

AVIS D'EFFICIENCE

IMBRUVICA[®] 140mg (Ibrutinib)

Leucémie lymphoïde chronique

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	4
Annexe 1 – Contexte de la demande	6
1.1 Objet de la demande	6
1.2 Produit et indication concernés par la demande	6
1.3 Historique d'autorisation de mise sur le marché	7
1.4 Historique du remboursement	8
1.5 Documents support de l'analyse critique	8
Annexe 2 - Analyse critique détaillée de l'étude économique	9
1.1 Objectif de l'étude économique proposée.....	9
1.1.1 Objectif tel que proposé par les auteurs	9
1.1.2 Analyse critique de l'objectif	9
1.2 Choix structurants concernant l'étude économique	9
1.1.1 Choix structurants tels que présentés par les auteurs	9
1.1.2 Analyse critique concernant les choix structurants.....	11
1.3 La modélisation	13
1.3.1 La modélisation telle que présentée par les auteurs	13
1.3.2 Analyse critique concernant la modélisation	19
1.4 Mesure et valorisation des états de santé.....	21
1.4.1 Evaluation des résultats de santé telle que présentée par les auteurs	21
1.4.2 Analyse critique de l'estimation des résultats de santé	22
1.5 Mesure et valorisation des coûts.....	23
1.5.1 Evaluation des coûts telle que présentée par les auteurs	23
1.5.2 Analyse critique de l'évaluation des coûts	26
1.6 Présentation des résultats et analyses de sensibilité	26
1.6.1 Présentation par les auteurs.....	26
1.6.2 Analyse critique des résultats présentés et de l'incertitude	33
1.5 Commentaires généraux	34
Annexe 3 – Synthèse de l'analyse critique	35
1. Annexe 4 – Echange avec l'industriel	36
2. Bibliographie.....	40

1. Avis de la CEESP

1.1 Objectif et contexte de l'étude

L'étude expertisée a pour objectif d'évaluer l'efficience de Imbruvica® (Ibrutinib) pour le traitement des patients adultes atteints d'une leucémie lymphoïde chronique (LLC) ayant reçu au moins un traitement antérieur.

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 médicale rendu important (ASMR de niveau II).

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'évaluation expertisée soulève trois réserves majeures visant :

- l'absence d'une analyse en sous-populations adaptée aux recommandations de prise en charge ;
- l'absence des principaux comparateurs cliniquement pertinents ;
- la transposition des résultats aux patients en première rechute.

Ces réserves majeures invalident les résultats présentés par l'industriel.

Ces réserves sont détaillées dans l'annexe de l'avis, et synthétisées page 33.

1.2.2 Analyse d'impact budgétaire

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

1.3 Conclusion de la CEESP sur l'efficience

La CEESP conclut que l'efficience de l'ibrutinib n'est pas démontrée pour le traitement des patients adultes atteints d'une leucémie lymphoïde chronique (LLC) ayant reçu au moins un traitement antérieur.

Premièrement, la démonstration de l'efficience de l'ibrutinib ne peut être recherchée sur l'ensemble de l'indication, compte tenu des recommandations de prise en charge qui distinguent clairement les traitements cliniquement pertinents selon plusieurs paramètres : les comorbidités, l'existence d'une mutation del17p, la nature et le nombre de traitements antérieurs et la durée de la dernière réponse.

Deuxièmement, l'efficience de l'ibrutinib ne peut être interprétée en l'absence de l'association Idelalisib+Rituximab comme comparateur cliniquement pertinent.

Troisièmement, compte tenu des caractéristiques de la population incluse dans l'essai pivot dont sont extraites les données d'efficacité introduites dans le modèle, les résultats ne peuvent être extrapolés à une population en première rechute.

La CEESP reconnaît que les données répondant à des critères de qualité méthodologique élevés sont rares. La CEESP constate cependant que l'approche méthodologique adoptée par l'industriel, concernant la sélection des données cliniques et l'estimation des courbes de survie, ne permet pas d'estimer l'efficience de l'ibrutinib en l'état actuel des données disponibles.

1.4 Données complémentaires

Une actualisation de l'évaluation est attendue, permettant de distinguer des sous-populations adaptées aux recommandations en cours de validité et intégrant l'ensemble des comparateurs cliniquement pertinents.

Annexe 1 – Contexte de la demande

1.1 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 dans la LLC entre dans le cadre du décret n°2012-116 du 2 octobre 2012 :

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

1.2 Produit et indication concernés par la demande

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

Indication

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

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

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

Population cible

La population concernée est âgée. L'âge médian au moment du diagnostic est estimé à 72 ans et environ 70% des nouveaux patients diagnostiqués sont âgés de plus de 65 ans (Institute 2013) (Eichhorst, 2011).

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

Selon l'industriel, la sous-population des patients en rechute ou réfractaires (R/R) est difficile à estimer. Dans le rapport de présentation, cette population cible est estimée par l'industriel entre 1 600 et 1 800 patients par an.

Dans la note d'intérêt économique, une analyse du PMSI permet d'estimer la population annuelle éligible au traitement par IMBRUVICA, dans les indications retenues pour la LLC, à 2 802 individus.

La population rejointe à 3 ans est estimée par l'industriel à [REDACTED] individus.

Traitement de la LLC R/R

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

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

Tableau 1 : Recommandations françaises pour la prise en charge des rechutes (d'après SFH, 2012)

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

En octobre 2014, ZYDELIG® (Idelalisib) en association avec le rituximab a obtenu une AMM européenne dans la même indication : en rechute ou en progression après une ligne de traitement ; en 1^{ère} ligne de traitement chez les patients présentant une délétion 17p ou une mutation TP53 et pour lesquels une chimio-immunothérapie n'est pas appropriée. Ce produit dispose d'une ATU en France.

1.3 Historique d'autorisation de mise sur le marché

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

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

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

1.4 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].

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

1.5 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 novembre 2014)
- Rapport technique de l'étude économique « Dossier d'évaluation économique d'IMBRUVICA® (Ibrutinib) dans la Leucémie Lymphoïde Chronique – version novembre 2014).
- Réponses aux questions techniques adressées à l'industriel le 05 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'évaluation économique au regard du guide méthodologique en vigueur (HAS, 2011).

Annexe 2 - Analyse critique détaillée de l'étude économique

1.1 Objectif de l'étude économique proposée

1.1.1 Objectif tel que proposé par les auteurs

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

Cet objectif ne couvre pas la totalité de l'indication, qui comprend également : 1) la première ligne LLC chez les patients présentant une délétion del17p ou une mutation TP53 chez les patients pour lesquels une immuno-chimiothérapie est inadaptée ; 2) l'indication dans le LCM R/R. L'indication LCM R/R fait l'objet d'un dépôt de dossier spécifique. 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.

1.1.2 Analyse critique de l'objectif

La restriction de l'objectif de l'évaluation de l'efficacité de l'ibrutinib au premier libellé de l'indication est acceptable.

Si l'objectif défini par l'industriel est théoriquement correct, le champ de l'évaluation proposée ne permet pas d'y répondre (cf. réserves soulevées à propos de la population d'analyse et des comparateurs retenus).

L'évaluation proposée permet d'estimer le RDCR d'ibrutinib versus ofatumumab sur la population des patients inclus dans l'essai RESONATE. Cette population est définie dans le dossier de transparence comme une population de patients lourdement prétraités (environ la moitié ayant reçu au moins 3 lignes de traitement antérieures [1-12] et présentant une pathologie à un stade avancé (56% des patients avec un stade Raï III ou IV et 44,6% des patients réfractaires aux analogues de purine).

La part de la population de l'indication correspondant à cette évaluation n'est pas connue.

1.2 Choix structurants concernant l'étude économique

1.2.1 Choix structurants tels que présentés par les auteurs

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

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

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

► 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 est testé en analyse de sensibilité.

Les auteurs justifient ce choix par deux arguments. D'une part, les simulations du modèle fondées sur les courbes de survie extrapolées permettent d'estimer que 17% des patients sous ibrutinib et 3% des patients sous ofatumumab sont vivants à 15 ans. D'autre part, les données épidémiologiques indiquent un accroissement de la probabilité de survie à 10 ans entre 1980-84 et 2000-04 (de 27.8% à 34.8% ; $p < 0.0001$).

Les auteurs présentent ce choix comme conservateur, dans la mesure où les années de vie après 15 ans des patients encore vivants ne sont pas comptabilisées.

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 est restreinte par rapport à la population d'indication. Elle correspond aux patients adultes atteints d'une leucémie lymphoïde chronique (LLC) ayant reçu au moins un traitement antérieur (patients en rechute ou réfractaires, R/R).

La population correspondant à l'indication de première ligne en présence d'une délétion 17p ou de mutation TP53 chez les patients ne pouvant pas subir d'immuno-chimiothérapie n'est pas analysée (cf. objectif).

Aucune sous-population n'est spécifiée.

► Les stratégies comparées

L'association idéalisisib + rituximab n'est pas incluse dans l'analyse. Selon l'industriel, les données issues des essais RESONATE et 116 ne sont pas comparables en raison d'une définition différente des critères de réponse au traitement, avec notamment en per protocole l'absence de confirmation de la réponse par un scanner après 3 mois, et un suivi plus court de 6 mois dans l'essai 116 versus 12 mois dans l'essai RESONATE. Il cite également un taux d'interruption élevé et un nombre d'événement faible dans l'essai 116, limitant les projections à long terme.

L'identification et le choix d'autres comparateurs médicalement 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 traitement¹ et sur la fréquence d'utilisation dans la stratégie thérapeutique française (basé sur 23 avis d'experts hématologues et oncologues).

A partir de ces éléments, trois comparateurs ont été pressentis.

C1 Ofatumumab : bras contrôle de l'essai de phase III RESONATE™ et seul comparateur approuvé par l'EMA sur la base de l'AMM. Selon les recommandations de la SFH, il est indiqué chez les patients double réfractaires (réfractaires à la fludarabine et alemtuzumab, donc non éligibles à la chimiothérapie). Selon les experts, interrogés sur les traitements possibles en 1^{ère} rechute, ce traitement est administré dans 1,6% des cas. Les données d'ATU confirment cette estimation, avec un taux de patients recevant ofatumumab en 1^{ère} rechute de 1,8%. Si on considère toutes les lignes de traitement avant la mise sous ibrutinib, 14.1% des patients ont reçus de l'ofatumumab, dont 75% entre la 3^{ème} et la 5^{ème} ligne.

¹ La revue de littérature a permis de mettre en évidence la rareté des données, en particulier comparatives, et l'hétérogénéité des populations incluses, en particulier concernant le profil de risque des patients.

C2 Bithérapie Bendamustine + Rituximab (BR) : selon les experts, cette bithérapie est administrée dans 59% des 1^{ères} rechutes. Selon les recommandations de la SFH, BR peut être proposée chez les patients à faible risque en cas de rechutes tardives dans un délai supérieur à quatre ans et sous réserve de l'absence de del(17p). Selon les données d'ATU, 59.1% des patients ont reçu BR avant la mise sous ibrutinib.

C3 Trithérapie Fludarabine+Cyclophosphamide+Rituximab (FCR) : selon les experts, cette trithérapie est administrée dans 16% des 1^{ères} rechutes. Selon les recommandations de la SFH, FCR peut être proposée chez les patients à faible risque en cas de rechutes tardives dans un délai supérieur à quatre ans et sous réserve de l'absence de del(17p). Selon les données d'ATU, 69.9% des patients ont reçu FCR avant la mise sous ibrutinib.

Par manque de données, l'analyse de référence est réalisée avec un seul comparateur (ibrutinib versus ofatumumab). Une analyse complémentaire est proposée, incluant les deux autres comparateurs (BR et FCR) à partir d'une hypothèse d'équivalence d'efficacité avec ofatumumab.

D'autres traitements ont été cités comme potentiellement appropriés par les experts lors d'une première R/R, mais n'ont pas été retenus comme comparateurs. Ils concernent en pratique entre 3% et 10% des patients en 1^{ère} rechute.

- L'alemtuzumab (4% des patients), recommandé par la SFH chez les patients à très haut risque en cas de maladie réfractaire ou de rechute précoce (échec primaire ou nécessité de retraiter dans un délai de moins de deux ans après FCR) ou d'émergence d'une anomalie de TP53 dans l'objectif d'obtenir une réponse permettant une allogreffe si le patient est éligible.
Le traitement n'a pas été inclus dans l'évaluation car l'AMM européenne de l'alemtuzumab a été abrogée en 2012 à la demande du laboratoire. En France, une ATU nominative permet le traitement des patients qui en auraient besoin.
- Le chlorambucil (7,5% des patients). Le traitement n'a pas été inclus dans l'analyse car il n'est pas recommandé par la SFH et qu'aucune donnée d'évidence n'a été publiée.

Les traitements potentiellement appropriés selon les experts mais concernant en pratique moins de 3% des patients en 1^{ère} rechute sont : le rituximab en monothérapie ; les bithérapies fludarabine+rituximab et corticoïdes+rituximab ; les trithérapies Ofatumumab+Cyclophosphamide+Fludarabine et chlorambucil+Ofatumumab+Rituximab et FCR léger ; DHAP/DHAC (+/-rituximab) ; CHOP+rituximab ; CVP+rituximab.

L'industriel ne retient pas l'allogreffe comme comparateur médicament pertinent, sur l'argument que les patients inclus dans l'essai RESONATE ne sont pas éligibles à une allogreffe.

L'industriel ne retient pas l'abstention thérapeutique comme comparateur médicalement pertinent, sur l'argument que cela n'est pas recommandé par la SFH.

1.2.2 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 (ACU) et en analyse complémentaire (ACE) 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 retenue, bien que restreinte, peut raisonnablement être acceptée dans le cadre de cette analyse.

► L'horizon temporel et l'actualisation

Le choix d'un horizon temporel à 15 ans est acceptable au regard des données épidémiologiques produites sur la probabilité de survie à 10 ans. Une analyse de sensibilité à 10 ans a été réalisée, y compris l'analyse probabiliste.

L'actualisation est conforme aux recommandations de la HAS.

► La population d'analyse

Le choix de restreindre la population d'analyse à la LLC R/R est acceptable, en attente de données permettant d'évaluer l'efficience du produit en première ligne.

Cependant, la population d'analyse considérée pour cette évaluation est encore plus restreinte au regard du choix du comparateur médicalement pertinent dans l'analyse de référence. L'ofatumumab est en effet indiqué chez les patients doubles réfractaires. Les données issues de l'enquête auprès des experts et issues de l'ATU confirment que l'ofatumumab est prescrit majoritairement après plusieurs rechutes.

Considérant le comparateur retenu, la population d'analyse exclut les patients en première rechute ainsi que les patients chez qui l'allogreffe est envisageable, puisque ce comparateur n'est pas retenu comme médicament pertinent.

L'absence de sous-population d'analyse est une limite majeure, en particulier concernant le niveau de risque des patients et concernant l'existence d'une del(17p) qui ont un impact sur la survie des patients et sur le choix du traitement. Les patients présentant une del(17p) représentent approximativement 30% à 50% des patients R/R et se caractérisent par un pronostic très défavorable. Selon la SFH, les deux comparateurs retenus en analyse complémentaire ne sont pas recommandés chez les patients R/R présentant une del(17p).

► Les interventions comparées

Le choix des comparateurs cliniquement pertinents est intrinsèquement liée à celle de l'identification de sous-populations d'analyse, puisque les traitements ne sont pas les mêmes en fonction de la ligne de traitement (2^{ème} versus 3^{ème} et suivantes), de la précocité de la rechute et de la présence d'une délétion 17p et/ou d'une mutation TP53.

L'absence des principaux comparateurs cliniquement pertinents dans l'analyse de référence est une limite majeure, en particulier l'association idélalisib + rituximab.

Le choix de l'ofatumumab comme comparateur unique repose principalement sur l'hétérogénéité des caractéristiques des patients dans les essais concernant les autres comparateurs. Cette limite aurait pu être levée en considérant dans l'analyse des sous-populations. Il repose également sur la faible disponibilité de courbes de Kaplan-Meier dans les publications. Cette limite aurait pu être levée en ayant recours à une méthodologie différente, permettant de paramétrer des fonctions de survie à partir des médianes de survie.

L'absence de l'allogreffe comme comparateur se justifie au regard du faible nombre de patients pour lesquels une allogreffe est envisageable. Cependant, il aurait été intéressant de discuter de la place d'ibrutinib dans la stratégie thérapeutique de ces patients.

1.3 La modélisation

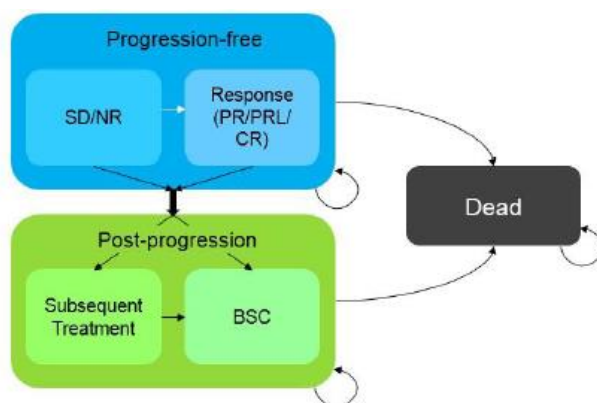
1.3.1 La modélisation telle que présentée par les auteurs

► La structure du modèle

Type de modèle

Le choix du modèle se fonde sur une revue des modèles publiés ou soumis à des agences d'évaluation dans la LLC ou autres lymphomes non-hodgkiniens. Les modèles multi-états sont les plus couramment utilisés. Une approche de type « modèle à survie partitionnée » (*survival partition approach*) a été retenue.

Figure 1 : Structure du modèle



Tous les patients LLC R/R entrent dans le modèle dans l'état SD/NR (première ligne de traitement - état stable)

États du modèle

Le modèle est structuré en 5 états

1. **Progression-free SD/NR** : Première ligne de traitement - absence de réponse au traitement et absence d'événement marquant la progression de la maladie.
2. **Progression-free response** : Première ligne de traitement - Réponse au traitement (Complète + partielle).
3. **Post-progression-subsequent treatment** : Seconde ligne de traitement après progression de la maladie - État stable.
Transition vers suivi symptomatique si survenue d'un événement marquant la progression de la maladie.
4. **Post-progression-BSC** : arrêt des traitements actifs et suivi symptomatique après progression de la maladie.
5. **Décès** : le décès peut être lié à la pathologie ou à d'autres causes

Événements intercurrents du modèle

La survenue d'effets indésirables est modélisée. Les événements implémentés dans le modèle sont les événements de grade III ou IV qui surviennent chez plus de 5% des patients dans les essais retenus.

Tableau 2 : Effets indésirables implémentés dans le modèle

	Ibrutinib %	BR %	FCR %	Ofatumumab %
Anemia	5.6%	7.4%	12.0%	7.3%
Diarrhea	4.1%	NR	NR	1.6%
Febrile neutropenia	4.1%	0.0%	12.0%	2.6%
Leukopenia	2.6%	6.5%	NR	0.0%
Neutropenia	18.5%	10.2%	42.0%	13.6%
Thrombocytopenia	5.6%	11.9%	11.0%	4.2%
Infection	20.0%	3.4%	5.0%	6.8%
Reference:	RESONATE™ trial; infection includes Pneumonia, UTI, lung infection, and cellulitis	Fisher, 2011	Robak, 2013	RESONATE™ trial; infection includes Pneumonia, UTI, lung infection, and cellulitis

Abbreviations: AE, adverse event; BR, bendamustine+rituximab; FCR, fludarabine + cyclophosphamide + rituximab; NR, not reported.

Principales hypothèses simplificatrices du modèle

- L'état de survie sans progression est stratifié en deux sous-états pour tenir compte de l'impact du type de réponse au traitement sur les coûts et les utilités. La réponse au traitement n'a pas d'impact sur la progression de la maladie. Les auteurs indiquent que ce choix est cohérent avec l'avis des experts et les autres publications portant sur des indications dans d'autres lymphomes non hodgkinien.
- En raison de son mode d'action, la définition de réponse partielle à l'ibrutinib est différente des autres comparateurs (PRL : réponse partielle avec lymphocytose).
- L'état de survie après progression est stratifié en deux sous-états pour tenir compte du traitement reçu après progression. Il est fait l'hypothèse que le passage à un traitement anti-cancéreux actif de seconde ligne ne modifie pas la survie globale. En revanche, il est supposé avoir un impact sur la qualité de vie et les coûts.
- La mortalité au cours de la phase sans progression est indépendante du traitement reçu ou du degré de réponse au traitement. Cette hypothèse repose sur les données observées dans l'essai RESONATE.

► La population simulée

La population simulée dans le modèle correspond à la population incluse dans l'essai RESONATE™.

Le tableau ci-dessous résume les caractéristiques de la population simulée et les comparent avec les caractéristiques des 279 patients traités dans le cadre de l'ATU. L'industriel conclut que les 2 populations sont comparables.

	RESONATE™	ATU
Age médian (années)	67	69
% d'hommes	66	67,4
Nombre de lignes antérieures	3 (bras IMBRUVICA®) 2 (bras Ofatumumab)	3
Score CIRS élevé (%)	32	
Stade C de Binet (%)	52	54,5
Ganglion supérieur à 5 cm (%)	64	52,9
% de del17p	32	44,3

Aucune simulation sur des sous-populations n'était disponible dans le dossier initial. Suite à l'échange technique, les RDCR ont été estimés pour trois sous-populations : patients ayant reçu au moins trois lignes de traitement, patients ayant reçu moins de 3 lignes de traitement, et patients porteurs d'une délétion 17p.

► Prise en compte de la dimension temporelle

La durée de simulation correspond à l'horizon temporel retenu pour l'évaluation économique, soit 15 ans. La durée des cycles est de 4 semaines, ce qui correspond à la durée d'un cycle de chimiothérapie.

L'horizon temporel nécessite l'extrapolation des risques de progression de la maladie et de décès au-delà de la durée de suivi des études.

Une modélisation paramétrique est utilisée pour ajuster les données individuelles² (ibrutinib et ofatumumab, essai RESONATE avec une durée de suivi de 16 mois) et les extrapoler à long terme.

L'extrapolation des données individuelles de survie sans progression observées dans l'essai RESONATE jusqu'à 16 mois (ibrutinib et ofatumumab) se fait par modélisation paramétrique des deux bras séparément avec la distribution de Weibull, qui permet l'optimisation de l'ajustement sur la base de critères statistiques (AIC, BIC). Ce choix d'un ajustement des deux bras séparément par la loi de Weibull a été confirmé à partir des données de l'essai 1103 jusqu'à 3 ans. D'autres options sont prévues dans le modèle et testées en analyse de sensibilité.

L'extrapolation des données de survie globale observées dans l'essai RESONATE se fait par modélisation paramétrique avec la distribution de Weibull, basée sur un ajustement conjoint des deux bras ibrutinib et ofatumumab, introduisant l'effet traitement (ibrutinib vs ofatumumab) comme covariable dans la fonction paramétrique. D'autres options sont prévues dans le modèle et testées en analyse de sensibilité.

L'approche d'ajustement conjoint des deux bras de l'essai suppose que les deux courbes de survie ont une pente identique, mais permet de tester facilement en analyse de sensibilité l'effet traitement relatif entre les deux traitements.

La méthode d'extrapolation retenue s'avère être la moins conservatrice au regard des analyses de sensibilité. Cependant, les auteurs confirment ce choix en donnant priorité à un choix homogène entre les différentes projections (Weibull pour OS et PFS).

► L'estimation des proportions de patients dans le modèle de survie

La proportion de patients pour les trois états principaux est estimée à partir de l'aire sous les courbes PFS et OS.

Sources de données (analyses de référence et complémentaire)

Les données cliniques sont issues de deux sources : l'essai de phase III RESONATE™ (pour ibrutinib et ofatumumab) et une revue systématique de littérature pour identifier des essais cliniques dont pourraient être extraites les données sur les autres comparateurs pour l'analyse complémentaire.

Concernant les trois comparateurs retenus initialement, tous ont au moins un RCT disponible : ibrutinib (RESONATE), BR (Leblond, 2012 – exclus car n=18), FCR/FCMR (Hilmen, 2011 – exclus car n=26 ; Roback, 2010 – exclus car inclut des patients avec 1 seule ligne de traitement avant), ofatumumab (Coiffier, 2008 – exclut car n=33 et objectif sur le profil pharmacocinétique ; RESONATE).

² Dans l'analyse complémentaire, incluant BR et FCR, aucune données individuelles n'étaient disponibles. L'analyse complémentaire repose sur des pseudo-individuelles. 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).

Tableau 3 : Sources des données cliniques dans le modèle

	Ibrutinib	BR	FCR	Ofatumumab
Author (year)	RESONATE™	Fischer (2011)	Badoux (2011)	RESONATE™
Sample Size	195	78	284	196
Median Age (Range)	67 (30–86)	66.5 (42–86)	60 (NR)	67 (37–88)
≥65, n (%)	118 (60.5%)	24 (30.8%)	110 (38.7%)	121 (61.7%)
Del 17p, n (%)	63 (32.3%)	14 (17.9)	20 (7%)	59 (30.1%)
Median prior therapies (range)	3 (1–12)	2 (1 to 5)	2 (1–10)	2 (1–13)
% ≥3 prior therapies	103 (52.8%)	23.1%	88 (31%)	90 (45.9%)
Overall Response Rate	83 (42.6%)	59%	74%	8 (4.1%)
Median PFS in months	Not reached (72% at 12 months, IRC-assessed)	15.2	20.9	8.1
Median OS in months	Not reached (90% at 12 months)	33.9	46.7	Not reached (81.3% at 12 months)
Outcome Criteria	Cheson 2012	Cheson 1996	Cheson 1996	Cheson 2012

Abbreviations: BR, bendamustine+rituximab; FCR, Fludarabine + cyclophosphamide + rituximab;

Les deux études retenues initialement pour l'analyse complémentaire (Badoux pour FCR et Fischer pour BR) n'ont finalement pas été utilisées pour documenter les données d'efficacité (PFS et OS) dans l'analyse complémentaire au profit d'une hypothèse d'équivalence avec l'ofatumumab. Elles sont non comparatives et le choix de ces études dans le cadre d'une comparaison naïve avec l'ibrutinib serait favorable aux produits FCR et BR dans la mesure où elles incluent des patients moins sévères que l'essai RESONATE (plus jeunes, avec moins de traitement avant inclusion et moins de patients del(17p)).

Lorsque les données n'étaient pas disponibles dans les essais publiés, les données observées dans le bras ofatumumab ont été utilisées pour les autres comparateurs.

Une précision spécifique concerne les données de l'essai RESONATE pour définir la réponse au traitement et de la survie sans progression. Les données utilisées reposent sur l'évaluation de l'état du patient par les investigateurs et non par les experts indépendants. Trois arguments sont avancés par les auteurs pour justifier ce choix : il reflète mieux le bénéfice du traitement par ibrutinib³ ; il correspond mieux à l'évaluation en pratique réelle (pas de confirmation en vie réelle de la réponse par un scan) ; il permet une meilleure comparabilité avec les essais retenus pour les autres comparateurs.

Méthode d'estimation (analyse de référence)

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

$$1 = \%PFS + \%PPS + \% \text{ Décès}$$

► État « sans progression »

La proportion de patients dans l'état de survie sans progression (% PFS) est estimée directement par la méthode de l'aire sous la courbe. La courbe de survie sans progression est estimée par ajustement des courbes de Kaplan-Meier (données individuelles observées dans l'essai RESONATE) et extrapolation selon la méthode décrite ci-avant.

L'état de survie sans progression est stratifié entre deux sous-états « stable/non répondeur » et « répondeur ». Pour cela, la durée de vie sans progression a été estimée chez les non répondeurs [PFS(non répondeur)].

³ Les auteurs notent une surestimation des patients ayant progressé par les experts indépendants qui évaluent certains patients sous ibrutinib comme ayant progressé alors qu'ils continuent d'être répondeurs au traitement (p.ex. patients arrêtant temporairement le traitement pour effet secondaire).

La proportion des patients sans progression entre les états « stable/non répondeur » et « répondeur » est calculée à chaque cycle par les formules suivantes :

$$\text{NR/SD} = [\text{PFS}(\text{non répondeur}) \times \% \text{ total non réponse}] + [(\% \text{ patients qui n'ont pas encore répondu}) \times \% \text{ total réponse}]$$

$$\text{PR/CR} = \text{PFS}(\text{population globale}) - \text{NR/SD}$$

Les % total de réponse et de non réponse pour chaque traitement sont issus de l'essai RESONATE.

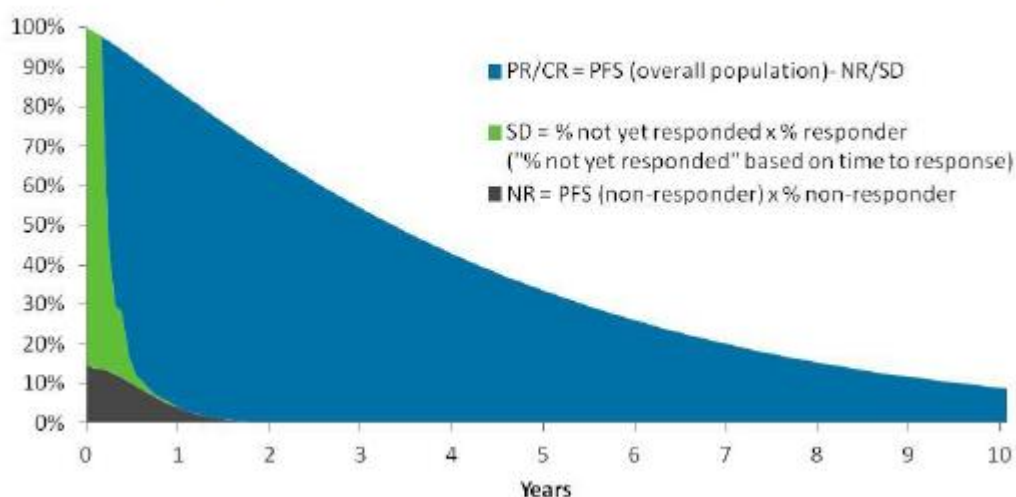
	Complete Responder (%)	Partial Responder (%)	Responder (%)	Non Responder (%)	Sources de données
Ibrutinib	6%	84%	90%	10%	Réponse évaluée par les investigateurs dans l'étude RESONATE. Rapport interne avec un suivi médian de 16 mois et abstract 3331 présenté à l'ASH 2014.
Ofatumumab	1%	25%	25%	75%	Réponse évaluée par les investigateurs dans l'étude RESONATE. Rapport interne avec un suivi médian de 16 mois et abstract 3331 présenté à l'ASH 2014.

Ce tableau est issu du Modèle excel, onglet « clinical input », ligne 22.]

Le % patients qui n'ont pas encore répondu est estimé à partir du délai de réponse au traitement, estimé selon la méthodologie Kaplan-Meier sur les données individuelles de l'essai RESONATE pour les bras ibrutinib et ofatumumab.

La PFS(non répondeur) est estimé selon la méthodologie Kaplan-Meier à partir des données de l'essai RESONATE pour les bras ibrutinib et ofatumumab.

Figure 9: Illustration on the model approach on estimation of response versus non response during PFS



► État post-progression

La proportion de patients dans l'état de survie après progression (% PPS) est estimée indirectement à partir de la courbe de survie sans progression et de la courbe de survie globale sur la population de l'essai RESONATE.

$$\% \text{ PPS} = \% \text{ OS} - \% \text{ PFS}$$

La proportion de patients vivants (% OS) est estimée directement par la méthode de l'aire sous la courbe⁴. La courbe de survie globale est estimée par ajustement des courbes de Kaplan-Meier (données individuelles observées dans l'essai RESONATE) et extrapolation selon la méthode décrite ci-avant.

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

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

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

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

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

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

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

► État « décès »

La proportion de patients décédés est estimée par la formule suivante

$$\% \text{ décès} = 1 - \%OS$$

Méthode d'estimation (analyse complémentaire)

Dans l'analyse complémentaire proposée lors de la soumission, les probabilités pour les autres comparateurs sont estimées en utilisant une approche de pondération par les hazards ratios en prenant la courbe de survie sans progression et globale de l'ofatumumab comme référence. En l'absence de données, HR=1 par hypothèse sur la base d'un essai comparant ofatumumab à la pratique courante chez des patients ayant une LLC avancée (supériorité numérique non significative). Selon le rapport technique, l'alternative fondée sur l'utilisation naïve des données issues des essais retenus pour les autres comparateurs n'est pas acceptable en raison de leur extrême hétérogénéité qui biaiserait les analyses au détriment de l'ibrutinib (patients inclus à des stades moins sévères). Selon les auteurs, l'hypothèse d'équivalence d'efficacité avec ofatumumab serait conservatrice étant donné le niveau d'efficacité d'ofatumumab obtenu sur une population de patients à un stade plus avancé de l'essai RESONATE en comparaison aux essais de BR et FCR.

Les % *total de réponse et de non réponse* pour chaque traitement sont issus de 2 essais (Fischer 2011 et Badoux 2011).

⁴ Le modèle prévoit une option alternative testée en analyse de sensibilité. Cette approche, fondée sur une estimation indirecte de la survie globale (%OS = %PFS + %PPS), repose sur l'hypothèse qu'il n'y a pas de différence de survie entre les différents traitements après la progression de la maladie. Cette approche n'a pas été retenue dans l'analyse de référence afin de limiter les hypothèses d'équivalence entre produits provenant de différents essais.

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

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

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

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

La répartition des patients dans les sous-états suit la même méthode que dans l'analyse de référence.

En l'absence de données, la durée de survie sans progression des patients non répondeurs et le délai de réponse pour chaque traitement sont supposés identiques à ceux observés pour ofatumumab.

► Validité du modèle

Le choix d'une modélisation multi-état et la structure en trois états principaux ont été validés par 3 experts (France, Angleterre, Italie).

Le modèle est calibré de manière à ce que la survie globale ne puisse pas être supérieure à la survie dans la population générale. Pour chaque cycle, la probabilité de décès simulée est inférieure à la probabilité de décès de la population générale, les estimations en population générale sont utilisées.

1.3.2 Analyse critique concernant la modélisation

► La structure du modèle

Type de modèle

Le choix d'un modèle multi-état est adapté.

Description des états du modèle

Les états du modèle sont correctement définis.

Le modèle propose de distinguer deux sous-états dans les états avant et après progression.

La pertinence de la modélisation de la réponse au traitement est questionnable. En effet, les analyses de sensibilité montrent que l'information apportée est faible (une variation importante du taux de réponse partielle importante a un impact mineur sur le RDCR) alors que ce choix méthodologique participe à l'exclusion de comparateurs médicalement pertinent. En effet, l'un des arguments avancés par l'industriel pour ne pas introduire idéalisib+rituximab est la différence de définition des critères de réponse au traitement entre les deux essais.

La distinction d'un sous-état « traitement actif après progression » a peu d'impact, dans la mesure où la durée de survie dans cet état est courte.

Le seuil de 5% pour retenir les événements indésirables comme événement intercurrent n'est pas justifié. De plus, désagréger les événements indésirables conduit à ne pas tenir compte de l'existence d'effets de grades importants, mais individuellement peu fréquents. Par exemple, aucun effet secondaire cardiovasculaire n'est inclus alors qu'ils touchent globalement 5,6% des malades (la fréquence la plus importante est celle de la fibrillation auriculaire avec 3,1% des patients).

Principales hypothèses simplificatrices

Les hypothèses définies sur la structure du modèle sont acceptables.

► Prise en compte de la dimension temporelle

La durée de simulation correspond au choix de l'horizon temporel (cf. discussion ci-dessus).

La durée des cycles est acceptable.

Les méthodes d'extrapolation des données sont conformes aux standards méthodologiques.

► La population simulée

Les populations dans les essais retenus *a priori* pour extraire les données introduites dans le modèle sont décrites et leur comparabilité est analysée.

La population simulée est comparable à la population d'ATU. Cependant, la population simulée (essai RESONATE) et la population traitée dans le cadre de l'ATU ont des caractéristiques spécifiques, en particulier avec une faible proportion de patients traités en première rechute et un taux élevé de patients présentant une délétion del17. La population simulée est donc plus restreinte que la population potentiellement concernée par l'indication.

Pour les raisons développées dans le paragraphe « population d'analyse », il est plus que vraisemblable que la population simulée soit plus restreinte que la population de l'indication. La transposition des résultats de l'évaluation à une population différente de la population simulée, plus large que la population traitée dans le cadre de l'ATU, ne peut être considérée en l'état des connaissances. C'est en particulier le cas pour les patients qui pourraient être traités dès la première rechute.

Les sous-populations distinguées par l'industriel lors de l'échange technique ne sont pas argumentées et elles ne sont pas associées avec les comparateurs cliniquement pertinents pour chacune d'entre-elles.

► L'estimation des proportions

Sources de données

L'analyse des données disponibles est exhaustive et de bonne qualité.

Les seules données comparatives disponibles concernent l'ofatumumab, qui ne représente pas la pratique standard en France sur l'ensemble des patients R/R.

Une méta-analyse en réseau ne peut être réalisée en raison du manque d'ECR disponibles. Par ailleurs, la réalisation d'une MAIC (*Matching Adjusted Indirect Comparison*) sur l'ensemble de la population LLC R/R n'est pas adaptée en raison de l'hétérogénéité des populations incluses dans les essais. Cette hétérogénéité des patients dans les essais est parfaitement cohérente puisque les deux comparateurs BR et FCR ne se positionnent pas sur la même ligne de traitement qu'ofatumumab.

Cela confirme l'intérêt qu'il y aurait à distinguer différentes sous-populations pour évaluer ibrutinib, selon leur degré de sévérité et avec des comparateurs adaptés.

Enfin, compte tenu de la rareté des publications sur les comparateurs pertinents, les critères de sélection des études, fondés sur la disponibilité d'une courbe kaplan-meier, ne sont pas adaptés. La pertinence d'une méthode de paramétrage des courbes de survie pour les comparateurs qui n'implique pas la courbe de kaplan-meier aurait pu être envisagée et discutée.

Méthode

L'estimation des proportions est correctement décrite.

Deux choix méthodologiques vont déterminer une réponse majorée au traitement chez les patients sous ibrutinib. D'une part, le choix de retenir l'évaluation par les investigateurs est favorable au traitement (environ 85% de réponse versus 65%). D'autre part, la définition de la réponse partielle au traitement est différente sous ibrutinib. La réponse partielle sous ibrutinib évaluée par le comité de revue indépendant est de 42.2% (PR) ; elle est de 62.2% si on prend en compte une réponse partielle avec lymphocytose (PRL).

Une justification de ces choix est clairement apportée dans le rapport technique. Par ailleurs, une analyse de sensibilité réduisant le taux de réponse partielle de 50% montre que la réponse au traitement a finalement peu d'impact sur les résultats.

Les choix méthodologiques inhérents à la réponse au traitement sont donc acceptables.

Seuls les résultats estimés pour chaque sous-population définie par l'industriel lors de l'échange technique sont présentés. Les données de survie, d'utilité et de coût, retenues pour les différentes sous-populations ne sont pas rapportées, ce qui ne permet pas d'expertiser les estimations proposées.

► Validité du modèle

La validité du modèle est insuffisamment discutée.

1.4 Mesure et valorisation des états de santé

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

Méthode et données

Sources de données

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

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

La source Beusterien KM (2010) est retenue car elle est cohérente avec l'hypothèse selon laquelle les différents niveaux de réponse au traitement ont un impact sur le niveau de qualité de vie –cf ; hypothèses sur la structure du modèle).

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

Le patient entre dans le modèle avec une utilité de 0.763 (0.012) [source : RESONATE].

La méthode d'imputation de l'utilité en l'absence de progression est fondée sur la réponse au traitement⁵. Un gain d'utilité est associé à la réponse au traitement, respectivement estimé à +0.127(0.013) [source=Beusterien, 2010] en cas de réponse complète et +0.059(0.006) [source=Beusterien, 2010] en cas de réponse partielle (cf. p.17 pour les proportions de réponses partielles et complètes).

L'utilité post-progression n'est pas recueillie dans l'essai. Un décrétement d'utilité par rapport à l'utilité à l'entrée du modèle est appliqué à tous les cycles post-progression (-0.098) [source=Beusterien, 2010]. Un gain d'utilité est appliqué à tous les cycles post-progression lorsque le patient est sous traitement actif (+0.029 ; source=Beusterien, 2010).

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

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

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

⁵ Une autre méthode est testée en analyse de sensibilité. Une utilité de 0.799 est assignée tant que le patient reste sans progression [Source RESONATE]. La méthode après progression est la même que dans l'analyse de référence.

Tableau 4 : Décréments d'utilités associés aux effets indésirables implémentés dans le modèle

	Mean	SE	Data sources
Anemia	-0.088	0.009	Beusterien (2010)
Diarrhea	-0.195	0.020	No data; assumed to be the same as infection (AE with the highest utility decrement)
Febrile neutropenia	-0.185	0.019	No data; assumed to be the same as thrombocytopenia
Leukopenia	-0.185	0.019	No data; assumed to be the same as thrombocytopenia
Neutropenia	-0.185	0.019	Tolley 2013
Thrombocytopenia	-0.123	0.012	Tolley 2013
Infection	-0.195	0.020	Tolley 2013

Abbreviations: AE, adverse event; SE, standard error

Résultats

Les résultats de la simulation des principaux critères cliniques sont présentés dans le tableau ci-dessous.

	Ibrutinib	Ofatumumab
PFS		
médiane	31.6 mois	6.9 mois
moyenne	2.92 ans	0.62 ans
PPS		
médiane	39.3 mois	29.2 mois
moyenne	2.84 ans	3.01 ans
Durée de vie		
médiane	70.9 mois	36.1 mois
moyenne	5.76 ans	3.63 ans

Les QALYs moyens sous ibrutinib sont estimés à 4.28 années (2.39 avant progression et 1.89 après progression) contre 2.48 années sous ofatumumab (0.48 avant progression et 2.01 après progression).

1.4.2 Analyse critique de l'estimation des résultats de santé

Le choix de ne pas utiliser les données de l'EQ-5D est argumenté. Une source principale est utilisée pour documenter la qualité de vie dans le modèle, sauf en ce qui concerne les effets secondaires. Les sources sont correctement analysées (annexe 6).

Certains points de méthode ne sont pas clairs :

- la méthode de pondération qui permet d'estimer l'utilité dans l'état « réponse partielle / complète » à partir des utilités et des fréquences identifiées respectivement pour les deux types de réponse n'est pas décrite dans le rapport technique ;
- la méthode permettant de prendre en compte la notion de durée pour les effets indésirables sur l'estimation des désutilités n'est pas décrite.

Enfin, le choix d'associer un incrément d'utilité au fait de recevoir une nouvelle ligne de traitement, qui n'apporte aucun résultat en termes d'efficacité, n'est pas clair. Intuitivement, la question se pose de savoir pourquoi un traitement associé à des événements indésirables est préférable que des traitements symptomatiques si aucun gain de survie n'est attendu. L'analyse de sensibilité montre cependant que cela n'a aucun impact sur le résultat.

Les résultats sont correctement présentés.

1.5 Mesure et valorisation des coûts

1.5.1 Evaluation des coûts telle que présentée par les auteurs

► Coûts pris en compte

Les coûts pris en compte sont les coûts d'acquisition des traitements de première ligne, les coûts d'administration, les coûts de suivi, les coûts des événements indésirables, les coûts de transport et les coûts post-progression (traitement de 2^{nde} ligne et suivi symptomatique).

► Mesure, valorisation et calcul des coûts

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

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

Tous les coûts sont valorisés en Euro₂₀₁₄. L'actualisation est réalisée sur l'indice des prix dans le secteur en santé (INSEE).

Tableau 5 : volumes consommés et coûts unitaires

Ressource	Volume/fréquence	Coûts unitaires *	Sources
Ibrutinib	3cps/j	██████ €/cp (PFHT)	Prix ATU
Rituximab	37,5ml/m ² à J0 (1 ^{er} cycle) puis 50ml/m ² à J1 (6 cycles)	1 346.04€/flacon 50ml	Base des médicaments
Bendamustine	36ml à J1 et J2 (6 cycles)	██████ €/flacon 10ml	Base des médicaments
Cyclophosphamide +Fludarabine	C : 250mg/m ² à J1-J3 toutes les 4 sem. (6 cycles) F : 25mg/m ² toutes les 4 sem. (6 cycles)	NA	Inclus dans le GHS
Ofatumumab	300mg (sem1)+ 2000mg (sem 2 à 8) puis 2000mg (sem 12, 16, 20, 24)	██████ €/flacon 5ml	Prix libre, non remboursable Base de données FICHCOM
Intraveineuse		541.45 €	PMSI 2013, ENCC 2012
Transport	1 par intraveineuse	73.96 €	Cour des comptes 2012
Suivi	Fréquence variable selon l'état modélisé		Enquête auprès de 23 cliniciens
Formule sanguine complète		11.61 €	NABM
Analyse LDH		5.67 €	NABM
Analyse FISH		138.78 €	NABM
Analyse Créatinine		5.67 €	NABM
CT-Scan		75.81 €	CCAM
Consultation hémato		28 €	CCAM
Consultation généraliste		23.62 €	CCAM+Ameli (dépassement)
Transfusion sanguine		827.88 €	ENCC
Transfusion plaquettes		827.88 €	ENCC
Traitements 2nde ligne			
BR, FCR, Ofatumumab	Cf. ci-dessus	Cf. ci-dessus	
Chlorambucil+R	Non décrit	Non décrit	
Effets secondaires	Fréquence variable selon le traitement (cf. p.15)		
Anémie		1 504.88 €	Mickish, 2010
Diarrhée		39.63 €	Mickish, 2010
Neutropénie fébrile		3 279.78 €	Durand-Zaleski, 2007
Leucopénie		481.33 €	Mickish, 2010
Neutropénie		481.33 €	Mickish, 2010
Thrombocytopénie		72.49 €	Mickish, 2010
Infection		3 279.78 €	hypothèse
Fin de vie		8 120,58 €	ENCC (GHM 23Z02Z)

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

Descriptif

► Coût d'acquisition et d'administration des traitements

Les dosages dépendant des m² sont estimés sur la surface moyenne de 1.9m² (caractéristiques à l'inclusion de l'essai RESONATE).

Le gaspillage, qui concerne uniquement les produits administrés en IV (comparateurs), n'est pas intégré dans l'analyse de référence. Une observance imparfaite est appliquée pour l'ibrutinib (94.8% de la dose en moyenne, RESONATE). L'interruption du traitement observé dans l'essai est une donnée utilisée pour estimer le coût du traitement sous ibrutinib.

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

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

Tableau 6 : Coûts estimés par cycle

	Analyse de référence		Analyse complémentaire	
	Ibrutinib	Ofatumumab	BR	FCR
Traitement 1^{ère} ligne				
Cycle 1				
Cycle suivant				
Administration				
Cycle 1				
Cycle suivant				

► Coût de suivi

Les consultations de généralistes incluent les dépassements (0.62 €), mais pas les consultations de spécialistes (données non disponibles).

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

Les ressources médicales consommées dans l'état répondeur (partiel et complet) sont estimées par la moyenne des ressources, déclarées par les experts en cas de réponse partielle et de réponse complète, pondérées par la fréquence de patients dans chacun de ces états dans l'essai RESONATE.

Tableau 7 : Coûts des soins de suivis estimés par cycle

	Analyse de référence		Analyse complémentaire	
	Ibrutinib	Ofatumumab	BR	FCR
Etat SD/NR				
Etat CR/PR				
Etat PPS (2^{nde} ligne)				
Etat PPS (BS)				

► Traitement de 2^{nde} ligne

La répartition des traitements de 2^{nde} ligne en fonction du traitement initial a été modifiée dans l'analyse de référence au moment de l'échange technique. Le nouveau choix méthodologique n'est pas présenté.

Tableau 8 : Coûts d'acquisition des traitements actifs de 2^{nde} ligne estimés par cycle *

	Analyse de référence		Analyse complémentaire	
	Ibrutinib	Ofatumumab	BR	FCR
Traitement				
Cycle 1				
Cycle suivant				
Administration (y.c. transport)				
Cycle 1				
Cycle suivant				

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

- Coûts de fin de vie
- Coûts des effets indésirables

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

Résultats de l'analyse de coût

Le coût total d'ibrutinib est estimé à [REDACTED]€ et le coût total pour Ofatumumab est estimé à [REDACTED]€.

Les coûts totaux par poste de consommation de soins sur l'horizon temporel ne sont pas disponibles sur la nouvelle analyse de référence.

1.5.2 Analyse critique de l'évaluation des coûts

Coûts pris en compte

Les coûts pris en compte sont corrects.

Mesure, valorisation et calcul des coûts

Le coût d'ibrutinib tient compte des arrêts de traitement observés dans l'essai RESONATE selon une méthodologie qui n'est pas clairement décrite.

L'estimation des coûts de suivi repose sur une estimation par 23 experts des ressources consommées. La méthodologie n'est pas conforme aux recommandations de la HAS : la méthode d'analyse des réponses n'est pas présentée et la variabilité des réponses n'est analysée.

La méthode qui permet d'estimer les coûts de suivi dans l'état « réponse partielle / complète » à partir des fréquences identifiées respectivement pour les deux types de réponse n'est pas décrite dans le rapport (cf. modèle excel).

Les coûts de suivi sans traitement actif ne comportent pas de coûts médicamenteux, ce qui n'est pas argumenté. Il est vraisemblable que les patients reçoivent un traitement médicamenteux symptomatique.

Les consultations de médecin spécialiste ne sont pas associées à des dépassements, ce qui est peu vraisemblable.

1.6 Présentation des résultats et analyses de sensibilité

1.6.1 Présentation par les auteurs

- **Résultats de l'étude économique**

Résultats de l'analyse de référence

Tableau 9 : Analyse de référence (ibrutinib versus ofatumumab)

	Coûts	QALYs	RDCR
Ofatumumab	[REDACTED] €	2.48	
Ibrutinib	[REDACTED] €	4.28	102 483 €/QALY

Résultats des analyses complémentaires

Analyse complémentaire 1 : analyse coût-efficacité.

Le RDCR d'ibrutinib versus ofatumumab est égal à 86 275 €/AVG.

Analyse complémentaire 2 : analyse exploratoire introduisant deux comparateurs supplémentaires.

Les résultats de cette analyse ne sont pas disponibles pour la nouvelle analyse de référence au moment de la clôture du dossier par le SEESP.

Analyse complémentaire 3 : analyse selon 3 sous-populations définies par l'industriel lors de l'échange technique.

RDCR	
Patients ≥3 lignes de traitement	86 589 € /QALY
Patients <3 lignes de traitement	114 667 € /QALY
Patients del(17p)	75 631 € /QALY

► Prise en compte de l'incertitude

Selon l'industriel, les principales sources d'incertitude sont (a) l'horizon temporel et l'hypothèse d'actualisation, (b) les hypothèses de projections de la durée de survie globale et sans progression, (c) le prix de l'ibutinib. La variabilité des paramètres de coût et d'utilité a un impact marginal.

Cf. ci-après pour plus de détails.

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.

- Horizon temporel

Le RDCR de l'ibrutinib augmente lorsque l'horizon temporel est réduit : 190 334 €/QALY à 5 ans (+86%) et 125 657 €/QALY à 10 ans (+23%).

Le choix de l'horizon temporel a fait l'objet d'une analyse complète, y compris une analyse de sensibilité probabiliste.

- Taux d'actualisation

Les RDCR sont estimés respectivement à 90 212 €/QALY et 97 923 €/QALY pour des taux d'actualisation de 0% et 2,5%.

b) Incertitude liée aux hypothèses et sources de données retenues dans l'analyse de référence

- Hypothèses associées à la modélisation d'un impact à être répondeur au traitement sur les coûts et les utilités.

- Supposer qu'être répondeur au traitement se traduit pas un bénéfice en termes de coût et d'utilité est favorable à l'ibrutinib (RDCR +10% si pas de différence de coûts et d'utilités entre répondeur et non répondeurs, 112 351 €/QALY vs 102 483 €/QALY).
- Le choix de l'option de valoriser les utilités avant progression selon la réponse au traitement est favorable à l'ibrutinib (RDCR +4% si valorisation sur le temps passé sans progression, 106 530 €/QALY vs 102 483 €/QALY).
- Si le taux de réponse partielle est divisé par deux pour ibrutinib (42% vs 84%), le RDCR n'augmente que de 1% (103 713 €/QALY vs 102 483 €/QALY), en raison du faible incrément d'utilité.

- Impact des hypothèses définissant les traitements

- Intégrer une durée de traitement sous ibrutinib inférieure à la durée jusqu'à la progression de la maladie (cf. arrêt de traitement) n'est pas significatif.

- Le taux d'observance partielle pour ibrutinib observé dans l'essai RESONATE (97%) est favorable au produit (RDCR +7% si observance parfaite, 109 259 €/QALY vs 102 483 €/QALY).
- L'hypothèse d'absence de gaspillage pour les produits en intraveineuse (comparateurs) n'a pas d'impact (102 343 €/QALY si gaspillage vs 102 483 €/QALY)
- Modéliser une variabilité des pratiques en 2^{nde} ligne n'a pas d'impact (101 740 €/QALY si tous les patients reçoivent de l'ofatumumab vs 102 483 €/QALY)

- Source de données pour estimer la survie globale.

L'analyse de référence, reposant sur une estimation directe de la survie globale observée dans RESONATE, suppose que l'effet traitement observé dans l'essai est projeté à long terme selon une tendance constante.

Selon les auteurs, l'option retenue dans l'analyse de référence, qui repose sur la projection directe de la survie globale issue des données individuelles de l'essai, est l'hypothèse la plus simple limitant le nombre d'hypothèses associées aux projections de long terme. Cependant, la survie globale est rarement correctement observée dans les essais, ce qui justifie une estimation indirecte de la survie globale (OS=PFS+PPS) en analyse de sensibilité, supposant un effet traitement constant uniquement sur la projection de la survie sans progression. L'application d'un risque de survie identique après progression dans les deux bras est une hypothèse conservatrice, justifiée par l'incertitude sur les données de survie globale.

Estimer la survie globale directement à partir des données de mortalité observées dans l'essai RESONATE est favorable à l'ibrutinib (RDCR +12% à +35% selon la source de données utilisée pour estimer PPS, 115 133 €/QALY à 138 187 €/QALY vs 102 483 €/QALY). Sur les deux analyses proposées, le choix des données post-progression pour les patients sous ofatumumab de l'essai RESONATE semble privilégié par l'industriel (RDCR=115 133 €/QALY) plutôt que le choix des données issues du bras rituximab de Furman (RDCR=138 187 €/QALY).

- Méthodes d'extrapolation des durées de survie (PFS et OS)

Les méthodes d'extrapolation retenues dans les modèles sont majoritairement favorables à l'ibrutinib (cf. tableau ci-dessous).

- Le choix de la loi d'extrapolation de la survie sans progression influence de manière significative les résultats de l'analyse (RDCR + 30%). Si la loi de Weibull permet le meilleur ajustement pour les deux traitements, la loi exponentielle permet également un bon ajustement à la courbe Kaplan-Meier d'ibrutinib. A ce titre, l'alternative testée est donc tout à fait pertinente.
- Le choix de la loi d'extrapolation de la survie globale a un impact relativement important (RDCR entre +8% et +15%). La loi log-normal est une alternative pertinente à court terme, mais devient cliniquement improbable sur le long terme car conduirait à un taux de survie supérieur à celui de la population générale. Cette alternative a été utilisée afin d'atténuer la surestimation de la survie globale par la loi de Weibull, celle-ci étant caractérisée par un aplatissement de la courbe à long terme.
- Le choix d'un ajustement conjoint ou individuel des deux bras de traitement a un impact modéré sur le résultat (RDCR + 7%).

En revanche, la variabilité du coefficient de traitement appliqué dans l'approche d'un ajustement conjoint des deux bras a un impact significatif (RDCR entre -20% et +39%).

Tableau 10 : Analyse de sensibilité sur les méthodes de projection des données à long terme

	Méthode analyse de référence	Alternative testée	RDCR (€/QALY)	% vs référence
PFS	Weibull	Exponentiel (Ibrutinib)* Weibull (Ofatumumab)	133 603	130 %
OS	Ajustement conjoint des bras ibrutinib et ofatumumab, traitement en covariable	Ajustement distinct des 2 bras Distribution de Weibull	110 182	107 %
		Ajustement conjoint des 2 bras Distribution lognormale sur 3 ans puis Weibull**	111 287	108 %
	Distribution de Weibull	Ajustement distinct des 2 bras Distribution lognormale sur 3 ans puis Weibull	111 506	109 %
		Ajustement conjoint des 2 bras Distribution lognormale sur 5 ans puis Weibull	117 528	115 %
		Ajustement conjoint des 2 bras Distribution lognormale sur 1 ans puis Weibull	103 190	101 %
		Coefficient d'effet traitement (-1SE) †	82 393	80 %
		Coefficient d'effet traitement (+1SE)†	142 283	139 %

* L'analyse préalable du meilleur ajustement indiquait un meilleur indice BIC par la loi exponentielle pour le bras ibrutinib.

** La distribution lognormal permet un bon ajustement aux données du bras ofatumumab de l'essai RESONATE, ainsi qu'un bon ajustement aux données ibrutinib de l'essai PCYC 1103 (phase II). Elle est appliquée à court terme car est cliniquement improbable sur le long terme. Elle conduirait à un taux de survie supérieur à la population générale. L'ajustement sur cette distribution est donc limité à 3 ans ou 5 ans.

† Varier la valeur du coefficient de covariance du traitement permet de tester l'impact sur le RDCR de l'effet traitement relatif d'ibrutinib versus ofatumumab en termes de survie globale.

c) Incertitude liée à la variabilité des paramètres du modèle

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

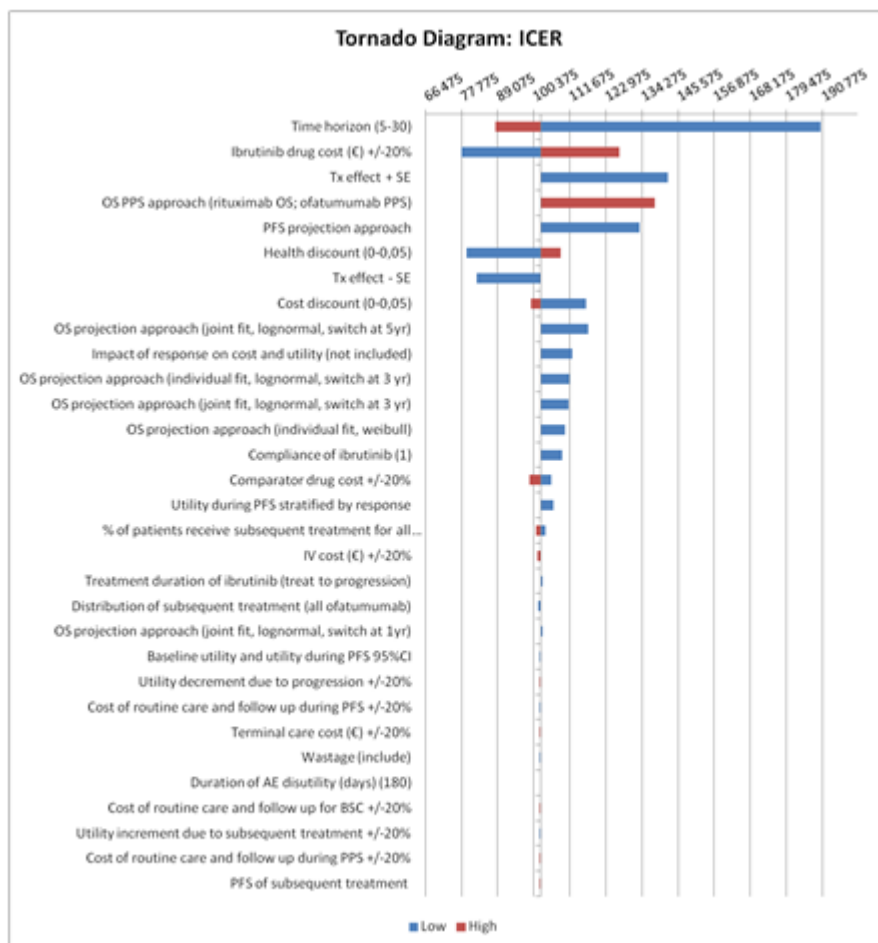
Analyse de sensibilité déterministe

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

Tableau 11 : Résultats de l'analyse de sensibilité déterministe sur les paramètres implémentés dans le modèle

Analyse de référence : 102 483 €/QALY		
	Borne basse	Borne haute
Prix de l'ibrutinib [-20% ; +20%]	■	■
% patients recevant un traitement actif après progression [0% ; 83.8%]	103 942	101 024
HR versus PFS du rituximab pour estimer la durée dans l'état « traitement de seconde ligne » [-20% ; +20%]	102 498	102 472
Prix des comparateurs [-20% ; +20%]	105 799	99 166
Coût d'une intraveineuse [-20% ; +20%]	102 483	101 585
Coûts des soins de suivi avant progression [-20% ; +20%]	102 330	102 636
Coûts des soins de suivis en 2 ^{nde} ligne de traitement [-20% ; +20%]	102 499	102 466
Coûts des soins de suivi symptomatique [-20% ; +20%]	102 526	102 440
Coûts des soins de fin de vie [-20% ; +20%]	102 629	102 336
Utilité à l'entrée du modèle [IC95%]	102 254	102 713
Décrément d'utilité lié à la progression de la maladie	102 674	102 292
Gain d'utilité associé à un traitement actif en 2 ^{nde} ligne	102 466	102 500

Figure 2 : Graphique de Tornado



Analyse de sensibilité probabiliste

L'analyse de sensibilité probabiliste est réalisée sur 500 itérations selon les distributions des paramètres présentées dans le tableau ci-dessous.

Tableau 12 : Distributions des paramètres inclus dans l'analyse probabiliste

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.

L'ensemble des paramètres de la PSA relatives à l'utilité, aux coûts et aux données cliniques sont disponibles dans le rapport fourni par l'industriel lors de l'échange technique.

Les valeurs des RDCR associées à une probabilité de 50% et 80% d'être efficace versus ofatumumab ne sont pas disponibles pour la nouvelle analyse de référence au moment de la clôture du dossier par le SEESP. Elle peuvent être lues sur la courbe d'acceptabilité ci-dessous.

Figure 3 : Nuage de points ibrutinib versus ofatumumab

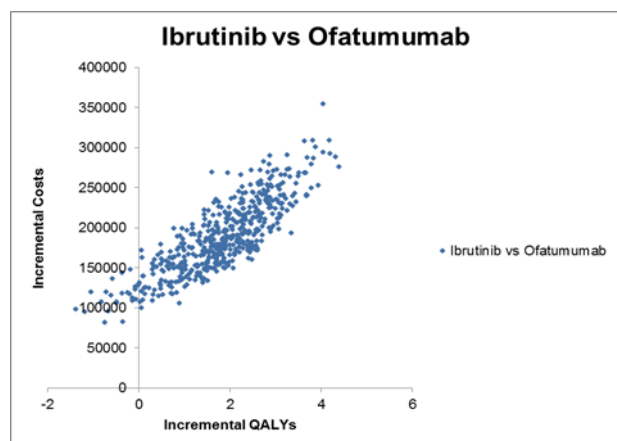
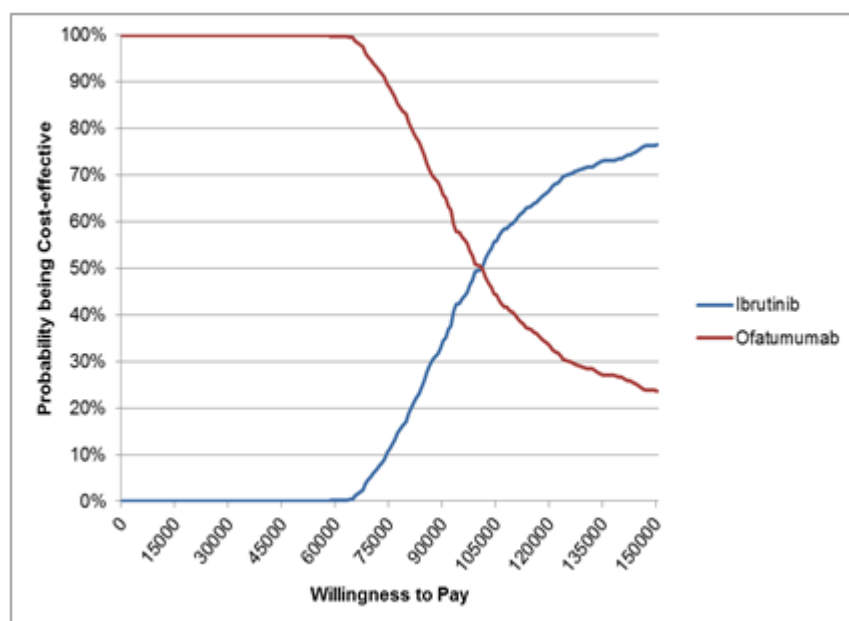


Figure 4 : Courbe d'acceptabilité ibrutinib versus ofatumumab

1.6.2 Analyse critique des résultats présentés et de l'incertitude

Résultats

- Suite à l'échange technique, l'industriel a présenté une nouvelle analyse de référence modifiant les coûts de traitement après progression de la maladie.

Aucun détail n'est apporté quant à cette modification.

L'effort de proposer une analyse complémentaire réalisée en introduisant d'autres comparateurs est à souligner, même si en l'état, elle n'apportait pas l'information attendue sur l'efficacité de l'ibrutinib dans la stratégie thérapeutique. En adoptant une hypothèse d'équivalence d'efficacité avec ofatumumab (arguments présentés p.18, Méthode d'estimation-analyse complémentaire), cette analyse se limitait à une exploration de l'impact des coûts des comparateurs et traduisait alors simplement un effet mécanique : si le prix du comparateur baisse, le RDCR d'ibrutinib augmente.

Pour que cette analyse complémentaire ait eu un intérêt, il aurait fallu considérer des hypothèses d'efficacité cliniquement justifiées sur les deux comparateurs BR et FCR, en distinguant les sous-populations pour lesquelles elles constituent des alternatives médicalement pertinentes en vie réelle, en référence aux recommandations et aux populations incluses dans leurs essais. Après l'échange technique, l'industriel a proposé de faire une analyse complémentaire à partir d'une analyse MAIC permettant d'extraire des données spécifiques de BR et FCR selon 2 sous-populations définies par rapport au nombre de lignes de traitement reçues. La HAS a cependant considéré que ces analyses restaient inutiles sans prise en compte de la bithérapie idelalisib+rituximab.

- Suite à l'échange technique, l'industriel a présenté des analyses distinguant plusieurs sous-populations.

Ces analyses ne peuvent être retenues comme valides en raison de l'absence totale de documentation sur les données implémentées.

Cependant, il est intéressant de constater que la sous-population pour laquelle l'ofatumumab n'est pas recommandée présente le RDCR le plus élevé. De nouveau, ces analyses confortent la nécessité d'estimer l'efficacité d'ibrutinib sur des sous-populations cliniquement pertinentes.

Analyse de l'incertitude

- Incertitude structurelle

Les analyses de sensibilité portant sur les hypothèses liées au modèle (hors horizon temporel) mettent en évidence que la majorité des choix retenus dans l'analyse de référence sont en faveur de l'ibrutinib. La valeur centrale du RDCR en modifiant ces hypothèses est comprise entre 82 393 €/QALY et 142 283 €/QALY, mais avec une seule analyse rapportant un résultat favorable par rapport à l'analyse de référence. La justification des choix retenus, en particulier sur l'estimation et l'extrapolation des durées de survie, par rapport aux autres possibilités envisageables est donc particulièrement importante.

Or, selon l'argumentaire de l'industriel, il apparaît que les alternatives testées sont pertinentes, tant sur le plan statistique que clinique. On peut donc en conclure qu'il existe une forte incertitude sur la valeur centrale estimée.

La modélisation de la réponse au traitement, ne semble pas avoir beaucoup d'impact sur les résultats au regard des analyses de sensibilité proposées par l'industriel. Cependant, les analyses réalisées sont incomplètes car elles ne portent que sur le taux de réponses partielles, qui représentent certes plus de 90% des réponders. Il avait été demandé une analyse implémentant les taux de réponses partielles et complètes estimés par les examinateurs externes.

- Incertitude sur la variabilité des valeurs des paramètres

Le prix est le paramètre dont la variation a le plus d'impact. Pour ibrutinib, une variation du prix se traduit par une variation plus que proportionnelle du RDCR. Pour ofatumumab, la variation est moins que proportionnelle.

Dans la limite des paramètres testés dans l'analyse déterministe, il est possible de conclure que l'incertitude générée par les valeurs des coûts unitaires et des utilités n'est pas significative.

L'analyse de sensibilité probabiliste (cf. figures 3 et 4) montre que la probabilité pour ibrutinib d'économiser des coûts est nulle et que le gain de QALY est incertain. En effet, la lecture de l'asymptote de la courbe d'acceptabilité indique que la probabilité qu'ibrutinib soit plus efficace qu'ofatumumab en termes de QALYs est inférieure à 80%.

1.5 Commentaires généraux

D'une manière générale, la rédaction souffre d'un manque de clarté qui gêne la compréhension du travail proposé, tant dans le rapport technique que dans les réponses aux questions techniques.

Certains éléments n'étaient disponibles que dans le fichier excel.

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

L'absence d'une explication précise du rationnel qui sous-tend l'identification de plusieurs options méthodologiques ou de plusieurs hypothèses et de justification des choix retenus dans l'analyse de référence est préjudiciable à la compréhension et à la validation de l'analyse.

Annexe 3 – Synthèse de l'analyse critique

Les points de critique identifiés dans l'analyse détaillée sont hiérarchisés selon trois niveaux⁶.

- 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 des principaux comparateurs médicalement pertinents			++
Absence d'analyse en sous-population			++
Modélisation			
Compte tenu de la rareté des données sur les comparateurs, la méthode retenue fondée sur la disponibilité d'une courbe Kaplan-Meier n'est pas adaptée		+	
Le choix des lois de distribution pour extrapoler la survie globale et sans progression est favorable à l'ibrutinib, par rapport à des choix alternatifs statistiquement et cliniquement pertinents.		+	
Non justification du seuil de 5% pour implémenter les effets indésirables.	-		
Validité interne et externe du modèle insuffisamment discutée		+	
Mesure et valorisation des états de santé			
Manque de clarté sur plusieurs points de méthode	-		
L'implémentation d'une durée de 14 jours pour estimer la désutilité associée à des événements indésirables n'est pas décrite.	-		
Mesure et valorisation des coûts			
Manque de clarté sur plusieurs points de méthode	-		
La variabilité des réponses des experts sur les soins de suivis n'est pas rapportée	-		
Sous-estimation de certains coûts (p.ex. pas de traitement médicamenteux dans l'état BSC ; pas de dépassement pour les spécialistes).	-		
Résultats et analyses de sensibilité			
Résultat non transposable chez les patients en première rechute			++
Absence d'une analyse de sensibilité implémentant les évaluations des examinateurs externes (progression de la maladie et réponse au traitement).	-		

⁶ 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.).

1. 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 04 mars 2015.

Liste des questions adressées à l'industriel par la HAS

► Analyse de référence

Une nouvelle analyse de référence est attendue en tenant compte des éléments suivant :

- L'inclusion dans les comparateurs de la bithérapie Idelalisib+Rituximab
- Des sous-populations d'analyse tenant compte de la ligne de traitement (2^{ème} ou 3^{ème} et suivantes), de la précocité de la rechute et de la présence d'une délétion 17p et/ou d'une mutation TP53.
- Des comparateurs adaptés aux caractéristiques des sous-populations définies.

Si l'analyse de référence en sous-population le nécessite, il est attendu une révision du choix des sources de données retenues.

► La population d'analyse

1. Dans la comparaison des essais, pouvez-vous ajouter une catégorisation en termes de stade de la maladie, de délai avant rechute et de pourcentage de patients en fonction du nombre de ligne de traitement (1 seule ligne, deux lignes, 3 lignes et plus) ?
2. Existe-t-il des données épidémiologiques permettant de connaître la répartition des patients R/R en termes de stade de la maladie en pratique réelle (cf. niveaux de risques repris par la SFH) ?

► Les stratégies comparées

3. Pourquoi ne pas avoir considéré comme un comparateur médicalement pertinent l'allogreffe et l'abstention chez certains groupes de patients ?
4. A quoi correspond la BSC dans l'essai RESONATE ? Est-ce que cela correspond à une absence de traitement actif et au suivi décrit par les experts ?

► La population simulée

5. Une discussion est attendue sur la représentativité des sous-populations simulées par rapport à la population en pratique réelle.
6. Disposez-vous de données d'ATU sur les caractéristiques de la population traitée en pratique ?
7. 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 RESONATE ?

► L'estimation des probabilités de transition

8. 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 probabilités de transition entre les différents états n'est pas explicite. Il est attendu un recensement exhaustif de l'ensemble des probabilités de transition d'un état à un autre, rappelant la formule de calcul et précisant l'option retenue dans l'analyse de référence lorsque plusieurs options ont été envisagées.

État sans progression

9. Quelle est la définition de la progression de la maladie ?
10. Pouvez-vous détailler les données de % répondeurs dans les essais retenus pour implémenter le modèle (date d'évaluation et nature de l'évaluateur, discussion des taux de réponse retenus par rapport aux taux de réponse observés dans les essais non retenus).
11. Quels sont les pourcentages de réponse complète et partielle implémentés dans l'analyse de référence ? A-t-on des éléments quantitatifs permettant de valider ces pourcentages ?

État post-progression

12. Pourquoi avoir utilisé, dans l'analyse de référence, les données de survie globale issues de l'essai FURMAN (rituximab) pour estimer la survie post-progression et non pas les données de l'essai RESONATE ? Quel est l'impact de ce choix sur le RDCR ?

État décès

13. Pouvez-vous expliquer plus clairement comment les données de survie globale ont été implémentées dans le modèle au travers des probabilités de transition d'un chaque état à l'état « décès » ?
 - 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 ?
14. 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

15. Comment la probabilité d'arrêt de traitement est-elle implémentée dans le modèle ?
16. 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 ?) ?
17. A quoi correspond le graphique 12 page 46, se projetant sur 520 semaines ?

Evénements indésirables

Rq : Le pourcentage de neutropénie dans le bras ibrutinib (18.5%) ne correspond pas aux données reprises dans le dossier de transparence (16.4%).

18. Justifier l'absence des événements cardiaques de grade 3 ou 4 chez 5.6% des patients du bras ibrutinib. Pourquoi les données implémentées sur les infections dans le modèle (20% vs 6.8%) ne correspondent pas aux données du dossier de transparence (p.83) ? Il est indiqué que des infections de grade 3 ont été rapportées par 24.1% des patients du bras ibrutinib et chez 22.0% des patients du bras ofatumumab.

► Estimation des résultats de santé

19. Une présentation claire de la méthode d'implémentation des utilités dans le modèle est attendue. Cette rédaction doit permettre de distinguer sans ambiguïté la méthode appliquée dans l'analyse de référence parmi les options prévues dans le modèle. Cette présentation doit en particulier préciser les points suivants.

- a. Parmi les deux options présentées (« utility based on response » ou « utility based on time », laquelle est retenue dans l'analyse de référence ?

S'il s'agit de l'option « utility based on response » comme cela est écrit p.55, comment sont implémentées les utilités en fonction de la réponse au traitement alors que les deux états réponse complète/partielle sont en fait regroupés dans le modèle et qu'aucune proportion n'est explicitée dans le rapport technique ?

- b. 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 ?
- c. 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 ?
- d. Comment est intégrée la notion d'une durée de 14 jours pour les décrétements d'utilité notés dans le tableau 18 page 57 ?

20. Pouvez-vous fournir les courbes de Markov des différents états du modèle ? Quelle est la durée médiane passée dans chaque état/sous-état du modèle en fonction du traitement initial ? Quelle est la durée médiane de survie globale dans les deux bras ?

► Evaluation des coûts

21. Quel prix est appliqué au chlorambucil ?
22. Comment ont été analysées les réponses des experts pour estimer les fréquences de consommation de soins ? La variabilité dans les réponses exprimées a-t-elle été prise en compte ? Est-ce qu'elle était importante ?
23. Comment avez-vous estimé dans l'analyse de référence les coûts de suivi dans l'état regroupé « réponse complète/partielle » (cf. tableau 57, p.138).
24. Indiquez les résultats désagrégés des estimations de coûts (coûts par cycle en moyenne, pour les différents postes de coûts).
25. Pouvez-vous préciser la différence entre les soins de routines « post disease progression » du tableau 57 p. 138 et les soins « post-progression disease management » du tableau 58 p.138 et leur implémentation dans le modèle ?
26. Des coûts de fin de vie apparaissent dans le tableau 34, p.78. Comment ont-ils été estimés et implémentés dans l'analyse de référence ?
27. Pourquoi n'y a-t-il aucun coût de traitement symptomatique dans l'état BSC ?

► Analyse de l'incertitude

28. Une interprétation des analyses de sensibilité est attendue au-delà de la simple présentation des hypothèses testées et des résultats quantitatifs.
 - 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.
 - Pour chacune des différentes hypothèses testées pour extrapoler les durées de survie (sans progression et globale), il est attendu une explicitation du rationnel qui fonde chacune des alternatives testées et une prise de position quant à son degré de pertinence. Une discussion analytique est en particulier attendue sur les scénarios 6 et 7 d'estimation de la survie globale.
 - Il est attendu une discussion analytique globale sur les différentes analyses de sensibilité réalisées sur le critère de réponse au traitement, fondamentale dans l'analyse (cf. ci-dessous pour les analyses de sensibilité demandées).

29. Une analyse avec un horizon à 10 ans est attendue, avec son analyse de sensibilité probabiliste.
30. Analyses de sensibilité déterministes supplémentaires sur l'analyse de référence :
 - Modification unilatérale des taux d'actualisation sur les coûts et les résultats (0% et 2,5%).
 - Analyse de sensibilité implémentant les évaluations de la réponse par les examinateurs externes. Analyse de sensibilité faisant varier à la baisse le taux de réponse partielle (PRL) dans le bras ibrutinib.
 - Analyse de sensibilité annulant l'incrément d'utilité implémenté avec le traitement actif de seconde ligne.
 - Analyse de sensibilité avec un coût de suivi identique avant et après progression
31. 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.
32. Sauf justification contraire, il est attendu que l'analyse de sensibilité probabiliste intègre l'incertitude sur la réponse au traitement.

2. Bibliographie

- Beusterien KM, Davies J, et Leach M. «Population preference values for treatment outcomes in chronic lymphocytic leukaemia: a cross-sectional utility study.» *Health Qual Life Outcome* 8 (2010): 50.
- Eichhorst B, et al. «Chronic lymphocytic leukemia: ESMO Clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up.» *Ann Oncol* 22(suppl 6) (2011): vi50-4.
- Ferguson J, Tolley K, et Gilmour L. «PCN79: Health state preference study mapping the change over the course of the disease process in chronic lymphocytic leukomia (CLL).» *Value Health*, 2008: A485.
- HAS. *Choix méthodologiques pour l'évaluation économique à la HAS*. Saint-Denis la Plaine: HAS, 2011.
- Hoyle MW, et Henly W. «Improved curve fits to summary survival data: applicationb to economic evaluation of health technologies.» *BMC Med Res Methodol*. 11 (2011): 139.
- Institute, National Cancer. *SEER Cancer Statistics Review, 1975-2010*. 2013.
<http://seer.center.gov>.
- Monnereau, A., L. Remontet, et M., et al. Maynadié. *Estimation nationale de l'incidence des cancers en France entre 1980 et 2012. Partie 2 – Hémopathies malignes*. Saint-Maurice: Institut de veille sanitaire, 2013, 88.
- Tolley K, Goad C, et Yi Y. «Utility elicitation study in the UK general public for late-stage chronic lymphocytic leukomia (CLL).» *Eur J Health Econ HEPAC Health Econ Prev Care* 14, n° 5 (2013): 749-59.

~



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