

AVIS D'EFFICIENCE

IMBRUVICA[®] 140mg (Ibrutinib)

Lymphome à cellules du manteau

Laboratoire JANSSEN-CILAG

Date de validation par la CEESP : 7 avril 2015

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

Sommaire

1.	Avis de la CEESP	5
2.	Annexe 1 – Contexte de la demande	6
2.1	Objet de la demande	6
2.2	Produit et indication concernés par la demande	6
2.3	Historique d'autorisation de mise sur le marché	7
2.4	Historique du remboursement	7
2.5	Documents support de l'analyse critique	7
3.	Annexe 2 - Analyse critique détaillée de l'étude médico-économique	8
3.1	Objectif de l'étude médico-économique proposée.....	8
3.1.1	Objectif tel que proposé par les auteurs.....	8
3.1.2	Analyse critique de l'objectif	8
3.2	Choix structurants concernant l'étude médico-économique	8
3.2.1	Choix structurants tels que présentés par les auteurs	8
3.2.2	Analyse critique concernant les choix structurants.....	9
3.3	La modélisation	11
3.3.1	La modélisation telle que présentées par les auteurs	11
3.3.2	Analyse critique concernant la modélisation	18
3.4	Mesure et valorisation des états de santé.....	20
3.4.1	Estimation des résultats de santé telle que présentée par les auteurs	20
3.4.2	Analyse critique de l'estimation des résultats de santé	23
3.5	Mesure et valorisation des coûts.....	24
3.5.1	Estimation des coûts telle que présentée par les auteurs	24
3.5.2	Analyse critique de l'évaluation des coûts.....	29
3.6	Présentation des résultats et analyses de sensibilité	30
3.6.1	Présentation par les auteurs.....	30
3.6.2	Analyse critique de la présentation des résultats et de l'analyse de sensibilité	37
3.6.3	Commentaires généraux	38
4.	Annexe 3 – Synthèse de l'analyse critique	39
5.	Annexe 4 – Echange avec l'industriel	40
2.	Bibliographie.....	44

► **Liste des abréviations**

AMM Autorisation de mise sur le marché
ASMR Amélioration du service médical rendu
ATU Autorisation d'utilisation temporaire
BCR Récepteur des cellules B
BR Bendamustine - Rituximab
BSC Best supportive care
BTK Tyrosine Kinase de Bruton
CEESP Commission d'Evaluation Economique et de Santé Publique
CEPS Comité Economique des Produits de Santé
ENCC Echelle nationale des coûts à méthodologie commune
EMA European Medicines Agency
HAS Haute Autorité de Santé
ICER Incremental Cost-Effectiveness Ratio
INSEE Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques
LCM Lymphome à cellules du Manteau
LCM R/R Lymphome à cellules du manteau en rechute ou refractaire
LLC Leucémie lymphoïde chronique
MAIC Matching-adjusted indirect comparison
PFHT Prix fabricant hors taxe
PFS survie sans progression
PPS survie post progression
PMSI Programme de médicalisation des systèmes d'information
QALY Quality-Adjusted Life-Year
ORR taux de réponse globale
OS survie globale
RC Réponse complete
R-CHOP Rituximab- Cyclophosphamide, Adriamycine, Vincristine et Prednisone
RDCR Ratio differential coût-efficacité
R-DHAP Rituximab – Dexamehtasone, Cytarabine et Cisplatine
RP réponse partielle
SD/NR état stable – sans réponse
SFH Société Française d'Hématologie

1. Avis de la CEESP

1.1 Objectif et contexte de l'étude

L'étude expertisée évalue l'efficience d'Imbruvica® (Ibrutinib) pour le traitement des patients adultes atteints d'un lymphome à cellules du manteau (LCM) en rechute ou refractaire.

Cette 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, pour laquelle l'industriel revendique une amélioration de service médical rendu modérée (ASMR de niveau III).

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

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

1.2.1 Analyse coût-résultat

La méthodologie appliquée dans l'étude expertisée soulève une réserve majeure considérant l'absence de prise en compte des principaux comparateurs.

Cette réserve majeure invalide les résultats présentés par l'industriel.

Ces réserves sont détaillées dans l'annexe de l'avis, et synthétisées page 39.

1.2.2 Analyse d'impact budgétaire

Une évaluation économique doit impérativement être déposée par l'industriel pour que le dossier soit recevable et qu'une conclusion de la CEESP en termes d'efficience puisse être formulée. En revanche, 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

La CEESP conclut que l'efficience de l'ibrutinib n'est pas démontrée pour le traitement des patients adultes atteints d'un lymphome à cellules du manteau (LCM) ayant reçu au moins un traitement antérieur.

L'efficience de l'ibrutinib ne peut pas être estimée dans l'indication, un seul comparateur est pris en compte et ce dernier n'est pas représentatif des traitements administrés en vie réelle.

La CEESP souligne l'effort fourni pour identifier les comparateurs et chercher des données susceptibles d'être intégrées au modèle. La CEESP reconnaît, qu'en l'état des données disponibles pour le traitement des patients adultes atteints de lymphome à cellules du manteau en rechute ou réfractaire, l'efficience d'ibrutinib dans cette indication ne peut pas être évaluée.

1.4 Données complémentaires

En fonction de la disponibilité des données, une mise à jour de l'étude-médico économique intégrant l'ensemble des comparateurs pertinents est attendue.

Aucune analyse d'impact budgétaire n'a été fournie. La CEESP considère que cette analyse aurait cependant pu éclairer utilement le décideur. Lors de la réévaluation de l'efficience, une analyse d'impact budgétaire est attendue.

2. Annexe 1 – Contexte de la demande

2.1 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 spécifique à l'indication du lymphome à cellules du manteau entre dans le cadre du décret n°2012-116 du 2 octobre 2012 :

- l'industriel revendique un service médical important et une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) ;
- le chiffre d'affaires annuel prévisionnel a été estimé à [REDACTED] après deux années de commercialisation dans cette indication ;
- le montant remboursable annuel attendu sur trois ans au prix revendiqué dans les deux indications est de [REDACTED].

L'industriel revendique également un impact important sur l'organisation du système de soins compte tenu du mode d'administration du traitement. La mise à disposition du traitement en pharmacie de ville et son utilisation au domicile des patients devraient permettre de réduire le recours aux hospitalisations de jour et aux transports sanitaires.

2.2 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 adultes atteints d'un lymphome à cellules du manteau (LCM) en rechute ou réfractaire.

Le LCM est une forme rare et agressive de lymphome malin non-hodgkinien qui affecte les lymphocytes B dans la région du ganglion lymphatique, nommée « zone du manteau ».

Le LCM est généralement caractérisé par une évolution rapide, une résistance aux traitements et des rechutes itératives. L'espérance de vie médiane des patients en rechute est de 1 à 2 ans.

Population cible

Le LCM affecte les adultes avec un âge médian 74 ans (extrêmes : 35-85 ans) et une nette prédominance masculine (4 : 1). Au moment du diagnostic, la plupart des patients (75%) présente une maladie à un stade avancé.

L'incidence de la maladie est estimée en France à 659 nouveaux cas par an (chiffres 2012). Aucune donnée épidémiologique spécifique n'est disponible à ce jour concernant les patients en rechute ou réfractaire. Il est mentionné dans le rapport transmis à la Commission de la transparence que la quasi-totalité des patients atteints d'un LCM présente une rechute et/ou son réfractaires dès la première ligne de traitement et que, selon les experts, 75% des patients sont candidats à un traitement ultérieur.

L'industriel estime la population cible à environ 500 patients par an et la population rejointe à 3 ans à [REDACTED] patients.

Traitement

Imbruvica® (Ibrutinib) est administrée en monothérapie par voie orale, à la dose de 560 mg (4 gélules) en une prise quotidienne. Deux conditionnements sont disponibles : par boîte de 90 ou de 120. La boîte de 120 gélules est plus spécifiquement prévue pour le traitement du LCM.

L'ibrutinib est présenté comme une nouvelle alternative thérapeutique dans la prise en charge d'un LCM en rechute ou réfractaire. A l'heure actuelle, Torisel (temsirolimus) est le seul médicament disposant d'une AMM dans l'indication. Plusieurs traitements par immuno-chimiothérapies sont administrés en vie réelle. Par ailleurs, une allogreffe pour les patients les plus jeunes et sans comorbidité en situation de rechute peut être envisagée. Pour les patients plus âgés, une immuno-chimiothérapie est considérée comme une alternative temporaire.

2.3 Historique d'autorisation de mise sur le marché

Imbruvica® (Ibrutinib) est désigné comme médicament orphelin en avril 2012. Le COMP a recommandé le maintien du statut orphelin le 04 septembre 2014.

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 le lymphome à cellules du manteau en rechute ou réfractaire et la leucémie lymphoïde chronique ou lymphome lymphocytaire (LCLL) en rechute ou réfractaire. 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'AMM de l'Imbruvica® (Ibrutinib) a été accordée le 21 octobre 2014 par le Comité des médicaments à usage humain (CHMP) de l'EMA, dans le traitement chez l'adulte de la leucémie lymphoïde chronique et du lymphome à cellules 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 d'immuno-chimiothérapie.

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.

2.4 Historique du remboursement

Le prix unitaire d'Imbruvica® (Ibrutinib) dans le cadre de l'ATU est de [REDACTED] par gélule. La dépense annuelle moyenne par patient au prix revendiqué est estimée à [REDACTED] € (PPTTC).

Le prix unitaire d'Imbruvica® (Ibrutinib) en Allemagne est de [REDACTED] € PFHT par gélule.

2.5 Documents support de l'analyse critique

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

- Rapport de présentation en vue d'une soumission à la CEESP (Dépôt le 25/11/2014)
- Rapport technique de l'étude économique « Dossier d'évaluation économique d'IMBRUVICA® (Ibrutinib) dans le lymphome à cellules du manteau » (nov. 2014).
- Réponses aux questions techniques adressées à l'industriel le 5 février 2015.

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.

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

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

3.1 Objectif de l'étude médico-économique proposée

3.1.1 Objectif tel que proposé par les auteurs

L'objectif de cette étude économique est d'évaluer le rapport coût-résultat de l'Imbruvica® (Ibrutinib) versus les traitements couramment utilisés chez les patients adultes atteints d'un lymphome à cellules du manteau (LCM) en rechute ou réfractaires (R/R).

L'indication dans la LLC fait l'objet d'un dépôt de dossier spécifique. En revanche, selon l'industriel, 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.

3.1.2 Analyse critique de l'objectif

La restriction de l'objectif de l'évaluation de l'efficience de l'ibrutinib chez les patients adultes atteints d'un LCM en rechute ou réfractaires (R/R) est acceptable.

L'objectif défini par l'industriel ne correspond cependant pas au champ de l'évaluation proposée (cf. réserves soulevées à propos des comparateurs retenus).

3.2 Choix structurants concernant l'étude médico-économique

3.2.1 Choix structurants tels que présentés par les auteurs

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

L'étude présentée est une analyse coût-utilité fondée sur la durée de vie ajustée sur la qualité (QALY).

Une analyse coût-efficacité reposant sur un critère de résultat en années de vie gagnées est réalisée pour compléter l'analyse de référence.

► La perspective

La perspective retenue est qualifiée de collective en référence au guide HAS.

► L'horizon temporel et l'actualisation

L'horizon temporel retenu est de 15 ans dans l'analyse de référence. Ce choix structurant est testé en analyse de sensibilité avec des horizons temporels à 5 et 30 ans.

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.

► La population d'analyse

La population d'analyse correspond aux patients adultes atteints d'un LCM confirmé qui ont préalablement reçu au moins un traitement.

Aucune sous-population n'est spécifiée.

► Les stratégies comparées

L'identification et le choix des comparateurs cliniquement pertinents reposent sur les recommandations de la Société française d'hématologie (SFH), sur l'existence d'un avis réglementaire favorable de l'EMA, sur la disponibilité de données cliniques pour modéliser l'effet du traitement (fondé sur une revue systématique de la littérature) et sur la fréquence d'utilisation dans la stratégie thérapeutique française (fondé sur 22 entretiens réalisés dans des centres d'hématologie en France).

Sur la base des réponses déclaratives aux entretiens, cinq comparateurs potentiels sont identifiés et un seul, le temsirolimus, est retenu pour l'évaluation. Ce traitement dispose d'une AMM et il est administré à environ 5% des patients d'après l'avis des experts.

Parmi les comparateurs potentiels non retenus, sont mentionnés le bortezomib (avec ou sans rituximab) et les immuno-chimiothérapies en association suivantes :

- bendamustine + rituximab (BR),
- rituximab - dexaméthamose + cytarabine et ciplastine (RDHAP),
- rituximab - cyclophosphamide, adriamycine, vincristine et prednisone (RCHOP).

Ces traitements concernent de 6% à 43% des patients selon les experts. Les traitements les plus utilisés d'après les experts sont BR (43%), RDHAP (26%) et RCHOP (11%).

Les auteurs précisent que la question posée lors de cette enquête portait sur le traitement donné en cas de première rechute. Selon eux, les réponses ne sont pas suffisantes pour estimer la part de temsirolimus toutes rechutes considérées. Temsirolimus et ibrutinib peuvent être administrés chez des patients déjà lourdement prétraités. Dans de tel cas, temsirolimus est le seul des cinq comparateurs potentiel à avoir apporté des résultats d'efficacité. Les données d'ATU portant sur des patients ayant reçu une médiane de trois traitements préalables à l'inclusion permettent d'estimer que 31,6% des patients avaient déjà bénéficié de temsirolimus et tous en seconde ligne.

Les auteurs justifient la non prise en compte des autres comparateurs potentiel en raison de l'absence de données. Il est précisé que RDHAP et RCHOP n'ont pas été évalués dans le traitement du LCM en rechute ou réfractaire et qu'il n'existe pas de données utilisables pour BR (données de survie sans progression et de survie globale non disponibles, données non spécifique au LCM). D'après la description des étapes de sélection des comparateurs, des données auraient pu être utilisées pour prendre en compte bortezomib. Ce traitement n'a pas été retenu car il ne dispose pas d'AMM en Europe et qu'il n'est prescrit que dans 6% des cas d'après les intentions de prescriptions recueillies au cours de l'enquête auprès des experts (bortezomib est associé à rituximab dans 86% des cas).

Les auteurs justifient la non prise en compte de l'allogreffe au regard des données de l'ATU, ils indiquent que seulement 6 patients sur 157 ont reçu une greffe allogénique lors de leurs lignes de traitements antérieures d'après les données d'ATU. Par ailleurs, les auteurs ne prennent pas en compte l'abstention thérapeutique en s'appuyant sur le fait que ce n'est pas une alternative envisagée par les recommandations SFH 2009.

3.2.2 Analyse critique concernant les choix structurants

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

Le choix de l'analyse économique réalisée en analyse de référence et en analyse complémentaire est conforme aux recommandations de la HAS.

► La perspective

Le guide HAS définit la perspective collective comme suffisamment large pour tenir compte de l'ensemble des parties prenantes concernées par les interventions, que ce soit en termes d'effets de santé ou de financement.

La perspective adoptée est qualifiée de collective sans lien véritable avec cette définition, ce qui aurait nécessité de dépasser la simple notion de « payeurs » en s'intéressant aux éventuels impacts sur les proches et dans les autres secteurs qui pourraient être impliqués (secteur médico-social en particulier compte tenu de l'âge des patients).

La perspective restreinte retenue, bien que non justifiée, peut raisonnablement être acceptée dans le cadre de cette analyse.

► **L'horizon temporel et l'actualisation**

Le choix de l'horizon temporel n'est pas justifié par les auteurs pour cette indication. Le choix de l'horizon temporel devrait être justifié sur la probabilité de survie. Dans la mesure où la médiane de survie est à 2 ans, un horizon de 15 ans semble long. L'analyse de sensibilité proposée sur un horizon à 5 ans montre que ce choix a un faible impact sur les résultats du modèle.

L'actualisation est conforme aux recommandations de la HAS.

► **La population d'analyse**

La population d'analyse correspond à la population de l'indication.

Les auteurs ne définissent pas de sous population particulière. Ce choix n'est pas justifié par les auteurs mais semble raisonnable considérant la taille de la population cible et les données cliniques disponibles (taille d'échantillon faible sans analyse pré-spécifiée sur des sous population).

► **Les stratégies comparées**

Les auteurs présentent une revue de la littérature systématique dont les résultats sont détaillés en annexe. L'effort fourni pour identifier les comparateurs et chercher des données susceptibles d'être intégrées au modèle est à souligner.

Concernant les comparateurs potentiels cités, les auteurs justifient le choix de les exclure par l'absence de données cliniques pertinentes et soulignent que la plupart des traitements fréquemment utilisés n'ont pas d'AMM européenne. Les traitements non pris en considération représentent toutefois 95% des traitements administrés d'après l'avis des experts interrogés. D'après les auteurs cette enquête sous-estime l'utilisation de temsirolimus puisqu'elle ne porte que sur la première rechute, ils mentionnent les données de l'ATU. Cependant, même en tenant compte des données de l'ATU, les principaux comparateurs ne sont pas intégrés à l'analyse. En outre, les auteurs précisent avoir comme critère de sélection le fait qu'un traitement recueille plus de 10% des intentions d'après l'enquête ce qui n'est pas le cas de temsirolimus.

Le fait d'avoir exclu bortezomib au motif que ce traitement ne dispose pas d'AMM n'est pas acceptable.

Les auteurs mentionnent 15 comparateurs potentiels dans une annexe portant sur la méthode de comparaison mise en œuvre dans le dossier. Sur ces 15 comparateurs, seuls 5 sont retenus comme comparateurs potentiels d'ibrutinib. Le choix d'exclure les 10 autres comparateurs potentiels en amont de l'analyse des données disponibles auraient pu être davantage argumenté.

La non prise en compte de l'allogreffe est justifiée par le faible nombre de patients concernés. Cela reste néanmoins une stratégie dont la place pourrait être davantage discutée : des patients de l'essai clinique de phase 2 ont eu une allogreffe et d'après les données de l'ATU des patients reçoivent ibrutinib après une allogreffe.

L'abstention n'est pas prise en compte car non recommandée, la question se pose toutefois de savoir si cette option s'observe en vie réelle.

3.3 La modélisation

3.3.1 La modélisation telle que présentées par les auteurs

► La structure du modèle

Type de modèle

Un modèle multi-état de type modèle à survie partitionnée (*survival partition*) a été retenu. Le choix de la structure 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.

États du modèle

Les patients LCM R/R entrent dans le modèle dans un état stable de survie sans progression où il n'y a pas encore de réponse au traitement. A partir de là, ils peuvent évoluer dans différents états de santé selon la réponse au traitement reçu, la progression de la maladie et la survenue du décès.

Le modèle est structuré en trois principaux états dont deux sont subdivisés (figure 1) :

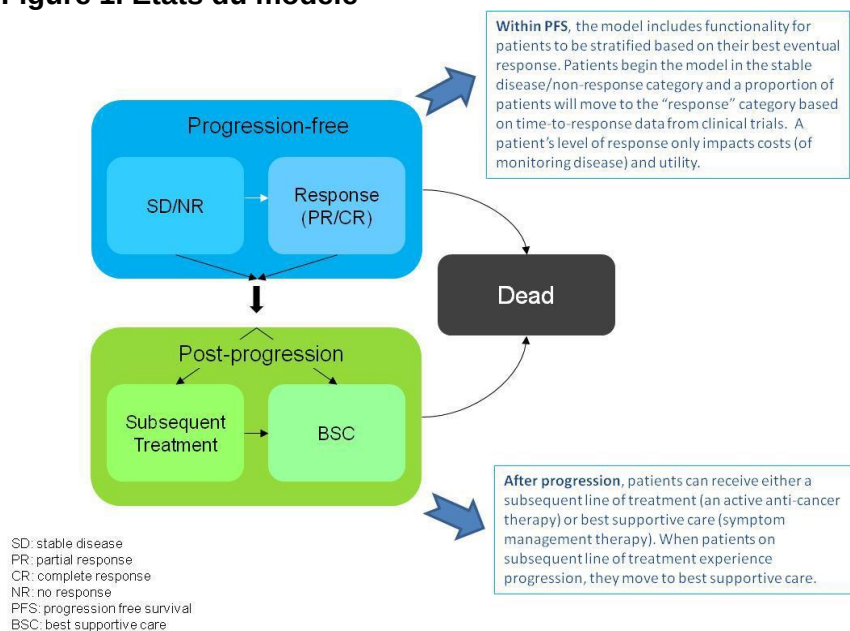
- La survie sans progression subdivisée en deux états représentant la réponse au traitement
 - État stable (SD/NR) : absence de réponse au traitement et absence d'événement marquant la progression de la maladie.
 - Réponse au traitement : intégrant 2 types de réponse possibles (réponse complète-RC et réponse partielle RP).
- La survie post-progression subdivisée en deux états en fonction de la stratégie thérapeutique
 - nouvelle ligne de traitement actif ;
 - un suivi sans traitement actif de la maladie (nommé BSC « *best supportive care* »)

La définition de la progression de la maladie repose sur les critères de Cheson et al. 2007.

- Le décès

Le décès peut survenir à partir de n'importe lequel des états du modèle. Cet état capture la mortalité liée à la maladie ou liée à toutes autres causes.

Au total, à chaque pas de temps, les patients peuvent se trouver dans un des 5 états représentés dans la figure 1. Les auteurs précisent que l'état de survie après progression de la maladie permet d'explorer différentes options de survie post-progression de la maladie.

Figure 1. Etats du modèle

Événements du modèle

Deux types d'événements peuvent survenir : des effets indésirables et l'arrêt du traitement.

Les effets indésirables implémentés dans le modèle sont ceux qui surviennent chez plus de 5% des patients dans les deux essais retenus ou supérieur à 10% dans un essai.

Tableau 1 : Effets indésirables retenus dans le modèle

	Ibrutinib	Temsirolimus
	%	%
Abdominal pain	5.4	2.0
Anaemia	10.8	20.0
Diarrhoea	5.4	7.0
Granulocytes	NR	NR
Leukopenia	4.5	7.0
Lymphocytes	NR	NR
Neurotoxicity	NR	NR
Neutropenia	17.1	15.0
Platelets	NR	NR
Thrombocytopenia	12.6	59.0
Infection	18.0	15.0
Source	PCYC-1104 final CSR combined arm	Hess, 2009. Temsirolimus 175/75mg arm; Infection includes infection (9%) and fever (6%)

Le traitement est arrêté systématiquement lorsque la maladie progresse. Il n'y a pas de durée de traitement maximale pour les traitements comparés. Et, seul dans le cas d'un traitement par ibrutinib, il est considéré à chaque cycle qu'une certaine proportion de patient arrêtera le traitement pour d'autres raisons que la progression de la maladie.

Principales hypothèses simplificatrices du modèle

- a) Le type de réponse n'a pas d'impact sur la progression de la maladie, cela impacte seulement les coûts et les utilités associées. Les auteurs ce choix est cohérent avec l'avis des experts et la littérature.
- b) Tous les patients ne reçoivent pas une nouvelle ligne de traitement en cas de progression de la maladie. Ce choix reflète la pratique réelle d'après l'avis des experts compte tenu du profil des patients.
- c) Un patient recevant une nouvelle ligne de traitement évolue vers la mise en place d'un suivi sans traitement actif si un nouvel événement marquant la progression de la maladie survient.
- d) Recevoir une nouvelle ligne de traitement impacte les coûts et les utilités, mais cela n'a pas d'impact sur la survie. Les auteurs justifient ce choix en indiquant que les patients ont déjà reçu de nombreuses lignes de traitement et qu'il n'y a pas de preuve d'un bénéfice à attendre d'une nouvelle ligne de traitement à ce stade.

► Prise en compte de la dimension temporelle et durée des cycles

Les cycles sont de 4 semaines. Les auteurs justifient ce choix en référence à la durée d'un cycle d'immuno-chimiothérapie. Une correction d'un demi-cycle est appliquée.

La durée de simulation correspond à l'horizon temporel retenu pour l'évaluation économique, soit 15 ans. L'horizon temporel nécessite l'extrapolation des risques de progression de la maladie, du délai de réponse et de décès au-delà de la durée de suivi des études.

Une modélisation paramétrique est utilisée pour ajuster les données individuelles (ibrutinib, essai PCYC-1104 avec une durée de suivi de 26,7 mois) ou pseudo-individuelles¹ (temsirolimus, seules les courbes Kaplan-Meier sont publiées avec des durées de suivi variables) et les extrapoler à long terme. L'hypothèse est faite que temsirolimus suit la même fonction paramétrique qu'ibrutinib.

La fonction d'ajustement paramétrique weibull est retenue en analyse de référence pour l'ensemble des paramètres à extrapoler. Les auteurs précisent que ce choix est conservateur au regard des autres fonctions testées. Des choix alternatifs d'extrapolation sont présentés en analyse de sensibilité.

► La population simulée

La population simulée dans le modèle correspond à la population incluse dans l'essai PCYC-1104. A l'inclusion, l'âge moyen est de 68 ans.

Le tableau ci-dessous résume les caractéristiques de la population simulée et les comparent avec les caractéristiques des 80 patients traités dans le cadre de l'ATU. L'industriel conclut que les deux populations sont comparables.

Tableau 2- Comparaison de population simulée avec les données d'ATU

¹ Aucune données individuelles n'étaient disponibles pour les comparateurs. Les courbes Kaplan-Meier disponibles dans les publications ont été digitalisées de manière à générer des données pseudo-individuelles en se fondant sur la méthode proposée par Hoyle et Henley (Hoyle MW et Henly W 2011).

Variables	Etude PCYC-1104 (Wang et al. 2013)	ATU (Rapport Ibrutinib ATU_Oct2014)
Age médian (années)	68	72
% d'hommes	77	68.8
Nombre de lignes antérieures	3	3
% de patients réfractaires	45	-
Index MIPI élevé	49	33.3
Ganglions >5cm	39	55.6
Ganglions >10 cm		22.1
Maladie avancée (atteinte de la moelle osseuse et/ou de sites extraganglionnaires)	72	-

► Estimation de la répartition des patients dans les états de santé

Sources utilisées pour estimer les paramètres du modèle

Les sources de données sont :

- Pour ibrutinib, un essai de phase 2 PCYC-1104 obtenu à partir d'un suivi sur 26,7 mois (analyse finale) (Wang, 2013) estimant la durée de réponse, la survie sans progression et la survie globale selon une méthode kaplan-Meier.
- Pour le comparateur, un essai de phase 3 comparant deux dosages de temsirolimus et la prise en charge standard (stratégie alternative laissée au choix de l'investigateur) (Hess, 2009).

Les auteurs ont réalisé une revue de la littérature. En raison de l'hétérogénéité des données et de la rareté d'études conduites dans l'indication, seuls les deux essais susmentionnés sont utilisés dans l'analyse. Les caractéristiques des patients inclus dans ces essais sont considérées comme comparables. Une analyse qualifiée de comparaison indirecte appareillée (*Matching-adjusted indirect comparison*) par les auteurs est réalisée selon la méthode développée par Signovoritch et al. (2011). L'appariement est réalisé à partir des caractéristiques décrites dans les essais.

Les données des essais sont tronquées : une partie des patients sont encore en survie sans progression au moment où le suivi s'arrête et 51,4% sont en vie. La survie sans progression et la survie globale sont extrapolées sur l'horizon temporel suivant la méthode précédemment mentionnée (fonction paramétrique weibull) avec un risque relatif d'ibrutinib versus temsirolimus considéré comme constant sur l'horizon temporel.

Méthode d'estimation (analyse de référence)

La population simulée se répartit entre les états du modèle, telle que

1= %survie sans progression (PFS) + %survie post-progression (PPS) + % Décès

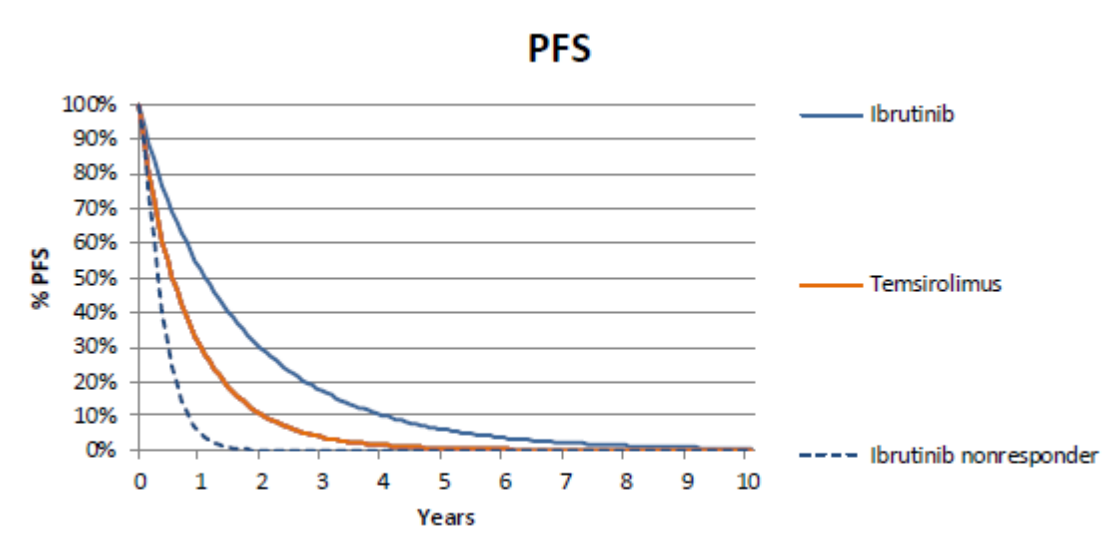
Les courbes kaplan Meier de survie globale et de survie sans progression extrapolées par la méthode précédemment décrite sont utilisées pour estimer la répartition des patients dans les différents états de santé au cours du temps.

Estimation de la proportion de patients dans les états associés à la survie sans progression à chaque cycle

L'aire sous les courbes de fonction de survie sans progression extrapolées permet d'obtenir la proportion de patients en survie sans progression à chaque cycle pour les deux traitements. Ainsi, la proportion de patient en survie sans progression de la maladie est estimée directement à partir des données de l'essai PCYC-1104 extrapolées pour ibrutinib.

Les données relatives au temsirolimus sont obtenues à partir du risque relatif versus ibrutinib. Ce risque, estimé à 1,79, est utilisé pour estimer la survie sans progression des patients répondants au traitement par temsirolimus. Ce risque est utilisé pour pondérer la courbe de survie sans progression d'ibrutinib.

Figure 1. Courbes de survie sans progression selon le traitement (source : rapport technique novembre 2014)



Dans le modèle, l'état de survie sans progression est stratifié selon la réponse au traitement. Les patients entrent dans le modèle dans un état stable de survie sans progression dans lequel ils restent jusqu'à ce qu'ils répondent au traitement, que la maladie progresse ou qu'ils décèdent. Le pourcentage de patient répondant est estimé à partir des résultats de l'essai PCYC-1104 pour ibrutinib et des odds-ratio issus de la méthode indirecte précédemment citée pour temsirolimus.

Pour les patients non répondants, il est considéré que la survie sans progression est identique pour les deux traitements et qu'elle correspond aux données extrapolées de l'essai d'ibrutinib (figure 1).

Tableau 3. Distribution des patients selon la réponse aux traitements comparés (rapport technique 2014)

	Overall Responder (%)	Complete Responder (%)	Partial Responder (%)	Non-responder (%)	Source
Ibrutinib	68	21	47	32	Wang, 2012
Temsirolimus	23	2	21	77	MAIC results

Abbreviations: MAIC, matching-adjusted indirect comparison

Le degré de réponse peut être partiel ou complet. Le type de réponse au traitement n'a pas d'impact sur la survie, mais cela en a un sur les coûts et les utilités. La répartition des patients répondant partiellement ou complètement est estimée à partir des données de l'essai PCYC-1104 pour ibrutinib et des résultats de l'analyse par comparaison indirecte ajustée pour temsirolimus (tableau 3).

A chaque cycle, une proportion de patients évolue de l'état stable sans réponse à un état avec réponse. L'estimation de cette proportion se fonde sur le délai de réponse observé dans l'essai PCYC-1104 et les courbes de survie sans progression des répondants et non-répondants. En raison d'un manque de données, la même courbe de délai de réponse est appliquée à temsirolimus.

Au total, la proportion de patients dans chacun des états de survie sans progression à chaque cycle est estimée de la façon suivante :

% de patients dans l'état stable = [PFS(non répondants)*%non-répondant] +[% des non encore répondants (estimé à partir de la courbe de délai de réponse)*% des répondants].

Patients répondants = PFS – % de patients dans l'état stable

Estimation de la proportion de patients dans les états post progression de la maladie à chaque cycle

En analyse de référence², l'évolution de la proportion de patients post-progression dans le temps est estimée à partir de la survie globale et de la survie sans progression.

La proportion PPS = % de patients en survie globale – % PFS.

La survie globale est estimée directement à partir des données de l'essai PCYC-1104 pour ibrutinib. La courbe de survie de l'essai extrapolée est utilisée pour calculer la proportion de patient. Le risque relatif d'ibrutinib par rapport à temsirolimus est estimé à 1,72 en termes de survie globale. Ce risque est utilisé pour pondérer la courbe de survie d'ibrutinib.

Dans l'état de survie post-progression, les patients sont repartis selon qu'ils reçoivent ou non un traitement actif. Après progression de la maladie, un même pourcentage de patients, quel que soit le bras considéré, reçoit une nouvelle ligne de traitement (35,8%). L'estimation de ce pourcentage se fonde sur l'avis des experts. La nouvelle ligne de traitement est administrée jusqu'à la survenue d'un nouvel événement marquant la progression de la maladie, le décès ou si le nombre maximum de cycle de traitement est atteint.

La proportion de patients recevant une nouvelle ligne de traitement actif à un moment du temps est égale à 35,8% de l'incidence de la progression à laquelle s'ajoute la proportion de patient sous traitement actif au cycle précédent toujours en vie et qui n'ont pas eu de nouvel événement de progression. Pour répartir les patients dans les états avec ou sans traitement actif après progression, il est nécessaire d'estimer l'incidence de la progression et le temps passé dans l'état de survie post progression sans nouvel événement de progression :

- L'incidence de la progression à un moment t = (sans progression en t (n-1)) – survie sans progression en t(n) – décès en survie sans progression t(n-1). Un risque de décès constant et identique dans les deux bras de 0,37% est appliqué. Ce risque se fonde sur les données sur ibrutinib et il est utilisé seulement pour estimer l'incidence de la progression et non la proportion de patient décédé (cf Estimation de la proportion de patient dans l'état décès).
- Le temps passé en survie post progression sans nouvel épisode de progression à chaque cycle est estimé à partir du bras comparateur de temsirolimus (comparateur laissé au choix de l'investigateur) dans l'essai clinique de phase 3 (Hess, 2009). Le même délai avant un nouvel événement marquant la progression de la maladie est appliqué au deux bras dans le modèle.

La proportion de patients dans l'état suivi sans traitement actif est estimée à chaque cycle par la différence entre la proportion de patient en survie post-progression totale et celle des patients sans nouvel événement de progression recevant une nouvelle ligne de traitement.

Estimation de la proportion de patients dans l'état décès à chaque cycle

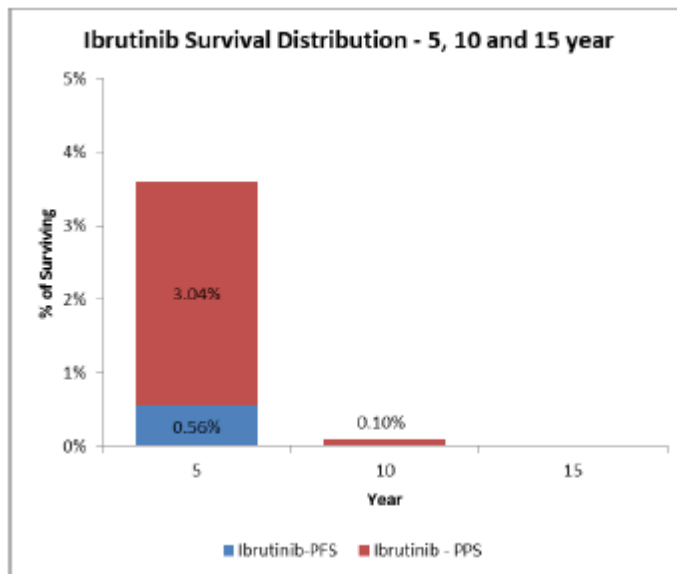
Le décès est estimé à partir de la survie globale (1- survie globale).

Afin de s'assurer que les extrapolations par la fonction paramétrique de weibull n'excèdent pas les données de décès en population générale, le taux de décès en population générale est retenu lorsque ce dernier est plus élevé. Les données de mortalité de l'INSEE 2012 ont été utilisées pour estimer la proportion de décès toutes causes ajustées en fonction de l'âge et du sexe.

² En analyse de sensibilité, une autre approche est proposée qui consiste à estimer la survie globale à partir de la survie post progression et de la survie sans progression. Avec cette méthode, les essais sont utilisés pour estimer et extrapoler la survie post progression. La même fonction de survie post progression est appliquée au deux bras du modèle et trois options sont testées, estimation de la fonction de survie post progression à partir : de l'essai sur ibrutinib, de l'essai sur temsirolimus en prenant le bras temsirolimus et le bras comparateur.

La figure 2 montre l'évolution de la survie globale à 5 ans, 10 ans et 15 ans selon le traitement reçu.

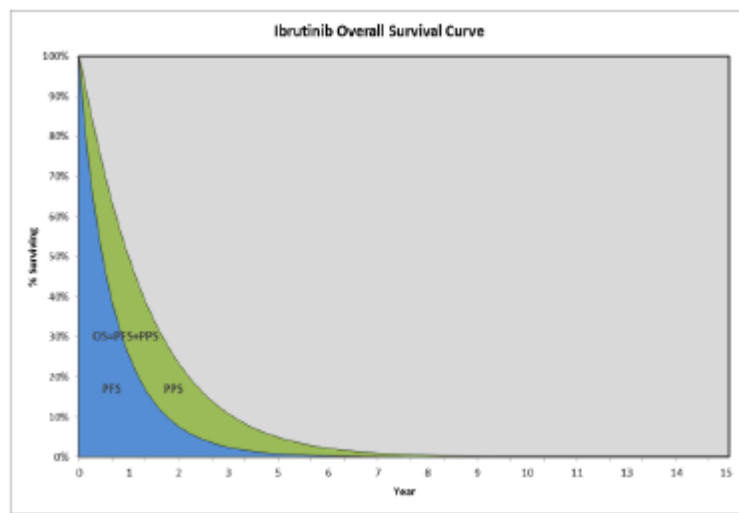
Figure 2- Survie des patients à 5 ans, 10 ans et 15 ans.



Présentation des résultats concernant la répartition des patients dans les états de santé

Les auteurs proposent un graphique (figure 3) illustrant comment se répartissent les patients dans le temps dans les différents états de santé pour le bras ibrutinib.

Figure 3- Répartition des patients dans le bras ibrutinib



Estimation de la proportion de patients subissant des événements indésirables

Le pourcentage d'événements indésirables est estimé directement à partir des données des essais cliniques relatifs à temsirolimus et ibrutinib.

Estimation de la proportion de patients arrêtant le traitement

Dans l'état de survie sans progression, l'ibrutinib peut être arrêté en raison de la survenue d'effets secondaires. Le pourcentage de patient arrêtant le traitement retenu est celui observé au cours de l'essai de phase 2 PCYC-1104 projeté à long terme avec une fonction paramétrique Weibull.

Le niveau d'observance d'ibrutinib est celui observé dans l'essai PCYC-1104 (93%).

► Validité du modèle

Concernant la validité externe du modèle, il est mentionné que le choix de la structure du modèle a été validé par un comité de trois experts (France, Italie, Royaume Uni). Par ailleurs, le modèle épidémiologique a fait l'objet d'un audit par un prestataire externe. Enfin, les projections de la survie globales produites par le modèle ont été comparées à celles de données sur une population présentant un âge médian de 72 ans en début de suivi.

Concernant la validité interne, la structure et la programmation du modèle a été validé par un expert non impliqué dans l'étude. Des tests ont été effectués et un débogage a été mis en œuvre pour explorer et corriger les discordances entre les résultats attendus et ceux observés.

3.3.2 Analyse critique concernant la modélisation

► La structure du modèle

Type de modèle

Le choix d'un modèle multi-état avec une approche par répartition de survie est adapté.

Description des états du modèle et des événements

Le choix des états du modèle est clair et cohérent avec la pathologie. Le choix de distinguer les états en fonction de la réponse au traitement complexifie cependant le modèle et n'est pas suffisamment argumenté au regard des données disponibles. Plusieurs modèles dans la pathologie n'ont pas introduit cette distinction. Une analyse de sensibilité teste l'impact de ce choix.

Concernant les événements indésirables, les auteurs indiquent prendre en considération tous les événements observés chez plus de 5% des patients dans les deux essais ou chez plus de 10% des patients dans un essai. Avec cette règle, la fibrillation auriculaire qui concerne 5,4% des patients sous ibrutinib n'est pas prise en compte car non observée sous temsirolimus. La règle de sélection n'est pas justifiée et elle pourrait avoir un impact sur les résultats du modèle.

Principales hypothèses simplificatrices

Sur la structure du modèle, l'état progression de la maladie inclut plusieurs séquences (autres événements marquant la progression), le choix de simplifier en un seul état avec deux sous états prend en partie en compte ces séquences. Les hypothèses sont explicites et justifiées par les auteurs. Les auteurs proposent de tester d'autres alternatives pour un certain nombre de ces hypothèses.

► Prise en compte de la dimension temporelle et durée des cycles

La durée des cycles est précisée (4 semaines) et ce choix est justifié par les auteurs. Il est cohérent par rapport à la pathologie étudiée.

La durée de simulation et la méthode d'extrapolation sont précisées. Des alternatives sont testées pour apprécier l'impact de ces choix. Cependant, le fait de considérer que les courbes des deux traitements peuvent être extrapolées par la même fonction paramétrique est une source d'incertitude qui n'est pas testée en analyse de sensibilité.

► La population simulée

La concordance entre la population simulée et la population à traiter est discutée par rapport aux données disponibles dans le cadre de l'ATU. Dans l'essai et dans les données d'ATU, la médiane des traitements antérieurs reçus est de trois. La possibilité que l'administration du traitement se généralise en deuxième ligne pour des patients moins sévères n'est pas abordée.

► L'estimation de la répartition des patients dans les états de santé

La méthode d'estimation de la répartition des patients dans les différents états de santé est clairement décrite.

Les données ibrutinib sont issues d'un essai de phase 2 qui n'a pas pour objectif d'évaluer l'efficacité d'un traitement par rapport à un comparateur. Les auteurs avaient le choix entre une comparaison naïve et une approche nouvellement développée et publiée (MAIC). La méthode d'estimation proposée est une tentative louable de compenser les limites associées à des données non comparatives. Cependant, la robustesse de l'analyse MAIC dépend de la qualité des caractéristiques identifiées à l'inclusion et de leur appariement. Seul deux essais sont pris en considération. Aucun essai de comparaison directe n'a pu être identifié et aucun comparateur commun n'a pu être utilisé pour valider les résultats. Les comparaisons réalisées ne sont pas des comparaisons indirectes au sens strict du terme (pas de comparateur commun). Les auteurs se réfèrent à une étude de Signorovitch 2011, non versée au dossier, pour justifier le choix de la méthode mise en œuvre. Dans une étude de 2012, Signorovitch soulignait toutefois que si la MAIC est applicable avec des essais sans bras comparateur cela représentait une limite importante dans la mesure où l'appariement ne peut être validé. En outre, la mise en œuvre de cette méthode suppose de disposer des données individuelles. Si c'est effectivement le cas pour ibrutinib, elles ont été reconstruites à partir des courbes kaplan Meier pour temsirolimus. Enfin, les deux essais n'avaient pas le même critère principal, aucun des exemples décrits par Signorovitch ne présentaient cette différence. L'incertitude liée aux paramètres du modèle est très élevée. Une analyse de sensibilité sans appariement est réalisée (cf. analyse de sensibilité).

L'incertitude liée aux données source est également abordée par les auteurs. Ils soulignent notamment la comparabilité des essais, la taille des échantillons et le fait que l'appariement est limité aux caractéristiques décrites dans les essais. Les auteurs précisent que l'appariement n'a pas pu porter sur tous les traitements antérieurs médians (seule l'étude de Hess, 2009 intégrait des patients ayant reçu plus de 5 lignes thérapeutiques antérieures) et que d'autres variables peuvent influencer les paramètres à documenter comme les critères de mesure des résultats ou l'organisme d'évaluation. La définition et le mode d'évaluation de la réponse aux traitements dans les essais peut varier entre les essais. Dans l'essai de phase 3 de temsirolimus, la définition utilisée pour les niveaux de réponse sont ceux de Cheson et al. 1999 et l'évaluation de la réponse est réalisée par un comité de revue indépendant. Dans l'essai de phase 2 d'ibrutinib, les critères retenus pour les niveaux de réponses sont ceux de Cheson et al. 2007 et l'évaluation de la réponse est faite par l'investigateur et un comité de revue indépendant. Les auteurs précisent que le taux de réponse global en fonction de l'évaluation (investigateur vs comité de revue indépendant) est respectivement de 0,69 et 0,68% et que les définitions de la réponse partielle et complète restent les mêmes dans les deux versions de Cheson et al. (1999 et 2007). Les auteurs soulignent que la fiabilité de la MAIC est réduite en cas de faible échantillon.

En analyse de référence, les auteurs ont choisi d'estimer la survie globale directement à partir des projections des données observées dans les essais. Cette approche suppose que l'effet de traitement à long terme sur la survie sans progression et la survie globale est constant. Elle a l'avantage d'utiliser l'ensemble des données disponibles et de tester différentes approches d'extrapolations. Les données extrapolées correspondent donc bien aux données de court terme. En revanche, cette option présume que le taux de mortalité suivra la même tendance, ce qui est une hypothèse forte. En outre, elle ne sera pas la plus adaptée pour tenir compte d'une différence de survie globale liée aux traitements reçus dans le cadre d'une nouvelle ligne de traitement après progression. Une option alternative est testée en analyse de sensibilité estimant la survie globale à partir de la survie sans progression et post progression. L'approche choisie en analyse de référence est à l'avantage du produit évalué (cf. analyse de sensibilité).

Les auteurs présentent le résultat de l'estimation de la proportion de patient dans l'état stable sans progression par cycle. Il y a une différence entre le résultat de la formule de calcul utilisée (96,2%) et la proportion appliquée (93,9% correspondant à la proportion de patient en survie sans progression) au cycle 1. Le calcul donne une estimation supérieure à la proportion de patients dans l'état de survie sans progression ce point aurait pu être discuté par les auteurs.

Concernant l'estimation de la proportion de patient décédé dans le temps, il est mentionné que la mortalité en population générale est retenue si les extrapolations donnent un taux moins élevé que cette dernière. Il est précisé que cette hypothèse a un impact minimal sur la survie globale extrapolée à l'aide de la fonction de Weibull retenue dans le modèle.

Les auteurs posent une hypothèse d'équivalence entre les deux bras du modèle pour les paramètres ne pouvant être documentés à partir des sources retenues. Les auteurs n'ont cependant pas systématiquement discuté l'existence d'une justification clinique et l'impact attendu de ces hypothèses. Cette remarque concerne principalement les paramètres suivants : délai de réponse, risque de décès ou % d'accès à un traitement de seconde ligne identique.

L'hypothèse d'arrêt de traitement pour ibrutinib autre que pour un motif de progression et d'arrêt de traitement seulement pour progression de la maladie pour temsirolimus est à l'avantage du produit évalué. L'hypothèse d'observance du traitement n'est pas discutée. La possibilité d'une réduction du dosage prescrit en cas de survenue d'événements indésirables pour le produit évalué ou son comparateur n'est pas prise en compte dans le modèle.

► Validité du modèle

La démarche ayant permis de valider le modèle est décrite, mais les résultats des tests mis en œuvre ne sont pas discutés. Ainsi, les différences observées entre les extrapolations de la survie globale et celle des données utilisées pour la validité externe ne sont pas expliquées.

3.4 Mesure et valorisation des états de santé

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

Méthode et données

Sources de données

Les scores d'utilité associés aux états de survie sans progression proviennent de l'essai de phase 2 PCYC-1104. Durant cet essai des données de qualité de vie ont été collectées à partir d'un questionnaire EORTC QLQ-30 (European Organization for research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30). Pour le modèle, ces données sont transformées en données EQ5D à partir d'un algorithme identifié dans la littérature.

La transformation est réalisée en utilisant l'algorithme de McKenzi et al. 2009 qui n'a pas été développé pour une population de patients atteint de LCM, mais pour une population atteint de cancer de l'œsophage. Il est considéré qu'il est applicable à cette population. Un autre algorithme est testé (Versteegh 2012), mais non retenu. Les auteurs argumentent ce choix en précisant que les utilités obtenues avec cet algorithme ne sont pas cohérentes avec les données de la littérature dans l'indication et les valeurs issues de l'utilisation d'ibrutinib dans une autre indication (LLC, essai RESONATE, Byrd, 2014). En outre, les auteurs précisent que l'utilisation de cet algorithme implique une mise en correspondance item par item du QLQ-C30 version 2 ne pouvant être réalisée correctement dans la mesure où les données de l'essai PCYC-1104 se fondent sur la version 3. Les résultats d'une analyse à partir de ce second algorithme sont présentés en analyse de sensibilité.

Une revue de la littérature a été conduite. Les auteurs mentionnent dans le rapport technique plusieurs études (non versées au dossier) :

- une étude fondée sur l'EQ5D portant sur le LCM refractaire et/ou en rechute a pu être identifiée (Cuyun, 2009). Les résultats étaient proches et les auteurs précisent les avoir utilisés pour valider la transformation de données EORTC-QLQ 30 en données EQ5D.
- une étude portant sur un autre type de cancer hématologique fournissant des données d'utilités associées à survie sans et après progression est mentionnée (Pink, 2010),
- une étude de Wild et al. 2005, non publiée, mais utilisée dans plusieurs études du NICE dans l'évaluation de lymphomes folliculaires pouvant être récidivant ou réfractaire est également citée. Les auteurs précisent que des données sont publiées dans un abstract en 2006, mais qu'il n'est pas possible à partir des informations publiées de savoir si l'utilité peut être appliquée dans le contexte de cette évaluation ;
- une étude SPARK ayant recueillie des données EQ5D sur des patients proches de ceux de l'étude PCYC-1104 mais traités par bortézomib est utilisée en analyse de sensibilité.

Concernant les événements indésirables, les auteurs mentionnent que les données de l'essai PCYC-1104 ne suggéraient pas qu'un décretement d'utilité soit attaché à la survenue d'événements indésirables. La littérature est utilisée pour renseigner les décrets associés à chacun des événements indésirables considérés dans le modèle et après progression de la maladie. La principale étude utilisée est celle de Beusterien et al. (2010) qui ne porte pas sur la population atteinte d'un LCM mais d'une LLC. Il est considéré que les résultats sont transposables aux patients atteints de LCM. L'étude de Tolley et al. (2013) est également utilisée pour renseigner l'utilité associée à certains événements indésirables. Ces deux études reposent sur des méthodes d'éllicitation directes (Standard Gamble pour Beusterien ; Time Trade Off pour Tolley) valorisées au Royaume-Uni. La désutilité de sept des événements indésirables est documentée à partir d'hypothèses.

Méthode d'implémentation

Dans l'analyse de référence (tableau 4), les patients LCM R/R entrent dans un état stable de survie progression avec une utilité de 0,777. Un incrément de 0,04 est appliqué pour une réponse complète au traitement et de 0,025 lorsque la réponse est partielle. Ces valeurs sont estimées directement à partir des résultats de régressions statistiques faites sur les données de l'essai qui ont mis en évidence que le temps passé en survie sans progression³ et le degré de réponse déterminent une différence significative sur le niveau d'utilité. L'utilité associée aux états de santé de survie sans progression est considérée comme identiques quel que soit le traitement reçu.

Post-progression un décretement de -0,10 est appliqué. Suite à un événement marquant la progression de la maladie, recevoir une nouvelle ligne de traitement est associé à un incrément d'utilité de 0,03. Ces valeurs sont obtenues en se fondant sur la variation observée entre l'utilité de base et la situation considérée (progression avec ou sans traitement) dans l'étude de Beusterien et al. 2010. Les gains et les pertes d'utilité sont appliqués sur toute la période où le patient reste dans l'état.

Tableau 4 : Scores d'utilité intégrée dans l'analyse de référence pour les états de santé (source industriel rapport technique 2014)

³ En analyse de sensibilité, une option faisant dépendre l'utilité au temps passé dans l'état de survie sans progression et sans stratification de l'utilité sur le degré de réponse est proposée. Dans cette option, l'utilité augmente au-delà de 9 semaines passées dans cet état. Elle est de 0,836 à partir de la 9ème semaine et passe à 0,878 à partir de la 89ème semaine sans progression de la maladie. Ces valeurs sont estimées à partir des analyses conduites sur les données de l'essai. Concernant l'évolution de l'utilité dans le temps, en l'absence de données permettant de documenter l'ensemble de l'horizon temporel, l'utilité moyenne est considérée comme stable sur les derniers cycles.

	Stable Disease	Complete or Partial Response	Post-Progression (On Treatment)	Post-progression (BSC)
Baseline utility, mean (SE)*	0.777 (0.020)	0.777 (0.020)	0.777 (0.020)	0.777 (0.020)
Utility while progression free, Mean (SE)*	0.777 (0.020)	NA	NA	NA
Utility increment due to complete response*	NA	0.040 (0.020)	NA	NA
Utility increment due to partial response*	NA	0.025 (0.016)	NA	NA
Utility decrement due to disease progression**	NA	NA	-0.10 (0.010)	-0.10 (0.010)
Utility increment due to PFS on subsequent line of treatment**	NA	NA	0.03(0.003)	NA

Abbreviations, BSC, best supportive care; NA, not applicable; PFS, progression-free survival; SE, standard error

* PCYC-1104 QLQ mapping

** Ferguson et al., 2008³⁹

Les désutilités liées à la survenue d'événements indésirables s'appliquent à l'utilité de base en une fois au premier cycle sur une durée de 14 jours. Le décrétement d'utilité associé aux événements indésirables varie entre -0,125 et -0.226 (tableau 5).

Tableau 5 : Scores d'utilité intégrée dans l'analyse de référence pour les événements indésirables (source industriel rapport technique 2014)

	Mean	SE	Source
Abdominal pain	0.226	0.023	No data; assumed to be the same as infection (AE with the highest utility decrement)
Anaemia	0.089	0.009	Beusterien (2010)
Diarrhoea	0.226	0.023	No data; assumed to be the same as infection (AE with the highest utility decrement)
Granulocytes	0.125	0.013	No data, assumed to be the same as thrombocytopenia
Leukopenia	0.125	0.013	No data, assumed to be the same as thrombocytopenia
Lymphocytes	0.125	0.013	No data, assumed to be the same as thrombocytopenia
Neurotoxicity	0.226	0.023	No data; assumed to be the same as infection (AE with the highest utility decrement)
Neutropenia	0.189	0.019	Tolley (2013)
Platelets	0.125	0.013	No data, assumed to be the same as thrombocytopenia
Thrombocytopenia	0.125	0.013	Tolley (2013)
Infection	0.226	0.023	Tolley 2013 (severe infection)

Abbreviations: AE, adverse event; SE, standard error

Résultats

Les auteurs présentent le total de QALY associé à chaque traitement et le nombre de QALY total par état de santé (tableau 6). L'ibrutinib représente un gain de 0,73 QALY sur l'horizon temporel par rapport au temsirolimus.

Tableau 6 – Résultats en termes de QALY (source industriel, échange technique, février 2015)

Stratégie	QALY total	QALY sans progression	QALY post-progression
Ibrutinib	1,84	1,25	0,59
Temsirolimus	1,11	0,66	0,45

Les auteurs présentent également les résultats en termes d'années de vie gagnées. Sous ibrutinib, les patients survivent en moyenne 2,43 années (1,56 années dans l'état survie sans progression et 0,87 dans l'état post progression). Sous temsirolimus, les patients vivent 1,49 année en moyenne. Le différentiel en année de vie gagnée est de 0,93 an.

3.4.2 Analyse critique de l'estimation des résultats de santé

Les données et les sources utilisées pour valoriser les utilités associées aux différents états du modèle et aux événements indésirables sont présentées de façon claire et détaillée par les auteurs.

Concernant les données associées à l'état de survie sans progression, les utilités ne sont pas directement estimées par la méthode de l'EQ-5D mais obtenues à partir d'un algorithme non validé et développé dans un contexte médical différent (cancer œsophagien).

Le choix retenu en analyse principale (variation de l'utilité en fonction du degré de réponse) est le plus conservateur considérant l'option alternative testée en analyse de sensibilité (variation de l'utilité dépendante du temps passé en survie sans progression). Cependant, la fiabilité des analyses statistiques réalisées sur les effets liés à la réponse et au temps passé pose question compte tenu du nombre de patients inclus dans l'essai. Les données présentées en annexe montrent que la variation de l'utilité dans le temps n'est pas stable, une baisse de l'utilité est constatée aux cycles 22 et 25. Les auteurs précisent qu'une utilité constante est appliquée dans les quelques derniers cycles dans la mesure où les résultats sont très sensibles aux valeurs aberrantes dans les cycles intégrant très peu de patients. Les auteurs ne précisent cependant pas à partir de quel moment l'utilité est considérée comme constante.

Concernant les états associés à la survie post progression, 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 est préférable à un suivi sans traitement actif si aucun gain de survie n'est attendu. Ce choix a cependant été testé en analyse de sensibilité, il n'a pas d'impact sur les résultats.

Concernant les désutilités associées aux effets secondaires, elles reposent en majorité sur des hypothèses. La méthode permettant de prendre en compte la notion de durée pour les effets indésirables sur l'estimation des désutilités n'est pas décrite.

L'estimation de l'utilité associée aux différents états de santé implique de combiner des scores d'utilité à des incréments/décréments d'utilité obtenus par différentes méthodes.

Dans les tableaux présentés, il est fait référence à l'étude de Ferguson et al. 2008 et al. à la place de celle de Beusterien et al. 2010 tel que cité dans l'explication de la méthode de calcul des variations d'utilité liées à la progression de la maladie.

Une annexe présentant les études utilisées et les résultats de la revue de la littérature concernant l'utilité aurait été utile pour apprécier les choix des auteurs.

Les scores d'utilités associées à chaque état intégré dans le modèle et les résultats en termes d'utilité sont clairement présentés par les auteurs. Une erreur est à noter dans la présentation des résultats en année de vie gagnée. Les auteurs indiquent que la survie est de 0,84 dans l'état survie sans progression et 0,66 dans l'état post progression pour temsirolimus ; ce qui fait 1,5 et non 1,49.

3.5 Mesure et valorisation des coûts

3.5.1 Estimation des coûts telle que présentée par les auteurs

► Coûts pris en compte

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

- coûts d'acquisition des traitements
- coûts d'administration des traitements ;
- coûts liés aux soins de routine et au suivi (laboratoire, imagerie, consultations et procédures) ;
- coûts liés au traitement des événements indésirables ;
- coûts de transport.

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

► Mesure, valorisation et calcul des coûts

L'ensemble des coûts est actualisé en €2014 en se basant sur l'indice des prix à la consommation de santé publié par l'INSEE.

Tableau 7 : volumes consommés et coûts unitaires

Ressource	Volume/fréquence	Coûts unitaires	Sources
Ibrutinib	560mg/1jr jusqu'à progression de la maladie ou arrêt du traitement	██████ €/cp (PFHT)	Prix ATU
temsirolimus	175mg en intraveineuse une fois par semaine sur 3 semaines puis 75mg par semaine jusqu'à progression de la maladie	██████ € par flacon de 1,2 mL	Non précisée
Intraveineuse	1/semaine	679.66 €	PMSI 2013, ENCC 2012
Transport	1 par intraveineuse	73.96 €	Cour des comptes 2012
Suivi	Fréquence variable selon l'état modélisé		Enquête auprès de 22 cliniciens
Formule sanguine complète		11.61€	NABM
Analyse LDH		5.67 €	NABM
Analyse Créatinine		5.67 €	NABM
Test de fonction hépatique		6,75€	NABM
CT-Scan		75.81 €	CCAM
Consultation hémato		28 €	CCAM
Consultation généraliste (à domicile)		33.62 €	CCAM+Ameli (dépassement)
Transfusion sanguine		827.88 €	ENCC
Transfusion plaquettes		827.88 €	ENCC
Traitements 2nde ligne	Fréquence et volume non précisés		Non précisée
Bendamustine		72,63€	
Bortezomib		1065,77€	
Cyclophosphamide		Inclus GHM	
Doxorubicine		944,43€	
Fludarabine		Inclus GHM	
Prednisone		2,61€	
Rituximab		1346,04€	
Vincristine		0€	
Effets secondaires	Fréquence variable selon le traitement (cf. p.15)		
Anémie		1 505 €	Mickish, 2010
Diarrhée		40 €	Mickish, 2010
Leucopénie		481 €	Mickish, 2010
Neutropénie		481 €	Mickish, 2010
Thrombocytopénie		72 €	Mickish, 2010
Neurotoxicité		1941 €	Vouk, 2010
Infection, douleur abdominale, plaquettes, lymphocytes		1941 €	hypothèses
Fin de vie		8 120,58 €	ENCC (GHM 23Z02Z)

Descriptif par poste de coûts

Coût d'acquisition des traitements (par cycle)

Pour l'ibrutinib, le prix de l'ATU est retenu en analyse de référence soit ██████ € PFHT (██████ € TTC) par gélule. A ce prix et compte tenu de l'hypothèse retenue sur l'observance, le coût par cycle de traitement est estimé à ██████ €.

Pour temsirolimus, le prix retenu est de 72,63€ par flacon. La dose de traitement par intraveineuse est ajustée en fonction de la surface corporelle du patient. Compte tenu de la fréquence du traitement, le coût du premier cycle de traitement est estimé à 16 163 € et les suivants à 8 086€. Le gaspillage n'est pas pris en compte dans l'analyse principale, cette hypothèse est testée en analyse de sensibilité.

Tableau 8- Coût par cycle des traitements comparés

Dosing Regimen		Maximum Treatment Duration	Cost per 4-week Model Cycle (Cycle 1) (€)	Cost Subsequent 4-week Model Cycles
Ibrutinib*	560 mg/day for a 30-day cycle until disease progression, unacceptable toxicity, or enrollment in a long-term extension study, whichever occurred earlier	Treat to progression~	Assumed Price [REDACTED]	Assumed Price [REDACTED]
Temsirolimus	175 mg, infused over a 30-60 minute period once weekly for 3 weeks followed by weekly doses of 75 mg, infused over a 30-to-60-minute period	Treat to progression	[REDACTED]	[REDACTED]

La répartition des traitements reçus après progression de la maladie se fonde sur les données d'ATU et il est considéré qu'elle est identique pour les deux traitements comparés.

Tableau 9 – Traitements actifs utilisés en seconde ligne (Source industriel échange technique, février 2015)

Stratégie initiale	Traitement actif administré après progression de la maladie					
	BR	Fludarabine + Bendamustine	Bortézomib	Rituximab	R-CHOP	Temsirolimus
Ibrutinib	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Temsirolimus	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Les prix et les coûts d'acquisition par cycle des différents traitements administrés dans le cadre d'une nouvelle ligne de traitement suivant une progression de la maladie sont détaillés dans le tableau 10.

Tableau 10 : Coûts d'acquisition des traitements actifs après progression de la maladie

Traitement initial	Cycle 1	Cycle 2	Cycle 3	Cycle 4	Cycle 5	Cycle 6	Cycle 7	Cycle 8	Cycle 9	Cycle 10+
Ibrutinib	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Temsirolimus	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Dans l'état suivi sans traitement actif (BSC), aucun traitement symptomatique n'est pris en compte. Les auteurs justifient ce choix en référence aux réponses des experts qui montraient une grande disparité dans les pratiques médicales et qui ne permettaient donc pas de définir de tendance.

Coût d'administration

Aucun coût d'administration n'est pris en compte pour ibrutinib, traitement par voie orale.

Pour temsirolimus, les données du PMSI sont utilisées pour identifier les séjours liés à une administration d'un médicament par intraveineuse dans le traitement d'un LCM à partir du diagnostic principal de tumeur dans la CIM 10 (Z511) et du diagnostic relié de LCM (C831). Le coût moyen de l'administration d'une chimiothérapie est valorisé à partir d'une analyse de l'échelle nationale des coûts à méthodologie commune (ENCC) de 2012 en analyse de référence. Cette valorisation tient compte uniquement des séjours en hôpital public. Elle inclue le prix des médicaments qui doivent être pris de façon concomitante à une dose de temsirolimus. Le coût d'administration par cycle est de 3014€ (incluant le coût de transport).

Les coûts des traitements actifs après progression, incluant les coûts de transport, sont présentés par les auteurs par cycle. La méthode d'estimation n'est pas détaillée.

Tableau 11 : Coûts d'administration des traitements actifs après progression de la maladie (incluant les coûts de transport)

Traitement initial	Jour 0	Cycle 1	Cycle 2	Cycle 3	Cycle 4	Cycle 5	Cycle 6	Cycle 7	Cycle 8	Cycle 9+
Ibrutinib	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____
Temsirolimus	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____

Coût de transport

En analyse de référence, un coût de transport de 73,96€ par visite à l'hôpital est pris en compte en se basant sur le rapport de la cour des comptes de 2012. En analyse de référence, le coût de transport est uniquement appliqué lors de l'administration en hôpital de jour des traitements par intraveineuse. Une analyse de sensibilité imputant ces coûts de transports à l'ensemble des visites de routine pour ibrutinib est présentée.

Coût liés aux soins de routine et au suivi

L'avis des experts est utilisé pour estimer les coûts liés à la prise en charge d'un LCM. Le nombre de visites médicales, de tests en laboratoire, de procédures de routines en fonction des états de santé considérés sont estimés à partir d'un questionnaire soumis à 22 hématologues et oncologues français. Les réponses fournies par les experts ont été utilisées pour calculer une fréquence moyenne de suivi par patient à partir de la fréquence moyenne de réalisation de chaque soin de suivi et de la proportion moyenne de patients concernés. La mesure des coûts, telle qu'elle est intégrée dans le modèle, est présentée ci-dessous (tableau 12).

Tableau 12 : Soins de routine et suivi de la maladie (annuel) (Source : rapport technique novembre 2014)

	Full blood count	LDH	Creatinine	Liver function	CT-scan	Hematologist	General Practitioner (at home)	Full Blood Transfusion	Platelet Transfusion
Stable disease	9	7	9	9	3	5	2	0	0
Complete response	4	4	4	5	2	3	2	0	0
Partial response	8	6	7	8	2	5	2	1	0
Post disease progression	16	7	13	14	2	13	4	2	0

Les auteurs ont considéré que le suivi était indépendant du traitement reçu.

Le coût unitaire associé à chacun des différents postes est estimé à partir de sources françaises : nomenclature des actes de biologie médicale, classification commune des actes médicaux, données de l'assurance maladie et de l'ENCC 2012. Par ailleurs, un supplément de 3,78€ est appliqué à chaque prélèvement. Un dépassement d'honoraire de 0,62€ par consultation à domicile est pris en compte. Ce dépassement se fonde sur les déclarations d'actes et de dépassement fait en 2010. Aucun dépassement n'est appliqué pour les consultations d'hématologues car la même méthode n'a pas pu être appliquée.

Tableau 13- Coût de suivi par cycle selon le traitement considéré

Stratégie	Coût par cycle état SD/NR	Coût par cycle état CR/PR	Coût par cycle état post progression (with subsequent line of treatment)	Coût par cycle état Post-progression (with BSC)
Ibrutinib	■ €	106 €	431 €	447 €
Temsirolimus	■ €	123 €	431 €	447 €

Coût de fin de vie

Un coût de 8 120,58 € est imputé à la fin de vie. Ce coût est estimé à partir des données de l'ENCC 2012 (GHM 23Z02Z soin palliatif).

Coût liés aux événements indésirables

Le coût associé aux différents événements indésirables est estimé à partir des données de la littérature. Deux études sont utilisées pour documenter ces coûts (Mickisch et al, 2010 et Vouk et al. 2014). Lorsqu'aucune donnée n'a pu être identifiée, le coût le plus élevé est retenu. Les auteurs précisent que cette approche est conservatrice. Au total, les coûts relatifs aux effets indésirables varient de 40€ à 1 941 €.

Il est considéré que les événements indésirables surviennent lors de l'initiation du traitement, leur coût est appliqué au premier cycle.

► **Résultats de l'analyse de coût**

Dans l'analyse de référence, les auteurs estiment que le traitement par ibrutinib représente un surcoût de 24 119€ versus temsirolimus. Ce surcoût s'explique notamment par la différence de coût d'acquisition des traitements. Le détail des résultats par poste de coûts est présenté dans le tableau 14.

Tableau 14 : Coûts par postes de consommation de soins sur l'horizon temporel (source industriel rapport technique, novembre 2014)⁴

	Avec ibrutinib	Avec temsirolimus
Traitements	██████€	██████€
Administration	██████€	██████€
Suivi en routine	██████€	██████€
Evènements indésirables	██████€	██████€
Traitements actifs suivant	██████€	██████€
Suivi sans traitement actif	██████€	██████€
Suivi post progression	██████€	██████€
Soin avant décès	██████€	██████€
TOTAL	169 421€	146 232€

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

Les résultats désagrégés par cycle selon le traitement considéré et par poste de coût sont également présentés par les auteurs.

3.5.2 Analyse critique de l'évaluation des coûts

Coûts pris en compte

Les postes de coûts intégrés dans le modèle sont présentés par les auteurs. Les coûts pris en compte sont conformes aux recommandations de la HAS.

Mesure, valorisation et calcul des coûts

Les sources utilisées pour estimer les ressources consommées, les valoriser et calculer le coût total de la prise en charge selon le traitement sont présentés pour les auteurs. Cependant, pour certains postes de coût, la méthode d'estimation n'est pas suffisamment explicitée et/ou pose question :

- La façon dont les coûts de fin de vie sont intégrés dans le modèle n'est pas explicitée.
- Le coût des dépassements des oncologues n'est pas pris en compte car la méthode appliquée pour calculer celui associé aux visites à domicile ne pouvait être mise en œuvre. Les auteurs ne précisent pas si d'autres méthodes pouvaient être envisagées et quelle est l'impact à attendre de cette hypothèse sur les résultats du modèle.
- La source ayant permis d'estimer le dépassement appliqué à chaque prélèvement n'est pas précisée.
- Aucun dépassement n'est pris en considération pour les visites chez un spécialiste.
- La méthodologie retenue pour prendre en compte les arrêts de traitement d'ibrutinib observé dans l'essai CYC-1104 n'est pas décrite.

Concernant le suivi en routine des patients, la mesure des ressources consommées provient très largement des résultats de l'enquête réalisée auprès de 22 experts. Une annexe précise le nom des experts, les centres concernés, les questions posées et les résultats déduits. Les auteurs indiquent que la méthodologie et la taille de l'échantillon ne permettent pas d'estimer des paramètres de dispersions sur les réponses des experts. Ils indiquent que d'une façon générale la variabilité des réponses était plus importante post-progression. Ils donnent un exemple dans lequel 16 experts sur 22 ont répondu avec une fréquence de réalisations de soins variant de 1 à 6 par semestre sur les items correspondant à la phase pré-progression et de 1 à 24 dans la phase post

⁴ Ce tableau n'a pas été actualisé lors de l'échange technique au cours duquel une nouvelle analyse de référence a été présentée. Le coût total des produits et par poste est légèrement différente dans la nouvelle analyse : coût total de 173 311€ pour ibrutinib et de 149 192€ pour temsirolimus). En revanche, le poids des différents postes de coût est sensiblement identique.

progression. La différence de suivi prise en compte dans le modèle selon les états pré et post progression et en fonction de la réponse est important. Compte tenu des données disponibles, cette hypothèse est source d'incertitude (cf. estimations des proportions de patients dans les états de santé). Les auteurs indiquent avoir limité l'incertitude en appliquant le même suivi à l'ensemble des patients quel que soit le traitement reçu. Cependant, le coût varie d'un état de santé à l'autre est cela génère nécessairement une incertitude sur les résultats finaux. Le suivi envisagé par les auteurs à partir des réponses des experts implique une prise en charge presque deux fois plus importante en cas de progression de la maladie. La question se pose de savoir dans quelle mesure le différentiel de prise en charge déduit des entretiens avec les experts est représentatif de la pratique réelle. Une analyse de sensibilité teste l'impact du différentiel entre les états de santé, il est faible. Les coûts de suivi sont également très dépendants du degré de réponse observée dans le modèle. L'hypothèse ne tenant pas compte d'une différence de suivi en fonction du degré de réponse a également été testée en analyse de sensibilité.

L'estimation des coûts repose sur des choix dont le caractère conservateur ou non n'est pas toujours suffisamment discuté :

- Concernant le coût de prise en charge des événements indésirables, le coût global appliqué par événement est présenté. La plupart de ces coûts reposent sur une hypothèse présentée comme conservatrice par les auteurs. Cependant, Il est difficile de savoir dans quelle mesure ces coûts sont réellement représentatifs de la prise en charge de ces événements.
- Aucun autre coût de traitements connexes n'est pris en considération dans le modèle. Les auteurs précisent que les traitements à prendre avant une immuno-chimiothérapie sont inclus dans le GHM. Cependant, il n'est pas précisé si les patients sont amenés à prendre d'autres type de traitements symptomatiques et si ces traitements pourraient ne pas être les mêmes selon le traitement suivi.
- Le fait de considérer qu'un suivi identique pour les traitements comparés est une hypothèse conservatrice n'est pas suffisamment argumenté.
- Aucun traitement symptomatique n'est pris en compte dans l'état de suivi sans traitement actif. Le coût de cet état pourrait être minimisé.

Les résultats du calcul du coût total par produit sont clairement présentés par les auteurs. En outre, les résultats désagrégés sont présentés (coût moyen par cycle et par poste de coût).

3.6 Présentation des résultats et analyses de sensibilité

3.6.1 Présentation par les auteurs

► Résultats de l'étude médico-économique

Résultats de l'analyse de référence

Les auteurs présentent le RDCR de l'analyse de référence sur un horizon de 15 ans comparant l'ibrutinib au temsirolimus. Le coût par QALY selon une perspective collective est estimé à 33 127€.

Tableau 15 : Analyse de référence (source industriel, échange technique, février 2015)

Stratégie	Coût total	QALY total	ICER (€ par QALY gagné)
Temsirolimus	149 192€	1,11	-
Ibrutinib	173 311€	1,84	33 127

Résultats des analyses complémentaires

Les auteurs présentent également les résultats de l'analyse en prenant le coût par année de vie gagnée comme critère de résultat. Ce coût est estimé à 25 783 €.

► Prise en compte de l'incertitude

a) Incertitude liée aux choix structurants de l'évaluation

Les auteurs présentent des analyses de sensibilité sur l'horizon temporel et le taux d'actualisation.

a) Horizon temporel

Les résultats sont présentés pour des horizons temporels de 5 ans et 30 ans. Sur ces horizons, le RDCR est respectivement de 27 090 €/QALY et de 33 125€/QALY. Une réduction de l'horizon temporel est en faveur du produit évalué.

b) Taux d'actualisation

Les auteurs proposent seulement des analyses faisant varier séparément le taux d'actualisation appliqués aux coûts et aux résultats de santé réalisée à partir de l'analyse de référence. Le RDCR est de 28 606 €/QALY pour un taux d'actualisation des résultats de santé à 0% et il est de 34 283 €/QALY lorsqu'il est de 5%. Lorsque le taux d'actualisation sur les coûts est de 0%, respectivement de 5%, le RDCR est de 42 590€/QALY, respectivement 31 087€/QALY.

A partir de l'analyse initialement proposée (RDCR 31 761€/QALY), les RDCR sont estimés respectivement à 35 501 €/QALY, 33 201 €/QALY et 30 778 €/QALY pour des taux d'actualisation de 0%, 2,5% et 5%. Une baisse du taux d'actualisation augmente le niveau du RDCR.

b) Incertitude liée au modèle : extrapolations et hypothèses

Les auteurs présentent des analyses de sensibilité sur la méthode d'extrapolation :

- Courbes de survies extrapolées à partir de celles obtenues à partir de l'essai de phase 2 par la méthode du meilleur ajustement en fonction des critères statistiques AIC (Akaike's information criteria) et BIC (Bayesian Information Criterion).
- Courbes de survie extrapolée à partir d'une extrapolation de type weibull des courbes Kaplan Meier de l'essai de phase 2.
- Survie globale estimée à partir de la survie sans progression et de la survie post progression avec la survie post progression estimée par :
 - l'extrapolation des données du comparateur dans l'essai portant sur temsirolimus (libre choix de l'investigateur) par une fonction paramétrique weibull.
 - l'extrapolation des données relatives à temsirolimus par une fonction paramétrique weibull.
 - l'extrapolation des données relatives à ibrutinib par une fonction paramétrique weibull.

Dans ces analyses le RDCR varie de 17 220€ à 42 604€/QALY. Le RDCR des analyses de sensibilité est plus élevé que le résultat de l'analyse de référence pour les trois options estimant la survie globale à partir de la survie post progression. Le choix de la méthode d'extrapolation des données de survie globale a un impact important sur les résultats du modèle (de -48% à +29%). Les trois options estimant la survie globale à partir de la survie sans progression et de la survie post progression sont défavorables au produit évalué. Cette estimation suppose que l'effet du traitement est constant sur l'horizon temporel seulement sur la survie sans progression, et non également sur la survie globale comme dans le choix retenu en analyse de référence. Cette méthode d'estimation réduit donc l'incertitude liée aux extrapolations. En revanche, cette option impose de recourir à des hypothèses sur la mortalité (constante en survie sans progression et indépendante du temps passé sans progression) pouvant limiter la correspondance entre les données observées et celles qui sont estimées pour prédire la survie globale.

Concernant la structure du modèle, les auteurs testent l'impact de la distinction entre réponse complète et réponse partielle. Lorsque cette distinction n'est pas faite, le RDCR est de 33 811 € par QALY. Ce choix a un impact faible sur le résultat.

Concernant les hypothèses du modèle, les auteurs testent le % de patients recevant une nouvelle ligne de traitement sans progression, l'observance d'ibrutinib, la durée du traitement par ibrutinib et une hypothèse incluant la possibilité d'un gaspillage de temsirolimus. Compte tenu des valeurs testées, certaines de ces hypothèses ont un impact important sur le RDCR. Dans ces analyses, le RDCR de la stratégie avec ibrutinib par rapport à temsirolimus varie de 9 219 € à 51 762 € par QALY.

Tableau 16 : analyses de sensibilité déterministes sur les hypothèses du modèle

Analyse de référence : 33 127 €/QALY			
	Borne basse	Borne haute	Variation du RDCR
% de patients recevant une nouvelle ligne de traitement post progression	0%	71,6%	34 722€/QALY borne basse 31 534 €/QALY borne haute
Observance d'ibrutinib	93% (analyse de référence)	100%	33 127 €/QALY 47 841 €/QALY
Durée du traitement par ibrutinib	Jusqu'à progression		51 762 €/QALY
Gaspillage (temsirolimus)	Pris en compte		9 219 €/QALY

c) Incertitude liée à les paramètres estimés du modèle

Deux analyses permettent d'estimer l'impact de l'incertitude inhérente aux choix des valeurs centrales des principaux paramètres du modèle.

Analyse de sensibilité déterministe

Le tableau ci-dessous reprend les analyses de sensibilité déterministes réalisées sur les valeurs des données entrées dans le modèle.

Parmi les paramètres testés, les auteurs notent que l'estimation des coûts d'administration des traitements par intraveineuse a un impact fort sur les résultats.

Tableau 17 : analyses de sensibilité déterministes sur la variabilité des paramètres (source échange technique, février 2015)

Analyse de référence : 33 127 €/QALY			
	Borne basse	Borne haute	Variation du RDCR
Coût d'administration des traitements par intraveineuse (par visite)	-20%	+20%	42 690 €/QALY 23 564 €/QALY
Coût des soins de suivi en survie sans progression	-20%	+20%	33 375 €/QALY 32 878€/QALY
Coût des soins de suivi post progression	-20%	+20%	33 116 €/QALY 33 138 €/QALY
Coût de l'état « suivi sans traitement actif »	-20%	+20%	33 470 €/QALY 32 783€/QALY
Coût associé à la fin de vie	-20%	+20%	31 118 €/QALY 35 136 €/QALY
Coût des événements indésirables	-20%	+20%	33 141 €/QALY 33 113 €/QALY
Utilité de base (état stable)	Borne inf IC 95%	Borne sup IC 95%	33 521 €/QALY 32 742 €/QALY
Décrément d'utilité liée à la progression	-0.18	-0.02	33 905 €/QALY 32 393€/QALY
Incrément d'utilité liée à un traitement actif post-progression	-20%/analyse de référence	+20%/l'analyse de référence	33 129 €/QALY 33 125 €/QALY

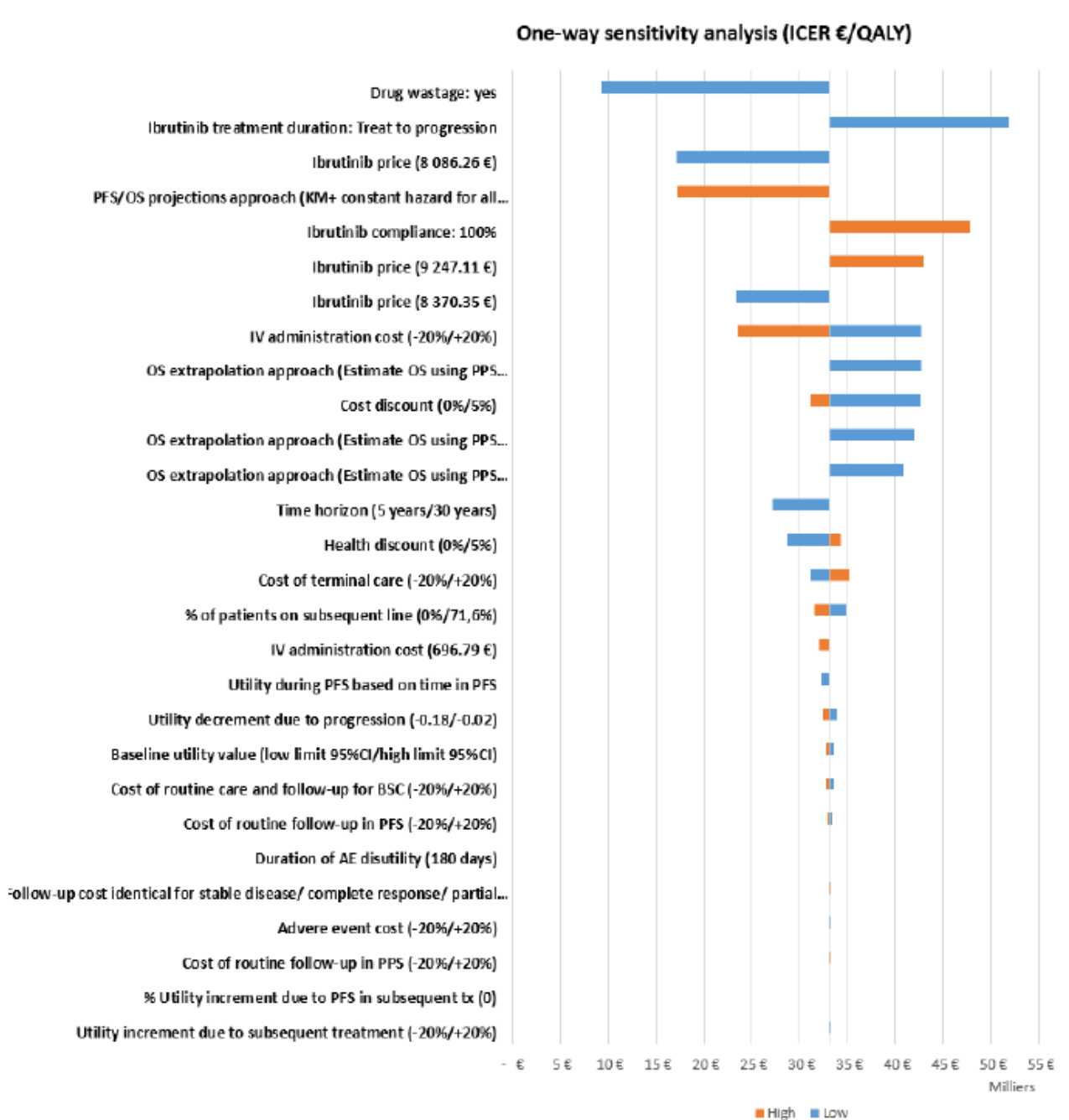
Autres analyses de sensibilité réalisées

- sur le prix d'ibrutinib
 - Une analyse de sensibilité déterministe est réalisée sur le prix d'ibrutinib. Les variations du prix testées sont de -10%, -5% et +10% par rapport au prix retenu dans l'analyse de référence. Dans ces analyses, le RDCR varie de 17 093 € à 42 690 € par QALY. Le prix impacte fortement les résultats du modèle.
- sur l'estimation de l'efficacité relative
 - Une analyse de sensibilité utilisant directement les données des essais sans appariement est présentée. Dans cette analyse, le RDCR est de 66 696 € par QALY. L'appariement a un impact fort sur le résultat et il est en faveur du produit évalué.
- sur l'estimation des coûts intégrés dans le modèle
 - Lorsque les coûts d'administration des traitements par intraveineuse sont valorisés à partir des tarifs, le RDCR est de 32 040 € par QALY. Ce choix a un impact faible sur le résultat.
 - Une analyse testant les résultats extrêmes d'une analyse ad-hoc des données du PMSI visant à estimer le coût moyen selon le mode de transport utilisé est proposée à partir de l'analyse initialement fournie (RDCR de 31 761€/QALY). Quatre mode de transport sont distingués : ambulance ou VSL (tarifs mentionné sur amélie.fr retenu), taxi (tarifs par département disponibles sur internet) et transport public (tarifs de Paris et Lyon). Cette analyse estime que le coût du transport le plus faible est de 6,63€ (transports publics) et le plus coûteux est de 309,47€ (taxi). Pour ces valeurs, le RDCR est, respectivement, de 36 039 €/QALY et de 17 531 €/QALY. Compte tenu des bornes testées, ce choix a un impact fort sur les résultats du modèle.
 - Lorsque les coûts de transport sont également appliqués aux consultations en routine pour ibrutinib, le RDCR de la stratégie avec ibrutinib par rapport à temsirolimus est de 33 637 € par QALY. Ce choix a un impact faible sur le résultat.

- ▶ Une analyse testant l'impact d'un coût de suivi identique dans tous les états de santé du modèle est réalisée. Le RDCR est de 31 919 € par QALY. Ce choix a un impact faible sur le résultat.
- sur l'estimation des résultats de santé
 - ▶ Lorsque la variabilité de l'utilité est estimée en fonction du temps passé dans l'état stable, et non en fonction du degré de réponse, le RDCR est de 32 250€ par QALY. Ce choix a un impact faible sur le résultat.
 - ▶ Lorsqu'aucun gain d'utilité n'est appliqué au fait de recevoir une autre ligne de traitement actif, le RDCR est de 33 117 € par QALY. Ce choix a un impact faible sur le résultat.
 - ▶ Lorsqu'un autre algorithme de transformation des données de qualité de vie spécifique en score d'utilité EQ5D est utilisé, le RDCR est de 33 085 € par QALY. Ce choix a un impact faible sur le résultat.
 - ▶ Lorsque les scores d'utilité de l'étude de SPARK sont utilisés, le RDCR est de 30 493 € par QALY. Ce choix a un impact modéré sur le résultat.
 - ▶ Lorsque les effets secondaires sont appliqués sur 180 jours, le RDCR est de 33 038 € par QALY. Ce choix a un impact faible sur le résultat.

Un grand nombre des analyses de sensibilité déterministes réalisées sont représentées dans un graphique de tornado (figure 4). Dans la figure ci-dessus, les barres rouges représentent les variations du résultat obtenues avec les hypothèses hautes et les barres bleues celles obtenues avec les bornes basses des paramètres testés. Compte tenu des analyses réalisées, les hypothèses sur le gaspillage de temsirolimus et sur l'arrêt des traitements d'ibrutinib, le prix d'ibrutinib et la méthode d'extrapolation sont les paramètres qui génèrent le plus d'incertitude sur les résultats du modèle.

Figure 4 : Graphique de Tornado (source industriel échange technique, février 2015)



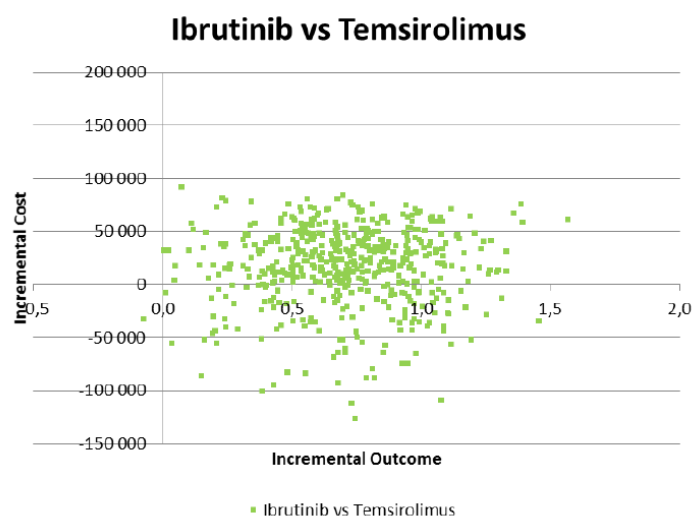
Analyse de sensibilité probabiliste

L'analyse de sensibilité probabiliste, réalisée sur 500 simulations selon les distributions des paramètres présentées dans le tableau ci-dessous, permet d'estimer un RDCR moyen à 23 824 €/QALY et un RDCR médian à 22 966 €/QALY.

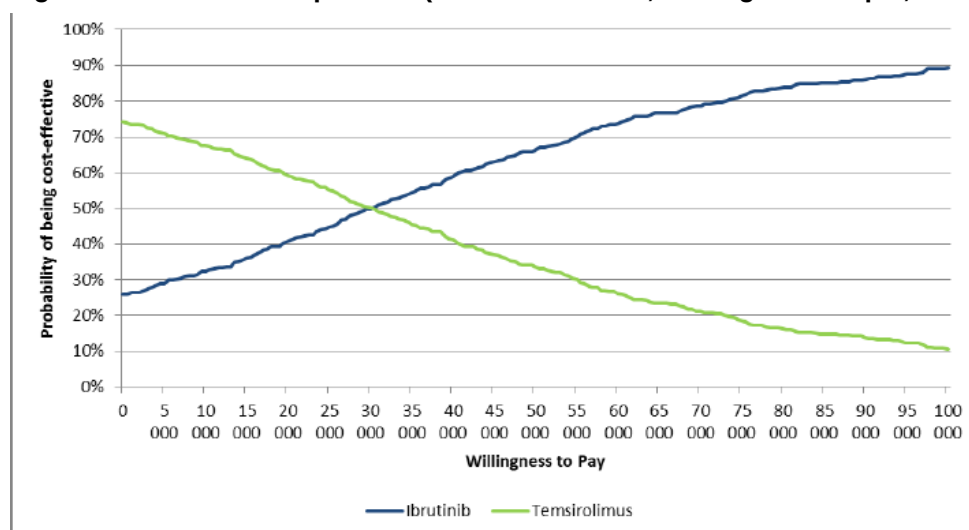
Tableau 17 : Distributions des paramètres inclus dans l'analyse probabiliste (Source : industriel, échange technique, février 2015)

Parameter	PSA Distribution	Justification
Progression-free survival	Normal Distribution (Cholesky decomposition)	PFS OS and time to progression of subsequent line of treatment are projected using parametric distributions fitted to Kaplan Meier trial results. The parametric fittings were conducted using the maximum-likelihood estimation which assumes the error to be normally distributed. Therefore normal distribution was chosen.
Overall survival	Normal Distribution (Cholesky decomposition)	
Time to progression of subsequent line of treatment	Normal Distribution (Cholesky decomposition)	
Cost parameters	Gamma distribution	Published guidance suggests that costs derived from log-scale regression models be varied according to a gamma or lognormal distribution (Briggs A, Claxton K, Sculpher M. Decision modelling for health economic evaluation. Oxford: Oxford University Press; 2008)
Utility Parameter	Beta distribution	Beta distribution was chosen for disutility to make sure the alternative values for PSA was between 0 and 1.

Figure 5: Repère coût-résultat de l'analyse de sensibilité probabiliste (source, industriel, échange technique, février 2015)



Les auteurs indiquent que 50% des simulations produisent un RDCR inférieur à environ 30 500€/QALY et 80% des simulations produisent un RDCR inférieur à environ 74 000€/QALY. La courbe d'acceptabilité (cf. figure 6) montre que 89% des simulations produisent un RDCR inférieures à environ 100 000 €/QALY.

Figure 6: Courbe d'acceptabilité (source industriel, échange technique, février 2015)

3.6.2 Analyse critique de la présentation des résultats et de l'analyse de sensibilité

Résultats de l'étude médico-économique

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

Prise en compte de l'incertitude

Les résultats des analyses de sensibilité déterministes et probabilistes sont correctement décrits. Les paramètres et les variations testés ainsi que les sources utilisées sont clairement présentées pour les deux types d'analyses de sensibilité. Pour l'analyse probabiliste, le choix des lois de distribution appliquées est documenté et justifié. Le nombre de simulation, 500, est faible par rapport aux standards (1000) sans que ce choix ne soit justifié.

Conformément aux recommandations de la HAS, les résultats des analyses de sensibilité univariées sont présentés dans un graphique de Tornado et ceux de l'analyse probabiliste sont présentés avec une courbe d'acceptabilité. Les bornes testées sont clairement présentées.

- Incertitude structurelle

La méthode d'extrapolation et d'estimation de la survie globale a un impact important sur les résultats du modèle. Les tests mis en œuvre montrent que le choix d'estimer directement la survie globale est en faveur du produit évalué. L'incertitude sur l'estimation de la survie globale est considérée comme importante.

Les hypothèses ont un impact important sur les résultats et, à l'exception du gaspillage, les hypothèses retenues sont favorables au produit évalué. L'hypothèse est faite dans l'analyse qu'une baisse de l'observance n'a pas d'impact sur l'efficacité du produit évalué. Cette hypothèse est forte. Si elle peut être justifiée avec une observance de 93% telle qu'observée dans l'essai clinique, elle pose question si l'observance s'avère inférieure. Or dans les essais cliniques l'observance est souvent plus importante qu'en vie réelle.

La prise en compte du gaspillage possible des flacons de temsilolimus a un impact fort et est en faveur du produit évalué. Au regard du conditionnement, des gaspillages sont également possible pour l'ibrutinib : arrêt du traitement en cours de plaquette, par exemple. Cette possibilité n'a pas été envisagée par les auteurs.

- L'incertitude sur la variabilité des paramètres

Le prix d'ibrutinib est un paramètre qui impacte fortement le résultat.

Si le choix de la MAIC est acceptable compte tenue des données disponibles, l'analyse montrant son impact sur les résultats souligne l'importance de l'incertitude liée à l'estimation des risques relatifs entre ibrutinib et temsirolimus. La fiabilité des résultats de la MAIC n'est pas démontrée. Or l'absence de données sources robustes pour estimer l'efficacité ne pourra pas être pris en compte de façon fiable dans les analyses de sensibilité.

Dans la limite des paramètres et des bornes testés en analyse de sensibilité, l'incertitude générée par les scores d'utilités et les coûts intégrés au modèle est relativement faible. La question se pose toutefois de savoir si les bornes testées et les analyses réalisées sont suffisantes pour englober toute l'incertitude. Concernant les utilités, par exemple, compte tenu des données disponibles, la variabilité des résultats liée à ce paramètre pourrait être sous-estimée.

3.6.3 Commentaires généraux

Le modèle a été construit de manière flexible, permettant à l'utilisateur de faire de nombreux choix méthodologique. La compréhension de l'analyse de référence est parfois confuse en raison d'une présentation imbriquée des possibilités diverses du modèle et des choix réellement faits dans l'analyse de référence.

Certaines des références citées ne sont pas indexées en bibliographie et n'ont pas été versées au dossier (Versteegh, 2012), (Pink, 2010), (Cuyun, 2009) et (Signovoritch, 2011), (Spark, et (Wild, 2006).

4. Annexe 3 – Synthèse de l'analyse critique

Les points de critique identifiés dans l'analyse détaillée sont hiérarchisés selon trois niveaux⁵.

- 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 de synthèse de l'analyse critique de l'évaluation économique

Libellé de la réserve	-	+	++
Choix structurants			
Absence de la plupart des principaux comparateurs cliniquement pertinents.			++
Modélisation			
Les sources de données ne permettent pas une estimation robuste des données d'efficacité. La MAIC est un choix adapté mais compte tenu des données, ces résultats sont incertains.		+	
Non justification des seuils retenus (>5% pour les deux comparateurs ou >10% pour un seul comparateur) pour implémenter les effets indésirables. Ce choix conduit à exclure les événements cardiaques tels que la fibrillation atriale observée chez 5,4% des patients sous ibrutinib.	-		
Discussion insuffisante concernant les résultats des tests de validité interne et externe du modèle, notamment concernant l'interprétation de la comparaison des données externes et celles produites par le modèle.	-		
Mesure et valorisation des états de santé			
Utilisation d'une fonction de mapping non validée. L'estimation de l'utilité a un impact faible au regard des analyses de sensibilité réalisées.	-		
Implémentation du décrétement d'utilités lié aux effets secondaires sur une durée de 14 jours pas clair.	-		
Mesure et valorisation des coûts			
L'estimation des coûts de suivi repose sur l'avis d'experts présentant une forte variabilité qui n'a pas pu être prise en compte. L'impact de ces coûts semblent toutefois limité au regard des analyses de sensibilité.	-		
Sous-estimation de certains coûts (p.ex. pas de traitement médicamenteux dans l'état BSC ; pas de dépassement pour les spécialistes).	-		
L'estimation des coûts liés aux événements indésirables repose largement sur des hypothèses	-		
Présentation des résultats et analyses de sensibilité			
Absence d'analyse de sensibilité testant le choix d'un ajustement par la même fonction paramétrique dans les deux bras du modèle.	-		

⁵ 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.).

5. Annexe 4 – Echange avec l'industriel

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

L'industriel a adressé des réponses écrites à la HAS et a sollicité de les présenter à la sous-commission économie lors de la séance du.

Liste des questions adressées à l'industriel par la HAS

Questions préliminaires

1. Les résultats de la MAIC semblent indiquer que prendre temsirolimus est un choix qui avantage le produit évalué. Une discussion est attendue sur ce point.
2. Les options non retenues comme comparateur représentent 95% des traitements administrés en vie réelle, ce qui limite considérablement la portée de l'évaluation proposée.
 - a. Pourquoi ne pas avoir considéré comme un comparateur médicalement pertinent l'allogreffe et l'abstention chez certains groupes de patients ?
 - b. Il est attendu une justification complémentaire sur l'absence de données par comparateur médicalement pertinent (p.ex. en présentant le PRISMA Flow Diagram par comparateur).
 - c. Un arbitrage explicite est attendu entre l'absence des comparateurs pertinents dans l'analyse et la rigueur méthodologique des critères d'exclusion retenus pour la sélection des articles (p.ex. le nombre minimal de patients inclus) et pour l'utilisation des résultats de la MAIC uniquement avec le Temsirolimus.
 - d. Une discussion est attendue sur la possible/impossible pertinence d'hypothèses de travail permettant de retenir des études actuellement exclues pour documenter l'efficacité des comparateurs chez des patients réfractaires ou en rechute.

Sur la base de ces arbitrages, l'industriel peut –s'il le souhaite– proposer une nouvelle évaluation couvrant *a minima* les comparateurs les plus prescrits en vie réelle.

Certaines des questions techniques suivantes sont communes aux deux dossiers déposés.

La population simulée

1. Une discussion est attendue sur la représentativité de la population simulée par rapport à la population en pratique réelle. Il est attendu une estimation, même imparfaite, de la part de la population de l'indication correspond au profil des patients inclus dans l'essai PCYC-1104 ?
2. Disposez-vous de données d'ATU sur les caractéristiques de la population traitée en pratique ?

Type de modèle et validité

3. En dehors de l'avis du comité de trois d'experts, quelle démarche a été mise en œuvre pour assurer la validité interne et externe du modèle ? Le cas échéant, des précisions sur les tests réalisés et leurs résultats sont attendus.

Estimation des proportions de patients inclus dans chaque état

4. Le rapport de présentation explicite en détail les méthodes de projection des courbes de survie, mais leur implémentation concrète dans le modèle pour estimer les proportions de patients dans chaque état à un moment du temps d'être n'est pas explicite. Il est attendu un recensement exhaustif de l'ensemble des estimations, rappelant la formule de calcul et précisant l'option retenue dans l'analyse de référence lorsque plusieurs options ont été envisagées.
5. Pouvez-vous préciser la répartition des patients dans les différents états du modèle dans le temps (*a minima* 5 ans, 10 ans, 15 ans) ?

État sans progression

6. Quelle est la définition de la progression de la maladie ?
7. Les définitions de la réponse partielle et de la réponse complète et la méthode d'appréciation de la réponse (investigateur en ouvert) étaient-elles identiques dans les deux essais utilisés (Hess,2009 ; Wang 2013) ?

État décès

8. Pouvez-vous expliquer plus clairement comment les données de survie globale ont été implémentées dans le modèle ?
 - a. Comment interviennent et s'articulent dans le modèle l'estimation de « death during PFS » et « death=1-OS » ?
 - b. Comment sont implémentées les données de mortalité en population générale ? Pourriez-vous préciser dans quelle mesure les extrapolations ont nécessité un réajustement de la mortalité sur la mortalité générale ? Une différence est-elle à noter dans le recours à cette calibration dans les deux bras comparés ?
9. Pouvez-vous expliciter, pour chacune des deux options proposées (OS vs PFS+PPS), l'hypothèse sous-jacente en termes d'effet traitement revendiqué d'ibrutinib vs comparateur avant progression et après progression ? Même question en termes d'extrapolation de l'effet traitement à long terme. Quels sont les avantages et les inconvénients de chacune des deux options proposées ?

Arrêts de traitements

10. Comment la probabilité d'arrêt de traitement est-elle implémentée dans le modèle ?
11. Que se passe-t-il après l'arrêt du traitement ? L'arrêt du traitement conduit-il immédiatement le patient dans l'état post-progression ? Comment cela se traduit-il en termes d'utilité (application du décrétement d'utilité, même si le changement d'état n'est pas lié à la progression de la maladie) ?

Evénements indésirables

12. Justifier l'absence des événements cardiaques de grade 3 ou 4 chez 5.4% des patients sous ibrutinib. Pourquoi les données implémentées sur les effets secondaires ne correspondent pas aux données du dossier de transparence concernant l'essai PCYC-1104 (p.76) ?

Estimation des résultats de santé

13. Une présentation claire de la méthode de valorisation et d'implémentation des utilités dans le modèle est attendue. Cette présentation doit en particulier préciser les points suivants.
 - a. Comment est implémenté le décrétement d'utilité associé à la progression de la maladie : uniquement au cycle de progression ou sur toute la durée post-progression ? Implémentation lors de la première progression uniquement ou aussi après progression en traitement de 2^{nde} ligne ?
 - b. Comment est implémenté le gain d'utilité sous le traitement de 2^{nde} ligne ? Quelle est l'articulation avec le décrétement lié à la progression ?
 - c. Comment est intégrée la notion d'une durée de 14 jours pour les décrétements d'utilité notés dans le tableau 20 page 48 ?
14. L'annexe 13 montre que l'utilité baisse entre les cycles 22 et 25. Comment expliquer ce constat ? Est-ce que cela est pris en compte dans le modèle ?

Estimation des coûts

15. Comment ont été analysées les réponses des experts ? La variabilité dans les réponses exprimées a-t-elle été prise en compte ? Est-ce qu'elle était importante ?
16. Comment justifier qu'il n'y ait pas davantage de visites médicales prévues dans le cadre du suivi des patients sous ibrutinib par rapport aux patients sous temsirolimus ? Les patients sous temsirolimus se rendent régulièrement à l'hôpital dans le cadre de l'administration du traitement en plus du suivi de routine.
17. Les explications fournies semblent indiquer que le coût de transport n'est pas appliqué aux visites de routine, ce choix et son impact sur les résultats peuvent-ils être précisés ? Sont-ils appliqués aux traitements reçus post-progression ?
18. Comment sont implémentés les coûts de fin de vie dans l'analyse de référence ?
19. Pourquoi n'y a-t-il aucun coût de traitement symptomatique dans l'état BSC ?
20. Pouvez-vous détailler le calcul du coût des traitements administrés post progression (prix d'acquisition, coût d'administration, coût par cycle) selon le traitement initial ?
21. Indiquez les résultats désagrégés pour l'ensemble des estimations de coûts (coûts par cycle en moyenne, pour les différents postes de coûts).

Questions sur les analyses de sensibilité

Une interprétation des analyses de sensibilité est attendue au-delà de la simple présentation des hypothèses testées et des résultats quantitatifs.

22. Le choix d'estimer la survie globale à partir des données de mortalité observées dans l'essai est favorable à l'ibrutinib. Il est attendu une justification de ce choix, permettant de comprendre en quoi il est plus pertinent que la méthode indirecte.
23. Des analyses en scénarios complémentaires sur les paramètres suivants sont attendues sauf justification contraire :
 - a. Les données d'utilités :
 - i. un scénario testant les résultats du second algorithme testé (Versteegh 2012),

- ii. un scénario fondé sur les données de de Pink, 2010. Le rapport technique mentionne que cette étude est utilisée en analyse de sensibilité, ces résultats ne sont cependant pas présentés.
 - iii. un scénario sans gain d'utilité associée à un traitement actif après progression de la maladie.
 - b. Les coûts :
 - i. un scénario conservateur en prenant une option qui minimise la différence de consommation de ressource entre les états du modèle (coût de suivi identique)?
 - ii. un scénario où les coûts d'une nouvelle ligne de traitement sont identiques pour les deux bras du modèle.
 - iii. un scénario testant l'hypothèse selon laquelle temsirolimus est poursuivi jusqu'à une progression de la maladie sans autre motif d'arrêt de traitement.
 - c. Un scénario ne prenant pas en compte la distinction réponse partielle et réponse complète.
24. Dans le rapport technique, il est fait référence à une analyse de sensibilité utilisant directement les données des essais sans appariement. Pourriez-vous préciser les résultats de cette analyse ? Ils ne sont pas disponibles dans les analyses de sensibilité présentées dans le rapport technique.
25. Pourriez-vous justifier le choix des lois de distribution testées en analyse de sensibilité probabiliste ? Pour chaque paramètre, des indicateurs statistiques de la distribution choisie permettant d'apprécier la pertinence de ce choix au regard de l'incertitude existante sur les valeurs possibles du paramètre (p.ex. médiane, 1er et 9ème déciles, 1er et 3ème quartiles et/ou moyenne et écart-type) sont attendus.

2. Bibliographie

- Beusterien KM, Davies J, Leach M, Meiklejohn D, Grinspan JL, O'Toole A, et al. Population preference values for treatment outcomes in chronic lymphocytic leukaemia: a cross-sectional utility study. *Health Qual Life Outcomes*. 2010;8:50.
- Byrd JC, Brown JR, O'Brien S, Barrientos JC, Kay NE, Reddy NM, et al. Ibrutinib versus ofatumumab in previously treated chronic lymphoid leukemia. *N Engl J Med*. 2014 Jul 17;371(3):213–23.
- Ferguson J, Tolley K, Gilmour L, Priaux J, Bayer plc, Newbury, UK, Mapi Values, Macclesfield, UK. Health state preference study mapping the change over the course of the disease process in chronic lymphocytic leukaemia (CLL) (abstract)
- HAS. *Choix méthodologiques pour l'évaluation économique à la HAS*. Saint-Denis la Plaine: HAS, 2011.
- Hess G, Herbrecht R, Romaguera J, Verhoef G, Crump M, Gisselbrecht C, et al. Phase III study to evaluate temsirolimus compared with investigator's choice therapy for the treatment of relapsed or refractory mantle cell lymphoma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2009 Aug 10;27(23):3822–9.
- Hoyle MW, Henley W. Improved curve fits to summary survival data: application to economic evaluation of health technologies. *BMC Med Res Methodol*. 2011;11:139.
- Janssen, *Imbruvica dans le traitement de la leucémie lymphoïde chronique*, Rapport technique novembre 2014.
- McKenzie L, van der Pol M. Mapping the EORTC QLQ C-30 onto the EQ-5D instrument: the potential to estimate QALYs without generic preference data. *Value Health J Int Soc Pharmacoeconomics Outcomes Res*. 2009 Feb;12(1):167–71.
- Mickisch G, Gore M, Escudier B, Procopio G, Walzer S, Nuijten M. Costs of managing adverse events in the treatment of first-line metastatic renal cell carcinoma: bevacizumab in combination with interferon-alpha2a compared with sunitinib. *Br J Cancer*. 2010 Jan 5;102(1):80–6.
- Signovotich J.E., Sikirica V. et al. Matching-Adjusted Indirect Comparisons : A new tool for timely comparative effectiveness research, *Value in Health*, 2012, 15 : 940-947.
- Tolley K, Goad C, Yi Y, Maroudas P, Haiderali A, Thompson G. Utility elicitation study in the UK general public for late-stage chronic lymphocytic leukaemia. *Eur J Health Econ HEPAC Health Econ Prev Care*. 2013 Oct;14(5):749–59.
- Vouk K, Benter U, Amonkar M, Pfersch S, Benjamin L. Cost burden of adverse effects associated with metastatic melanoma treatments in France. 2014.
- Wang ML, Rule S, Martin P, Goy A, Auer R, Kahl BS, et al. Targeting BTK with Ibrutinib in Relapsed or Refractory Mantle-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*. 2013;369(6):507–16.

~



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