d'ibrutinib versus ses comparateurs par des méthodes de comparaisons indirectes hétérogènes.

Tableau 7 : Synthèse des sources de données et méthodes de comparaison par sous-population

Sous-populations simulées	Comparateurs considérés	Source de données Méthodes de comparaison utilisées
L2+L3	BR	Essai phase II (Fischer, 2011) Approche MAIC (Janssen)
L3+	Ofatumumab	Essai RESONATE en L3+ (Brown, 2014) Comparaison directe
	TCM Österborg (analyse de sensibilité)	Etude Österborg en L2+ (patients sévères) Comparaison indirecte, méthode de Bucher (Österborg 2014)
	PC Karolinska (analyse de référence)	Cohorte Karolinska en L2+ (29% en L3+) Modèle de Cox (Österborg 2015)
	Idelalisib + ofatumumab	Essai phase III (Jones, 2015) Comparaison indirecte (Sorensen, 2015)
Patients del17p	Idelalisib + ofatumumab	Essai phase III (Jones, 2015) Comparaison indirecte (Sorensen, 2015)

Dans la sous-population L2+L3

Pour estimer un HR d'ibrutinib versus BR, une MAIC (Matched Adjusted Indirect Comparaison) a été réalisée pondérant la population de l'essai RESONATE (L2+L3) afin qu'elle présente les mêmes caractéristiques que la population de l'essai Fischer qui inclut des patients moins sévères que l'essai RESONATE. Une liste des 19 variables les plus pertinentes, au regard de leur influence sur la réponse au traitement, ont été définies sur la base de l'avis de 2 experts.

Différents résultats d'HR ont été obtenus en fonction du nombre de variables d'ajustement considérées. Le scénario retenu repose sur l'avis des 2 experts cliniciens et prend en compte les 9 variables les plus influentes, étant considéré qu'elles sont nécessaires à un ajustement sur le pronostic de réponse au traitement. L'effectif après ajustement est de 40 individus.

Dans la sous-population L3+

Pour estimer un HR d'ibrutinib versus TCM, un modèle de régression multivariée (modèle de Cox) a été utilisé afin d'évaluer l'effet traitement relatif d'ibrutinib sur la SSP et la SG par rapport aux traitements considérés dans la cohorte suédoise.

Pour estimer un HR d'ibrutinib versus IO, la méthode de comparaison indirecte de Bucher a été utilisée pour évaluer l'efficacité relative d'ibrutinib par rapport à idelalisib+ofatumumab en considérant le bras ofatumumab des deux études comme étant le comparateur commun.

Dans la sous-population Del17p

La méthode de comparaison indirecte de Bucher a été utilisée pour évaluer l'efficacité relative d'ibrutinib par rapport à idelalisib+ofatumumab sur la SSP en considérant le bras ofatumumab des deux études comme étant le comparateur commun.

Il n'a pas été considéré de spécificité de la sous-population Del17p sur la survie globale. Le HR appliqué est égal au HR estimé sur l'ensemble de la population L2+.

Analyse HAS

Les méthodes d'estimation des courbes de survie sont adaptées.

Les populations sur lesquelles reposent les comparaisons indirectes ne sont pas les mêmes. Il n'était cependant pas possible de faire autrement, tant les données sur la LLC sont hétérogènes et parcellaires (cf. paragraphe sources de données).

► Données introduites dans le modèle (Analyse de référence)

Tableau 8 : Paramètres de la fonction d'ajustement des données (Sous-population 3L+)

	SSP			SG			Source
	Intercept	Scale	HR	Intercept	Scale	HR	
Ibrutinib	7,1230	0,710		8,0070	1,000		RESONATE
Ofatumumab	5,5970	0,5850				0,440 [0,250 ; 0,750]	RESONATE
Idelalisib+ofatumumab			0,393 [0,234 ; 0,660]			0,499 [0,240 ; 1,037]	Etude 119 (L2+)
TCM Osterborg			0,060 [0,035 ; 0,101]			0,250 [0,121 ; 0,522]	Österborg, 2014 (L2+)
TCM Karolinska			0,15 [0,10 ; 0,21]			0,34 [0,21 ; 0,56]	Osterborg, 2015 (L2+)

Tableau 9 : Paramètres de la fonction d'ajustement des données (Sous-population L2+L3)

	SSP			SG			Source
	Intercept	Scale	HR	Intercept	Scale	HR	
Ibrutinib	7,8060	0,9320		8,3930	1,000		RESONATE
BR			0,12 [0,057 ; 0,231]			0,26 [0,109 ; 0,639]	MAIC (RESONATE ; Fischer et al. 2011)

Tableau 10 : Paramètres de la fonction d'ajustement des données (Sous-population Del17p)

	SSP			SG			Source
	Intercept	Scale	HR	Intercept	Scale	HR	
Ibrutinib	7,2100	0,7660		8,0780	1,000		RESONATE
Idelalisib+ofatumumab			0,524 [0,214 ; 1,284]			0,499 [0,240 ; 1,037]	Etude 119 (L2+)

4.3.5 Estimation des probabilités de survenue d'événements dans l'état « survie »

► Estimation des fréquences d'événements indésirables

Les fréquences d'événements indésirables pour ibrutinib et ofatumumab correspondent au suivi à 16 mois de l'essai RESONATE sur l'ensemble de la population (L2+). Les autres fréquences sont issues des essais 119, Fischer et Österborg.

Une analyse par sous-population des données de tolérance de l'essai RESONATE montre que les fréquences sont plus importantes en L3+ qu'en L2, mais elles restent inférieures aux fréquences toutes lignes confondues pour le bras ibrutinib.

Tableau 11 : Effets indésirables implémentés dans le modèle (source : rapport technique de l'évaluation de l'efficience – Février 2016).

	Ibrutinib	Idelalisib + rituximab	BR	TCM*	Ofatumumab
Anémie	5,6%	12,0%	3,7%	9,3%	7,3%
Diarrhée	4,6%	20,2%	NR	NR	1,6%
Pneumonie	10,8%	12,7%	NR	18,6%	5,8%
Hypertension	6,2%	NR	NR	NR	0,5%
Neutropénie	18,5%	34,1%	8,2%	9,3%	13,6%
Thrombocytopénie	5,6%	13,3%	6,5%	NR	4,2%
Infection	1,5%	NR	NR	14,0%	1,0%
Source	RESONATE	Etude 119	Fischer 2011	Österborg 2014	RESONATE

*En l'absence de données pour la cohorte Karolinska, les auteurs ont fait l'hypothèse d'effets indésirables équivalents pour les deux approches TCM.

Analyse HAS

L'impact sur le RDCR d'une estimation de la fréquence d'événement indésirable toutes lignes confondues est jugé négligeable, considérant l'analyse de sensibilité présentée sur ce facteur.

4.3.6 Validation du modèle

Etant donné l'absence de données épidémiologiques dans le LLC R/R, aucune méthode de validation externe n'a été présentée.

4.4 Mesure et valorisation des états de santé

4.4.1 Méthode et données

La méthode appliquée est celle nommée « *utility based on time* ».

Sources de données

L'essai RESONATE a permis de collecter des scores EQ-5D, dont l'analyse ne montre pas d'effet traitement : aucun gain d'utilité associé à une réponse au traitement et aucune désutilité associée aux effets secondaires. En conséquence, les auteurs considèrent les utilités recueillies dans l'essai RESONATE comme exploratoires et limitées, en particulier considérant le manque de sensibilité de l'EQ-5D.

Une revue des dossiers de soumission au NICE a été menée pour identifier les scores d'utilité associés à la LLC R/R. Trois études ont été identifiées pour documenter le modèle : Beusterien KM, Davies J et Leach M (2010) ; Tolley K, Goad C et Yi Y (2013) ; Ferguson J, Tolley K et Gilmour L (2008). Les trois études reposent sur des méthodes d'élicitation directes (Standard Gamble pour Beusterien ; Time Trade Off et Visual analog scale pour Tolley et Ferguson) valorisées au Royaume-uni.

L'étude de Beusterien et al. (2010) est retenue pour les trois sous-populations, car elle fournit une estimation des facteurs capturés dans le modèle (progression de la maladie, effets indésirables). L'étude de Tolley et al. (2013) n'a pas été jugée comme pertinente sur plusieurs arguments : la pathologie est plus sévère que dans l'essai RESONATE (LLC à stade tardif) et la méthode du Time trade off (TTO) serait susceptible de générer des biais liés au taux d'actualisation, à la compatibilité d'échelle (la notion de temps passé dans un état de santé prévaudrait sur les caractéristiques de l'état en lui-même) et à l'aversion à la perte. L'étude de Ferguson et al. (2008) est publiée sous forme de poster, avec un niveau de détail insuffisant pour pouvoir être retenue. Par ailleurs, les patients de l'étude de Beusterien et al. participaient à la description des états de santé en plus des professionnels, contrairement aux études de Ferguson et al. et de Tolley et al. qui s'appuyaient uniquement sur les professionnels médicaux.

Méthode d'introduction des données dans le modèle (états du modèle)

L'utilité de base est estimée à 0,763 (0,012) [source : RESONATE].

- Dans l'état sans progression, l'utilité assignée est égale à 0,799 (0,005) [source : RESONATE].
- L'utilité post-progression n'est pas recueillie dans l'essai. Un décrétement d'utilité par rapport à l'utilité de base est appliqué à tous les cycles post-progression (-0,098) [source : Beusterien, 2010]. Le même décrétement est appliqué lors de la première et de la seconde progression. Selon les auteurs, les moyennes d'utilité observées dans l'essai RESONATE en L2 et L3+ (respectivement 0,772 et 0,761) permettent de justifier l'application d'un décrétement d'utilité unique quelle que soit la ligne de traitement.
- Un gain d'utilité est appliqué à tous les cycles post-progression lorsque le patient est sous traitement actif (+0,029 ; source : Beusterien, 2010).

Méthode d'introduction des données dans le modèle (effets indésirables)

Les désutilités liées à la survenue d'événements indésirables sont prises en compte une fois au premier cycle.

Un décrétement d'utilité est appliqué lors de la survenue d'un effet indésirable sur une durée de 14 jours.

Tableau 12 : Décréments d'utilités associés aux effets indésirables implémentés dans le modèle

Événement	Moyenne	Écart-type	Source
Anémie	-0,088	0,009	Beusterien (2010) (53)
Diarrhée	-0,195	0,020	Aucune donnée disponible; hypothèse d'équivalence à l'infection (EI possédant le décrétement d'utilité le plus élevé)
Pneumonie	-0,195	0,020	Aucune donnée disponible; hypothèse d'équivalence à la thrombocytopénie
Hypertension	-0,195	0,020	Aucune donnée disponible; hypothèse d'équivalence à la thrombocytopénie
Neutropénie	-0,185	0,019	Tolley 2013 (54)
Thrombocytopénie	-0,123	0,012	Tolley 2013
Infection	-0,195	0,020	Tolley 2013

Abréviation : EI, Événement indésirable.

Analyse HAS

Le choix de ne pas utiliser les données de l'EQ-5D est argumenté. Une source principale est utilisée pour documenter la qualité de vie dans le modèle, sauf en ce qui concerne les effets secondaires. Les sources sont correctement analysées (annexe 11).

Plusieurs choix méthodologiques sont critiquables (cf. ci-dessous), mais les analyses de sensibilité réalisées ont permis de montrer qu'ils n'ont pas d'impact sur le résultat.

- Le choix de la référence Beusterien est critiquable en L3+, puisque l'étude de Tolley intègre des patients avec un nombre plus cohérent de traitements antérieurs. En particulier, le décrétement d'utilité associé à la progression est nettement plus élevé chez Tolley (-61%) que chez Beusterien (-12,8%).
- Le décrétement d'utilité est le même lors de la première et seconde progression, alors que les études de Tolley et Ferguson tendent à indiquer une désutilité croissante. L'argument fondé sur une constance observée dans l'essai RESONATE n'est pas recevable, compte tenu de la critique faite par l'industriel sur le manque de sensibilité des valeurs d'utilités observées avec l'EQ-5D.
- Aucune détérioration de la qualité de vie n'est modélisée au cours du temps.
- Enfin, le choix d'associer un incrément d'utilité au fait de recevoir une nouvelle ligne de traitement, qui n'apporte aucun résultat en termes d'efficacité, n'est pas clair. Intuitivement, la question se pose de savoir pourquoi un traitement associé à des événements indésirables serait préférable à des traitements symptomatiques si aucun gain de survie n'était attendu.

4.4.2 Résultats par sous-population

Dans la population des patients en 2^{ème} ligne, les patients traités par ibrutinib ont bénéficié d'une durée de vie moyenne de 6,87 années dont 5,01 années en SSP et 1,85 année en survie post-progression (SPP).

Tableau 13 : Résultats de santé dans la sous-population L2+L3

	Année de vie en SSP	Année de vie en SPP	Total années de vie
Ibrutinib	5,01	1,85	6,87
BR	0,85	1,91	2,76
	QALY en SSP	QALY en SPP	Total QALY
Ibrutinib	4,00	1,23	5,24
BR	0,68	1,27	1,95

Dans la population des patients L3+, les patients traités par ibrutinib ont bénéficié d'une durée de vie moyenne de 4,96 années dont 2,83 années en SSP et 2,13 années en survie post-progression (SPP).

Tableau 14 : Résultats de santé dans la sous-population L3=

	Année de vie en SSP	Année de vie en SPP	Total années de vie
Ibrutinib	2,83	2,13	4,96
Ofatumumab	0,65	2,37	3,01
IO	1,44	1,87	3,31
TCM Karolinska	0,68	1,77	2,45
	QALY en SSP	QALY en SPP	Total QALY
Ibrutinib	2,26	1,42	3,68
Ofatumumab	0,51	1,57	2,09
IO	1,14	1,24	2,39
TCM Karolinska	0,54	1,17	1,72

Dans la population des patients Del17p, les patients traités par ibrutinib ont bénéficié d'une durée de vie moyenne de 5,11 années dont 3,05 années en SSP et 2,07 années en survie post-progression (SPP).

Tableau 15 : Résultats de santé dans la sous-population Del17p

	Année de vie en SSP	Année de vie en SPP	Total années de vie
Ibrutinib	3,05	2,07	5,11
BR	1,93	1,54	3,47
	QALY en SSP	QALY en SPP	Total QALY
Ibrutinib	2,43	1,38	3,81
BR	1,54	1,02	2,57

Validation des résultats

L'évaluation de la validité externe du modèle est difficile à réaliser car il existe peu de données issues de cohortes de patients atteints de la LLC avec des courbes de survie publiées. Ces courbes auraient permis de valider notamment la transposabilité des données de survies issues des différentes études et les extrapolations faites par le modèle. Cependant les pourcentages de patients survivant à 15 ans sont en ligne avec les données de survie publiées des patients atteints de la LLC.

4.5 Mesure et valorisation des coûts

4.5.1 Coûts pris en compte

Les coûts pris en compte sont les coûts d'acquisition des traitements, les coûts d'administration par voie intraveineuse, les coûts de suivi médical, les coûts de prise en charge des événements indésirables, les coûts de transport et les coûts post-progression (traitement actif de rechute, soins de support, suivi médical).

4.5.2 Mesure, valorisation et calcul des coûts

Tous les coûts sont valorisés en Euro₂₀₁₅. L'actualisation est réalisée sur l'indice des prix dans le secteur en santé (INSEE).

Tableau 16 : volumes consommés et coûts unitaires

Ressource	Volume/fréquence	Coûts*	Sources
Ibrutinib	420mg/j	■ € par cycle du modèle (PPTTC)	JANSSEN
Rituximab	375mg/m ² à J0 (1 ^{er} cycle) puis 500mg/m ² toutes les 2 sem (4doses) puis toutes les 3 sem (4doses)	Cycle 1 : ■ € Cycle 2 : ■ € Cycle 3-6 : ■ €	Base des médicaments
Idelalisib	300 mg/j	Cycles 7+ : ■ €	Prix ATU
Bendamustine	70mg à J1 et J2 (6 cycles)	Cycle 1 : 2551 €	Base des médicaments
Rituximab	375mg/m ² à J0 (1 ^{er} cycle) puis 500mg/m ² à J1 (6 cycles)	Cycle 2+ : 3151 €	
Ofatumumab	300mg (sem1)+ 2000mg (sem 2 à 8) puis 2000mg (sem 12, 16, 20, 24)	Cycle 1 : ■ € Cycle 2 : ■ € Cycles 3+ : ■ €	Prix libre, non remboursable Base de données FICHCOM ₂₀₁₃
TCM	FCR (25%) R-CHOP (27%) BR (47%)	Cycle 1 : 3768 € Cycle 2-3 : 3224 € Cycle 4 : 4229 € Cycles 5-6 : 3224 €	Répartition : Österborg 2014 Base des médicaments
Intraveineuse et transport		532.02 € 72.68 €	PMSI 2013, ENCC 2012 Cour des comptes 2012
Suivi Hématogramme complet Analyse LDH Analyse FISH Analyse Créatinine CT-Scan Consultation hémato Consultation généraliste Transfusion sanguine Transfusion plaquettes	Fréquence variable selon l'état modélisé	11.61€ 5.67 € 138.78 € 5.67 € 75.81 € 74 € 55,81 € 813.46 € 813.46 €	Enquête auprès de 23 cliniciens NABM+Forfait B14 NABM+Forfait B14 NABM+Forfait B14 NABM+ Forfait B14 CCAM CCAM 28€ +DAMIR 46€ CCAM 23€ +DAMIR 32,81€ ENCC ENCC
Effets secondaires Anémie Diarrhée Pneumonie Hypertension Neutropénie Thrombocytopénie Infection	Fréquence variable selon le traitement	1 478,68 € 38,94 € 3 015,37 € 142,00 472,95 € 71,23€ 3 015,37 €	Mickish, 2010 Mickish, 2010 Hypothèse Mickish, 2010 Mickish, 2010 Mickish, 2010 Banz, 2011
Fin de vie		7979,15 €	ENCC (GHM 23Z02Z)

* En l'absence de données publiées, les prix mentionnés dans le modèle sont de simples hypothèses de travail

Descriptif

Coût d'acquisition et d'administration des traitements

Les dosages dépendant des m² sont estimés sur la surface moyenne de 1.90m² et 77,3 kg (caractéristiques à l'inclusion de l'essai RESONATE).

Le gaspillage, qui concerne uniquement les produits administrés en IV (comparateurs), n'est pas intégré dans l'analyse de référence.

Une observance imparfaite considérant l'intensité de dose, est appliquée pour l'ibrutinib (94.8% de la dose en moyenne, RESONATE), idelalisib+rituximab (93,2% ; dossier NICE idelalisib), BR (94,8%, au lieu des 97% observés dans l'étude Fischer), ofatumumab (85,2% ; RESONATE), TCM (94.8%).

Les séjours associés à l'administration d'une chimiothérapie sont identifiés dans la base PMSI₂₀₁₃ publique-privée à partir des codes Z511 (chimiothérapie pour tumeur) en diagnostic principal et C911 (LLC) en diagnostic associé. Ils sont valorisés par l'ENCC₂₀₁₂ public, en excluant les coûts de structure et les médicaments ou dispositifs en sus.

Certaines chimiothérapies nécessitent l'administration de traitements concomitants. Le coût de ces traitements est inclus dans le coût du séjour.

Tableau 17 : Coûts de traitement par cycle du modèle (transport inclus).

BR	Cycle 1 : 1814 €
	Cycle 2-6 : 1209 €
Ofatumumab	Cycle 1-2 : [REDACTED] €
	Cycle 3-6 : [REDACTED] €
Idelalisib+Rituximab	Cycle 1-2 : [REDACTED] €
	Cycle 3-6 : [REDACTED] €
FCR	2 419 €
R-CHOP	Cycle 1-4 : 6 047 €
	Cycle 2, 3, 5, 6 : 3 024 €

** En l'absence de données publiées, les prix mentionnés dans le modèle sont de simples hypothèses de travail*

Coût de suivi médical

Tous les tests biologiques incluent un coût de prélèvement (3.78 €).

Les ressources nécessaires au suivi médical des patients en fonction du stade de la maladie sont issues d'une enquête réalisée auprès de 23 cliniciens français hématologues ou oncologues.

Traitement de 2nde ligne

Le modèle considère que 41,9% des patients en progression recevront un traitement actif, correspondant à TCM.

Le BSC se limite à un suivi médical. Aucun coût de médicament n'est pris en compte.

Coûts des effets indésirables

Les coûts associés aux effets indésirables de grade 3-4 des traitements sont issus d'une revue de la littérature.

Les coûts liés à la survenue d'événements indésirables sont implémentés en une fois au premier cycle.

Analyse HAS

Plusieurs choix méthodologiques sont critiquables (cf. ci-dessous), mais les analyses de sensibilité réalisées ont permis de montrer qu'ils n'ont pas d'impact sur le résultat. En effet, le coût de traitement par ibrutinib représentant plus de 90% du coût total, les choix méthodologiques portant sur les autres postes de coût n'ont aucun impact sur le RDCR.

- Les coûts pour TCM ont été estimés à partir des produits prescrits en France. Les coûts estimés ne correspondent donc pas aux produits ayant servi à l'évaluation de l'efficacité de TCM.
- L'estimation des coûts de suivi repose sur une estimation par 23 experts des ressources consommées. La méthodologie n'est pas conforme aux recommandations de la HAS : la méthode d'analyse des réponses n'est pas présentée et la variabilité des réponses n'est analysée.
- Les coûts de suivi sans traitement actif ne comportent pas de coûts médicamenteux, ce qui n'est pas argumenté. Il est vraisemblable que les patients reçoivent un traitement médicamenteux symptomatique.

Résultats de l'analyse de coût

Dans la population des patients en L2 et L3, ibrutinib est associé à un surcoût de 314 448 € par rapport à BR. Les coûts d'acquisition du produit représentent 94% du coût total.

Tableau 18 : Coûts par poste sur 15 ans dans la sous-population L2+L3

	Acquisition	Adm.	EI	Suivi	Rechute	BSC	Fin de vie	Total
Ibrutinib			79	5 679	4 598	6 745	4 520	
BR		6 597	98	1 499	10 101	6 605	7 056	

Dans la population des patients en L3+, ibrutinib est associé à un surcoût de 101 076 € par rapport à IR (sur la base du prix ATU d'idelalisib) et de 157 362 € et 160 788 € par rapport à ofatumumab et TCM respectivement. Les coûts d'acquisition du produit représentent 89% du coût total.

Tableau 19 : Coûts par poste sur 10 ans dans la sous-population L3+

	Acquisition	Adm.	EI	Suivi	Rechute	BSC	Fin de vie	Total
Ibrutinib			412	3 440	6 719	7 657	4 798	
IR		4 559	737	2 067	8 935	6 521	6 449	
Ofatumumab		6 771	271	1 282	10 121	8 335	6 674	
TCM		11 699	1 161	1 320	10 065	6 047	7 041	

Dans la population des patients del17p, ibrutinib est associé à un surcoût de 93 323 € par rapport à IR (sur la base du prix ATU d'idelalisib). Les coûts d'acquisition du produit représentent 90% du coût total.

Tableau 20 : Coûts par poste sur 10 ans dans la sous-population Del17p

	Acquisition	Adm.	EI	Suivi	Rechute	BSC	Fin de vie	Total
Ibrutinib			554	3 638	6 068	7 467	4 610	
IR		4 636	737	2 542	8 017	5 339	6 310	

4.6 Présentation des résultats et analyses de sensibilité estimés par l'industriel

Les résultats et les analyses présentées pour explorer l'incertitude seront rapportés par sous-population.

4.6.1 Résultats dans la sous-population L2+L3

Tableau 21 : Résultat de l'ACR pour la population L2+L3 versus BR (horizon 15 ans)

Stratégie	Coûts (€)	QALYs	AV	RDCR (€/AV)	RDCR (€/QALY)
BR		1,95	2,76		
Ibrutinib		5,24	6,87	76 570 €/AV	95 556 €/QALY

a) Incertitude liée aux choix structurants de l'évaluation

Horizon temporel / Durée de simulation

Les RDCR sont estimés à 110 264 €/QALY (+15%) à 5 ans et 90 360 €/QALY à 15 ans (-5%).

Taux d'actualisation

Les RDCR sont estimés à 88 618 €/QALY (-7%), 92 960 €/QALY (-3%) et 99 028 €/QALY (+4%) pour des taux d'actualisation de 0%, 2,5% et 6% respectivement.

b) Incertitude liée aux hypothèses retenues dans le modèle

Hypothèses influant le coût de traitement par ibrutinib

Analyse de référence : 95 556 €/QALY	
Intensité du dosage d'ibrutinib à 100%*	101 231 (+6%)
Pas de partage de flacon (comparateurs uniquement)	95 120 (0%)
Durée de traitement observé dans l'essai RESONATE	94 902 (-1%)

*L'intensité du dosage de BR n'a pas d'impact sur le RDCR.

L'analyse de sensibilité réalisée sur le prix montre que la variation du RDCR est proportionnelle à la variation du prix sur l'intervalle testé par l'industriel.

PPTC (€/gélule)	RDCR (€/QALY)	% de variation du RDCR
€	89 006	- 7%
€	95 556	
€	103 660	+ 8%

Hypothèses de modélisation et d'extrapolation des courbes de survie

L'estimation de la survie globale selon une méthode indirecte (SG=SSP+PPS) augmente le RDCR de 50% (142 886 €/QALY). Cette méthode repose sur la même estimation de la SSP que dans l'analyse de référence. L'estimation de la SPP repose sur l'ajustement par une fonction paramétrique de la courbe de Kaplan Meier observée dans le bras ofatumumab de l'essai RESONATE. La même SPP est appliquée à tous les patients, indépendamment du groupe traitement auquel ils appartiennent. Cette méthode suppose qu'il existe un lien entre SSP et SG, alors que l'estimation retenue dans l'analyse de référence à partir de courbes de SSP et de SG ajustées de manière indépendante, n'établit pas ce lien.

La projection des données de SSP pour ibrutinib selon une loi exponentielle augmente le RDCR de 6% (101 488 €/QALY)

Hypothèse de stabilité de l'utilité après progression

Une analyse de sensibilité a été réalisée en considérant une dégradation de l'utilité au cours du temps, en appliquant un ajustement de l'utilité de l'état SPP sur l'âge en se basant sur l'article de Ara et Brazier et al. 2010. L'utilité pendant la période de SSP n'a pas été ajustée car l'utilité associée à cet état de santé a été estimée à partir des données de l'étude RESONATE, et l'âge est déjà pris en compte dans l'estimation de l'utilité. Ce paramètre n'a pas d'impact sur les résultats, avec une augmentation de 1% du RDCR (96 816 €/QALY vs 95 566 €/QALY).

Choix du scénario MAIC

Le choix du scénario de la MAIC permettant d'estimer le HR de BR vs Ib a un impact très important sur le RDCR.

	Nbre de variable	Effectif	SSP HRs (95% CI)	SG HRs (95% CI)	RDCR Ib vs BR
Scénario B	14	30	0.08 [0.037 -0.184]	0.19 [0.069 -0.513]	84 005 €/QALY
Analyse de référence	9	40	0.12 [0.057 -0.231]	0.26 [0.109 -0.639]	95 566 €/QALY
Scénario O	1	169	0.27 [0.171 -0.421]	0.52 [0.278 -0.973]	168 899 €/QALY

c) Incertitude liée aux données de coût et d'utilité entrées dans le modèle

L'impact de l'incertitude inhérente à l'estimation de certaines variables du modèle est exploré par des analyses de sensibilité déterministes et probabilistes.

Analyse de sensibilité déterministe

Les analyses de sensibilité déterministes réalisées sur les données entrées dans le modèle, indiquent un impact nul des données d'utilité, de consommation de soins, de coûts testées (seules les trois variables présentées dans le tableau ci-dessous ont un impact, qui reste quasi-nul).

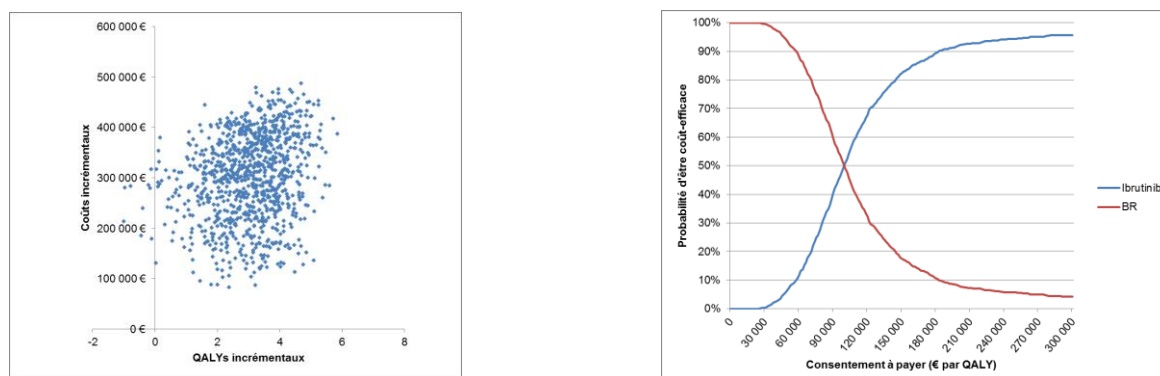
Tableau 22 : Résultats de l'analyse de sensibilité déterministe sur les données entrées dans le modèle (Sous-population L2-L3)

Analyse de référence : 95 556 €/QALY		
	RDCR borne basse	RDCR borne haute
% patients recevant un traitement actif après progression [33,52% ; 50,28%]	96 403 (+1%)	94 730 (-1%)
Consommation des soins de suivi avant progression [-100% ; +100%]	94 200 (-1%)	96 933 (+1%)
Utilité à l'entrée du modèle et utilité pendant la SSP [IC95%]	96 731 (+1%)	94 430 (-1%)

Analyses de sensibilité probabiliste

Le RDCR obtenu après 1 000 simulations de Monte-Carlo s'élève à 99 092 € par QALY gagné, ce qui représente une faible différence de 4 % avec le RDCR de l'analyse principale. 99% des RDCR simulés sont situés dans le quadrant supérieur droit du plan coût-efficacité, indiquant qu'ibrutinib est plus cher mais aussi plus efficace que BR.

Une probabilité de 70% d'être coût-résultat est observée au seuil de 121 500 €/QALY, 80% au seuil de 144 000 €/QALY et 90% au seuil de 252 000 €/QALY.



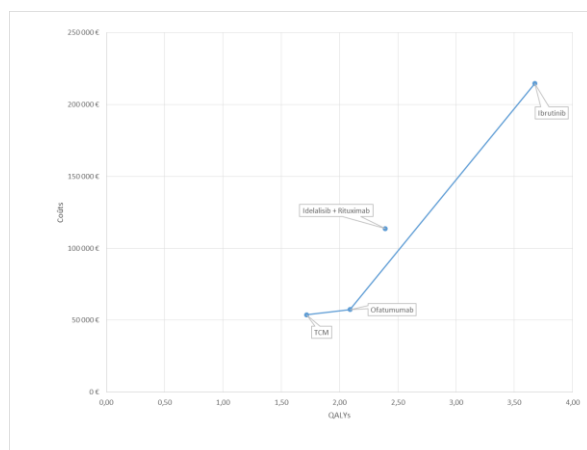
4.6.2 Résultats dans la sous-population L3+

Tableau 23 : Résultat de l'ACR pour la population L3+

Stratégie	Coûts (€)	QALYs	AV	RDCR (€/AV)	RDCR (€/QALY)
TCM Karolinska		1,72	2,45		
Ofatumumab		2,09	3,01	6 225 €/AV	9 483 €/QALY
Idélasib+ofatumumab		2,39	3,31	Dominée	Dominée
Ibrutinib		3,68	4,96	80 928 €/AV	99 218 €/QALY

* En l'absence de données publiées, les prix mentionnés dans le modèle sont de simples hypothèses de travail

Figure 2: Frontière d'efficience de l'analyse en 3^{ème} ligne et plus



a) Incertitude liée aux choix structurants de l'évaluation

Les frontières d'efficience correspondant aux différentes analyses de sensibilité réalisées par l'industriel ont été fournies.

Horizon temporel / Durée de simulation

Les RDCR sont estimés à 153 186 €/QALY (+54%) à 5 ans et 81 651 €/QALY à 15 ans (-18%).

Taux d'actualisation

Les RDCR sont estimés à 92 170 €/QALY (-7%), 96 597 €/QALY (-3%) et 102 664 €/QALY (+6%) pour des taux d'actualisation de 0%, 2,5% et 6% respectivement.

b) Incertitude liée aux hypothèses retenues dans le modèle

Hypothèses influant le coût de traitement par ibrutinib

Analyse de référence : 99 218 €/QALY	
Intensité du dosage d'ibrutinib à 100%*	105 849€ (+7%)
Pas de partage de flacon (comparateurs uniquement)	99 109€ (0%)
Durée de traitement observé dans l'essai RESONATE	97 759€ (-1%)

*En supposant une intensité du dosage de IR de 100%, le RDCR est de 96 594€/QALY (-3%).

L'analyse de sensibilité réalisée sur le prix montre que la variation du RDCR est plus que proportionnelle à la variation du prix sur l'intervalle testé par l'industriel.

PPTTC (€/gélule)	RDCR (€/QALY)	% de variation du RDCR
████ € █████	91 538	- 8%
████ € █████	99 218	
████ € █████	108 692	+ 10%

Hypothèses de modélisation et d'extrapolation des courbes de survie

La méthode d'estimation de la survie globale est le seul choix méthodologique ayant un impact sur la frontière d'efficience. En appliquant une méthode indirecte (SG=SSP+PPS), seuls TCM et ibrutinib sont sur la frontière et le RDCR d'ibrutinib augmente de 17% (115 702 €/QALY).

La projection des données de SSP pour ibrutinib selon une loi exponentielle augmente le RDCR de 23% (121 942 €/QALY).

Hypothèse d'équivalence entre Idélalisib+Ofatumumab et Idélalisib+rituximab.

Une analyse de sensibilité a été conduite en considérant une efficacité supérieure de l'association idélalisib+rituximab par rapport à idélalisib+ofatumumab sur la SSP et sur la SG. Pour un HR=0,7 (pour la SG et la SSP) est pris en compte entre les deux associations, idélalisib+rituximab n'est plus dominé et se retrouve sur la frontière d'efficience. Le RDCR d'ibrutinib, estimé versus IR, est de 120 700 €/QALY.

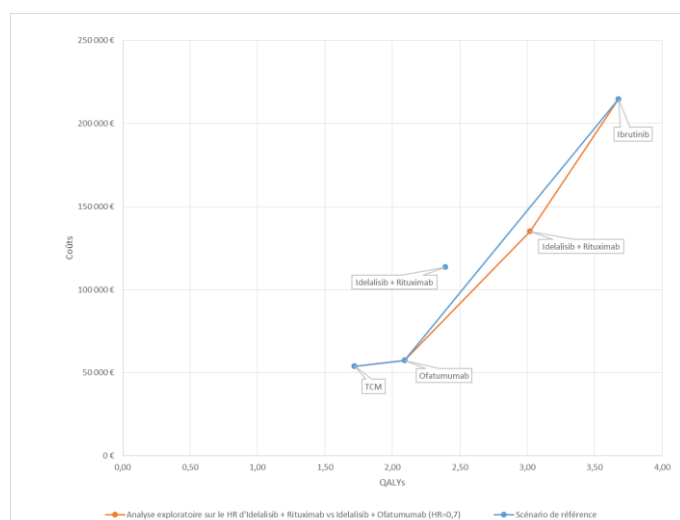


Tableau 24 : Résultat de l'ACR pour la population L3+ avec une efficacité supérieure de IR sur IO (HR=0,70)

Stratégie	Coûts (€)	QALYs	AV	RDCR (€/AV)	RDCR (€/QALY)
TCM Karolinska	■	1,72	2,45		
Ofatumumab	■	2,09	3,01	6 225 €/AV	9 483 €/QALY
Idélasib+rituximab	■	3,02	4,17	67 432 €/AV	83 554 €/QALY
Ibrutinib	■	3,68	4,96	100 832 €/AV	120 692 €/QALY

* En l'absence de données publiées, les prix mentionnés dans le modèle sont de simples hypothèses de travail

IR reste sur la frontière d'efficience jusqu'à un HR=0,79 entre IR et IO.

Tableau 25 : Résultat de l'ACR pour la population L3+ avec une efficacité supérieure de IR sur IO (HR=0,79)

Stratégie	Coûts (€)	QALYs	AV	RDCR (€/AV)	RDCR (€/QALY)
TCM Karolinska	■	1,72	2,45		
Ofatumumab	■	2,09	3,01	6 225 €/AV	9 483 €/QALY
Idélasib+rituximab	■	2,81	3,87	81 344 €/AV	97 836 €/QALY
Ibrutinib	■	3,68	4,96	80 598 €/AV	100 353 €/QALY

* En l'absence de données publiées, les prix mentionnés dans le modèle sont de simples hypothèses de travail

Hypothèse de stabilité de l'utilité après progression

L'analyse de sensibilité considérant une dégradation de l'utilité au cours du temps, décrite plus haut, ne permet pas de mettre en évidence un impact de ce paramètre sur les résultats en L3+ (RDCR ↗ 1%, 100 522 €/QALY vs 99 816 €/QALY).

Choix des sources de données

- Source de données clinique du bras TCM

Deux analyses de sensibilité ont été présentées afin de tester l'impact du choix de la source de données retenue pour documenter le bras TCM, en retenant l'essai clinique de phase III OMB114242 (österborg, Udvardy, Zariskey, & al, 2014).

L'utilisation des HR issus de la comparaison indirecte réalisée par la méthode de Bucher n'a aucun impact sur le RDCR de ibrutinib. En effet, la frontière d'efficience n'est pas modifiée. En revanche, le RDCR de ofatumumab, calculé versus TCM, augmente de 30% (12 296 €/QALY vs 9 483 €/QALY).

En appliquant une méthode d'ajustement des données de RESONATE sur les critères d'inclusion de l'essai à la méthode de comparaison indirecte de Bucher, la conclusion est identique avec un impact similaire sur le RDCR de ofatumumab, calculé versus TCM (+30%, 12 381 €/QALY vs 9 483 €/QALY).

- Source de données pour le décrétement d'utilité après progression

En retenant l'étude de Tolley et al (2013), fondée sur des états de santé décrivant LLC de stade avancé et la méthode d'évaluation du TTO, l'impact sur les conclusions est faible. En effet, la frontière d'efficience n'est pas modifiée et le RDCR de ibrutinib est réduit de 5% (94 029 €/QALY vs 99 218 €/QALY). Le décrétement d'utilité appliqué est de -61% contre -13% dans l'analyse de référence.

c) Incertitude liée aux données de coût et d'utilité, entrées dans le modèle

L'impact de l'incertitude inhérente à l'estimation des variables d'utilité et de coût du modèle est exploré par des analyses de sensibilité déterministes et probabilistes.

Analyse de sensibilité déterministe

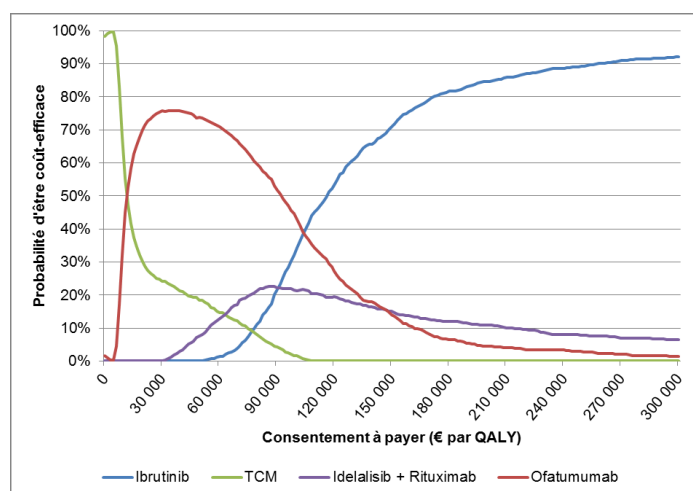
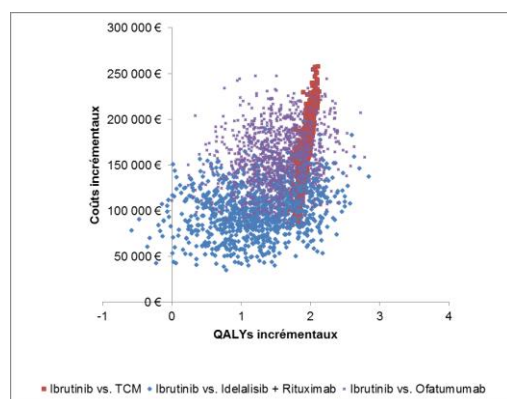
Les analyses de sensibilité déterministes réalisées sur les données d'utilité et de coût testées, indiquent qu'elles n'ont pas d'impact sur la frontière d'efficience et sur le RDCR estimé (seules les trois variables présentées dans le tableau ci-dessous ont un impact, qui reste quasi-nul).

Tableau 26 : Résultats de l'analyse de sensibilité déterministe sur les données entrées dans le modèle (Sous-population L3+)

Analyse de référence : 99 218 €/QALY		
	RDCR borne basse	RDCR borne haute
% patients recevant un traitement actif après progression [33,52% ; 50,28%]	99 643 (+1%)	98 793 (-1%)
Consommation des soins de suivi avant progression [-100% ; +100%]	97 732 (-1%)	100 704 (+1%)
Consommation des soins de suivi après progression [-100% ; +100%]	99 770(+1%)	98 666(-1%)
Utilité à l'entrée du modèle et utilité pendant la SSP [IC95%]	100 261 (+1%)	98 196 (-1%)
Coût du traitement de rechute (+50%)	98 146 €/QALY (-1%)	

Analyses de sensibilité probabiliste

Les analyses de sensibilité probabilistes ont dans un premier temps été réalisées deux à deux avec ibrutinib et chaque comparateur (1000 simulations). Tous les RDCR simulés sont situés dans le quadrant supérieur droit du plan coût-résultat, indiquant qu'ibrutinib est, de manière certaine, plus cher mais aussi plus efficace que tous ces comparateurs en L3+.



4.6.3 Résultats dans la sous-population Del17p (L2+)

Tableau 27 : Résultat de l'ACR pour la population Del17p versus idélalisib+ofatumumab

Stratégie	Coûts (€)	QALYs	AVs	RDCR (€/AV)	RDCR (€/QALY)
Idélalisib+ofatumumab		2,57	3,47		
Ibrutinib		3,81	5,11	56 928	75 285 €/QALY

* En l'absence de données publiées, les prix mentionnés dans le modèle sont de simples hypothèses de travail

a) Incertitude liée aux choix structurants de l'évaluation*Horizon temporel / Durée de simulation*

Les RDCR sont estimés à 112 607 €/QALY (+50%) à 5 ans et 64 001 €/QALY (-15%) à 15 ans.

Taux d'actualisation

Les RDCR sont estimés à 71 790 €/QALY (-5%), 74 006 €/QALY (-2%) et 76 924 €/QALY (+2%) pour des taux d'actualisation de 0%, 2,5% et 6% respectivement.

b) Incertitude liée aux hypothèses retenues dans le modèle*Hypothèses influant le coût de traitement par ibrutinib*

Analyse de référence : 95 556 €/QALY	
Intensité du dosage d'ibrutinib à 100%*	84 424€ (+12%)
Pas de partage de flacon	74 353€ (-1%)
Durée de traitement observé dans l'essai RESONATE	73 465€ (-2%)

*En supposant une intensité du dosage de IR de 100%, le RDCR est de 68 930€/QALY (-8%).

L'analyse de sensibilité réalisée sur le prix montre que la variation du RDCR est plus que proportionnelle à la variation du prix sur l'intervalle testé par l'industriel.

PPTTC (€/gélule)	RDCR (€/QALY)	% de variation du RDCR
■ € ■	64 700	- 14%
■ € ■	75 285	
■ € ■	88 341	+ 17%

Hypothèses de modélisation et d'extrapolation des courbes de survie

En appliquant une méthode indirecte (SG=SSP+PPS), le RDCR d'ibrutinib augmente de 78% (134 086 €/QALY).

La projection des données de SSP pour ibrutinib selon une loi exponentielle augmente le RDCR de 29% (97 371 €/QALY).

Hypothèse de stabilité de l'utilité après progression

L'analyse de sensibilité considérant une dégradation de l'utilité au cours du temps, décrite plus haut, ne permet pas de mettre en évidence un impact de ce paramètre sur les résultats en Del17p (RDCR $\nearrow$ +2%, 76 651 €/QALY vs 75 285 €/QALY).

c) Incertitude liée aux données de coût et d'utilité entrées dans le modèle

L'impact de l'incertitude inhérente à l'estimation des principales variables du modèle est exploré par des analyses de sensibilité déterministes et probabilistes.

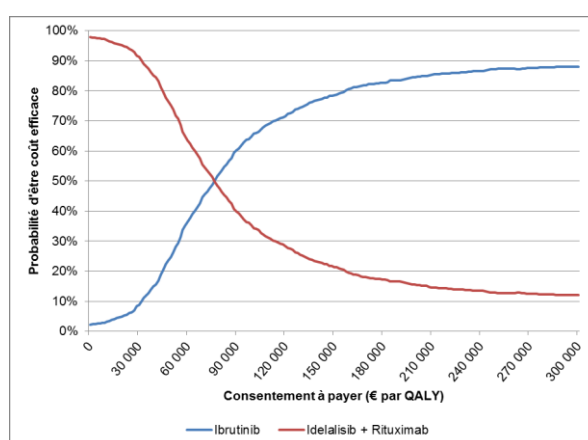
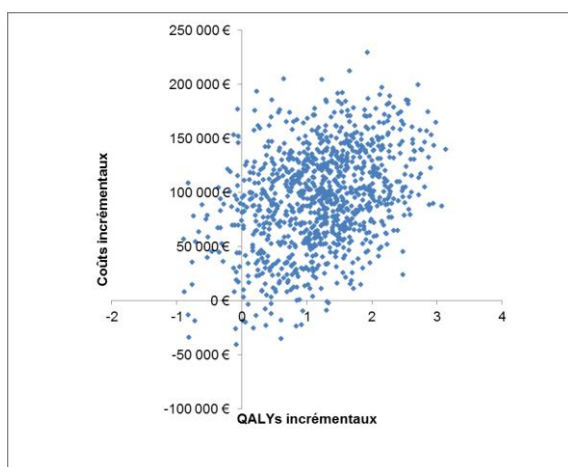
Tableau 28 : Résultats de l'analyse de sensibilité déterministe sur les données entrées dans le modèle (Sous-population Del17p)

Analyse de référence : 75 285 €/QALY		
	Borne basse	Borne haute
Consommation des soins de suivis en SPP [-100% ; +100%]	73 652 (-2%)	76 917 (+2%)
Consommation des soins de suivi en BSC [-100% ; +100%]	73 568 (-2%)	77 001 (+2%)
Utilité à l'entrée du modèle et utilité pendant la SSP [IC95%]	76 627 (+2%)	73 988 (-2%)
Décrément d'utilité lié à la progression de la maladie [-20% ; +20%]	74 664 (-1%)	75 916 (+1%)
Coût du traitement de rechute [-50% ; +50%]	76 071 (+1%)	74 499 (-1%)
Consommation des soins de suivi en SSP [-100% ; +100%]	74 317 (-1%)	76 253 (+1%)

Analyses de sensibilité probabiliste

Le RDCR obtenu après 1 000 simulations de Monte-Carlo s'élève à 78 490 € par QALY gagné, ce qui représente une faible différence de 4 % avec le RDCR de l'analyse principale. 92% des RDCR simulés sont situés dans le quadrant supérieur droit du plan coût-efficacité, indiquant qu'ibrutinib est plus cher mais aussi plus efficace que IO.

Une probabilité de 70% d'être coût-résultat est observée au seuil de 112 500 €/QALY, 80% au seuil de 156 000 €/QALY et 90% au seuil de 268 500 €/QALY



4.6.4 Discussion

Concernant la sous-population L2

L'évaluation repose sur une population simulée incluant des patients en L2+L3. Ce choix a été contraint par les données disponibles sur le comparateur, et l'industriel note qu'il est conservateur par rapport au choix alternatif d'inclure des patients en L2 pour ibrutinib (22,8% de RESONATE) et L2+L3 pour BR.

Une autre limite est la redondance de BR et du TCM prescrit après progression, mais l'industriel suppose que cela n'a aucun impact sur le RDCR.

Concernant la sous-population L3+

L'évaluation de l'efficience d'ibrutinib, considérant l'association IR, repose sur deux éléments majeurs.

Le premier élément concerne l'hypothèse d'équivalence entre ofatumumab et rituximab, qui permet l'utilisation des données issues de l'étude Jones (2015) pour la comparaison indirecte entre ibrutinib et idelalisib+rituximab. Cette hypothèse est renforcée par le fait que l'ofatumumab et le rituximab ont le même mécanisme d'action (anti-CD20) et ne présentent pas de différence en termes d'efficacité (étude ORCHARRD(36)). Il est donc probable que de nouvelles données exploitables et spécifiques à idelalisib+rituximab n'auraient pas d'impact sur les RDCR obtenus avec idelalisib+ofatumumab.

Le deuxième élément concerne les hypothèses de projection d'efficacité à long terme prises pour la bithérapie idelalisib+anticorps anti-CD20. En effet, l'utilisation d'idelalisib en bithérapie s'arrête après 8 cycles de rituximab (RCP Zydelig®, 2014). Or, le modèle considère que l'efficacité de la bithérapie perdure au-delà de ce délai, en l'absence de données pour idelalisib en monothérapie. Il est donc possible que les RDCR versus idelalisib+anti-CD20 soient surestimés au détriment d'ibrutinib.

Concernant la sous-population Del17p

Les données d'efficacité documentant le comparateur IO sont conservatrices puisqu'elles sont recueillies chez des patients L2+, ayant un pronostic plus favorable et que l'effet attendu est donc surestimé pour le comparateur.

L'incertitude est principalement structurelle

Les différentes analyses de sensibilité réalisées sur les variables de coût et d'utilité montrent qu'elles ont une influence très faible sur le résultat.

Le choix d'estimer la SG directement à partir des données de mortalité observées dans l'essai RESONATE a un impact majeur sur le résultat, favorable à l'ibrutinib. La projection directe à partir des données de l'essai clinique RESONATE a été choisie car elle simplifie l'exercice de projection à long terme et permet de considérer les données les plus spécifiques du produit à l'étude (ibrutinib). Cette méthode de projection directe suppose que l'effet traitement observé dans l'essai est projeté à long terme selon une tendance constante. A contrario, l'application d'un risque de survie identique après progression dans les deux bras est une hypothèse conservatrice, qui pourrait être justifiée par l'incertitude sur les données de SG. Cependant, la SG observée dans l'étude 1102/1103, qui présente le recul le plus important de 44 mois, renforce le choix réalisé.

4.7 Analyse de la HAS

► Résultats de l'étude médico-économique

Sous-population L2+L3

En L2+L3, le coût-résultat d'ibrutinib est estimé à 95 556 €/QALY versus BR. Ce résultat ne peut pas être interprété comme pouvant documenter l'efficience d'ibrutinib dans la stratégie thérapeutique, car rien ne garantit que BR soit sur la frontière d'efficience si on intègre TCM et IR. Sous réserve que les données d'efficacité de TCM recueillies dans la cohorte Karolinska soient applicables à cette sous-population, une analyse réalisée par la HAS semblerait indiquer que ce n'est pas le cas et que le coût-résultat d'ibrutinib est sous-évalué par la comparaison avec BR.

La transposabilité des résultats estimés en L2+L3 à une population L2 n'est pas discutée par l'industriel.

Sous-population L3+

En L3+, le RDCR d'ibrutinib est estimé à 99 218 €/QALY versus ofatumumab. Cela représente une disposition à payer nettement supérieure à celle consentie pour ofatumumab (9 483 €/QALY ou 12 281€/QALY en fonction de la source de donnée clinique retenue).

Sous-population Del17p

Le RDCR d'ibrutinib est estimé à 75 285 €/QALY versus IO.

► Prise en compte de l'incertitude et analyse de sensibilité

Incertitude associée aux valeurs d'efficacité, d'utilité et de coût, entrées dans le modèle

Sous les hypothèses et les choix méthodologiques retenus dans l'analyse de référence, l'estimation de la survie globale est la principale source d'incertitude.

Les analyses de sensibilité réalisées ne permettent pas de considérer que les estimations de l'utilité ou des coûts non liés à ibrutinib soient des facteurs influents. Sur ce dernier point, le coût d'ibrutinib représentant plus de 90% des coûts totaux, ce qui explique que les autres postes de coût n'ont pas d'impact sur le RDCR.

L'impact de la variation des HR de la SG est plus important que l'impact de la variation des HR de la SSP. Les analyses de sensibilité déterministes sur les HR associés aux comparateurs d'ibrutinib n'ont pas été fournies par l'industriel et ont été réalisées par la HAS.

Sur la sous-population L2+L3, ces analyses indiquent qu'en appliquant une variabilité du hasard ratio correspondant à l'intervalle de confiance pour la SG de BR (HR=0.26 ; IC95% 0.109 – 0.639), le RDCR varie entre 74 131 €/QALY et 202 664 €/QALY (-22% ; +112%). En appliquant une variabilité du hasard ratio correspondant à l'intervalle de confiance pour la SSP de BR (HR=0.12 ; IC95% 0.057 – 0.231), le RDCR varie entre 94 552 €/QALY et 98 605 €/QALY (-1% ; +3%).

Sur la sous-population L3+, ces analyses indiquent qu'en appliquant la variabilité du hasard ratio correspondant à l'intervalle de confiance pour la survie globale d'ofatumumab (HR=0.44 ; IC95% 0.25 – 0.75), le RDCR varie entre 82 211 €/QALY (versus TCM, car ofatumumab n'est plus sur la frontière d'efficience) et 208 028 €/QALY (-17% ; +109%).

L'analyse de sensibilité probabiliste, réalisée par l'industriel, confirme que l'estimation de l'efficience d'ibrutinib est soumise à une incertitude importante sur la sous-population L3+. Pour le RDCR estimé de 99 218 €/QALY, la probabilité qu'ibrutinib maximise le bénéfice net est inférieure à 50%. Cette probabilité de 50% n'est obtenue que pour une disposition à payer de 120 000 €/QALY. Un niveau de confiance de 80% sur l'efficience d'ibrutinib est obtenu pour une disposition à payer de 171 000 €/QALY.

Incertitude associée aux hypothèses et choix méthodologique du modèle

Ces résultats reposent sur plusieurs choix méthodologiques en faveur d'ibrutinib.

Premièrement, deux choix méthodologiques ont un impact majeur, favorable à ibrutinib : l'estimation de la survie globale selon une méthode directe et la projection des données de SSP pour ibrutinib selon une loi de Weibull.

La méthodologie utilisée pour estimer la survie globale est conforme aux pratiques de modélisation. De la même manière, les arguments avancés par l'industriel tendent à indiquer que le choix d'une fonction exponentielle ne serait pas pertinent, mais aucun argument solide ne permet de valider avec certitude le choix de la fonction de Weibull. Elle est jugée « cliniquement plausible » par les auteurs sans plus de précisions sur les critères fondant cette plausibilité clinique. Aucune donnée en vie réelle ne permet de valider les résultats simulés, mais il est vraisemblable que la

fonction de Weibull soit favorable au produit. Le faible nombre de fonctions envisagées pour ajuster les données et les extrapoler est à souligner comme une limite de l'exercice.

L'impact majeur de ces éléments met en évidence que l'efficience d'ibrutinib est déterminée par le prix revendiqué. Les méthodes d'estimation de la survie globale et sans progression ont un impact majeur, car elles vont déterminer la durée et donc les coûts de traitement d'ibrutinib avant la progression.

Deuxièmement, la modélisation présentée par l'industriel repose sur l'hypothèse d'un bénéfice constant d'ibrutinib sur la totalité de l'horizon temporel. Cette hypothèse n'est pas discutée ou documentée. Elle a été remise en cause par les experts cliniques sollicités par le NICE et l'analyse de sensibilité réalisée dans le cadre de l'évaluation anglaise montre qu'elle est favorable à ibrutinib.

Troisièmement, l'utilisation de données corrigées du cross-over dans le bras ofatumumab de l'essai RESONATE est justifiée. Mais l'absence d'ajustement dans les autres sources de données est critiquable, en particulier en ce qui concerne l'essai 119 qui présente un taux de sortie anormalement élevé. Cette hétérogénéité de méthode est en faveur d'ibrutinib.

Quatrièmement, l'absence de comparaison directe ou indirecte entre ibrutinib et l'association idelalisib+rituximab est une source importante d'incertitude dans la sous-population L3+. Les analyses réalisées par l'industriel à la demande de la HAS ont cependant permis de la documenter.

Sous l'hypothèse que les données d'efficacité de l'association IR la situent sur la frontière d'efficience, le RDCR d'ibrutinib est estimé à 100 353 €/QALY versus IR. Il est alors proche du RDCR d'IR, estimé à 97 836 €/QALY versus ofatumumab. Ces dispositions à payer sont nettement supérieures au RDCR associé à ofatumumab (9 483 €/QALY vs TCM). Ces estimations ont été obtenues en supposant que l'efficacité de IR est sous-estimée par les données recueillies pour IO dans l'essai 119 et en appliquant un facteur de correction de HR=0,79.

Les analyses montrent que plus la sous-estimation de l'efficacité de IR est importante, plus le RDCR d'ibrutinib est sous-évalué alors que le RDCR de IR est surévalué, jusqu'à la dominance si on s'appuie sur l'efficacité de IO dans l'essai 119.

En conclusion, les données disponibles dans la LLC ne permettent pas d'évaluer avec un degré de certitude satisfaisant la quantité d'effet d'ibrutinib par rapport à ses comparateurs, ce qui génère une incertitude importante dans l'estimation de l'efficience. Par ailleurs, l'analyse de plusieurs choix méthodologiques définis par l'industriel permet de conclure que le RDCR présenté est sous-estimé.

5. Annexe 4 – Echange avec l'industriel

La liste de questions techniques ci-dessous a été adressée à l'industriel.

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).

Tous les choix et hypothèses doivent être justifiés et les auteurs doivent mentionner l'impact de ces choix sur les résultats (en faveur ou en défaveur du produit évalué).

Analyse de référence

Considérant l'avis de la CEESP du 07 avril 2015, l'évaluation de l'efficience ne peut être recherchée sur l'ensemble de l'indication, compte tenu des comparateurs selon les lignes de traitement.

L'analyse de référence porte donc sur les trois sous-populations identifiées par l'industriel. Les réponses attendues aux questions techniques se limitent à ces trois sous-populations.

Choix structurants de l'évaluation

Population d'analyse

- 1) Il semble que la population d'analyse peut être redéfinie comme les patients adultes, atteints d'une leucémie lymphoïde chronique (LLC) ayant reçu au moins un traitement antérieur (patients en rechute ou réfractaires), à très haut risque (rechute <2ans) et non éligibles à une allogreffe.

Pouvez-vous estimer la prévalence annuelle de cette population d'analyse. Quelle part représente la population d'analyse sur l'ensemble de l'indication AMM ?

Horizon temporel

- 2) Pouvez-vous étayer le choix d'une durée de simulation de 15 ans sur des données d'espérance de vie dans la LLC en fonction des sous-populations, sachant que les patients sont à risque (récidive <2 ans) ? **Le cas échéant, des horizons temporels différents selon la sous-population pourraient être définis.**

Comparateurs

- 3) Commenter la transposition de la conclusion de l'étude ORCHARRD (pas de différence d'efficacité ni de tolérance entre Ofatumumab et Rituximab) au regard des différences de dosage entre l'étude ORCHARRD et l'essai RESONATE.
 - 4) Une analyse de la méthodologie des essais 119 et 116 est présentée, mais les résultats de l'association idélalisib+CD20 selon les deux sources disponibles ne sont pas analysés. Cette analyse est indispensable pour étayer l'hypothèse d'équivalence entre les deux associations IO et IR sur la survie globale et la survie sans progression et pour éventuellement présenter des analyses de sensibilité fondées sur des HR différents.
-

Modélisation

Gestion de la dimension temporelle

- 5) Dans la première version du modèle, l'extrapolation des données de survie globale observées dans l'essai RESONATE se faisait à partir d'un ajustement conjoint des deux bras Ib et O, en introduisant l'effet traitement comme covariable. Est-ce la même méthode qui est appliquée ? Si une méthode différente a été appliquée, une argumentation de ce choix est attendue.

Une analyse de sensibilité permettait de mesurer l'impact de ce choix par rapport à d'autres options. La même analyse de sensibilité est attendue dans cette nouvelle version, sauf argument solide de l'industriel.

Sources de données pour estimer les courbes de survie

- 1) Discuter de l'impact attendu sur le RDCR de données sur les TCM (traitement au choix du médecin) en L2+ et non en L3+.
- 2) Une analyse de sensibilité est attendue en L3+ avec un HR estimé dans un sous-groupe de patients de l'essai RESONATE similaire aux patients de l'étude Osterborg.
- 3) **Dans la MAIC, le choix du scénario repose sur un argumentaire insatisfaisant (beaucoup de variables et peu d'individus) ; il est par ailleurs favorable au produit. Il est attendu que le scénario soit choisi à partir d'une analyse de pertinence des variables les plus influentes sur l'efficacité des produits dans la LLC.**

- 4) Dans la MAIC, qu'est-ce que « exclusion scenario » et pourquoi le tableau 1 Annexe 1 présente les scénarios de A à N et non de A à O.

Vous indiquez p.33 que des données poolées en L2+L3 ont été utilisées pour nourrir la MAIC pour l'étude Fischer et pour l'essai RESONATE. Le tableau présentant le processus de matching indique des traitements antérieurs de 1 à 4 pour les deux bras Ib et BR (23%+3% en L4+ dans le bras BR). Pouvez-vous expliquer ce point ?

- 5) Selon l'ERG sollicité par le NICE, le fait d'avoir des données non corrigées du cross-over sur les autres comparateurs génère un biais. La méthode recommandée est alors une analyse en ITT pour tous les comparateurs. Pouvez-vous commenter cette critique. Une analyse de sensibilité est attendue avec les données ITT.
- 6) Selon l'ERG, le fait d'avoir des patients avec un pronostic plus grave dans l'essai RESONATE que dans l'essai Jones 2015 pourrait entraîner un effet d'ibrutinib plus important. Cela s'ajouterait au biais généré par l'absence d'ajustement sur le cross-over dans l'essai Jones 2015. En effet, l'absence d'effet sur la survie globale dans cet essai pourrait être expliquée par le cross-over. Pouvez-vous commenter cette critique ?
- 7) Justifier l'absence de MAIC sur l'essai RESONATE et l'essai 116.

Méthode d'estimation des proportions de patients dans les états du modèle

- 8) Pouvez-vous confirmer que la méthode de stratification des patients après progression et les méthodes pour estimer la progression et le décès dans cet état sont les mêmes que dans la première soumission (cf. ci-dessous) ?

« La proportion des patients après progression dans l'état « traitement actif » est estimée en suivant la progression de la cohorte incidente qui a commencé le traitement de 2^{nde} ligne après progression de la maladie.

La proportion de patients ayant progressé recevant un traitement actif de seconde ligne est estimée à partir des données du bras ofatumumab de l'essai RESONATE à 9 mois (41,9% reçoivent un traitement actif, indépendamment du traitement en 1^{ère} ligne).

L'incidence de progression de la maladie (PPI) est estimée à chaque cycle par la formule :

$$PPI_{(t)} = PFS_{(t-1)} - PFS_{(t)} - \text{décès pendant } PFS_{(t-1)}$$

La probabilité de décéder pendant un cycle sans progression est de 0,76% (essai RESONATE, bras ibrutinib et ofatumumab combiné).

– La proportion des patients après progression dans l'état « BSC » est estimée par la formule suivante :

$$\%PPS(BSC) = \%PPS - \%PFS_{(seconde\ ligne)}$$

Le délai de progression de la maladie dans l'état de survie post-progression $PFS_{(seconde\ ligne)}$ est estimé à partir des données de la SG du bras rituximab issue de l'étude de Furman et al., 2014 ».

- 9) Selon l'ERG, la fonction de Weibull pour ajuster et projeter les données de survie sans progression ne serait pas crédible. Commenter cette critique. Il est attendu une analyse de sensibilité avec la fonction exponentielle.

Méthode d'estimation des durées de traitement

- 10) Pouvez-vous expliciter le tableau, en précisant l'utilisation faite des études de Fischer (pour BR), Furman (pour R) et RESONATE (pour Ofatumumab) ?

Stratégie	Durée maximale de traitement	Source
Ibrutinib	Jusqu'à progression	Courbe SSP (RESONATE)
Ofatumumab	24 semaines	RESONATE
Idelalisib	Jusqu'à progression	Courbe SSP (Jones 2015)
BR	24 semaines	RCP Mabthera (rituximab) EMA Fischer 2011
Rituximab	24 semaines	Furman 2014
TCM	Hypothèse de 24 semaines	RCP Mabthera (rituximab) EMA

Fréquence des événements indésirables

- 11) Les fréquences d'événements indésirables sont équivalentes sur les L2 et L3+. Des données permettent-elles d'étayer cette hypothèse. Le risque de certains EI n'est-il pas susceptible de progresser avec le nombre de lignes de traitement antérieures ?

Estimation de l'utilité

Les questions suivantes interrogent la pertinence du choix de l'étude Beusterien, en particulier dans la sous-population L3+. L'industriel pourra, s'il le juge pertinent en fonction de ses réponses aux questions ci-dessous, modifier toutes ou partie des analyses en sous-population.

- 12) Le décrétement d'utilité après progression est nettement plus faible dans la publication de Beusterien (-12.8%) que dans la publication de Tolley (-61%). Discuter du choix de Beusterien dans la sous-population L3+, alors que la population de Tolley serait plus proche en termes de nombre de traitements antérieurs sur cette sous-population spécifique. Une analyse de sensibilité est attendue sur la sous-population L3+ reprenant les scores d'utilité de l'étude de Tolley et al.
- 13) Pouvez-vous confirmer que le décrétement d'utilité appliqué à la seconde progression est identique au décrétement appliqué à la première progression ? Cette hypothèse mérite d'être justifiée et testée en analyse de sensibilité, notamment au regard des données issues de Tolley et al et de Fergusson et al. Cette dernière montre que l'utilité post-progression décroît avec la succession de lignes de traitement.

- 14) Si cela est possible techniquement, une analyse de sensibilité est attendue permettant de voir l'impact d'une prise en compte d'une dégradation de la santé au cours du temps, à l'intérieur des états du modèle.

Estimation des coûts

- 15) Pouvez-vous confirmer que la posologie du rituximab est la même quelle que soit l'association, et le cas échéant, corriger les coûts d'administration implémentés dans le modèle ?

Explicitation de la question : Dans le tableau 40 page 69 du rapport technique, vous indiquez une posologie équivalente pour l'association BR et l'association idelalisib+rituximab. Or dans le modèle Excel (feuille « Drug cost ») ainsi que dans le tableau 43 page 71 du rapport technique, les fréquences d'administrations du rituximab sont différentes pour ces deux associations : 1 par cycle pour BR (indépendamment de l'administration de la bendamustine) et 2 administrations pour les deux premiers cycles, puis une par cycle pour les suivants pour l'association idelalisib+rituximab.

- Par ailleurs, il existe une différence de posologie du rituximab pour le protocole R-CHOP (par rapport aux associations BR et idelalisib+rituximab). L'administration pendant 8 cycles indiquée dans le tableau 40 page 69 du rapport technique ne semble pas apparaître dans le modèle Excel (feuille « Drug cost ») ni dans le tableau 43 page 71 du rapport technique.*
- 16) Pouvez-vous expliquer les différences de coût par cycle observés entre le tableau 40 page 69 du rapport technique et ceux du modèle Excel (feuille « Drug cost » cellules AS10 à AW410) ?
- 17) Il semble y avoir une incohérence pour la posologie de la Bendamustine (90mg les deux premiers jours pendant 6 cycles dans le tableau 40 page 69 et 70mg les deux premiers jours pendant 6 cycles dans le modèle Excel, feuille « Drug cost » cellule D10), pouvez-vous le cas échéant corriger à partir de la bonne valeur ?
- 18) Pouvez-vous argumenter le choix de considérer les soins de routine pour la phase stable de la maladie et non les autres phases ?

Explicitation de la question : Dans l'annexe 13, les fréquences de soins de routines ont été récoltées pour les patients en phase stable, en réponse complète, en réponse partielle ainsi qu'en post-progression. Il est indiqué dans l'annexe, à la suite de ce tableau, que les réponses pour la phase stable, la réponse complète et la réponse partielle, ne sont pas utilisées car la réponse n'était pas un critère de stratification. Or les données utilisées dans le modèle pour estimer le coût de suivi de la PFS correspondent à la fréquence récoltée pour la phase stable (feuille « Micro cost » cellules G35 à Q35). Pouvez-vous expliquer ce choix ? S'agit-il d'une erreur ?

Résultats et analyses de sensibilité

Interprétation des résultats en L3+

- 19) Il est attendu une discussion permettant de comprendre pourquoi deux comparateurs TCM sont introduits dans l'analyse. A priori, et sauf argument contraire de l'industriel, les deux analyses ne semblent pas pouvoir être interprétées comme des comparateurs différents. Dans ce cas, il serait préférable de retenir l'analyse la plus adaptée à la sous-population L3+ en termes de lignes de traitement antérieures, l'autre pouvant être intégrée dans une analyse de sensibilité.
- 20) **Comment expliquer vous la différence de RDCR vs Ofatumumab entre la première version et la version actuelle (102 483 €/QALY vs 81 334 €/QALY) ?** Discuter des résultats obtenus en termes de vraisemblance, alors que l'analyse de sensibilité réalisée dans la

première version montrait que la non prise en compte de la réponse au traitement se traduisait par une augmentation du RDCR.

Analyses de sensibilité sur les trois sous-populations

21) **Il est attendu que les analyses de sensibilité soient présentées sur les trois sous-populations.**

22) Il est attendu, sauf argumentation contraire, que les analyses de sensibilité présentes dans la première version soient documentées dans cette seconde version.

- Impact du choix de la méthode directe d'estimation de la fonction de survie globale vs méthode indirecte
- Impact du choix des méthodes d'ajustement des données de survie.
- Impact d'une variation du prix d'ibrutinib
- Impact de l'hypothèse d'une durée de traitement d'ibrutinib estimée à partir des données de RESONATE.
- Impact de l'hypothèse de non gaspillage

23) Les analyses de sensibilité déterministes ne montrent aucune variabilité du modèle sur les données testées. Pouvez-vous commenter ce résultat inhabituel.

Analyses de sensibilité sous-population L2+L3

24) Les analyses de sensibilité réalisées sur les scénarios de la MAIC n'ont pas beaucoup d'intérêt en raison du choix des scénarios alternatifs testés. Les scénarios A à D sont très proches et il n'est donc pas attendu d'impact sur le RDCR. A contrario, le scénario O repose uniquement sur le critère Del17p et constitue donc une borne extrême, proche de la comparaison naïve.

Analyses de sensibilité sous-population L3+

25) Il n'est pas recommandé de présenter les résultats des analyses de sensibilité 2 à 2, alors que l'objectif des analyses de sensibilité déterministe est de montrer si la variable testée est susceptible de modifier la frontière d'efficience et le RDCR d'ibrutinib vs le comparateur le précédant sur la frontière d'efficience.

26) Dans l'évaluation de l'ERG citée par le NICE, une analyse alternative est recommandée adoptant une efficacité supérieure de rituximab sur ofatumumab, avec un hazard ratio sur la survie sans progression et la survie globale de HR=0.7 Une analyse de sensibilité est attendue avec ce HR dans les deux sous-populations concernées.

Est-il possible d'estimer le HR théorique (Ibrutinib vs Idélalisib+rituximab) correspond à un placement de Idélalisib+rituximab sur la frontière d'efficience, et d'estimer l'impact sur l'efficience de Ibrutinib (estimation du RDCR correspondant versus IR).

Il est annoncé p.6 de l'annexe 3 une analyse de sensibilité sur la méthode de cross-over. Sauf erreur de notre part, les résultats de cette analyse ne sont pas présentés.

27) **Il est attendu que l'analyse de sensibilité probabiliste sur la sous-population L3+ soit réalisée sur le bénéfice net afin de produire les courbes d'acceptabilité multi-option.**

Analyses de sensibilité sous-population Del17p

28) Pouvez-vous confirmer que dans cette sous-population, TCM est uniquement considéré en traitement post-progression ? Comment expliquez-vous l'impact de cette variable sur le RDCR (cf. une augmentation des coûts post-progression par le biais de l'intensité de dosage réduit le RDCR) ? Ce résultat est d'autant plus étonnant que l'impact du coût de rechute est très faible.

Remarques diverses

Il est noté que plusieurs annexes ne correspondent pas à l'analyse présentée, mais renvoient à la première version du modèle.

Bibliographie

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

~



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