



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

**AVIS D'EFFICIENCE**

**Ocrevus® (ocrelizumab)**  
**Analyse d'impact budgétaire dans la SEP**  
**Roche**

**Date de validation par la CEESP : 09 octobre 2018**

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

# Sommaire

|           |                                                                                        |           |
|-----------|----------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>1.</b> | <b>Avis de la CEESP .....</b>                                                          | <b>5</b>  |
| 1.1       | Sur le contexte.....                                                                   | 5         |
| 1.2       | Sur l'analyse d'impact budgétaire (AIB) .....                                          | 6         |
| 1.2.1     | En ce qui concerne la conformité méthodologique.....                                   | 6         |
| 1.2.1     | En ce qui concerne les résultats et conclusions de l'AIB .....                         | 6         |
| 1.3       | Conclusion de la commission .....                                                      | 7         |
| 1.4       | Données complémentaires attendues.....                                                 | 8         |
| <b>2.</b> | <b>Synthèse des réserves émises par la CEESP .....</b>                                 | <b>9</b>  |
| <b>3.</b> | <b>Annexe 1 – Contexte de la demande .....</b>                                         | <b>12</b> |
| <b>4.</b> | <b>Annexe 2 - Synthèse de l'analyse critique – Analyse d'impact budgétaire .....</b>   | <b>15</b> |
| <b>5.</b> | <b>Annexe 3 - Synthèse des résultats et des principales sources d'incertitude.....</b> | <b>23</b> |
| <b>6.</b> | <b>Annexe 4 - Analyse critique détaillée du modèle d'impact budgétaire .....</b>       | <b>24</b> |
| 1.1       | Objectif de l'analyse proposée .....                                                   | 24        |
| 6.1       | Choix structurants de l'analyse d'impact budgétaire.....                               | 24        |
| 6.1.1     | Perspective et horizon temporel .....                                                  | 24        |
| 6.1.2     | Population d'analyse et population cible .....                                         | 24        |
| 6.2       | Méthode et hypothèses .....                                                            | 29        |
| 6.2.1     | Description générale.....                                                              | 29        |
| 6.2.2     | Parts de marché et population rejointe .....                                           | 30        |
| 6.3       | Mesure et valorisation des coûts.....                                                  | 40        |
| 6.3.1     | Méthode.....                                                                           | 40        |
| 6.4.1     | Coûts des scénarios .....                                                              | 43        |
| 6.4.2     | Impact budgétaire par population .....                                                 | 62        |
| 6.4.3     | Impact budgétaire dans la prise en charge de la SEP .....                              | 66        |
| <b>7.</b> | <b>Annexe 5 – Echange avec l'industriel .....</b>                                      | <b>71</b> |
|           | Documents support de la demande.....                                                   | 74        |
|           | Bibliographie .....                                                                    | 75        |

## Tableaux

|                                                                                                                                  |    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tableau 1. Estimation de l'ensemble de la population SEP par sous-type et selon sa prise en charge (traitée ou non) .....        | 27 |
| Tableau 2. SEP-R parts de marché dans le scénario sans ocrelizumab disponible .....                                              | 30 |
| Tableau 3. SEP-RR population de patients naïfs - scénario sans ocrelizumab .....                                                 | 31 |
| Tableau 4. SEP-RR population de patients prétraités - scénario sans ocrelizumab disponible .....                                 | 31 |
| Tableau 5. SEP-SP parts de marché dans le scénario sans ocrelizumab disponible .....                                             | 32 |
| Tableau 6. SEP-SP scénario sans ocrelizumab disponible .....                                                                     | 33 |
| Tableau 7. SEP-PP parts de marché dans le scénario sans ocrelizumab disponible .....                                             | 34 |
| Tableau 8. SEP-PP scénario sans ocrelizumab disponible .....                                                                     | 34 |
| Tableau 9. SEP-R parts de marché dans le scénario avec ocrelizumab disponible .....                                              | 35 |
| Tableau 10. Population rejointe dans la SEP-R chez les patients naïfs -scénario avec ocrelizumab .....                           | 36 |
| Tableau 11. Population rejointe dans la SEP-R chez les patients prétraités - scénario avec ocrelizumab .....                     | 36 |
| Tableau 12. SEP-SP - parts de marché dans le scénario avec ocrelizumab .....                                                     | 37 |
| Tableau 13. Population rejointe dans la SEP-SP - scénario avec ocrelizumab .....                                                 | 38 |
| Tableau 14. SEP-PP répartition de la population selon les options disponibles dans le scénario avec ocrelizumab disponible ..... | 38 |
| Tableau 15. Population rejointe dans la SEP-PP - scénario avec ocrelizumab disponible .....                                      | 39 |
| Tableau 16. Coûts annuels liés aux traitements .....                                                                             | 41 |
| Tableau 17. Coûts annuels liés à la pathologie dans la SEP R, patients naïfs .....                                               | 41 |
| Tableau 18. Coûts annuels liés à la pathologie dans la SEP-R, patients prétraités .....                                          | 42 |
| Tableau 19. Coûts annuels liés à la pathologie dans la SEP-SP .....                                                              | 42 |
| Tableau 20. Coûts annuels liés à la pathologie dans la SEP-PP .....                                                              | 42 |
| Tableau 21. Résultats des coûts pour la population SEP-R chez les patients naïfs scénario sans ocrelizumab .....                 | 43 |
| Tableau 22. Résultats des coûts pour la population SEP-R chez les patients naïfs scénario avec ocrelizumab .....                 | 45 |
| Tableau 23. Résultats des coûts pour la population SEP-R chez les patients prétraités scénario sans ocrelizumab .....            | 48 |
| Tableau 24. Résultats des coûts pour la population SEP-R chez les patients prétraités scénario avec ocrelizumab .....            | 51 |
| Tableau 25. Résultats des coûts pour la population SEP-SP scénario sans ocrelizumab .....                                        | 54 |
| Tableau 26. Résultats des coûts pour la population SEP-SP scénario avec ocrelizumab .....                                        | 57 |
| Tableau 27. Résultats des coûts pour la population SEP-PP scénario sans ocrelizumab .....                                        | 60 |
| Tableau 28. Résultats des coûts pour la population SEP-PP scénario avec ocrelizumab .....                                        | 61 |
| Tableau 29. AIB population SEP-R chez les patients naïfs de traitement .....                                                     | 62 |
| Tableau 30. AIB population SEP-RR prétraitée .....                                                                               | 63 |
| Tableau 31. AIB population SEP-SP .....                                                                                          | 64 |
| Tableau 32. AIB population SEP-PP .....                                                                                          | 65 |
| Tableau 33. AIB total SEP dans son ensemble .....                                                                                | 66 |
| Tableau 34. Paramètres testés en analyses de sensibilité .....                                                                   | 68 |
| Tableau 67. Documents support de la demande .....                                                                                | 74 |

## Figures

|                                                                                                                           |    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Figure 1. Synthèse de l'estimation de la population atteinte de SEP dans son ensemble en France<br>[Source : Roche] ..... | 26 |
| Figure 2. Diagramme de Tornado –SEP .....                                                                                 | 69 |

# 1. Avis de la CEESP

## 1.1 Sur le contexte

L'évaluation, présentée par le laboratoire Roche S.A.S., soutient une demande d'inscription d'Ocrevus® (ocrelizumab 300 mg, solution à diluer pour perfusion) sur la liste de spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics.

La demande de remboursement concerne 2 populations distinctes dont les analyses de l'efficience ont été effectuées dans 2 dossiers d'efficience conjointement déposés à la HAS. L'une concerne les patients adultes souffrant de forme active de sclérose en plaques récurrente (SEP-R) définie par des paramètres cliniques ou d'imagerie. L'autre concerne les patients adultes souffrant de sclérose en plaques primaire progressive (SEP-PP) de stade précoce en termes de durée de la maladie et de niveau du handicap, associée à des données d'imagerie caractéristiques d'une activité inflammatoire.

Une autorisation de mise sur le marché (AMM) a été obtenue le 8/01/2018<sup>1</sup> dans les deux indications selon une procédure centralisée européenne. Une autorisation temporaire d'utilisation (ATU) de cohorte a été octroyée, le 7 décembre 2017<sup>2</sup> dans la SEP-PP.

La population cible est estimée par l'industriel à 30 000 patients dans la SEP-R active et à 3 000 patients dans la SEP-PP précoce.

Au moment de l'évaluation, différentes alternatives thérapeutiques disposent d'une AMM dans la SEP-R alors qu'aucun traitement n'a montré une efficacité dans la prise en charge de la SEP-PP. Néanmoins, l'AMM ne concerne pas l'ensemble de la population atteinte de SEP-PP puisqu'elle restreint l'utilisation aux patients atteints de SEP-PP à un stade précoce de la maladie<sup>3</sup>. D'après les estimations de l'industriel, les patients au stade précoce représenteraient environ 1/3 des patients atteints de SEP-PP.

Les données de vie réelle utilisées par l'industriel montrent que plus de 40% des patients atteints de SEP-PP reçoivent un traitement hors AMM, notamment par les alternatives utilisées dans la SEP-R. L'utilisation de traitements hors AMM est donc courante dans la prise en charge de cette pathologie. Dans ce contexte, un risque d'utilisation d'ocrelizumab dans une population plus large que celle définie par l'AMM dans la SEP-PP, ou en incluant des patients atteints de SEP secondairement progressive (SEP-SP) pour laquelle aucune demande de remboursement n'a été faite et n'ayant pas fait l'objet d'une démonstration d'efficacité, ne peut être exclu. L'industriel tient en partie compte de ce risque en présentant une analyse d'impact budgétaire dans la SEP-SP.

La SEP-R peut être caractérisée par son activité et sa vitesse d'évolution. Selon l'agressivité de la maladie et la tolérance aux traitements, la stratégie thérapeutique proposée ne sera pas la même. Ainsi, les comparateurs pris en compte dans l'analyse s'adressent à des patients dont les caractéristiques de la maladie sont variables. Or, les essais cliniques évaluent l'efficacité d'ocrelizumab par rapport à un seul comparateur, un interféron. Il n'y a aucune donnée issue de comparaison

---

<sup>1</sup> European Medicines Agency (EMA). Ocrevus® (ocrelizumab). Disponible sur: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/004043/human\\_med\\_002187.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/004043/human_med_002187.jsp&mid=WC0b01ac058001d124)

<sup>2</sup> Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). ATU de cohorte Ocrevus®. Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU/ATU-de-cohorte-arretees/Liste-des-ATU-de-cohorte-arretees/OCRELIZUMAB-300-mg-solution-a-diluer-pour-perfusion>

<sup>3</sup> Tel que défini dans l'essai clinique ORATORIO, les critères mentionnés sont principalement : les patients de moins de 56 ans, ayant un score EDSS compris entre 3 et 6,5, une durée de la maladie depuis l'apparition des symptômes inférieure à 15 ans pour ceux dont le score EDSS est compris entre 5 et 6,5 et inférieure à 10 ans pour ceux dont le score EDSS est inférieur ou égal à 5. Montalban X, Hauser SL, Kappos L, et al. Ocrelizumab versus Placebo in Primary Progressive Multiple Sclerosis. New England Journal of Medicine. 2017;376(3):209-220

directe entre ocrelizumab et un des traitements privilégiés chez les patients ayant une SEP-R très active ou en cas d'inefficacité des traitements de fond de 1<sup>ère</sup> ligne.

L'industriel revendique un service médical rendu important (SMR important) dans les deux indications, une amélioration du service médical rendu de niveau III (ASMR III) dans la SEP-R et une amélioration de service médical rendu de niveau III (ASMR III) dans la SEP-PP.

Le prix revendiqué est de [REDACTED] € TTC pour une dose de 300 mg, soit un coût de traitement annuel par patient de [REDACTED] € TTC dans la SEP-PP et la SEP-R.

Le chiffre d'affaires (CA) annuel prévisionnel toutes indications confondues en 2<sup>e</sup> année de commercialisation a été estimé par l'industriel à [REDACTED] d'euros TTC.

A la date du 30/07/2018, 18 essais de phases III portant sur ocrelizumab sont répertoriés dans la base de données Clinical Trials : 12 concernent la SEP, 4 concernent la polyarthrite rhumatoïde et 2 le lupus systémique érythémateux actif.<sup>4</sup>

## 1.2 Sur l'analyse d'impact budgétaire (AIB)

### 1.2.1 En ce qui concerne la conformité méthodologique

La méthode sur laquelle repose l'évaluation de l'impact budgétaire d'ocrelizumab est acceptable, bien qu'elle soulève 2 réserves importantes concernant :

- la sous-estimation de la population traitée dans la SEP-R par rapport aux données sources prises comme référence (70% vs 77% OFSEP) ;
- l'absence de justification de l'hypothèse des taux d'arrêts de traitement appliquée en SEP-SP reposant sur une équivalence avec ceux de la SEP-RR.

L'ensemble des réserves est repris dans l'annexe<sup>5</sup> et présenté dans le Tableau de synthèse des réserves et dans le Tableau de synthèse de l'analyse critique.

Considérant que l'AIB se fonde sur les analyses de l'efficacité d'ocrelizumab dans la SEP-R et la SEP-PP, il est rappelé que ces analyses soulèvent des réserves importantes (non reprises pour l'AIB) concernant l'estimation de l'effet traitement sur l'évolution du handicap et la mesure des coûts. Ces réserves sont à prendre en compte dans la fiabilité de la mesure de l'impact budgétaire.

A noter, la population de l'AIB intègre l'ensemble des patients ayant une SEP (environ 90 000 patients en année 1) qu'ils soient ou non traités (60% de patients traités versus 40% non-traités). L'industriel fait l'hypothèse que la mise à disposition d'ocrelizumab aura un très faible impact sur la proportion des patients non-traités.

### 1.2.1 En ce qui concerne les résultats et conclusions de l'AIB

Au prix revendiqué et selon les parts de marché prévisionnelles envisagées par l'industriel, l'impact budgétaire de la mise à disposition d'ocrelizumab dans les 4 sous types de SEP (SEP-R patients naïfs, SEP-R patients prétraités, SEP-SP et SEP-PP), est estimé à environ [REDACTED] € sur 5 ans (soient environ [REDACTED] d'euros par rapport au [REDACTED] d'euros dans le scénario sans ocrelizumab). Ceci correspond à [REDACTED] patients ayant initié un traitement par ocrelizumab sur 5 ans, soient [REDACTED] SEP-R chez les naïfs, [REDACTED] SEP-R chez les prétraités, [REDACTED] SEP-SP et [REDACTED] SEP-PP.

La variation de l'impact budgétaire est à interpréter au regard du choix de l'industriel d'inclure la population des patients non traités alors même que la taille de cette population n'est quasiment

<sup>4</sup> ClinicalTrial.gov : Ocrelizumab. 2018. Disponible sur :

[https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=&term=ocrelizumab&type=Intr&rslt=&age\\_v=&gndr=&intr=&titles=&outc=&spons=&lead=&id=&cntry=&state=&city=&dist=&locn=&phase=2&strd\\_s=&strd\\_e=&prcd\\_s=&prcd\\_e=&sfpd\\_s=&sfpd\\_e=&lupd\\_s=&lupd\\_e=&sort=](https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=&term=ocrelizumab&type=Intr&rslt=&age_v=&gndr=&intr=&titles=&outc=&spons=&lead=&id=&cntry=&state=&city=&dist=&locn=&phase=2&strd_s=&strd_e=&prcd_s=&prcd_e=&sfpd_s=&sfpd_e=&lupd_s=&lupd_e=&sort=)

<sup>5</sup> L'analyse critique détaillée de l'analyse d'impact budgétaire est détaillée dans un document annexe.

pas affectée par l'introduction du produit. Les coûts de prise en charge de la maladie (hors traitement) étant très importants, cela contribue à limiter la variation globale de l'impact budgétaire.

L'impact budgétaire se répartit selon les sous-types de SEP de la façon suivante :

- [REDACTED] % dans la SEP-PP ;
- [REDACTED] % dans la SEP-SP ;
- [REDACTED] % dans la SEP-R (dont 1% dans la prise en charge des patients naïfs et 19% dans celle des patients prétraités).

L'impact budgétaire est attendu être plus important dans la population atteinte de SEP-PP car l'industriel y envisage une pénétration du marché plus importante. Il est toutefois à noter que l'industriel attend une pénétration de [REDACTED] % dans la SEP-SP où aucune donnée d'efficacité n'a été apportée.

Les paramètres testés générant le plus d'incertitude sur l'impact budgétaire d'ocrelizumab sont :

- le prix revendiqué ;
- la variation des parts de marché ;
- la taille de la population traitée dont l'estimation est très variable selon les sources.

### 1.3 Conclusion de la commission

Considérant que la négociation portera sur le prix d'ocrelizumab identique pour les 2 indications pour lesquelles le laboratoire Roche a déposé une demande, à savoir dans la SEP-R (patients naïfs et prétraités) et dans la SEP-PP précoce, la Commission de l'évaluation économique et de santé publique (CEESP) a choisi d'émettre une conclusion commune sur le produit évalué.

La CEESP souligne que l'efficacité attendue au prix revendiqué d'ocrelizumab dans le traitement de la SEP est très variable selon le sous type de SEP considéré. Les RDCR estimés par l'industriel varient entre environ 117 000 €/QALY versus peginterféron (Plegridy®) dans la SEP-R chez les patients naïfs et 321 000 €/QALY versus *Best supportive care* dans la SEP-PP.

Concernant l'utilisation d'ocrelizumab, la CEESP est d'avis que :

- Dans les 2 indications, les résultats sont extrêmement sensibles à l'estimation de l'effet du traitement sur l'évolution du handicap ;
- Dans la SEP-R, la CEESP n'est pas en mesure de conclure sur l'efficacité d'ocrelizumab compte tenu :
  - ▶ de l'incertitude majeure qui entoure l'estimation des effets relatifs des traitements disponibles sur l'évolution du handicap ;
  - ▶ des résultats attendus favorables au produit évalué considérant les méthodes, les sources et les hypothèses retenues par l'industriel ;
- Dans la SEP-PP, l'efficacité d'ocrelizumab est dépendante du caractère acceptable par la collectivité d'un niveau de RDCR supérieur à 320 000€/QALY et de l'incertitude associée à l'estimation de l'effet du traitement. La CEESP souligne par ailleurs que l'évaluation porte sur la population ciblée par l'AMM (SEP-PP précoce) et n'est pas transposable en cas de mise à disposition du produit dans la SEP-PP en général.
- Dans la SEP progressive, l'usage de traitements hors AMM est fréquent. L'industriel tient en partie compte de ce risque en considérant dans l'AIB une utilisation d'ocrelizumab dans la SEP-SP n'ayant pas fait l'objet d'une évaluation de l'efficacité (aucune demande de remboursement).

Ces conclusions sont à mettre en lien avec l'analyse d'impact budgétaire de la mise à disposition d'ocrelizumab pour l'Assurance Maladie (AM), qui est estimé au total à [REDACTED] € sur 5 ans dans la SEP. Selon les hypothèses de part de marché de l'industriel, les dépenses supplémentaires pour l'AM suite à l'introduction d'ocrelizumab se répartissent de la manière suivante :

- environ ■■■% (soient ~ ■■■■■ € sur 5 ans) dans la prise en charge de la SEP-PP, pour laquelle le RDCR est de plus de ■■■■■ €/QALY versus BSC et l'incertitude est importante ;
- environ ■■■% (soient ~180M€ sur 5 ans) dans la prise en charge de la SEP-SP, indication non soutenue par une AMM et pour laquelle aucune donnée clinique n'est disponible ;
- environ ■■■% (soient ~ ■■■■■ € sur 5 ans) dans la prise en charge de la SEP-R, majoritairement chez les prétraités (■■■% *versus* ■■■% de dépenses attendues chez les naïfs), pour laquelle la CEESP ne peut conclure sur l'efficacité en raison de l'incertitude majeure.

La CEESP considère que l'impact budgétaire de l'introduction d'ocrelizumab, largement lié au prix revendiqué, n'est pas justifiable au regard de l'incertitude associée à l'estimation des bénéfices du produit sur l'évolution du handicap.

## 1.4 Données complémentaires attendues

Dans la SEP-PP, la modélisation repose sur des données issues d'un seul essai clinique à court terme et les résultats sont très sensibles aux données d'efficacité. Un recueil de données en vie réelle est attendu afin de permettre de confirmer les gains attendus sur l'évolution du handicap.

Dans la SEP-R, des analyses complémentaires sont nécessaires pour confirmer le sens des conclusions.

Des données de plus long terme sont attendues pour s'assurer que tous les effets indésirables ont été captés lors de l'essai clinique (ainsi que les coûts de suivi) et que l'effet traitement dans le temps est bien stable.

## 2. Synthèse des réserves émises par la CEESP

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

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

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

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

**NB** : Seules les réserves spécifiques à l'analyse d'impact budgétaire et non mentionnées dans l'analyse de l'étude d'efficacité sont présentées dans le tableau ci-dessous (voir les tableaux de synthèses portant sur les analyses de l'efficacité dans la SEP-PP et la SEP-R ci-dessous).

**Tableau Synthèse des réserves portant sur l'analyse de l'impact budgétaire**

| Libellé de la réserve                                                                                                                                                                                                                                                           | - | + | ++ |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|---|----|
| <b>Choix structurants</b>                                                                                                                                                                                                                                                       |   |   |    |
| Des hypothèses de stabilité sur les 5 ans à venir de la prévalence de la SEP et de la répartition des patients entre les 4 populations d'analyse ainsi que la proportion de patients naïfs atteints de SEP-RR est insuffisamment corroborées par des données observationnelles. | - |   |    |
| <b>Modélisation</b>                                                                                                                                                                                                                                                             |   |   |    |
| L'hypothèse selon laquelle la part des patients non traités n'évolue pas (excepté dans la SEP-PP), c'est-à-dire absence de prise de part de marché sur la population non traitée, n'est pas justifiée.                                                                          | - |   |    |
| La relation entre les taux d'arrêt de traitement et l'incidence de nouveaux cas fondée sur une seule étude portant uniquement sur la SEP-RR est insuffisamment justifiée.                                                                                                       | - |   |    |
| L'hypothèse des taux d'arrêts de traitement appliquée en SEP-SP reposant sur une équivalence avec ceux de la SEP-RR n'est pas justifiée.                                                                                                                                        |   | + |    |
| L'absence de présentation des populations rejointes par année ne permet pas de faire apparaître la prise en compte de la dynamique de temps passé sous un même traitement.                                                                                                      | - |   |    |
| Une discordance entre les chiffres du taux de patients traités dans la SEP-RR entre le rapport technique de l'AIB et les données OFSEP alors que ce taux a un impact important sur les résultats.                                                                               |   | + |    |

**Tableau Synthèse des réserves portant sur l'analyse de l'efficience dans la SEP-PP**

| <b>Libellé de la réserve</b>                                                                                                                                                                                                                                                            | <b>-</b> | <b>+</b> | <b>++</b> |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|----------|-----------|
| <b>Modélisation</b>                                                                                                                                                                                                                                                                     |          |          |           |
| Le choix d'un HR - plus favorable au produit évalué - issu d'une analyse intégrant un suivi additionnel des patients après la fin de la période de l'essai clinique plutôt que celui de l'analyse principale finale de l'essai thérapeutique est insuffisamment justifié.               | -        |          |           |
| L'absence d'analyse sur le critère CDP-24, mesure cliniquement la plus robuste, n'est pas justifiée. Dans le cadre de cette analyse, les résultats à 12 et à 24 semaines sont cohérents (0,76 vs 0,75 en analyse finale de l'essai ORATORIO).                                           | -        |          |           |
| <b>Mesure et valorisation des états de santé</b>                                                                                                                                                                                                                                        |          |          |           |
| L'hypothèse d'équivalence des scores d'utilité associés aux scores EDSS 8 et 9 sous-estime l'utilité associée au score EDSS 8 au regard des données disponibles (Lebrun-Frenay, 2017, Kobelt 2016) avec un impact attendu être favorable au produit évalué.                             |          | +        |           |
| L'estimation des désutilités associées aux EI est fragile, cependant le choix de tenir compte uniquement des EI spécifiques à ocrelizumab est attendu être conservateur.                                                                                                                | -        |          |           |
| <b>Mesure et valorisation des coûts</b>                                                                                                                                                                                                                                                 |          |          |           |
| L'estimation des coûts de la pathologie intègre une partie « reste à charge » dont l'estimation est à prendre avec précaution et qui représente environ 10% de l'ensemble des coûts liés à la pathologie, l'impact de la prise en compte de ces coûts sur le résultat n'a pas été testé | -        |          |           |
| <b>Résultats et analyses de sensibilité</b>                                                                                                                                                                                                                                             |          |          |           |
| L'hypothèse de maintien de l'effet traitement dans le temps ne peut être validée eu égard aux données disponibles, aucun scénario simulant une perte d'efficacité importante au-delà de la durée des essais n'a été testé.                                                              | -        |          |           |

Tableau de Synthèse des réserves portant sur l'analyse de l'efficience dans la SEP-R

| Libellé de la réserve                                                                                                                                                                                                                                                                                            | - | + | ++ |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|---|----|
| <b>Choix structurants</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                        |   |   |    |
| Absence de discussion concernant les analyses en sous-groupes en fonction de l'activité/sévérité de la SEP non envisagées : comparateurs pris en compte n'ayant pas la même place.                                                                                                                               | - |   |    |
| <b>Modélisation</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                              |   |   |    |
| Absence de MAR combinant les critères CDP-24 et CDP-12 (lorsque CDP-24 non disponible), insuffisamment justifiée.                                                                                                                                                                                                |   | + |    |
| La source et la méthode utilisées pour estimer les probabilités de transition à partir de l'état de santé EDSS0 ne sont pas documentées.                                                                                                                                                                         | - |   |    |
| L'hypothèse de la durée de traitement retenue dans l'état SEP-SP en analyse de référence (3 ans) n'est pas conservatrice eu égard aux données disponibles de vie réelle (étude Kantar Health 5 ans).                                                                                                             | - |   |    |
| Le choix d'appliquer la proportion d'EI graves observée dans le bras ocrelizumab des essais OPERA I et OPERA II à tous les traitements et de maintenir un taux de réaction à la perfusion pour interféron $\beta$ 1a 44 mg est discutable.                                                                       | - |   |    |
| 3 EI semblent difficilement distinguables (réaction à la perfusion, érythème au site d'injection et réaction à l'injection), ce qui est susceptible d'entraîner un risque de double comptage.                                                                                                                    | - |   |    |
| <b>Mesure et valorisation des états de santé</b>                                                                                                                                                                                                                                                                 |   |   |    |
| L'hypothèse d'équivalence des scores d'utilité associés aux scores EDSS 8 et 9 sous-estime l'utilité associée au score EDSS 8 au regard des données récentes disponibles (Lebrun-Frenay, 2017, Kobelt 2016) avec un impact attendu être favorable au produit évalué.                                             |   | + |    |
| L'estimation des désutilités associées aux EI fragile bien que le choix de tenir compte uniquement des EI spécifiques à un traitement par ocrelizumab ou à l'interféron modère l'impact attendu d'une possible sous-estimation de l'impact des EI.                                                               | - |   |    |
| <b>Mesure et valorisation des coûts</b>                                                                                                                                                                                                                                                                          |   |   |    |
| L'estimation des coûts de la pathologie intègre une partie « reste à charge » dont l'estimation est à prendre avec précaution et représente environ 10% de l'ensemble des coûts liés à la pathologie, l'impact de la prise en compte de ces coûts sur le résultat n'a pas été testé                              | - |   |    |
| <b>Validation</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                |   |   |    |
| Les éléments clés de la discussion de la validation n'ont pas été repris dans le rapport.                                                                                                                                                                                                                        | - |   |    |
| <b>Résultats et analyses de sensibilité</b>                                                                                                                                                                                                                                                                      |   |   |    |
| Compte tenu de l'impact du choix du critère d'évaluation de la confirmation du handicap dans la méta-analyse, l'approche combinant les critères CDP-24 et CDP-12, non retenue en analyse de référence, aurait dû être présentée en analyse complémentaire avec l'ensemble des analyses de sensibilité associées. |   | + |    |
| L'hypothèse de maintien de l'effet traitement dans le temps ne peut être validée eu égard aux données disponibles, aucun scénario simulant une perte d'efficacité importante au-delà de la durée des essais n'a été testé.                                                                                       | - |   |    |

### 3. Annexe 1 – Contexte de la demande

#### ► Objet de la demande

| Objet                                              | Description                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|----------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Traitement                                         | Ocrelizumab (Ocrevus®) 300 mg solution diluée pour perfusion                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Laboratoire                                        | ROCHE S.A.S                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Domaine thérapeutique                              | Neurologie : sclérose en plaque (SEP)<br>Classification ATC : L04AA36                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Motif de l'examen                                  | Primo-inscription                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Listes concernées                                  | Sécurité Sociale (CSS L.162-17)<br>Collectivités et divers services publics (CSP L.5123-2)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Indication de l'AMM                                | - ocrelizumab est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints de formes actives de SEP récurrente (SEP-R) définies par des paramètres cliniques ou d'imagerie (voir rubrique 5.1 du RCP).<br>- ocrelizumab est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints de SEP primaire progressive (SEP-PP) à un stade précoce en termes de durée de la maladie et de niveau du handicap, associé à des données d'imagerie caractéristiques d'une activité inflammatoire (voir rubrique 5.1 du RCP) |
| Indication concernée                               | Ocrelizumab est indiqué dans le traitement des patients atteints de SEP-PP de stade précoce en termes de durée de la maladie et de niveau du handicap et dans le traitement des patients adultes atteints de SEP-R définies par des paramètres cliniques ou d'imageries caractéristiques d'une activité inflammatoire.                                                                                                                                                                                            |
| SMR revendiqué                                     | Important                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| ASMR revendiquée                                   | III en SEP-R et II en SEP-PP                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Statut particulier                                 | Aucun                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| ATU                                                | ATU* dans son indication en SEP-PP de cohorte depuis le 07/12/2017                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| AMM                                                | Centralisée obtenue le 8 janvier 2018                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Prix revendiqué                                    | Coût pour une dose de 300 mg : ████████ TTC<br>Coût de traitement annuel équivalent : ████████ € TTC                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Population de l'indication estimée                 | Population cible : 30 000 dans la SEP-R active et 3 000 patients dans la SEP-PP précoce                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Population rejointe et montant remboursable estimé | - Population rejointe à 5 ans : ████████ patients SEP-R et ████████ patients SEP-PP<br>- Montant remboursable annuel attendu à 5 ans : ████████ € dans la SEP-R et ████████ dans la SEP-PP                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| CA annuel estimé par l'industriel                  | Toutes indications en 2 <sup>e</sup> année de commercialisation : ████████ euros TTC                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Historique du remboursement                        | - Allemagne : Remboursement et commercialisation<br>- Espagne : Pas de remboursement<br>- Italie : Pas de remboursement<br>- Royaume-Uni : Pas de remboursement                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |

AMM : autorisation de mise sur le marché ; ASMR : amélioration du service médical rendu ; ATU : autorisation temporaires d'utilisation ; CA : chiffre d'affaire ; HT : hors taxe ; SMR : service médical rendu ; TTC : toutes taxes comprises

## ► Produit et indication concernés par la demande

| Demande                                    | Description                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|--------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Pathologie concernée</b>                | <p>La SEP est une maladie chronique inflammatoire démyélinisante du système nerveux central représentant la 1<sup>ère</sup> cause de handicap non traumatique chez l'adulte jeune en France.</p> <p>Sa prévalence est estimée à environ 87 000 cas en France<sup>6</sup> et son diagnostic repose sur une combinaison de critères cliniques et radiologiques tels que définis par les critères révisés de Mc Donalds<sup>7</sup>.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <b>Population concernée</b>                | <p>Patients adultes atteints de SEP-PP à un stade précoce en termes de durée de la maladie et de niveau du handicap ou de SEP-R associé à des données d'imagerie caractéristiques d'une activité inflammatoire.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <b>Prise en charge thérapeutique SEP-R</b> | <p>La stratégie de prise en charge repose sur un ralentissement de la progression du handicap, en réduisant le nombre et la sévérité des poussées, d'une part, et l'activité à l'IRM, d'autre part. La stratégie thérapeutique repose sur le traitement symptomatique des poussées (corticoïdes) et la mise en place d'un traitement de fond dont l'objectif est de diminuer la fréquence des poussées et la progression du handicap (HAS ALD n°25).</p> <p>Les traitements de fond des formes rémittentes de SEP comportent différents paliers dépendant de « l'agressivité » de la maladie. La stratégie la plus courante est l'escalade thérapeutique qui consiste à utiliser un traitement de fond de 1<sup>ère</sup> ligne puis, en cas d'échec, de passer à un traitement de 2<sup>e</sup> ligne, tout en sachant qu'il est concevable de passer à un autre traitement de 1<sup>ère</sup> ligne dont le mode d'action est différent.</p> <p>La 1<sup>ère</sup> ligne comprend des traitements immunomodulateurs dont les interférons bêta et l'acétate de glatiramère (copaxone®) ainsi que le diméthyle fumarate (Tecfidera®) et le tériflunomide (Aubagio®).</p> <p>En cas d'échec des traitements de ces traitements ou lors de formes agressives d'emblée, un traitement immunosuppresseur de 2<sup>e</sup> ligne peut être utilisé. Ces traitements comprennent le natalizumab (Tysabri®) qui bloque l'entrée des lymphocytes activés dans le système nerveux central, et le fingolimod (Gilenya®) qui séquestre les lymphocytes dans les organes lymphoïdes périphériques.</p> <p>En cas d'échec des thérapies précédentes, deux autres spécialités peuvent être utilisées : l'alemtuzumab, réservé aux formes sévères, et la mitoxantrone, réservée aux formes agressives et à leur évolution en SEP-SP.</p> |

<sup>6</sup> CNAMTS. Effectif, prévalence et caractéristiques des personnes prises en charge en ALD par type d'affection et modalité d'ALD pour le régime général en 2015.

<sup>7</sup> Polman CH et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 Revisions to the McDonald criteria. Ann Neurol. 2011 Feb; 69: 292–302.

|                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|---------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Prise en charge thérapeutique SEP-PP</b> | <p>Actuellement, aucun médicament n'a l'AMM dans le traitement des SEP-PP. La stratégie de prise en charge de ces patients repose principalement sur les soins de supports (rééducation, aide mécanique, traitement de la spasticité, soins de supports...) et sur des médicaments utilisés hors-AMM, notamment :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- les médicaments ayant une AMM dans les SEP-R (natalizumab, fingolimod, teriflunomide, interféron bêta, acétate de glatiramère ou mitoxantrone) ;</li> <li>- certains immunosuppresseurs dont le mycophénolate mofétil, le cyclophosphamide, l'azathioprine et le rituximab, autre anti CD-20, dont l'utilisation est en augmentation en France et en Europe suite à la publication des résultats d'ocrelizumab; la biotine Qizenday® à haute dose, utilisé en France dans les SEP-PP et les SEP-SP dans le cadre d'une ATU de cohorte octroyée en juin 2016<sup>8</sup>.</li> </ul> <p>En l'absence de données démontrant formellement l'intérêt thérapeutique de ces médicaments dans la SEP-PP, une majorité de patients ne reçoit pas de traitement actif (études SEPALE, OFSEP et Kantar Health).</p> |
| <b>Produit évalué</b>                       | <p>Ocrelizumab est un anticorps monoclonal humanisé ciblant les lymphocytes B exprimant le CD20 (anti-CD20) induisant ainsi une déplétion des lymphocytes exprimant cet antigène de surface.</p> <p>Chaque flacon contient 300 mg d'ocrelizumab dans 10 ml à une concentration de 30 mg/ml. La concentration finale du produit après dilution est d'environ 1,2 mg/ml.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |

<sup>8</sup> ANSM. ATU de cohorte Qizenday 100mg, octroyé le 01/06/2016. Internet : <http://ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU/ATU-de-cohorte-en-cours/Liste-des-ATU-de-cohorte-en-cours/QIZENDAY-100-mg-gelule>

## 4. Annexe 2 - Synthèse de l'analyse critique – Analyse d'impact budgétaire

| Evaluation déposée par l'industriel                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Analyse critique SEESP                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Objectif</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| L'objectif de l'analyse d'impact budgétaire est d'estimer l'impact budgétaire pour l'assurance maladie de la mise à disposition d'ocrelizumab aux patients atteints de SEP.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Conforme                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| <b>Choix structurants</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <p><b>Perspective</b> : Assurance Maladie Obligatoire (AMO)</p> <p>Analyse en scénario :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- « Sociétale », intégrant les indemnités journalières et pensions d'invalidité remboursées par l'assurance maladie</li> <li>- « Socio-économique », intégrant à la perspective sociétale, la perte de productivité liée aux patients selon une approche par le capital humain</li> </ul> <p><b>Horizon temporel</b> : 5 ans</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | <p>Conforme</p> <p>Parmi les analyses en scénario, il est noté que seule la perspective sociétale est cohérente avec le choix d'une analyse de l'impact budgétaire sur les dépenses de l'assurance maladie.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <p><b>Population cible</b></p> <p>La population concernée par l'analyse d'impact budgétaire correspond à l'ensemble de la population SEP susceptible d'être traitée, elle est plus large que celle faisant l'objet d'une demande de remboursement.</p> <p>Le modèle distingue 4 populations dans la SEP :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- La population de patients atteint de SEP-R naïfs de traitement</li> <li>- La population de patients atteint de SEP-R prétraités</li> <li>- La population de patients atteint de SEP-SP</li> <li>- La population de patients atteint de SEP-PP</li> </ul> <p>Il est indiqué qu'aucune source ne permet de distinguer les parts de marché des traitements prescrits chez les patients atteints de SEP-R et correspondant aux critères de l'AMM dans la SEP-PP.</p> <p>L'industriel estime, à partir des personnes en ALD pour SEP en 2014, la prévalence de la SEP à 90 000 patients. Les données de prise en charge de l'OFSEP lui permettent d'estimer que 63,1% des patients ont une SEP-RR et 12,3% une SEP-PP.</p> | <p>Une présentation de la population atteinte de la SEP dans son ensemble est proposée (plus large que les demandes de remboursement).</p> <p>L'AIB se fonde sur la prévalence de la SEP pour estimer le nombre à venir de cas de SEP, l'incidence (hors augmentation de la prévalence liée à l'évolution de la population française) n'est pas explicitement prise en compte.</p> <p>Il est noté que la prévalence de la SEP en France n'est pas attendue être totalement corrélée avec la taille de la population française tous âges confondus mais uniquement avec une partie de la pyramide des âges.</p> <p><b>Réserve mineure</b> : Les hypothèses faites selon lesquelles la prévalence de la SEP et la répartition des patients entre les 4 populations d'analyse ainsi que la proportion de patients naïfs de traitement atteint de SEP-R sont stables sur les 5 années à</p> |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>Hypothèse de taux annuel de patients traités par population :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>SEP-R70%</b> (cf. étude OFSEP ; autres sources Etude SEPALE 30% et étude Bio SI&amp;A de Roche 84%) dont 51% en 1<sup>ère</sup> ligne de traitement et 49% en 2<sup>e</sup> ligne ou + (étude Kantar Health).</li> <li>• <b>SEP-SP</b> : 40% (étude OFSEP 43% et étude SEPALE 31% au cours d'une année).</li> <li>• <b>SEP-PP</b> : 44% étude Kantar Health (Roche) (autres sources Etude SEPALE 20% au cours d'une année et étude OFSEP 31%).</li> </ul>                                                                                                                                                                                             | <p>venir restent à valider.</p> <p><b>Réserve importante</b> : Les données concernant la part de la population traitée sont très variables dans les différentes populations considérées. Le choix des sources en analyse de référence semble acceptable, néanmoins dans la SEP-R l'industriel retient un taux de 70% de patients traités alors que les données OFSEP présentent un taux de 77%.</p> <p>Le choix de prendre 70% n'est pas expliqué et a un impact sur les résultats (+2% d'AIB cumulé à 5 ans dans la SEP totale soit ■■■■ €).</p> |
| <p><b>Comparateurs</b></p> <p><b>SEP-R</b> : Copaxone® (acétate de glatiramère), Avonex® (IFN <math>\beta</math>-1a), Plegridy® (peginterferon <math>\beta</math>-1a), Betaféron®/Extavia® (IFN-<math>\beta</math>-1b), Rebif® 44 <math>\mu</math>g (IFN <math>\beta</math>-1a), Aubagio® (teriflunomide), Tecfidera® (diméthyle de fumarate), Gilenya® (fingolimod) et Tysabri® (natalizumab).</p> <p><b>SEP-SP</b> : traitement de la SEP-R + autres traitement (immunosuppresseurs non sélectifs + MabThera) (OFSEP)</p> <p><b>SEP-PP</b> : BSC avec ou sans traitement « compassionnel » correspond à un mix de traitement incluant principalement les traitements de fond de la SEP-R + immunosuppresseurs non sélectifs + rituximab (source : données OFSEP)</p> | <p>Les comparateurs pris en compte par type de SEP sont clairement présentés et cohérents avec ceux retenus dans l'analyse de l'efficience.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <p><b>Scénarios comparés</b></p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |

L'AIB compare deux scénarios : avec et sans l'introduction d'ocrelizumab.

Scénario sans ocrelizumab : hypothèse que le marché est figé sur les 5 ans à venir (pas d'évolution des parts de marché entre les traitements pris en compte).

SEP-RR : source Kantar Health 2017

| Traitement                            | Population de patients naïfs | Population de patients prétraités |
|---------------------------------------|------------------------------|-----------------------------------|
| IFN $\beta$ -1a (Avonex)              | ■                            | ■                                 |
| IFN- $\beta$ -1b (Betaféron)          | ■                            | ■                                 |
| IFN- $\beta$ -1b (Extavia)            | ■                            | ■                                 |
| 44 $\mu$ g IFN $\beta$ -1a (Rebif®)   | ■                            | ■                                 |
| acétate de glatiramère (Copaxone®)    | ■                            | ■                                 |
| Peginterferon $\beta$ -1a (Plegridy®) | ■                            | ■                                 |
| DMF (Tecfidera®)                      | ■                            | ■                                 |
| teriflunomide (Aubagio®)              | ■                            | ■                                 |
| fingolimod (Gilenya®)                 | ■                            | ■                                 |
| natalizumab (Tysabri®)                | ■                            | ■                                 |

SEP-R avec ocrelizumab :

Pour déterminer la population rejointe dans le scénario avec ocrelizumab, l'industriel s'est appuyé sur le volet qualitatif de l'étude de Bio SI&A (20 neurologues français interrogés avec pour objectif d'anticiper les intentions de prescriptions).

**Scénario sans ocrelizumab** : l'hypothèse de part de marché stable à 5 ans entre les traitements est acceptable et le choix des données de vie réelle utilisées pour définir les parts de marché actuelle est justifié. Les alternatives non retenues en analyse de référence auraient toutefois pu être testées.

**Scénario avec ocrelizumab** :

Compte tenu de la disponibilité des données, la méthode de calcul de la population rejointe pour ocrelizumab est considérée comme acceptable. Elle se fonde sur les intentions de prescriptions recueillies avant avis ou recommandations qui ne peuvent toutefois pas être validées.

**Réserve mineure** : Le modèle repose sur l'hypothèse selon laquelle la part des patients non traités n'évolue pas (excepté dans la SEP-PP). Les éléments présentés ne permettent pas de valider cette hypothèse dans l'ensemble des sous types de SEP.

Il est noté une erreur dans les pourcentages de parts de marché des patients traités par un autre traitement dans la SEP-SP.

| % de la population traitée par ocrelizumab selon l'année | A1 | A2 | A3 | A4 | A5 |
|----------------------------------------------------------|----|----|----|----|----|
| Naïfs                                                    |    |    |    |    |    |
|                                                          |    |    |    |    |    |

SEP-SP : source OFSEP (2013-2016 avec 4 436 patients SEP-SP).

| Traitement               | SEP-SP                                                                                                  |
|--------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ABCRE*                   | 18%                                                                                                     |
| DMF (Tecfidera®)         | 4%                                                                                                      |
| teriflunomide (Aubagio®) | 5%                                                                                                      |
| fingolimod (Gilenya®)    | 11%                                                                                                     |
| natalizumab (Tysabri®)   | 4%                                                                                                      |
| Autres                   | 59% (dont 68% mitoxantrone, 13% Cellcept®, 7% Méthotrexate, 5% Endoxan®, 3% aziatropine et 4% MabThera) |

\*comprenant les interférons + acétate de glatiramère

SEP-SP avec ocrelizumab : traitement adressé en priorité aux formes agressive, pénétration de 30% attendu à 5 ans avec une substitution considérée comme uniforme sur l'ensemble des traitements.

| % de la population traitée avec ocrelizumab selon l'année | A1 | A2 | A3 | A4 | A5 |
|-----------------------------------------------------------|----|----|----|----|----|
| SEP-SP                                                    |    |    |    |    |    |

SEP-PP : source OFSEP (2013-2016 avec 2 414 patients SEP-PP)

| Traitement               | SEP PP |
|--------------------------|--------|
| ABCRE*                   | 9,6%   |
| DMF (Tecfidera®)         | 2,3%   |
| teriflunomide (Aubagio®) | 3,2%   |
| fingolimod (Gilenya®)    | 3,5%   |
| natalizumab (Tysabri®)   | 2,9%   |
| mitoxantrone             | 1%     |
| Cellcept®,               | 25,7%  |
| Endoxan®                 | 10,9%  |
| Méthotrexate             | 17,4%  |
| aziatropine              | 7,4%   |
| Rituximab®               | 11,3%  |
| Essais cliniques         | 5,5%   |

\*Comprenant les interférons + acétate de glatiramère

SEP- PP avec ocrelizumab : 25% dès la 2<sup>e</sup> année (ATU) cela correspond à 90% environ de la population cible dans l'indication. Sur avis d'experts, les patients traités sont plus proches de la population cible, une prise de part de marché plus importante est attendue chez ces patients (3/4 versus 1/4).

| Scénario avec ocrelizumab | A1 | A2 | A3 | A4 | A5 |
|---------------------------|----|----|----|----|----|
| Ocrelizumab               | ■  | ■  | ■  | ■  | ■  |
| SEP-PP traités            | ■  | ■  | ■  | ■  | ■  |
| SEP-PP non traités        | ■  | ■  | ■  | ■  | ■  |

**Méthode d'estimation de la population rejointe**

Les patients arrêtant leur traitement sont supposés être tous remplacés par les nouveaux arrivants dans la cohorte l'année suivante. Ainsi, le modèle prend en compte le temps passé sous chaque traitement en fonction de l'année du début du traitement.

**Population rejointe (sans ocrelizumab)**

|            | A1 | A2 | A3 | A4 | A5 | Total |
|------------|----|----|----|----|----|-------|
| Ocrevus®   | ■  | ■  | ■  | ■  | ■  | ■     |
| Avonex®    | ■  | ■  | ■  | ■  | ■  | ■     |
| Betaféron® | ■  | ■  | ■  | ■  | ■  | ■     |
| Extavia®   | ■  | ■  | ■  | ■  | ■  | ■     |
| Rebif®     | ■  | ■  | ■  | ■  | ■  | ■     |
|            | ■  | ■  | ■  | ■  | ■  | ■     |
|            | ■  | ■  | ■  | ■  | ■  | ■     |
|            | ■  | ■  | ■  | ■  | ■  | ■     |
|            | ■  | ■  | ■  | ■  | ■  | ■     |
|            | ■  | ■  | ■  | ■  | ■  | ■     |
|            | ■  | ■  | ■  | ■  | ■  | ■     |
|            | ■  | ■  | ■  | ■  | ■  | ■     |
|            | ■  | ■  | ■  | ■  | ■  | ■     |
|            | ■  | ■  | ■  | ■  | ■  | ■     |

Le choix d'un modèle à cohorte fermée est justifié par la complexité d'une modélisation à cohorte dynamique et le nombre d'hypothèses qui aurait été induit par ce choix. Ce choix pourrait avoir un impact sur les résultats de l'AIB dans la SEP tous sous-types confondus si la répartition des 4 populations n'était pas stable dans le temps.

Par ailleurs, ce type de modèle ne permet pas de prendre en compte l'impact que pourrait avoir une utilisation plus importante d'ocrelizumab chez les naïfs sur son utilisation chez les prétraités ou chez les patients SEP-SP.

L'impact de ce choix sur un horizon à 5 ans, considérant les hypothèses de parts de marché faites par l'industriel (place en 1<sup>ère</sup> intention dans la SEP-RR), est attendu limité.

**Réserve mineure :** Le calcul des populations rejointes repose sur une hypothèse de compensation entre les patients arrêtant leur traitement chaque année et ceux qui en commencent un. La relation entre des taux d'arrêts et l'incidence de nouveaux cas sur la base d'une seule étude portant uniquement sur la SEP-RR n'est pas suffisamment justifiée.

**Réserve mineure :** La présentation des populations rejointes par année, indépendamment du temps passé sous traitement, ne permet pas de faire apparaître la prise en compte du temps passé sous un même traitement.

**Réserve importante :** Les taux d'arrêt appliqués en SEP-SP reposent sur l'hypothèse implicite d'équivalence avec ceux de la SEP-R. Cette hypothèse n'est pas discutée. Or, elle a un impact sur l'estimation de l'impact budgétaire dans cette population puisque les patients incidents entrent dans des états de santé moins dégradés et donc avec des scores EDSS associés à des coûts plus faibles. Considérant les résultats, les choix sont favorables au produit évalué et permettent de générer des économies sur les coûts de la pathologie alors même qu'aucun effet des produits sur l'évolution du handicap n'est attendu.

| Population rejointe (avec ocrelizumab)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |    |    |    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |    |       |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|----|----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|-------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | A1 | A2 | A3 | A4                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | A5 | Total |
| Ocrevus®                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |    |    |    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |    |       |
| Avonex®                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |    |    |    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |    |       |
| Betaféron®                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |    |    |    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |    |       |
| Extavia®                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |    |    |    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |    |       |
| Rebif®                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |    |    |    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |    |       |
| Copaxone®                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |    |    |    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |    |       |
| Plegrigy®                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |    |    |    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |    |       |
| Tecfidera®                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |    |    |    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |    |       |
| Aubagio®                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |    |    |    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |    |       |
| Gilenya®                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |    |    |    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |    |       |
| Tysabri®                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |    |    |    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |    |       |
| BSC traités (PP)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |    |    |    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |    |       |
| Autres traités (SP)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |    |    |    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |    |       |
| Non traités                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |    |    |    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |    |       |
| Coûts pris en compte                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |    |    |    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |    |       |
| Les postes de coûts se fondent sur la méthode retenue dans les analyses de l'efficience.<br>La méthodologie est la même, la perspective adoptée est celle de l'assurance maladie. Aussi, la participation forfaitaire et la franchise médicale ne sont pas prises en compte, tout comme les restes à charge. Le coût d'administration des spécialités par voie intraveineuse est valorisé à partir du GHM et la minoration du tarif national des GHS est appliquée pour natalizumab. |    |    |    | La méthode est clairement présentée.<br><br>Les réserves émises dans le cadre des dossiers d'efficience s'appliquent à l'AIB.<br><br>Concernant l'estimation du taux d'EI, les limites identifiées s'appliquent également à l'analyse d'impact budgétaire dans la mesure où ces données sont utilisées pour estimer le coût total des EI. |    |       |
| Analyses de sensibilité                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |    |    |    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |    |       |
| Les analyses déterministes portaient sur les coûts, le taux de changement de                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |    |    |    | Les résultats sont correctement présentés et des analyses de                                                                                                                                                                                                                                                                              |    |       |

traitement dans les différentes populations et le taux de population traitée dans les différentes formes de SEP. Des variations arbitraires de + /-20% ont été appliquées, à l'exception du coût d'ocrelizumab variant entre -40% et +5%.

Scénarios :

- sur le coût d'acquisition d'ocrelizumab : -40 %, -20 % et la +5 % par rapport au prix sollicité par l'industriel ;
- sur les parts de marché : +20% et de -20% ;
- sur la taille de la population traitée en SEP-R et SEP-SP (+5%) ;
- sur l'influence de certains postes de coûts en testant leur exclusion (coût des EI, coûts d'administration et de suivi, coûts liés à la pathologie) ;
- sur la perspective adoptée avec une perspective sociétale et une autre socio-économique.

sensibilité déterministes sont proposées pour explorer l'incertitude.

L'impact budgétaire est attendu être plus important dans la population atteinte de SEP-PP car l'industriel y envisage une pénétration du marché plus importante.

Il est noté que ■% de l'impact concerne l'introduction du traitement dans la SEP-SP ne faisant pas l'objet d'une demande de remboursement. Il s'agit d'une population pour laquelle le traitement n'a pas démontré d'efficacité.

La variation de l'impact budgétaire est à interpréter au regard du choix de l'industriel d'inclure la population des patients non traités alors même que la taille de cette population n'est quasiment pas affectée par l'introduction du produit.

Les AS montrent que si l'introduction d'ocrelizumab augmentait la taille de la population traitée, l'impact serait très important. Or, il convient de rappeler que l'estimation de la taille de la population traitée diffère selon la source et ne peut pas être estimée précisément. Il est à noter l'absence d'analyses en scénario portant sur les différentes données disponibles. Néanmoins, des scénarios faisant varier la taille de la population traitée ont été réalisés et sont à considérer avec attention.

## 5. Annexe 3 - Synthèse des résultats et des principales sources d'incertitude

Les résultats présentés ci-dessous sont à interpréter dans le cadre strict des choix méthodologiques présentés en annexe 5.

**Population totale :** ■■■ patients ayant initié un traitement par ocrelizumab sur 5 ans : ■■■ SEP-R patients naïfs, ■■■ SEP-R patients prétraités, ■■■ SEP-SP et ■■■ SEP-PP.

L'impact budgétaire (IB) de l'introduction d'ocrelizumab est 595,15M€, et se répartit de la façon suivante selon les sous-types de SEP :

- ■■■ dans la SEP-PP (soit un IB de ■■■ €) ;
- ■■■ dans la SEP-SP (soit un IB de ■■■ €) ;
- ■■■ dans la SEP-R :
  - o ■■■ chez les naïfs (soit un IB de ■■■ €).
  - o ■■■ chez les prétraités (soit un IB de ■■■ €).

### Impact budgétaire de l'introduction d'ocrelizumab dans la SEP dans son ensemble

|                                                        | Année 1 | Année 2 | Année 3 | Année 4 | Année 5 | Cumul à 5 ans |
|--------------------------------------------------------|---------|---------|---------|---------|---------|---------------|
| Population cible                                       | ■■■     | ■■■     | ■■■     | ■■■     | ■■■     | ■■■           |
| Population rejointe                                    | ■■■     | ■■■     | ■■■     | ■■■     | ■■■     | ■■■           |
| Coût total sans ocrelizumab                            | ■■■     | ■■■     | ■■■     | ■■■     | ■■■     | ■■■           |
| Coût total avec ocrelizumab                            | ■■■     | ■■■     | ■■■     | ■■■     | ■■■     | ■■■           |
| IB total en €                                          | ■■■     | ■■■     | ■■■     | ■■■     | ■■■     | ■■■           |
| - Dont coûts d'acquisition                             | ■■■     | ■■■     | ■■■     | ■■■     | ■■■     | ■■■           |
| - Dont coûts d'administration                          | ■■■     | ■■■     | ■■■     | ■■■     | ■■■     | ■■■           |
| - Dont coût de suivi                                   | ■■■     | ■■■     | ■■■     | ■■■     | ■■■     | ■■■           |
| - Dont coûts des EI                                    | ■■■     | ■■■     | ■■■     | ■■■     | ■■■     | ■■■           |
| - Dont coûts associée à la pathologie                  | ■■■     | ■■■     | ■■■     | ■■■     | ■■■     | ■■■           |
| Variation entre les scénarios avec et sans ocrelizumab | ■■■     | ■■■     | ■■■     | ■■■     | ■■■     | ■■■           |

## 6. Annexe 4 - Analyse critique détaillée du modèle d'impact budgétaire

Si l'analyse d'impact budgétaire diffère d'une analyse coût-efficacité dans ses objectifs, de nombreux éléments sont communs aux deux analyses. Dans le cas présent, les stratégies comparées, les données sources d'efficacité, l'estimation des coûts par patient et la plupart des paramètres modélisés sont identiques. Ces éléments ont été discutés dans le cadre des analyses critiques des analyses coût-efficacité d'ocrelizumab dans le SEP-R et dans la SEP-PP; les critiques formulées et leur impact potentiel sur les conclusions restent valables dans le cadre de l'analyse d'impact budgétaire. Seuls les éléments propres à l'analyse d'impact budgétaire sont présentés et discutés dans cette annexe.

### 1.1 Objectif de l'analyse proposée

L'objectif de l'analyse est d'estimer l'impact budgétaire pour l'assurance maladie de la mise à disposition d'ocrelizumab aux patients atteints de sclérose en plaques (SEP).

#### **Analyse HAS**

L'objectif est conforme avec la conduite d'une analyse d'impact budgétaire.

## 6.1 Choix structurants de l'analyse d'impact budgétaire

### 6.1.1 Perspective et horizon temporel

La perspective adoptée est celle de l'Assurance Maladie Obligatoire (AMO). Les coûts directs médicaux et non médicaux (prise en charge de la maladie, traitements, suivi, prise en charge des EI, transport) ont été inclus dans l'analyse.

L'horizon temporel retenu est de 5 ans dans l'analyse de référence.

#### **Analyse HAS**

La perspective et l'horizon temporel sont conformes aux recommandations.

### 6.1.2 Population d'analyse et population cible

#### ► Population d'analyse

La population d'analyse intègre les populations relevant du traitement de la SEP pour laquelle l'industriel revendique un remboursement :

- traitement des patients adultes atteints de formes actives de sclérose en plaques récurrente (SEP-RR) définies par des paramètres cliniques ou d'imagerie naïfs de traitement de fond ou prétraités ;
- traitement des patients adultes atteints de sclérose en plaques primaire progressive (SEP-PP) à un stade précoce en termes de durée de la maladie et de niveau du handicap, associé à des données d'imagerie caractéristiques d'une activité inflammatoire.

Elle intègre également la population SEP-SP susceptible de recevoir un traitement de fond.

L'analyse porte sur 4 populations de SEP :

- SEP-R patients naïfs de traitement ;
- SEP-R patients prétraités ;
- SEP-SP ;
- SEP-PP.

L'industriel précise qu'aucune source ne permet à ce jour d'identifier précisément les parts de marché des traitements prescrits chez des patients actifs dans la SEP-R et dans la SEP-PP précoce tel que défini dans les indications AMM.

### ► Population cible

L'estimation de la population cible repose à la fois sur l'estimation de la population prévalente correspondante à chaque sous-type de SEP et sur la proportion de patients recevant annuellement un traitement de fond par sous-type de SEP.

#### *Population prévalente*

En l'absence de données épidémiologiques françaises disponibles, la population atteinte de SEP a été estimée à partir de la prévalence des personnes en affection longue durée (ALD) pour une SEP en 2014 parmi les affiliés au régime général (avis CT Zinbryta) puis extrapolée à l'échelle nationale. L'évolution de la taille de la population française a été estimée sur l'horizon temporel de l'étude en prenant en considération les projections officielles de l'INSEE.

Ainsi, la prévalence de la SEP dans la population totale française serait de 135/100 000 habitants soit environ 90 000 patients au 1<sup>er</sup> janvier 2018.

Cette population se répartit de la façon suivante selon les données de l'OFSEP (dernière analyse publiée portant sur 2014 et 2016) :

- 63,1% des patients avec une SEP-RR ;
- 24,6% avec une SEP-SP ;
- 12,3% avec une SEP PP.

#### *Population traitée*

L'industriel présente les différentes sources de données pour estimer la population traitée en France.

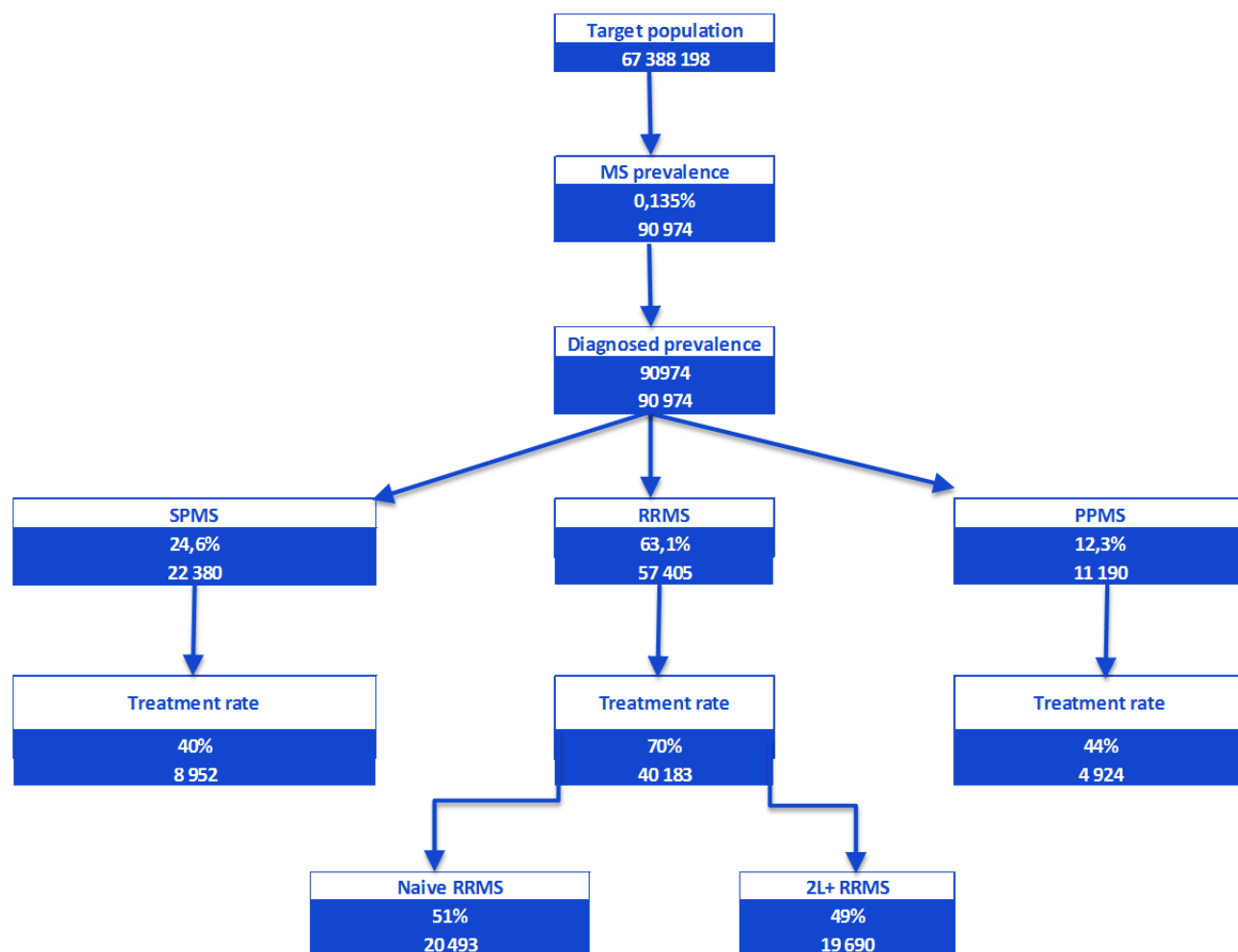
Pour la SEP-R, l'hypothèse de 70% des patients traités sur une année est retenue en se basant sur les données d'une étude de l'OFSEP. Deux autres sources potentielles sont présentées : l'étude SEPALE indiquant que 30% environ des patients sont traités sur une année et une étude Bio SI&A réalisée par Roche indiquant que 84% des patients sont traités.

En s'appuyant sur une étude de Kantar Health sur les vagues des traitements, l'industriel estime que 51% des patients traités pour une SEP-R reçoivent un 1<sup>er</sup> traitement de fond et 49% un traitement en 2<sup>nd</sup> ligne ou plus sur une année.

Pour la SEP-SP, l'hypothèse de 40% des patients traités est retenue. Les données disponibles sont les données OFSEP permettant d'estimer à 43% les patients traités et l'étude SEPALE permettant de l'estimer à 31% au cours d'une année.

Pour la SEP-PP, en cohérence avec l'hypothèse retenue dans l'analyse de l'efficacité d'ocrelizumab dans la SEP-PP, l'hypothèse de 44% de patients traités est retenue en se fondant sur l'étude Kantar Health (réalisée à la demande de Roche). Les autres sources de données disponibles estimaient ce taux entre 20% (SEPALE) et 31% (OFSEP).

**Figure 1. Synthèse de l'estimation de la population atteinte de SEP dans son ensemble en France [Source : Roche]**



**Tableau 1. Estimation de l'ensemble de la population SEP par sous-type et selon sa prise en charge (traitée ou non)**

| Population              | Année 1    | Année 2    | Année 3    | Année 4    | Année 5    | Source/<br>calcul             |
|-------------------------|------------|------------|------------|------------|------------|-------------------------------|
| Taille de la population | 67 388 198 | 67 590 363 | 67 793 134 | 67 996 513 | 68 200 503 | INSEE                         |
| Prévalence de la SEP    | 0,135%     |            |            |            |            | Avis CT Zinbryta              |
| Patients prévalent      | 90 974     | 91 247     | 91 521     | 91 795     | 92 071     | Calcul                        |
| Patients SEP-R          | 57 405     | 57 577     | 57 750     | 57 923     | 58 097     | 63,10% des SEP (OFSEP)        |
| Dont Traités SEP-RR     | 40 183     | 40 304     | 40 425     | 40 546     | 40 668     | 70% des SEP-R (OFSEP)         |
| Dont en 1ère L          | 20 493     | 20 555     | 20 617     | 20 678     | 20 741     | 51% (Kantar Health, 2016)     |
| Dont en 2L et +         | 19 690     | 19 749     | 19 808     | 19 867     | 19 927     | 49% (Kantar Health, 2016)     |
| Patients SEP-SP         | 22 380     | 22 447     | 22 514     | 22 582     | 22 649     | 24,6% des SEP données OFSEP   |
| Dont Traités SEP-SP     | 8 952      | 8 979      | 9 006      | 9 033      | 9 060      | 40% (hypothèse OFSEP, SEPALE) |
| Patients SEP-PP         | 11 190     | 11 223     | 11 257     | 11 291     | 11 325     | 12,3% des SEP (OFSEP)         |
| Dont Traités SEP-PP     | 4 924      | 4 938      | 4 953      | 4 968      | 4 983      | 44% (Kantar Health)           |

Le nombre de patients effectivement traités cumulé par année est présenté dans le paragraphe « parts de marché et population rejointe ».

### Analyse HAS

L'AIB porte sur la population atteinte de la SEP dans son ensemble, ce choix est conforme aux recommandations. La population d'analyse de l'AIB intègre l'intégralité des indications faisant l'objet d'une revendication de l'industriel au remboursement et elle est plus large puisqu'elle intègre les patients SEP-SP susceptibles, en pratique, de recevoir un traitement.

L'AIB se fonde sur la prévalence de la SEP pour estimer le nombre à venir de cas de SEP, l'incidence (hors augmentation de la prévalence liée à l'évolution de la population française) n'est pas explicitement prise en compte.

Il est noté que la prévalence de la SEP en France n'est pas attendue être totalement corrélée à la taille de la population française tous âges confondus. Considérant l'âge du diagnostic, elle est davantage corrélée à la taille de la population appartenant à une partie de la pyramide des âges.

Concernant les patients atteints de SEP, l'hypothèse implicite est faite selon laquelle la répartition des patients entre les 4 populations d'analyse est stable. Les données présentées ne permettent pas de confirmer une répartition stable de la proportion des différents types de SEP sur 5 ans. De même, les éléments présentés sont insuffisants pour valider l'hypothèse selon laquelle la proportion de patients naïfs atteints de SEP-R est attendue être stable sur les 5 ans à venir. Ces hypothèses simplificatrices sont acceptables mais restent à valider.

Les données concernant la part de la population traitée sont très variables dans les différentes populations considérées. Le choix des sources en analyse de référence semble acceptable. Néanmoins, dans la SEP-R, l'industriel retient un taux de 70% de patients traités alors que les données OFSEP, source retenue, estiment un taux de 77%. Le choix de prendre 70% n'est pas expliqué et a un impact sur les résultats (+2% d'AIB cumulé à 5 ans dans la SEP totale soit XXXX).

Considérant la variabilité des estimations selon les sources et l'impact du taux de patients traités sur l'impact budgétaire, les analyses de sensibilité portant sur la part de la population traitée sont importantes à prendre en considération.

### ► Scenarios comparés

Deux scénarios sont comparés : l'un avec ocrelizumab et l'autre sans ocrelizumab.

Les scénarios sont définis en fonction des alternatives disponibles selon les différentes formes de SEP.

Les interventions prises en compte dans la SEP-R - comprennent:

- Copaxone® (acétate de glatiramère) ;
- Avonex® (IFN  $\beta$ -1a) ;
- Plegridy® (peginterferon  $\beta$ -1a) ;
- Betaféron®/Extavia® (IFN- $\beta$ -1b) ;
- Rebif® 44  $\mu$ g (IFN  $\beta$ -1a) ;
- Aubagio® (teriflunomide) ;
- Tecfidera® (DMF) ;
- Gilenya® (fingolimod) ;
- Tysabri® (natalizumab).

En cohérence avec l'analyse de l'efficacité, certaines alternatives ne sont pas prises en compte :

- Lemtrada® (alemtuzumab) ; il est peu utilisé en pratique et correspond à une population particulière de patients ;
- Zinbryta® (daclizumab) ; traitement évalué récemment qui a donné lieu à une restriction par l'EMA eu égard à son profil de tolérance ;
- Mavenclad® (cladribine) ; non évaluée par la CT au moment du dépôt du dossier d'ocrelizumab ;
- Rituximab, traitement hors AMM peu utilisé en France.

Les interventions prises en compte dans la SEP-SP comprennent :

Les traitements utilisés et retenus dans la SEP-R ainsi que d'autres traitements utilisés dans les formes progressives de la maladie dont la mitoxantrone, Cellcept®, le méthotrexate, Endoxan®, l'aziatropine ou MabThera.

Les interventions prises en compte dans la SEP-SP comprennent :

Un bras BSC intégrant la possibilité d'être traité par un mix de traitement prenant en compte les traitements de fond de la SEP-R, la mitoxantrone, Cellcept®, le méthotrexate, Endoxan®, l'aziatropine, rituximab et le fait d'être dans un essai clinique.

Ainsi, pour chaque forme de SEP, dans cette AIB deux scénarios sont comparés : l'un reposant sur la répartition des traitements pris en compte sans l'ocrelizumab (extrapolation de la situation actuelle) et l'autre où l'ocrelizumab est disponible en plus de ces différents traitements (modélisation de l'introduction d'ocrelizumab).

**Analyse HAS**

Les scénarios sont clairement définis et le choix de la situation de référence est adapté.

Les interventions alternatives à l'ocrelizumab retenues dans la SEP-R et la SEP-PP sont en adéquation avec les choix retenus dans les analyses de l'efficacité correspondant à chacune de ces indications. Ces choix ont été justifiés et sont acceptables (cf. partie choix structurants dans les annexes de l'analyse critique portant sur l'analyse de l'efficacité d'ocrelizumab dans la SEP-R et dans la SEP-PP).

**6.2 Méthode et hypothèses****6.2.1 Description générale**

Il s'agit d'un modèle non dynamique à cohortes fermées. Les 4 populations ne communiquent pas entre elles. Des flux d'arrêts et d'initiation de nouveaux traitements sont considérés au sein même d'une population afin de permettre la prise en compte de l'évolution des coûts sous un traitement donné et de l'évolution globale des parts de marché.

Le modèle tient compte, au sein de chaque population, de l'ancienneté d'un traitement donné. Dans la population SEP-R naïf, les patients arrêtant leur traitement sont supposés sortir de la cohorte et être remplacés par ceux initiant leur traitement cette année-là. Le modèle repose sur l'hypothèse selon laquelle les « nouveaux patients traités » compensent les « patients ayant arrêté (ou switch) de traitement ».

La méthode de l'AIB consiste à appliquer aux deux cohortes (avec et sans ocrelizumab) dans chacune des populations un coût moyen par patient dépendant du traitement reçu (en fonction des parts de marché des différentes options thérapeutiques considérées) et de l'ancienneté sous le traitement.

L'AIB proposée est fondée sur l'estimation des coûts du modèle médico-économique de la SEP-PP et celui de la SEP-R (pour lesquels la perspective a été ajustée conformément à celle retenue dans l'AIB) et repose sur les hypothèses et les données d'entrée du modèle.

**Analyse HAS**

La modélisation des coûts de prise en charge repose sur les mêmes sources de données et les mêmes méthodes que celles utilisées dans les analyses de l'efficacité. Les réserves énoncées dans le cadre de ces analyses de l'efficacité, s'appliquent à l'analyse d'impact budgétaire. (cf. annexes de l'analyse critique portant sur l'analyse de l'efficacité d'ocrelizumab dans la SEP-R et dans la SEP-PP).

Il est noté que les séquences de traitements telles que définies dans le modèle coût-efficacité pour la SEP-R, n'influencent pas les parts de marché dans les différentes sous-populations.

Le choix d'un modèle à cohorte fermée est justifié par la complexité d'une modélisation à cohorte dynamique et le nombre d'hypothèses qui aurait été induit par ce choix. Néanmoins, le choix d'un modèle à cohorte fermée pourrait avoir un impact sur les résultats de l'AIB dans la SEP tout sous-type confondu si la répartition des 4 populations n'était pas stable dans le temps.

Par ailleurs, ce type de modèle ne permet pas de prendre en compte l'impact que pourrait avoir les parts de marché dans un sous-type sur les autres sous-types de la maladie. Les patients traités par ocrelizumab en 1<sup>ère</sup> ligne sont sans doute moins susceptibles de recevoir à nouveau ce traitement en cas d'évolution de la maladie. Une augmentation des parts de marché dans une population pourrait donc avoir des conséquences sur l'estimation des parts de marché dans une autre.

L'impact attendu de ces deux interrelations non prise en compte est attendu limité sur un horizon à 5 ans et considérant les hypothèses de part de marché faites par l'industriel (place dans la stratégie thérapeutique limitée en 1<sup>ère</sup> intention dans la SEP-R).

Le modèle repose sur une hypothèse de compensation entre les patients arrêtant leur traitement chaque année et ceux qui en commencent un. Pour valider cette hypothèse, l'industriel se fonde sur l'étude de Yaouanq et al., menée en Bretagne, portant sur le calcul de l'incidence de nouveaux cas atteints de SEP et les données de l'OFSEP. Ces données semblent en effet indiquer que les « sortants » (changeant de traitement) compensent les « entrants » dans la population SEP-R au regard des taux d'arrêt de traitement appliqués. Il n'est cependant pas mentionné la façon dont cette hypothèse a été validée pour la SEP-SP et SEP-PP.

## 6.2.2 Parts de marché et population rejointe

### ► Scénario sans ocrelizumab disponible

L'hypothèse est faite que la répartition des traitements est stable sur les 5 ans à venir dans les 3 formes de SEP. L'industriel soutient le choix de cette hypothèse en s'appuyant sur les données GERS dans la SEP-R depuis octobre 2016 dans la SEP-R.

#### SEP RR :

L'industriel a retenu l'étude Kantar Health pour documenter la répartition des traitements selon la ligne de traitement de fond reçu (1<sup>ère</sup> ligne ou 2<sup>e</sup> et +).

**Tableau 2. SEP-R parts de marché dans le scénario sans ocrelizumab disponible**

| Traitement                            | Population de patients naïfs | Population de patients prétraités |
|---------------------------------------|------------------------------|-----------------------------------|
| IFN $\beta$ -1a (Avonex®)             | ■                            | ■                                 |
| IFN- $\beta$ -1b (Betaféron®)         | ■                            | ■                                 |
| IFN- $\beta$ -1b (Extavia®)           | ■                            | ■                                 |
| 44 $\mu$ g IFN $\beta$ -1a (Rebif®)   | ■                            | ■                                 |
| acétate de glatiramère (Copaxone®)    | ■                            | ■                                 |
| Peginterferon $\beta$ -1a (Plegridy®) | ■                            | ■                                 |
| DMF (Tecfidera®)                      | ■                            | ■                                 |
| teriflunomide (Aubagio®)              | ■                            | ■                                 |
| fingolimod (Gilenya®)                 | ■                            | ■                                 |
| natalizumab (Tysabri®)                | ■                            | ■                                 |

Les estimations de la répartition de la population traitée par traitement en fonction des parts de marché et de la population cible dans le scénario sans ocrelizumab pour la SEP-R sont présentées dans les Tableau 3 et Tableau 4.

**Tableau 3. SEP-RR population de patients naïfs - scénario sans ocrelizumab**

|                                       | Année 1 | Année 2 | Année 3 | Année 4 | Année 5 | Cumul à 5 ans |
|---------------------------------------|---------|---------|---------|---------|---------|---------------|
| Population d'intérêt                  | 29 276  | 29 364  | 29 452  | 29 541  | 29 629  | 147 263       |
| Ocrevus®                              |         |         |         |         |         |               |
| IFN $\beta$ -1a (Avonex®)             |         |         |         |         |         |               |
| IFN- $\beta$ -1b (Betaféron®)         |         |         |         |         |         |               |
| IFN- $\beta$ -1b (Extavia®)           |         |         |         |         |         |               |
| 44 $\mu$ g IFN $\beta$ -1a (Rebif®)   |         |         |         |         |         |               |
| acétate de glatiramère (Copaxone®)    |         |         |         |         |         |               |
| Peginterferon $\beta$ -1a (Plegridy®) |         |         |         |         |         |               |
| DMF (Tecfidera®)                      |         |         |         |         |         |               |
| teriflunomide (Aubagio®)              |         |         |         |         |         |               |
| fingolimod (Gilenya®)                 |         |         |         |         |         |               |
| natalizumab (Tysabri®)                |         |         |         |         |         |               |
| Non traités                           |         |         |         |         |         |               |

**Tableau 4. SEP-RR population de patients prétraités - scénario sans ocrelizumab disponible**

|                                       | Année 1 | Année 2 | Année 3 | Année 4 | Année 5 | Cumul à 5 ans |
|---------------------------------------|---------|---------|---------|---------|---------|---------------|
| Population d'intérêt                  | 28 128  | 28 213  | 28 297  | 28 382  | 28 467  | 141 488       |
| Ocrevus®                              |         |         |         |         |         |               |
| IFN $\beta$ -1a (Avonex®)             |         |         |         |         |         |               |
| IFN- $\beta$ -1b (Betaféron®)         |         |         |         |         |         |               |
| IFN- $\beta$ -1b (Extavia®)           |         |         |         |         |         |               |
| 44 $\mu$ g IFN $\beta$ -1a (Rebif®)   |         |         |         |         |         |               |
| acétate de glatiramère (Copaxone®)    |         |         |         |         |         |               |
| Peginterferon $\beta$ -1a (Plegridy®) |         |         |         |         |         |               |
| DMF (Tecfidera®)                      |         |         |         |         |         |               |
| teriflunomide (Aubagio®)              |         |         |         |         |         |               |
| fingolimod (Gilenya®)                 |         |         |         |         |         |               |
| natalizumab (Tysabri®)                |         |         |         |         |         |               |
| Non traités                           |         |         |         |         |         |               |

SEP-SP

Trois sources ont été identifiées par l'industriel : l'étude SEPALE (2007-2014), Kantar Health (2016-2018) et OFSEP (2013-2016). L'étude Kantar Health et OFSEP, dont les résultats sont cohérents, ont été estimées plus représentatives par l'industriel des pratiques en vie réelle. L'étude OFSEP (4 436 patients) a été sélectionnée car elle a inclus davantage de patients que l'étude Kantar Health (254 patients).

Pour la catégorie « autre traitements », la combinaison retenue est issue également des données de l'OFSEP.

**Tableau 5. SEP-SP parts de marché dans le scénario sans ocrelizumab disponible**

| Traitement                            | SEP SP                                                                                                    |
|---------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| IFN $\beta$ -1a (Avonex®)             | 2,6%                                                                                                      |
| IFN- $\beta$ -1b (Betaféron®)         | 2,6%                                                                                                      |
| IFN- $\beta$ -1b (Extavia®)           | 5,1%                                                                                                      |
| 44 $\mu$ g IFN $\beta$ -1a (Rebif®)   | 2,6%                                                                                                      |
| acétate de glatiramère (Copaxone®)    | 2,6%                                                                                                      |
| Peginterferon $\beta$ -1a (Plegridy®) | 2,6%                                                                                                      |
| DMF (Tecfidera®)                      | 3,7%                                                                                                      |
| teriflunomide (Aubagio®)              | 4,7%                                                                                                      |
| fingolimod (Gilenya®)                 | 10,7%                                                                                                     |
| natalizumab (Tysabri®)                | 4,2%                                                                                                      |
| Autres                                | 58,6% (dont 68% mitoxantrone, 13% Cellcept®, 7% méthotrexate, 5% Endoxan®, 3% aziatropine et 4% MabThera) |

La répartition de la population traitée selon les traitements disponibles dans le scénario sans ocrelizumab est estimée en appliquant les parts de marché à la population cible pour la SEP-SP. Elle est présentée dans le Tableau 6.

**Tableau 6. SEP-SP scénario sans ocrelizumab disponible**

|                                    | Année 1 | Année 2 | Année 3 | Année 4 | Année 5 | Cumul à 5 ans  |
|------------------------------------|---------|---------|---------|---------|---------|----------------|
| Population d'intérêt               | 22 380  | 22 447  | 22 514  | 22 582  | 22 649  | <b>112 562</b> |
| Ocrevus®                           | ■       | ■       | ■       | ■       | ■       | ■              |
| IFN β-1a (Avonex®)                 | ■       | ■       | ■       | ■       | ■       | ■              |
| IFN-β-1b (Betaféron®)              | ■       | ■       | ■       | ■       | ■       | ■              |
| IFN-β-1b (Extavia®)                | ■       | ■       | ■       | ■       | ■       | ■              |
| 44 µg IFN β-1a (Rebif®)            | ■       | ■       | ■       | ■       | ■       | ■              |
| acétate de glatiramère (Copaxone®) | ■       | ■       | ■       | ■       | ■       | ■              |
| Peginterferonβ-1a (Plegridy®)      | ■       | ■       | ■       | ■       | ■       | ■              |
| DMF (Tecfidera®)                   | ■       | ■       | ■       | ■       | ■       | ■              |
| teriflunomide (Aubagio®)           | ■       | ■       | ■       | ■       | ■       | ■              |
| fingolimod (Gilenya®)              | ■       | ■       | ■       | ■       | ■       | ■              |
| natalizumab (Tysabri®)             | ■       | ■       | ■       | ■       | ■       | ■              |
| Non traités                        | ■       | ■       | ■       | ■       | ■       | ■              |

**SEP-PP**

En cohérence avec l'analyse de l'efficacité, sans ocrelizumab, les patients sont supposés recevoir les meilleurs soins de support (BSC). Les soins de support intègrent les traitements donnés à titre compassionnel pour 44% des patients. Dans le scénario sans ocrelizumab, la proportion de patients traités dans le bras BSC est supposée stable sur 5 ans.

Pour documenter le mix de traitement reçu par ces 44% de patients, 3 sources ont été identifiées par l'industriel : l'étude SEPALE (2007-2014), Kantar Health (2016-2018) et OFSEP (2013-2016). En cohérence avec l'analyse de l'efficacité, l'étude OFSEP (2 414 patients) a été sélectionnée pour sa représentativité et sa complétude.

**Tableau 7. SEP-PP parts de marché dans le scénario sans ocrelizumab disponible**

| Traitement               | SEP PP |
|--------------------------|--------|
| ABCRE                    | 9,6%   |
| DMF (Tecfidera®)         | 2,3%   |
| teriflunomide (Aubagio®) | 3,2%   |
| fingolimod (Gilenya®)    | 3,5%   |
| natalizumab (Tysabri®)   | 2,9%   |
| mitoxantrone             | 1%     |
| Cellcept®,               | 25,7%  |
| Endoxan®                 | 10,9%  |
| Méthotrexate             | 17,4%  |
| aziatropine              | 7,4%   |
| Rituximab®               | 11,3%  |
| Essais cliniques         | 5,5%   |

La répartition de la population traitée selon les traitements disponibles dans le scénario sans ocrelizumab est estimée en appliquant les parts de marché à la population cible pour la SEP-PP. Elle est présentée dans le **Tableau 8**.

**Tableau 8. SEP-PP scénario sans ocrelizumab disponible**

|                                             | Année 1 | Année 2 | Année 3 | Année 4 | Année 5 | Cumul à 5 ans |
|---------------------------------------------|---------|---------|---------|---------|---------|---------------|
| Population d'intérêt                        | 11 190  | 11 223  | 11 257  | 11 291  | 11 325  | <b>56 286</b> |
| BSC Traités (autrement qu'avec ocrelizumab) | ■       | ■       | ■       | ■       | ■       | ■             |
| BSC Non traités                             | ■       | ■       | ■       | ■       | ■       | ■             |

### ► Scénario avec ocrelizumab disponible

#### *Parts de marché : SEP-RR :*

Pour déterminer la population rejointe dans le scénario avec ocrelizumab, l'industriel s'est appuyé sur le volet qualitatif de l'étude de Bio SI&A (20 neurologues français interrogés avec pour objectif d'anticiper les intentions de prescriptions) :

- [REDACTED]
- [REDACTED]

L'industriel a défini à partir de ces différents éléments ses hypothèses de substitution :

- [REDACTED]

Tableau 9. SEP-R parts de marché dans le scénario avec ocrelizumab disponible

| Scénario avec ocrelizumab |                               | A1 | A2 | A3 | A4 | A4 |
|---------------------------|-------------------------------|----|----|----|----|----|
| Naïfs                     | Ocrelizumab (Ocrevus®)        |    |    |    |    |    |
|                           | IFN $\beta$ -1a (Avonex®)     |    |    |    |    |    |
|                           | IFN- $\beta$ -1b (Betaféron®) |    |    |    |    |    |
|                           | IFN- $\beta$ -1b (Extavia®)   |    |    |    |    |    |
|                           | IFN $\beta$ -1a (Rebif®)      |    |    |    |    |    |
|                           | acétate de glatiramère        |    |    |    |    |    |
|                           | Peginterferon $\beta$ -1a     |    |    |    |    |    |
|                           | DMF (Tecfidera®)              |    |    |    |    |    |
|                           | teriflunomide (Aubagio®)      |    |    |    |    |    |
|                           | fingolimod (Gilenya®)         |    |    |    |    |    |
|                           | natalizumab (Tysabri®)        |    |    |    |    |    |
| Pré-traités               | Ocrelizumab (Ocrevus®)        |    |    |    |    |    |
|                           | IFN $\beta$ -1a (Avonex®)     |    |    |    |    |    |
|                           | IFN- $\beta$ -1b (Betaféron®) |    |    |    |    |    |
|                           | IFN- $\beta$ -1b (Extavia®)   |    |    |    |    |    |
|                           | IFN $\beta$ -1a (Rebif®)      |    |    |    |    |    |
|                           | acétate de glatiramère        |    |    |    |    |    |
|                           | Peginterferon $\beta$ -1a     |    |    |    |    |    |
|                           | DMF (Tecfidera®)              |    |    |    |    |    |
|                           | teriflunomide (Aubagio®)      |    |    |    |    |    |
|                           | fingolimod (Gilenya®)         |    |    |    |    |    |
|                           | natalizumab (Tysabri®)        |    |    |    |    |    |

La population rejointe est estimée en appliquant les parts de marché envisagées dans le scénario avec ocrelizumab à la population cible des patients naïfs (Tableau 10) et prétraités (Tableau 11).

**Tableau 10. Population rejointe dans la SEP-R chez les patients naïfs -scénario avec ocrelizumab**

|                                    | Année 1 | Année 2 | Année 3 | Année 4 | Année 5 | Cumul à 5 ans  |
|------------------------------------|---------|---------|---------|---------|---------|----------------|
| Population d'intérêt               | 29 276  | 29 364  | 29 452  | 29 541  | 29 629  | <b>147 263</b> |
| Ocrevus®                           | ■       | ■       | ■       | ■       | ■       | ■              |
| IFN β-1a (Avonex®)                 | ■       | ■       | ■       | ■       | ■       | ■              |
| IFN-β-1b (Betaféron®)              | ■       | ■       | ■       | ■       | ■       | ■              |
| IFN-β-1b (Extavia®)                | ■       | ■       | ■       | ■       | ■       | ■              |
| 44 µg IFN β-1a (Rebif®)            | ■       | ■       | ■       | ■       | ■       | ■              |
| acétate de glatiramère (Copaxone®) | ■       | ■       | ■       | ■       | ■       | ■              |
| Peginterferonβ-1a (Plegridy®)      | ■       | ■       | ■       | ■       | ■       | ■              |
| DMF (Tecfidera®)                   | ■       | ■       | ■       | ■       | ■       | ■              |
| teriflunomide (Aubagio®)           | ■       | ■       | ■       | ■       | ■       | ■              |
| fingolimod (Gilenya®)              | ■       | ■       | ■       | ■       | ■       | ■              |
| natalizumab (Tysabri®)             | ■       | ■       | ■       | ■       | ■       | ■              |
| Non traités                        | ■       | ■       | ■       | ■       | ■       | ■              |

**Tableau 11. Population rejointe dans la SEP-R chez les patients prétraités - scénario avec ocrelizumab**

|                                    | Année 1 | Année 2 | Année 3 | Année 4 | Année 5 | Cumul à 5 ans  |
|------------------------------------|---------|---------|---------|---------|---------|----------------|
| Population d'intérêt               | 28 128  | 28 213  | 28 297  | 28 382  | 28 467  | <b>141 488</b> |
| Ocrevus®                           | ■       | ■       | ■       | ■       | ■       | ■              |
| IFN β-1a (Avonex®)                 | ■       | ■       | ■       | ■       | ■       | ■              |
| IFN-β-1b (Betaféron®)              | ■       | ■       | ■       | ■       | ■       | ■              |
| IFN-β-1b (Extavia®)                | ■       | ■       | ■       | ■       | ■       | ■              |
| 44 µg IFN β-1a (Rebif®)            | ■       | ■       | ■       | ■       | ■       | ■              |
| acétate de glatiramère (Copaxone®) | ■       | ■       | ■       | ■       | ■       | ■              |
| Peginterferonβ-1a (Plegridy®)      | ■       | ■       | ■       | ■       | ■       | ■              |
| DMF (Tecfidera®)                   | ■       | ■       | ■       | ■       | ■       | ■              |
| teriflunomide (Aubagio®)           | ■       | ■       | ■       | ■       | ■       | ■              |
| fingolimod (Gilenya®)              | ■       | ■       | ■       | ■       | ■       | ■              |
| natalizumab (Tysabri®)             | ■       | ■       | ■       | ■       | ■       | ■              |
| Non traités                        | ■       | ■       | ■       | ■       | ■       | ■              |

### Parts de marché SEP-SP

Le traitement étant adressé en priorité aux formes agressives, une pénétration de ■% du marché est attendue à 5 ans.

En l'absence d'éléments d'information permettant de faire des hypothèses sur les substitutions, il est considéré qu'ocrelizumab se substitue de façon uniforme à l'ensemble des traitements selon l'évolution annuelle de sa part de marché (Tableau 12).

**Tableau 12. SEP-SP - parts de marché dans le scénario avec ocrelizumab**

| Scénario avec ocrelizumab          | A1 | A2 | A3 | A4 | A5 |
|------------------------------------|----|----|----|----|----|
| Ocrelizumab (Ocrevus®)             | ■  | ■  | ■  | ■  | ■  |
| IFN β-1a (Avonex®)                 | ■  | ■  | ■  | ■  | ■  |
| IFN-β-1b (Betaféron®)              | ■  | ■  | ■  | ■  | ■  |
| IFN-β-1b (Extavia®)                | ■  | ■  | ■  | ■  | ■  |
| 44 µg IFN β-1a (Rebif®)            | ■  | ■  | ■  | ■  | ■  |
| acétate de glatiramère (Copaxone®) | ■  | ■  | ■  | ■  | ■  |
| Peginterferonβ-1a (Plegridy®)      | ■  | ■  | ■  | ■  | ■  |
| DMF (Tecfidera®)                   | ■  | ■  | ■  | ■  | ■  |
| teriflunomide (Aubagio®)           | ■  | ■  | ■  | ■  | ■  |
| fingolimod (Gilenya®)              | ■  | ■  | ■  | ■  | ■  |
| natalizumab (Tysabri®)             | ■  | ■  | ■  | ■  | ■  |
| Autres                             | ■  | ■  | ■  | ■  | ■  |

\* Estimer à partir des données de population rejointe.

\*\* Recalculer pour sommer à 100%.

La population rejointe est estimée en appliquant les parts de marché envisagées dans un scénario avec ocrelizumab à la population cible des patients traités pour une SEP-SP (Tableau 13).

**Tableau 13. Population rejointe dans la SEP-SP - scénario avec ocrelizumab**

| Répartition de la population selon le traitement | Année 1       | Année 2       | Année 3       | Année 4       | Année 5       | Cumul à 5 ans  |
|--------------------------------------------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|----------------|
| <b>Population d'intérêt</b>                      | <b>22 380</b> | <b>22 447</b> | <b>22 514</b> | <b>22 582</b> | <b>22 649</b> | <b>112 562</b> |
| Ocrevus®                                         | ■             | ■             | ■             | ■             | ■             | ■              |
| IFN β-1a (Avonex®)                               | ■             | ■             | ■             | ■             | ■             | ■              |
| IFN-β-1b (Betaféron®)                            | ■             | ■             | ■             | ■             | ■             | ■              |
| IFN-β-1b (Extavia®)                              | ■             | ■             | ■             | ■             | ■             | ■              |
| 44 µg IFN β-1a (Rebif®)                          | ■             | ■             | ■             | ■             | ■             | ■              |
| acétate de glatiramère (Copacone®)               | ■             | ■             | ■             | ■             | ■             | ■              |
| Peginterferonβ-1a (Plegridy®)                    | ■             | ■             | ■             | ■             | ■             | ■              |
| DMF (Tecfidera®)                                 | ■             | ■             | ■             | ■             | ■             | ■              |
| teriflunomide (Aubagio®)                         | ■             | ■             | ■             | ■             | ■             | ■              |
| fingolimod (Gilenya®)                            | ■             | ■             | ■             | ■             | ■             | ■              |
| natalizumab (Tysabri®)                           | ■             | ■             | ■             | ■             | ■             | ■              |
| Autres                                           | ■             | ■             | ■             | ■             | ■             | ■              |
| Non traités                                      | ■             | ■             | ■             | ■             | ■             | ■              |

*Parts de marché SEP-PP*

SEP-PP avec ocrelizumab, il est considéré que dès la 2<sup>e</sup> année environ ■% de la population cible est sous ocrelizumab. Cela correspond, selon l'industriel, à ■% des patients identifiés avec une SEP-PP. De la 2<sup>e</sup> à la 5<sup>e</sup> année, les parts de marché n'évoluent plus.

Sur avis d'experts, il est considéré que les patients traités sont plus proches de la population cible (SEP-PP précoce). Ainsi, une prise de part de marché plus importante est attendue parmi ces patients (■ versus ■ chez les non traités).

En l'absence d'éléments d'information permettant de faire des hypothèses sur les substitutions, il est considéré qu'ocrelizumab se substitue de façon uniforme à l'ensemble des interventions considérées (BSC traité ou BSC sans traitement) (**Tableau 14**).

**Tableau 14. SEP-PP répartition de la population selon les options disponibles dans le scénario avec ocrelizumab disponible**

| Scénario avec ocrelizumab | A1 | A2 | A3 | A4 | A5 |
|---------------------------|----|----|----|----|----|
| Ocrelizumab               | ■  | ■  | ■  | ■  | ■  |
| SEP PP traités (hors AMM) | ■  | ■  | ■  | ■  | ■  |
| SEP PP non traités        | ■  | ■  | ■  | ■  | ■  |

La population rejointe est estimée en appliquant les parts de marché envisagées dans un scénario avec ocrelizumab à la population cible des patients atteints de SEP-PP (**Tableau 15**)

**Tableau 15. Population rejointe dans la SEP-PP - scénario avec ocrelizumab disponible**

|                             | Année 1       | Année 2       | Année 3       | Année 4       | Année 5       | Cumul à 5 ans |
|-----------------------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|
| <b>Population d'intérêt</b> | <b>11 190</b> | <b>11 223</b> | <b>11 257</b> | <b>11 291</b> | <b>11 325</b> | <b>56 286</b> |
| Ocrelizumab                 |               |               |               |               |               |               |
| Traités (autres)            |               |               |               |               |               |               |
| Non traités                 |               |               |               |               |               |               |

*En définitive*

Les parts de marché s'appliquent à la population traitée et non à la population prévalente totale, à l'exception du modèle dans la SEP-PP où  $\frac{1}{4}$  de la substitution se fait à partir de la proportion de patients non traités.

Les patients arrêtant leur traitement (ou switchant vers un autre) sont considérés comme sortis du modèle. Ces sorties sont supposées être compensées exactement par les nouveaux « entrant » qui commencent à être traités l'année suivante. Les probabilités d'arrêt de traitement considérés sont celles appliquées dans les analyses de l'efficacité du produit dans la SEP-R et dans la SEP-PP.

La population prévalente (hors accroissement liée à l'augmentation de la population française) est stable sur 5 ans, seule les parts de marché d'ocrelizumab affecte la répartition des traitements.

**Analyse HAS**

Les taux d'arrêt appliqués en SEP-SP reposent sur l'hypothèse implicite d'équivalence avec ceux de la SEP-R. Cette hypothèse n'est pas discutée. Or, elle a un impact sur l'estimation de l'impact budgétaire dans cette population puisque les patients incidents entrent dans des états de santé moins dégradés et donc avec des scores EDSS associés à des coûts plus faibles. Considérant les résultats, les choix sont favorables au produit évalué et permettent des économies en termes de coûts de pathologie alors même qu'aucun effet des produits sur l'évolution du handicap n'est attendu.

**Scénarios sans ocrelizumab**

Les scénarios sans ocrelizumab pour les différents sous-types de SEP reposent sur une hypothèse de parts de marché stable à 5 ans entre les traitements. Les données GERS sur les dernières années montrent en effet un plateau, même si cela ne signifie pas qu'aucune évolution n'est à envisager dans les 5 ans au regard des traitements à venir. Cette hypothèse est toutefois une simplification acceptable.

Le choix des données de vie réelle utilisées pour définir les parts de marché actuelle est justifié. Les alternatives non retenues en analyse de référence auraient pu être testées.

**Scénarios avec ocrelizumab**

La part des patients non traités n'évolue pas avec l'introduction d'un nouveau traitement (excepté pour la SEP-PP). Les éléments présentés ne permettent pas de valider cette hypothèse dans l'ensemble des sous types de SEP. Ce choix a été testé et a un impact important sur les résultats.

De façon générale, la méthode de calcul de la population rejointe pour ocrelizumab se fonde sur les intentions de prescriptions. Ces dernières ont

été recueillies avant que l'avis de la HAS sur la place du produit dans la stratégie thérapeutique ne soit connu. Il est noté que les recommandations sont susceptibles d'avoir un impact sur ces intentions.

Le calcul des populations rejointes dans les différentes populations prend implicitement en compte la dynamique associée aux temps passé sous traitement (switch remplacé par de nouveaux entrants). La façon de présenter les populations rejointes par année, indépendamment du temps passé sous traitement, ne permet pas de faire apparaître cette dynamique.

Il est noté une erreur dans les pourcentages de parts de marché des patients traités par un autre traitement dans la SEP-SP. Ils ne correspondent pas à l'estimation de la population rejointe et la somme des colonnes ne permet pas d'obtenir 100%.

## 6.3 Mesure et valorisation des coûts

### 6.3.1 Méthode

Les ressources consommées identifiées correspondent à celles présentées dans le cadre des analyses de l'efficacité.

Pour rappel, les coûts intégrés dans l'AIB correspondent :

- Aux coûts d'acquisition des traitements, à leur coût d'administration, de suivi (pour tous les traitements), des EI et des transports associés. Ces coûts s'appliquent uniquement aux patients traités.
- Aux coûts constituant la prise en charge courante de la SEP : soins hospitaliers, soins ambulatoires, tests, médicaments autres que traitement de fond de la maladie, investissements nécessaires par rapport à l'évolution du handicap et services et restes à charge. Ces coûts s'appliquent à tous les patients, qu'ils reçoivent un traitement de fond ou non. En l'absence de données spécifiques aux patients atteints des différentes formes de SEP, les coûts utilisés ont été considérés comme équivalents. Ils varient en fonction du score EDSS.

La mesure des ressources consommées et les sources utilisées sont similaires à celle mise en œuvre dans les analyses coût-efficacité. Dans l'AIB, à la différence des analyses coût-efficacité, la perspective adoptée est celle de l'assurance maladie.

En cohérence avec la perspective, la participation forfaitaire et la franchise médicale ne sont pas prises en compte, tout comme les restes à charge. Le coût d'administration des spécialités par voie intraveineuse est valorisé à partir du GHM et la minoration du tarif national des GHS est appliquée pour natalizumab.

**Tableau 16. Coûts annuels liés aux traitements**

|                                    | Acquisition | Administration |     | Initiation | Suivi |     | EI     |    |
|------------------------------------|-------------|----------------|-----|------------|-------|-----|--------|----|
|                                    |             | A1             | A2+ |            | A1    | A2+ | R ; SP | PP |
| Ocrevus®                           |             |                |     |            |       |     |        |    |
| IFN β-1a (Avonex®)                 | 10 135      | 7              | 0   | 20         | 64    | 40  | 69     |    |
| IFN-β-1b (Betaféron®)              | 9 990       | 7              | 0   | 20         | 64    | 40  | 74     |    |
| IFN-β-1b (Extavia®)                | 9118        | 7              | 0   | 20         | 64    | 40  | 74     |    |
| 44 µg IFN β-1a (Rebif®)            | 10 350      | 7              | 0   | 20         | 64    | 40  | 45     |    |
| acétate de glatiramère (Copaxone®) | 10 163      | 7              | 0   | 12         | 24    |     | 51     |    |
| Peginterferonβ-1a (Plegridy®)      | 9 893       | 7              | 0   | 20         | 64    | 40  | 16     |    |
| DMF (Tecfidera®)                   | 12 338      | 0              | 0   | 128        | 212   | 190 | 35     |    |
| teriflunomide (Aubagio®)           | 9 886       | 0              | 0   | 20         | 109   | 73  | 8      |    |
| fingolimod (Gilenya®)              | 22 478      | 430            | 0   | 4          | 99    | 32  | 46     |    |
| natalizumab (Tysabri®)             | 21 726      | 5 069          |     | 166        | 188   |     | 73     |    |
| Autres SEP-SP                      | 240         | 2068           | 314 | 0          | 0     |     | 0      |    |
| BSC traités SEP-PP                 | 3457        | 895            | 853 | 0          | 0     |     |        | 0  |
| non traités                        | 0           | 0              |     | 0          | 0     |     | 0      |    |

**Tableau 17. Coûts annuels liés à la pathologie dans la SEP R, patients naïfs**

| Année                              | 1       | 2       | 3       | 4        | 5        |
|------------------------------------|---------|---------|---------|----------|----------|
| Ocrevus®                           |         |         |         |          |          |
| IFN β-1a (Avonex®)                 | 7 336 € | 7 968 € | 8 669 € | 9 429 €  | 10 234 € |
| IFN-β-1b (Betaféron®)              | 7 144 € | 7 797 € | 8 523 € | 9 307 €  | 10 138 € |
| IFN-β-1b (Extavia®)                | 7 144 € | 7 797 € | 8 523 € | 9 307 €  | 10 138 € |
| 44 µg IFN β-1a (Rebif®)            | 7 009 € | 7 574 € | 8 203 € | 8 886 €  | 9 613 €  |
| acétate de glatiramère (Copaxone®) | 7 101 € | 7 751 € | 8 473 € | 9 254 €  | 10 081 € |
| Peginterferonβ-1a (Plegridy®)      | 7 022 € | 7 572 € | 8 186 € | 8 852 €  | 9 562 €  |
| DMF (Tecfidera®)                   | 6 815 € | 7 402 € | 8 056 € | 8 764 €  | 9 517 €  |
| teriflunomide (Aubagio®)           | 7 066 € | 7 663 € | 8 326 € | 9 046 €  | 9 811 €  |
| fingolimod (Gilenya®)              | 6 778 € | 7 414 € | 8 120 € | 8 883 €  | 9 693 €  |
| natalizumab (Tysabri®)             | 6 501 € | 7 041 € | 7 642 € | 8 295 €  | 8 991 €  |
| non traités                        | 7 681 € | 8 458 € | 9 318 € | 10 243 € | 11 215 € |

**Tableau 18. Coûts annuels liés à la pathologie dans la SEP-R, patients prétraités**

| Année                                        | 1       | 2        | 3        | 4           | 5        |
|----------------------------------------------|---------|----------|----------|-------------|----------|
| Ocrevus®                                     |         |          |          |             |          |
| IFN β-1a (Avonex®)                           | 9 107 € | 9 840 €  | 10 657 € | 11 522 €    | 12 411 € |
| IFN-β-1b (Betaféron®)<br>IFN-β-1b (Extavia®) | 8 923 € | 9 683 €  | 10 529 € | 11 422 €    | 12 337 € |
| 44 µg IFN β-1a (Rebif®)                      | 8 786 € | 9 448 €  | 10 189 € | 10 979 €    | 11 795 € |
| acétate de glatiramère (Copa-xone®)          | 8 880 € | 9 638 €  | 10 480 € | 11 370 €    | 12 282 € |
| Peginterferonβ-1a (Ple-gridy®)               | 8 797 € | 9 443 €  | 10 166 € | 10 939 €    | 11 739 € |
| DMF (Tecfidera®)                             | 8 600 € | 9 290 €  | 10 060 € | 10 878 €    | 11 722 € |
| teriflunomide (Aubagio®)                     | 8 843 € | 9 541 €  | 10 319 € | 11 147 €    | 11 200 € |
| fingolimod (Gilenya®)                        | 8 567 € | 9 313 €  | 10 142 € | 11 018 €    | 11 916 € |
| natalizumab (Tysabri®)                       | 8 292 € | 8 933 €  | 9 648 €  | 10 411 €    | 11 202 € |
| non traités                                  | 9 449 € | 10 339 € | 11 324 € | 12 351,58 € | 13 391 € |

**Tableau 19. Coûts annuels liés à la pathologie dans la SEP-SP**

| Année                     | 1        | 2        | 3        | 4        | 5        |
|---------------------------|----------|----------|----------|----------|----------|
| Indépendant du traitement | 11 749 € | 13 787 € | 15 685 € | 17 360 € | 18 786 € |

**Tableau 20. Coûts annuels liés à la pathologie dans la SEP-PP**

| Année                      | 1        | 2        | 3        | 4        | 5        |
|----------------------------|----------|----------|----------|----------|----------|
| ocrelizumab                |          |          |          |          |          |
| BSC traités et non traités | 13 425 € | 14 421 € | 15 218 € | 15 925 € | 16 562 € |

**Analyse HAS**

La méthode est clairement présentée. Les réserves émises dans le cadre des dossiers d'efficience s'appliquent à l'AIB.

## 6.4 Résultats de l'analyse d'impact budgétaire

### 6.4.1 Coûts des scénarios

#### ► SEP-R population de patients naïfs (initiant une 1<sup>ère</sup> ligne de traitement)

Tableau 21. Résultats des coûts pour la population SEP-R chez les patients naïfs scénario sans ocrelizumab

|                                              | Année 1 | Année 2 | Année 3 | Année 4 | Année 5 | Cumul à 5 ans |
|----------------------------------------------|---------|---------|---------|---------|---------|---------------|
| <b>Coût d'acquisition des traitements</b>    |         |         |         |         |         |               |
| IFN β-1a (Avonex®)                           |         |         |         |         |         |               |
| IFN-β-1b (Betaféron®)                        |         |         |         |         |         |               |
| IFN-β-1b (Extavia®)                          |         |         |         |         |         |               |
| 44 µg IFN β-1a (Rebif®)                      |         |         |         |         |         |               |
| acétate de glatiramère (Copaxone®)           |         |         |         |         |         |               |
| Peginterferonβ-1a (Plegridy®)                |         |         |         |         |         |               |
| DMF (Tecfidera®)                             |         |         |         |         |         |               |
| teriflunomide (Aubagio®)                     |         |         |         |         |         |               |
| fingolimod (Gilenya®)                        |         |         |         |         |         |               |
| natalizumab (Tysabri®)                       |         |         |         |         |         |               |
| <b>Coût d'administration des traitements</b> |         |         |         |         |         |               |
| IFN β-1a (Avonex®)                           |         |         |         |         |         |               |
| IFN-β-1b (Betaféron®)                        |         |         |         |         |         |               |
| IFN-β-1b (Extavia®)                          |         |         |         |         |         |               |
| 44 µg IFN β-1a (Rebif®)                      |         |         |         |         |         |               |
| acétate de glatiramère (Copaxone®)           |         |         |         |         |         |               |
| Peginterferonβ-1a (Plegridy®)                |         |         |         |         |         |               |

|                                      |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|--------------------------------------|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|
| DMF (Tecfidera®)                     |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| teriflunomide (Aubagio®)             |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| fingolimod (Gilenya®)                |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| natalizumab (Tysabri®)               |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| <b>Coût de suivi des traitements</b> |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| IFN β-1a (Avonex®)                   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| IFN-β-1b (Betaféron®)                |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| IFN-β-1b (Extavia®)                  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 44 µg IFN β-1a (Rebif®)              |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| acétate de glatiramère (Copaxone®)   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Peginterferonβ-1a (Plegridy®)        |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| DMF (Tecfidera®)                     |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| teriflunomide (Aubagio®)             |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| fingolimod (Gilenya®)                |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| natalizumab (Tysabri®)               |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| <b>Coût des EI</b>                   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| IFN β-1a (Avonex®)                   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| IFN-β-1b (Betaféron®)                |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| IFN-β-1b (Extavia®)                  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 44 µg IFN β-1a (Rebif®)              |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| acétate de glatiramère (Copaxone®)   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Peginterferonβ-1a (Plegridy®)        |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| DMF (Tecfidera®)                     |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| teriflunomide (Aubagio®)             |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| fingolimod (Gilenya®)                |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| natalizumab (Tysabri®)               |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |

| Coût liés à la pathologie             |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|---------------------------------------|--|--|--|--|--|--|--|--|--|
| IFN $\beta$ -1a (Avonex®)             |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| IFN- $\beta$ -1b (Betaféron®)         |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| IFN- $\beta$ -1b (Extavia®)           |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 44 $\mu$ g IFN $\beta$ -1a (Rebif®)   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| acétate de glatiramère (Copaxone®)    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Peginterferon $\beta$ -1a (Plegridy®) |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| DMF (Tecfidera®)                      |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| teriflunomide (Aubagio®)              |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| fingolimod (Gilenya®)                 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| natalizumab (Tysabri®)                |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Non traités                           |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| <b>Total</b>                          |  |  |  |  |  |  |  |  |  |

Tableau 22. Résultats des coûts pour la population SEP-R chez les patients naïfs scénario avec ocrelizumab

|                                       | Année 1 | Année 2 | Année 3 | Année 4 | Année 5 | Cumul à 5 ans |
|---------------------------------------|---------|---------|---------|---------|---------|---------------|
| Coût d'acquisition des traitements    |         |         |         |         |         |               |
| Ocrelizumab (Ocrevus®)                |         |         |         |         |         |               |
| IFN $\beta$ -1a (Avonex®)             |         |         |         |         |         |               |
| IFN- $\beta$ -1b (Betaféron®)         |         |         |         |         |         |               |
| IFN- $\beta$ -1b (Extavia®)           |         |         |         |         |         |               |
| 44 $\mu$ g IFN $\beta$ -1a (Rebif®)   |         |         |         |         |         |               |
| acétate de glatiramère (Copaxone®)    |         |         |         |         |         |               |
| Peginterferon $\beta$ -1a (Plegridy®) |         |         |         |         |         |               |
| DMF (Tecfidera®)                      |         |         |         |         |         |               |
| teriflunomide (Aubagio®)              |         |         |         |         |         |               |

|                                              |  |  |  |  |  |  |  |
|----------------------------------------------|--|--|--|--|--|--|--|
| fingolimod (Gilenya®)                        |  |  |  |  |  |  |  |
| natalizumab (Tysabri®)                       |  |  |  |  |  |  |  |
| <b>Coût d'administration des traitements</b> |  |  |  |  |  |  |  |
| Ocrelizumab (Ocrevus®)                       |  |  |  |  |  |  |  |
| IFN β-1a (Avonex®)                           |  |  |  |  |  |  |  |
| IFN-β-1b (Betaféron®)                        |  |  |  |  |  |  |  |
| IFN-β-1b (Extavia®)                          |  |  |  |  |  |  |  |
| 44 µg IFN β-1a (Rebif®)                      |  |  |  |  |  |  |  |
| acétate de glatiramère (Copaxone®)           |  |  |  |  |  |  |  |
| Peginterferonβ-1a (Plegridy®)                |  |  |  |  |  |  |  |
| DMF (Tecfidera®)                             |  |  |  |  |  |  |  |
| teriflunomide (Aubagio®)                     |  |  |  |  |  |  |  |
| fingolimod (Gilenya®)                        |  |  |  |  |  |  |  |
| natalizumab (Tysabri®)                       |  |  |  |  |  |  |  |
| <b>Coût de suivi des traitements</b>         |  |  |  |  |  |  |  |
| Ocrelizumab (Ocrevus®)                       |  |  |  |  |  |  |  |
| IFN β-1a (Avonex®)                           |  |  |  |  |  |  |  |
| IFN-β-1b (Betaféron®)                        |  |  |  |  |  |  |  |
| IFN-β-1b (Extavia®)                          |  |  |  |  |  |  |  |
| 44 µg IFN β-1a (Rebif®)                      |  |  |  |  |  |  |  |
| acétate de glatiramère (Copaxone®)           |  |  |  |  |  |  |  |
| Peginterferonβ-1a (Plegridy®)                |  |  |  |  |  |  |  |
| DMF (Tecfidera®)                             |  |  |  |  |  |  |  |
| teriflunomide (Aubagio®)                     |  |  |  |  |  |  |  |
| fingolimod (Gilenya®)                        |  |  |  |  |  |  |  |
| natalizumab (Tysabri®)                       |  |  |  |  |  |  |  |

| Coût des EI                        |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|------------------------------------|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|
| Ocrelizumab (Ocrevus®)             |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| IFN β-1a (Avonex®)                 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| IFN-β-1b (Betaféron®)              |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| IFN-β-1b (Extavia®)                |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 44 µg IFN β-1a (Rebif®)            |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| acétate de glatiramère (Copaxone®) |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Peginterferonβ-1a (Plegridy®)      |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| DMF (Tecfidera®)                   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| teriflunomide (Aubagio®)           |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| fingolimod (Gilenya®)              |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| natalizumab (Tysabri®)             |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Coût liés à la pathologie          |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Ocrelizumab (Ocrevus®)             |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| IFN β-1a (Avonex®)                 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| IFN-β-1b (Betaféron®)              |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| IFN-β-1b (Extavia®)                |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 44 µg IFN β-1a (Rebif®)            |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| acétate de glatiramère (Copaxone®) |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Peginterferonβ-1a (Plegridy®)      |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| DMF (Tecfidera®)                   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| teriflunomide (Aubagio®)           |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| fingolimod (Gilenya®)              |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| natalizumab (Tysabri®)             |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Non traités                        |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| <b>Total</b>                       |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |

► SEP-R population de patients prétraités (initiant une 2<sup>e</sup> ligne ou + de traitement)

Tableau 23. Résultats des coûts pour la population SEP-R chez les patients prétraités scénario sans ocrelizumab

|                                              | Année 1 | Année 2 | Année 3 | Année 4 | Année 5 | Cumul à 5 ans |
|----------------------------------------------|---------|---------|---------|---------|---------|---------------|
| <b>Coût d'acquisition des traitements</b>    |         |         |         |         |         |               |
| IFN β-1a (Avonex®)                           |         |         |         |         |         |               |
| IFN-β-1b (Betaféron®)                        |         |         |         |         |         |               |
| IFN-β-1b (Extavia®)                          |         |         |         |         |         |               |
| 44 µg IFN β-1a (Rebif®)                      |         |         |         |         |         |               |
| acétate de glatiramère (Copaxone®)           |         |         |         |         |         |               |
| Peginterferonβ-1a (Plegridy®)                |         |         |         |         |         |               |
| DMF (Tecfidera®)                             |         |         |         |         |         |               |
| teriflunomide (Aubagio®)                     |         |         |         |         |         |               |
| fingolimod (Gilenya®)                        |         |         |         |         |         |               |
| natalizumab (Tysabri®)                       |         |         |         |         |         |               |
| <b>Coût d'administration des traitements</b> |         |         |         |         |         |               |
| IFN β-1a (Avonex®)                           |         |         |         |         |         |               |
| IFN-β-1b (Betaféron®)                        |         |         |         |         |         |               |
| IFN-β-1b (Extavia®)                          |         |         |         |         |         |               |
| 44 µg IFN β-1a (Rebif®)                      |         |         |         |         |         |               |
| acétate de glatiramère (Copaxone®)           |         |         |         |         |         |               |
| Peginterferonβ-1a (Plegridy®)                |         |         |         |         |         |               |
| DMF (Tecfidera®)                             |         |         |         |         |         |               |
| teriflunomide (Aubagio®)                     |         |         |         |         |         |               |

|                                    |  |  |  |  |  |  |  |  |
|------------------------------------|--|--|--|--|--|--|--|--|
| fingolimod (Gilenya®)              |  |  |  |  |  |  |  |  |
| natalizumab (Tysabri®)             |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Coût de suivi des traitements      |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Ocrelizumab (Ocrevus®)             |  |  |  |  |  |  |  |  |
| IFN β-1a (Avonex®)                 |  |  |  |  |  |  |  |  |
| IFN-β-1b (Betaféron®)              |  |  |  |  |  |  |  |  |
| IFN-β-1b (Extavia®)                |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 44 µg IFN β-1a (Rebif®)            |  |  |  |  |  |  |  |  |
| acétate de glatiramère (Copaxone®) |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Peginterferonβ-1a (Plegridy®)      |  |  |  |  |  |  |  |  |
| DMF (Tecfidera®)                   |  |  |  |  |  |  |  |  |
| teriflunomide (Aubagio®)           |  |  |  |  |  |  |  |  |
| fingolimod (Gilenya®)              |  |  |  |  |  |  |  |  |
| natalizumab (Tysabri®)             |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Coût des EI                        |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Ocrelizumab (Ocrevus®)             |  |  |  |  |  |  |  |  |
| IFN β-1a (Avonex®)                 |  |  |  |  |  |  |  |  |
| IFN-β-1b (Betaféron®)              |  |  |  |  |  |  |  |  |
| IFN-β-1b (Extavia®)                |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 44 µg IFN β-1a (Rebif®)            |  |  |  |  |  |  |  |  |
| acétate de glatiramère (Copaxone®) |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Peginterferonβ-1a (Plegridy®)      |  |  |  |  |  |  |  |  |
| DMF (Tecfidera®)                   |  |  |  |  |  |  |  |  |

|                                    |  |  |  |  |  |  |  |  |
|------------------------------------|--|--|--|--|--|--|--|--|
| teriflunomide (Aubagio®)           |  |  |  |  |  |  |  |  |
| fingolimod (Gilenya®)              |  |  |  |  |  |  |  |  |
| natalizumab (Tysabri®)             |  |  |  |  |  |  |  |  |
| <b>Coût liés à la pathologie</b>   |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Ocrelizumab (Ocrevus®)             |  |  |  |  |  |  |  |  |
| IFN β-1a (Avonex®)                 |  |  |  |  |  |  |  |  |
| IFN-β-1b (Betaféron®)              |  |  |  |  |  |  |  |  |
| IFN-β-1b (Extavia®)                |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 44 µg IFN β-1a (Rebif®)            |  |  |  |  |  |  |  |  |
| acétate de glatiramère (Copaxone®) |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Peginterferonβ-1a (Plegridy®)      |  |  |  |  |  |  |  |  |
| DMF (Tecfidera®)                   |  |  |  |  |  |  |  |  |
| teriflunomide (Aubagio®)           |  |  |  |  |  |  |  |  |
| fingolimod (Gilenya®)              |  |  |  |  |  |  |  |  |
| natalizumab (Tysabri®)             |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Non traités                        |  |  |  |  |  |  |  |  |
| <b>Total</b>                       |  |  |  |  |  |  |  |  |

Tableau 24. Résultats des coûts pour la population SEP-R chez les patients prétraités scénario avec ocrelizumab

|                                           | Année 1 | Année 2 | Année 3 | Année 4 | Année 5 | Cumul à 5 ans |
|-------------------------------------------|---------|---------|---------|---------|---------|---------------|
| <b>Coût d'acquisition des traitements</b> |         |         |         |         |         |               |
| Ocrelizumab (Ocrevus®)                    |         |         |         |         |         |               |
| IFN β-1a (Avonex®)                        |         |         |         |         |         |               |
| IFN-β-1b (Betaféron®)                     |         |         |         |         |         |               |
| IFN-β-1b (Extavia®)                       |         |         |         |         |         |               |
| 44 µg IFN β-1a (Rebif®)                   |         |         |         |         |         |               |
| acétate de glatiramère (Copaxone®)        |         |         |         |         |         |               |
| Peginterferonβ-1a (Plegridy®)             |         |         |         |         |         |               |
| DMF (Tecfidera®)                          |         |         |         |         |         |               |
| teriflunomide (Aubagio®)                  |         |         |         |         |         |               |
| fingolimod (Gilenya®)                     |         |         |         |         |         |               |
| natalizumab (Tysabri®)                    |         |         |         |         |         |               |
|                                           |         |         |         |         |         |               |
| Ocrelizumab (Ocrevus®)                    |         |         |         |         |         |               |
| IFN β-1a (Avonex®)                        |         |         |         |         |         |               |
| IFN-β-1b (Betaféron®)                     |         |         |         |         |         |               |
| IFN-β-1b (Extavia®)                       |         |         |         |         |         |               |
| 44 µg IFN β-1a (Rebif®)                   |         |         |         |         |         |               |
| acétate de glatiramère (Copaxone®)        |         |         |         |         |         |               |
| Peginterferonβ-1a (Plegridy®)             |         |         |         |         |         |               |
| DMF (Tecfidera®)                          |         |         |         |         |         |               |
| teriflunomide (Aubagio®)                  |         |         |         |         |         |               |

|                                      |  |  |  |  |  |  |  |  |
|--------------------------------------|--|--|--|--|--|--|--|--|
| fingolimod (Gilenya®)                |  |  |  |  |  |  |  |  |
| natalizumab (Tysabri®)               |  |  |  |  |  |  |  |  |
| <b>Coût de suivi des traitements</b> |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Ocrelizumab (Ocrevus®)               |  |  |  |  |  |  |  |  |
| IFN β-1a (Avonex®)                   |  |  |  |  |  |  |  |  |
| IFN-β-1b (Betaféron®)                |  |  |  |  |  |  |  |  |
| IFN-β-1b (Extavia®)                  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 44 µg IFN β-1a (Rebif®)              |  |  |  |  |  |  |  |  |
| acétate de glatiramère (Copaxone®)   |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Peginterferonβ-1a (Plegridy®)        |  |  |  |  |  |  |  |  |
| DMF (Tecfidera®)                     |  |  |  |  |  |  |  |  |
| teriflunomide (Aubagio®)             |  |  |  |  |  |  |  |  |
| fingolimod (Gilenya®)                |  |  |  |  |  |  |  |  |
| natalizumab (Tysabri®)               |  |  |  |  |  |  |  |  |
| <b>Coût des EI</b>                   |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Ocrelizumab (Ocrevus®)               |  |  |  |  |  |  |  |  |
| IFN β-1a (Avonex®)                   |  |  |  |  |  |  |  |  |
| IFN-β-1b (Betaféron®)                |  |  |  |  |  |  |  |  |
| IFN-β-1b (Extavia®)                  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 44 µg IFN β-1a (Rebif®)              |  |  |  |  |  |  |  |  |
| acétate de glatiramère (Copaxone®)   |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Peginterferonβ-1a (Plegridy®)        |  |  |  |  |  |  |  |  |
| DMF (Tecfidera®)                     |  |  |  |  |  |  |  |  |
| teriflunomide (Aubagio®)             |  |  |  |  |  |  |  |  |

|                                    |  |  |  |  |  |  |  |
|------------------------------------|--|--|--|--|--|--|--|
| fingolimod (Gilenya®)              |  |  |  |  |  |  |  |
| natalizumab (Tysabri®)             |  |  |  |  |  |  |  |
| <b>Coût liés à la pathologie</b>   |  |  |  |  |  |  |  |
| Ocrelizumab (Ocrevus®)             |  |  |  |  |  |  |  |
| IFN β-1a (Avonex®)                 |  |  |  |  |  |  |  |
| IFN-β-1b (Betaféron®)              |  |  |  |  |  |  |  |
| IFN-β-1b (Extavia®)                |  |  |  |  |  |  |  |
| 44 µg IFN β-1a (Rebif®)            |  |  |  |  |  |  |  |
| acétate de glatiramère (Copaxone®) |  |  |  |  |  |  |  |
| Peginterferonβ-1a (Plegridy®)      |  |  |  |  |  |  |  |
| DMF (Tecfidera®)                   |  |  |  |  |  |  |  |
| teriflunomide (Aubagio®)           |  |  |  |  |  |  |  |
| fingolimod (Gilenya®)              |  |  |  |  |  |  |  |
| natalizumab (Tysabri®)             |  |  |  |  |  |  |  |
| Non traités                        |  |  |  |  |  |  |  |
| <b>Total</b>                       |  |  |  |  |  |  |  |

## ► SEP-SP

Tableau 25. Résultats des coûts pour la population SEP-SP scénario sans ocrelizumab

|                                           | Année 1 | Année 2 | Année 3 | Année 4 | Année 5 | Cumul à 5 ans |
|-------------------------------------------|---------|---------|---------|---------|---------|---------------|
| <b>Coût d'acquisition des traitements</b> |         |         |         |         |         |               |
| IFN $\beta$ -1a (Avonex®)                 |         |         |         |         |         |               |
| IFN- $\beta$ -1b (Betaféron®)             |         |         |         |         |         |               |
| IFN- $\beta$ -1b (Extavia®)               |         |         |         |         |         |               |
| 44 $\mu$ g IFN $\beta$ -1a (Rebif®)       |         |         |         |         |         |               |
| acétate de glatiramère (Copaxone®)        |         |         |         |         |         |               |
| Peginterferon $\beta$ -1a (Plegridy®)     |         |         |         |         |         |               |
| DMF (Tecfidera®)                          |         |         |         |         |         |               |
| teriflunomide (Aubagio®)                  |         |         |         |         |         |               |
| fingolimod (Gilenya®)                     |         |         |         |         |         |               |
| natalizumab (Tysabri®)                    |         |         |         |         |         |               |
| Autres traitements                        |         |         |         |         |         |               |
|                                           |         |         |         |         |         |               |
| IFN $\beta$ -1a (Avonex®)                 |         |         |         |         |         |               |
| IFN- $\beta$ -1b (Betaféron®)             |         |         |         |         |         |               |
| IFN- $\beta$ -1b (Extavia®)               |         |         |         |         |         |               |
| 44 $\mu$ g IFN $\beta$ -1a (Rebif®)       |         |         |         |         |         |               |
| acétate de glatiramère (Copaxone®)        |         |         |         |         |         |               |
| Peginterferon $\beta$ -1a (Plegridy®)     |         |         |         |         |         |               |
| DMF (Tecfidera®)                          |         |         |         |         |         |               |

|                                      |  |  |  |  |  |  |
|--------------------------------------|--|--|--|--|--|--|
| teriflunomide (Aubagio®)             |  |  |  |  |  |  |
| fingolimod (Gilenya®)                |  |  |  |  |  |  |
| natalizumab (Tysabri®)               |  |  |  |  |  |  |
| Autres traitements                   |  |  |  |  |  |  |
| <b>Coût de suivi des traitements</b> |  |  |  |  |  |  |
| IFN β-1a (Avonex®)                   |  |  |  |  |  |  |
| IFN-β-1b (Betaféron®)                |  |  |  |  |  |  |
| IFN-β-1b (Extavia®)                  |  |  |  |  |  |  |
| 44 µg IFN β-1a (Rebif®)              |  |  |  |  |  |  |
| acétate de glatiramère (Copaxone®)   |  |  |  |  |  |  |
| Peginterferonβ-1a (Plegridy®)        |  |  |  |  |  |  |
| DMF (Tecfidera®)                     |  |  |  |  |  |  |
| teriflunomide (Aubagio®)             |  |  |  |  |  |  |
| fingolimod (Gilenya®)                |  |  |  |  |  |  |
| natalizumab (Tysabri®)               |  |  |  |  |  |  |
| Autres traitements                   |  |  |  |  |  |  |
|                                      |  |  |  |  |  |  |
| IFN β-1a (Avonex®)                   |  |  |  |  |  |  |
| IFN-β-1b (Betaféron®)                |  |  |  |  |  |  |
| IFN-β-1b (Extavia®)                  |  |  |  |  |  |  |
| 44 µg IFN β-1a (Rebif®)              |  |  |  |  |  |  |
| acétate de glatiramère (Copaxone®)   |  |  |  |  |  |  |
| Peginterferonβ-1a (Plegridy®)        |  |  |  |  |  |  |
| DMF (Tecfidera®)                     |  |  |  |  |  |  |

|                                    |  |  |  |  |  |  |
|------------------------------------|--|--|--|--|--|--|
| teriflunomide (Aubagio®)           |  |  |  |  |  |  |
| fingolimod (Gilenya®)              |  |  |  |  |  |  |
| natalizumab (Tysabri®)             |  |  |  |  |  |  |
| Autres traitements                 |  |  |  |  |  |  |
| <b>Coût liés à la pathologie</b>   |  |  |  |  |  |  |
| IFN β-1a (Avonex®)                 |  |  |  |  |  |  |
| IFN-β-1b (Betaféron®)              |  |  |  |  |  |  |
| IFN-β-1b (Extavia®)                |  |  |  |  |  |  |
| 44 µg IFN β-1a (Rebif®)            |  |  |  |  |  |  |
| acétate de glatiramère (Copaxone®) |  |  |  |  |  |  |
| Peginterferonβ-1a (Plegridy®)      |  |  |  |  |  |  |
| DMF (Tecfidera®)                   |  |  |  |  |  |  |
| teriflunomide (Aubagio®)           |  |  |  |  |  |  |
| fingolimod (Gilenya®)              |  |  |  |  |  |  |
| natalizumab (Tysabri®)             |  |  |  |  |  |  |
| Non traités                        |  |  |  |  |  |  |
| Autres traitements                 |  |  |  |  |  |  |
| <b>TOTAL</b>                       |  |  |  |  |  |  |

Tableau 26. Résultats des coûts pour la population SEP-SP scénario avec ocrelizumab

|                                              | Année 1 | Année 2 | Année 3 | Année 4 | Année 5 | Cumul à 5 ans |
|----------------------------------------------|---------|---------|---------|---------|---------|---------------|
| <b>Coût d'acquisition des traitements</b>    |         |         |         |         |         |               |
| Ocrelizumab (Ocrevus®)                       |         |         |         |         |         |               |
| IFN $\beta$ -1a (Avonex®)                    |         |         |         |         |         |               |
| IFN- $\beta$ -1b (Betaféron®)                |         |         |         |         |         |               |
| IFN- $\beta$ -1b (Extavia®)                  |         |         |         |         |         |               |
| 44 $\mu$ g IFN $\beta$ -1a (Rebif®)          |         |         |         |         |         |               |
| acétate de glatiramère (Copaxone®)           |         |         |         |         |         |               |
| Peginterferon $\beta$ -1a (Plegridy®)        |         |         |         |         |         |               |
| DMF (Tecfidera®)                             |         |         |         |         |         |               |
| teriflunomide (Aubagio®)                     |         |         |         |         |         |               |
| fingolimod (Gilenya®)                        |         |         |         |         |         |               |
| natalizumab (Tysabri®)                       |         |         |         |         |         |               |
| Autres traitements                           |         |         |         |         |         |               |
| <b>Coût d'administration des traitements</b> |         |         |         |         |         |               |
| Ocrelizumab (Ocrevus®)                       |         |         |         |         |         |               |
| IFN $\beta$ -1a (Avonex®)                    |         |         |         |         |         |               |
| IFN- $\beta$ -1b (Betaféron®)                |         |         |         |         |         |               |
| IFN- $\beta$ -1b (Extavia®)                  |         |         |         |         |         |               |
| 44 $\mu$ g IFN $\beta$ -1a (Rebif®)          |         |         |         |         |         |               |
| acétate de glatiramère (Copaxone®)           |         |         |         |         |         |               |
| Peginterferon $\beta$ -1a (Plegridy®)        |         |         |         |         |         |               |
| DMF (Tecfidera®)                             |         |         |         |         |         |               |
| teriflunomide (Aubagio®)                     |         |         |         |         |         |               |

|                                      |  |  |  |  |  |  |
|--------------------------------------|--|--|--|--|--|--|
| fingolimod (Gilenya®)                |  |  |  |  |  |  |
| natalizumab (Tysabri®)               |  |  |  |  |  |  |
| Autres traitements                   |  |  |  |  |  |  |
| <b>Coût de suivi des traitements</b> |  |  |  |  |  |  |
| Ocrelizumab (Ocrevus®)               |  |  |  |  |  |  |
| IFN β-1a (Avonex®)                   |  |  |  |  |  |  |
| IFN-β-1b (Betaféron®)                |  |  |  |  |  |  |
| IFN-β-1b (Extavia®)                  |  |  |  |  |  |  |
| 44 µg IFN β-1a (Rebif®)              |  |  |  |  |  |  |
| acétate de glatiramère (Copaxone®)   |  |  |  |  |  |  |
| Peginterferonβ-1a (Plegridy®)        |  |  |  |  |  |  |
| DMF (Tecfidera®)                     |  |  |  |  |  |  |
| teriflunomide (Aubagio®)             |  |  |  |  |  |  |
| fingolimod (Gilenya®)                |  |  |  |  |  |  |
| natalizumab (Tysabri®)               |  |  |  |  |  |  |
| Autres traitements                   |  |  |  |  |  |  |
| <b>Coût des EI</b>                   |  |  |  |  |  |  |
| Ocrelizumab (Ocrevus®)               |  |  |  |  |  |  |
| IFN β-1a (Avonex®)                   |  |  |  |  |  |  |
| IFN-β-1b (Betaféron®)                |  |  |  |  |  |  |
| IFN-β-1b (Extavia®)                  |  |  |  |  |  |  |
| 44 µg IFN β-1a (Rebif®)              |  |  |  |  |  |  |
| acétate de glatiramère (Copaxone®)   |  |  |  |  |  |  |
| Peginterferonβ-1a (Plegridy®)        |  |  |  |  |  |  |
| DMF (Tecfidera®)                     |  |  |  |  |  |  |

|                                    |  |  |  |  |  |  |
|------------------------------------|--|--|--|--|--|--|
| teriflunomide (Aubagio®)           |  |  |  |  |  |  |
| fingolimod (Gilenya®)              |  |  |  |  |  |  |
| natalizumab (Tysabri®)             |  |  |  |  |  |  |
| Autres traitements                 |  |  |  |  |  |  |
| <b>Coût liés à la pathologie</b>   |  |  |  |  |  |  |
| Ocrelizumab (Ocrevus®)             |  |  |  |  |  |  |
| IFN β-1a (Avonex®)                 |  |  |  |  |  |  |
| IFN-β-1b (Betaféron®)              |  |  |  |  |  |  |
| IFN-β-1b (Extavia®)                |  |  |  |  |  |  |
| 44 µg IFN β-1a (Rebif®)            |  |  |  |  |  |  |
| acétate de glatiramère (Copaxone®) |  |  |  |  |  |  |
| Peginterferonβ-1a (Plegridy®)      |  |  |  |  |  |  |
| DMF (Tecfidera®)                   |  |  |  |  |  |  |
| teriflunomide (Aubagio®)           |  |  |  |  |  |  |
| fingolimod (Gilenya®)              |  |  |  |  |  |  |
| natalizumab (Tysabri®)             |  |  |  |  |  |  |
| Non traités                        |  |  |  |  |  |  |
| Autres traitements                 |  |  |  |  |  |  |
| <b>TOTAL</b>                       |  |  |  |  |  |  |

## ► SEP-PP

Tableau 27. Résultats des coûts pour la population SEP-PP scénario sans ocrelizumab

|                                              | Année 1 | Année 2 | Année 3 | Année 4 | Année 5 | Cumul à 5 ans |
|----------------------------------------------|---------|---------|---------|---------|---------|---------------|
| <b>Coût d'acquisition des traitements</b>    |         |         |         |         |         |               |
| Autres traités (SEP-PP)                      |         |         |         |         |         |               |
| Autres non traités                           |         |         |         |         |         |               |
| <b>Coût d'administration des traitements</b> |         |         |         |         |         |               |
| Autres traités (SEP-PP)                      |         |         |         |         |         |               |
| Autres non traités                           |         |         |         |         |         |               |
| <b>Coût de suivi</b>                         |         |         |         |         |         |               |
| Autres traités (SEP-PP)                      |         |         |         |         |         |               |
| Autres non traités                           |         |         |         |         |         |               |
| <b>Coûts des EI</b>                          |         |         |         |         |         |               |
| Autres traités (SEP-PP)                      |         |         |         |         |         |               |
| Autres non traités                           |         |         |         |         |         |               |
| <b>Coût liés à la pathologie</b>             |         |         |         |         |         |               |
| Autres traités (SEP-PP)                      |         |         |         |         |         |               |
| Autres non traités                           |         |         |         |         |         |               |
| <b>Total</b>                                 |         |         |         |         |         |               |

Tableau 28. Résultats des coûts pour la population SEP-PP scénario avec ocrelizumab

|                                              | Année 1 | Année 2 | Année 3 | Année 4 | Année 5 | Cumul à 5 ans |
|----------------------------------------------|---------|---------|---------|---------|---------|---------------|
| <b>Coût d'acquisition des traitements</b>    |         |         |         |         |         |               |
| Ocrelizumab (Ocrevus®)                       |         |         |         |         |         |               |
| Autres traités (SEP-PP)                      |         |         |         |         |         |               |
| Autres non traités                           |         |         |         |         |         |               |
| <b>Coût d'administration des traitements</b> |         |         |         |         |         |               |
| Ocrelizumab (Ocrevus®)                       |         |         |         |         |         |               |
| Autres traités (SEP-PP)                      |         |         |         |         |         |               |
| Autres non traités                           |         |         |         |         |         |               |
| <b>Coût de suivi</b>                         |         |         |         |         |         |               |
| Ocrelizumab (Ocrevus®)                       |         |         |         |         |         |               |
| Autres traités (SEP-PP)                      |         |         |         |         |         |               |
| Autres non traités                           |         |         |         |         |         |               |
| <b>Coûts des EI</b>                          |         |         |         |         |         |               |
| Ocrelizumab (Ocrevus®)                       |         |         |         |         |         |               |
| Autres traités (SEP-PP)                      |         |         |         |         |         |               |
| Autres non traités                           |         |         |         |         |         |               |
| <b>Coût liés à la pathologie</b>             |         |         |         |         |         |               |
| Ocrelizumab (Ocrevus®)                       |         |         |         |         |         |               |
| Autres traités (SEP-PP)                      |         |         |         |         |         |               |
| Autres non traités                           |         |         |         |         |         |               |
| <b>Total</b>                                 |         |         |         |         |         |               |

### 6.4.2 Impact budgétaire par population

#### ► SEP-R chez les patients naïfs de traitement

Selon les estimations de parts de marché de l'industriel, pour [REDACTED] patients années atteints de SEP-R initiant un traitement par ocrelizumab sur 5 ans, au prix revendiqué, l'impact budgétaire par rapport à la prise en charge courante est estimé à [REDACTED] d'euros. L'impact en termes de coûts d'acquisition des traitements (hors économies) est supérieur à l'impact budgétaire total. Le coût supplémentaire en termes de coûts d'acquisition des traitements est de [REDACTED] d'euros à 5 ans avec la mise à disposition d'ocrelizumab dans la SEP-R chez les naïfs de traitement.

**Tableau 29. AIB population SEP-R chez les patients naïfs de traitement**

|                        | Année 1    | Année 2    | Année 3    | Année 4    | Année 5    | Cumul à 5 ans |
|------------------------|------------|------------|------------|------------|------------|---------------|
| <b>IB total en €</b>   | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED]    |
| Coûts d'acquisition    | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED]    |
| Coûts d'administration | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED]    |
| Coûts de suivi         | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED]    |
| Coûts des EI           | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED]    |
| Coûts pathologie       | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED]    |

► **SEP-R chez les patients prétraités**

Selon les estimations de parts de marché de l'industriel, pour [REDACTED] patients atteints de SEP-R prétraités initiant un traitement par ocrelizumab sur 5 ans, au prix revendiqué, l'impact budgétaire par rapport à la prise en charge courante est estimé à [REDACTED] millions d'euros. L'impact en termes de coûts d'acquisition des traitements (hors économies) est supérieur à l'impact budgétaire total. Le coût supplémentaire en termes de coûts d'acquisition des traitements est de [REDACTED] d'euros à 5 ans avec la mise à disposition d'ocrelizumab dans la SEP-R chez les prétraités. Cela correspond à une augmentation de [REDACTED] % par rapport au scénario sans ocrelizumab.

**Tableau 30. AIB population SEP-RR prétraitée**

|                        | Année 1    | Année 2    | Année 3    | Année 4    | Année 5    | Cumul à 5 ans |
|------------------------|------------|------------|------------|------------|------------|---------------|
| <b>IB total en €</b>   | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED]    |
| Coûts d'acquisition    | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED]    |
| Coûts d'administration | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED]    |
| Coûts de suivi         | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED]    |
| Coûts des EI           | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED]    |
| pathologie             | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED]    |

► **SEP-SP**

Selon les estimations de parts de marché de l'industriel, pour 8 572 patients atteints de SEP-SP initiant un traitement par ocrelizumab sur 5 ans, au prix revendiqué, l'impact budgétaire par rapport à la prise en charge courante est estimée à [REDACTED] à 5 ans, avec une augmentation des coûts d'acquisition de traitement de [REDACTED] d'euros. Cela correspond à une augmentation de +8,12% par rapport à un scénario sans ocrelizumab sur 5 ans.

**Tableau 31. AIB population SEP-SP**

|                           | Année 1    | Année 2    | Année 3    | Année 4    | Année 5    | Cumul à 5 ans |
|---------------------------|------------|------------|------------|------------|------------|---------------|
| <b>IB en €</b>            | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED]    |
| Coûts d'acquisition       | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED]    |
| Coûts d'administration    | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED]    |
| Coûts de suivi            | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED]    |
| Coûts des EI              | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED]    |
| Coûts lié à la pathologie | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED]    |

► **SEP-PP**

Selon les estimations de parts de marché de l'industriel, pour [REDACTED] patients atteints de SEP-PP initiant un traitement par ocrelizumab sur 5 ans, au prix revendiqué, l'impact budgétaire par rapport à la prise en charge courante est estimé à [REDACTED] d'euros. L'impact en termes de coût d'acquisition de traitement serait de [REDACTED] d'euros sur 5 ans. Cela correspond à une augmentation de [REDACTED] % par rapport au scénario sans ocrelizumab.

**Tableau 32. AIB population SEP-PP**

|                        | Année 1    | Année 2    | Année 3    | Année 4    | Année 5    | Cumul à 5 ans |
|------------------------|------------|------------|------------|------------|------------|---------------|
| <b>IB en €</b>         | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED]    |
| Coûts d'acquisition    | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED]    |
| Coûts d'administration | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED]    |
| Coûts de suivi         | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED]    |
| Coûts des EI           | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED]    |
| pathologie             | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED]    |

### 6.4.3 Impact budgétaire dans la prise en charge de la SEP

Selon les estimations de parts de marché de l'industriel, pour [REDACTED] patients/année atteints de SEP initiant un traitement par ocrelizumab sur 5 ans, au prix revendiqué, l'impact budgétaire par rapport à la prise en charge courante est estimé à [REDACTED] d'euros. L'impact en termes de coût d'acquisition est estimé à [REDACTED] d'euros. Cela représente une augmentation de [REDACTED] par rapport au scénario sans ocrelizumab.

L'impact budgétaire de l'introduction d'ocrelizumab se répartit de la façon suivante selon les sous-types de SEP :

- [REDACTED] dans la SEP-PP ;
- [REDACTED] dans la SEP-SP ;
- [REDACTED] dans la SEP-R dont [REDACTED] chez les prétraités.

**Tableau 33. AIB total SEP dans son ensemble**

|                                                        | Année 1    | Année 2    | Année 3    | Année 4    | Année 5    | Cumul à 5 ans |
|--------------------------------------------------------|------------|------------|------------|------------|------------|---------------|
| Population rejointe                                    | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED]    |
| IB total en €                                          | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED]    |
| Dont coûts d'acquisition                               | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED]    |
| Variation entre les scénarios avec et sans ocrelizumab | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED]    |

### Analyse HAS

Les résultats sont correctement présentés.

L'impact budgétaire est attendu être plus important dans la population de patients adulte atteints de SEP-PP car l'industriel y envisage une pénétration du marché plus importante.

Il est noté que [REDACTED] de l'impact concerne l'introduction du traitement dans la SEP-SP ne faisant pas l'objet d'une demande de remboursement et pour une population pour laquelle le traitement n'a pas démontré d'efficacité.

La variation de l'impact budgétaire est à interpréter au regard du choix de l'industriel d'inclure la population des patients non traités alors même que la taille de cette population n'est quasiment pas affecté par l'introduction du produit. Les coûts de prise en charge de la maladie (hors traitement) étant très importants, cela contribue à limiter la variation globale de l'impact budgétaire.

## 6.5 Analyses de sensibilité du modèle d'impact budgétaire

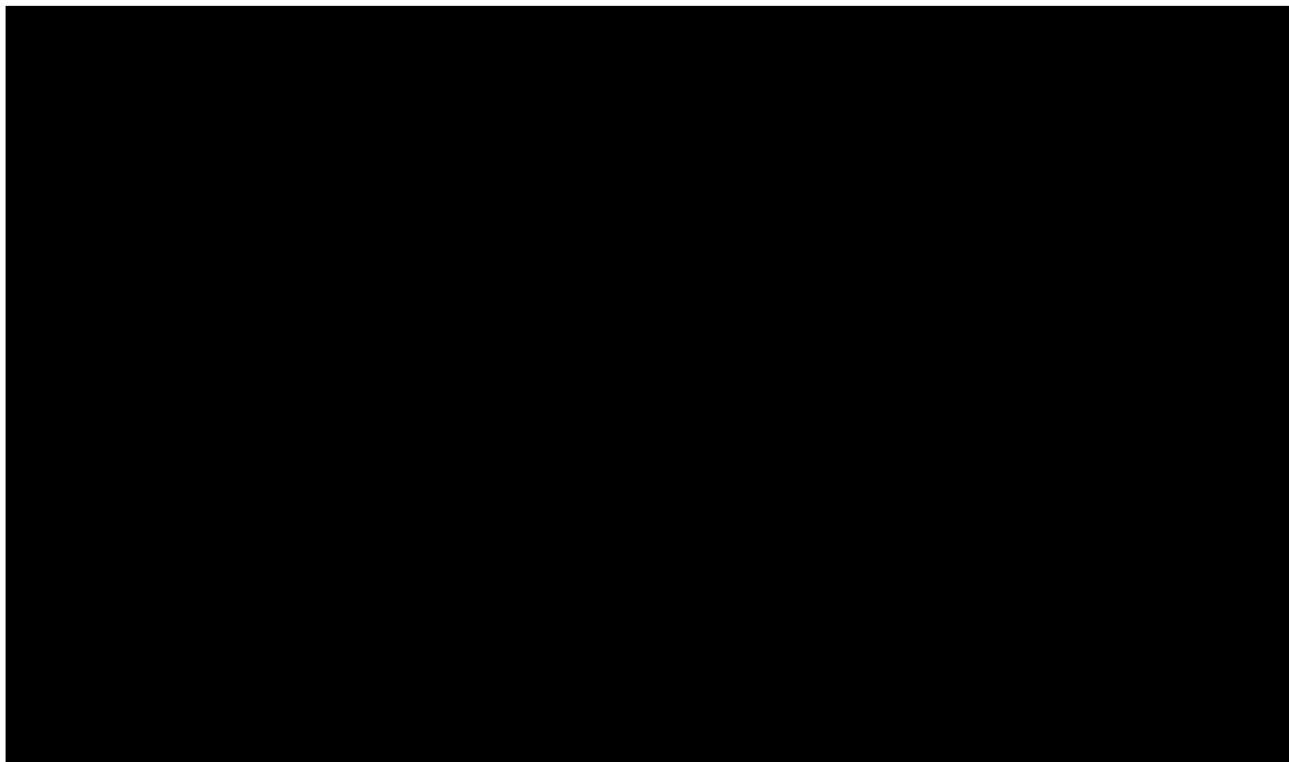
Les analyses de sensibilité réalisées dans l'AIB sont des analyses déterministes, prennent en considération les paramètres de coûts, de taux de changement de traitement dans les différentes populations et le taux de population traitée dans les différentes formes de SEP.

Pour tous les paramètres, des variations arbitraires de +/-20% ont été appliquées, à l'exception du coût d'ocrelizumab pour lequel une variation entre -40% et +5% a été testée.

Les paramètres qui ont le plus d'influence sont le coût d'acquisition d'ocrelizumab (+10,5% pour une hausse du prix de 5% et -84,02% pour une baisse de 40%), suivi par celui des autres traitements (+/- 20,3%) et la part de la population traitée dans la SEP-SP et la SEP-PP (variation entre 8 et 9% selon la population).

Tableau 34. Paramètres testés en analyses de sensibilité

| Paramètre<br>Valeur de référence :<br>XXXXXXXXXX M€ | Impact budgétaire cumulé<br>à 5 ans |                     | % de variation par<br>rapport à l'analyse<br>de<br>référence |                     |
|-----------------------------------------------------|-------------------------------------|---------------------|--------------------------------------------------------------|---------------------|
|                                                     | Borne<br>inférieure                 | Borne<br>supérieure | Borne<br>inférieure                                          | Borne<br>supérieure |
| Population traitée SEP-R naïve                      | ██████                              | ██████              | 0,06%                                                        | -0,06%              |
| Population traitée SEP-R prétraitée                 | ██████                              | ██████              | 1,66%                                                        | -1,66%              |
| Population traitée SEP-SP                           | ██████                              | ██████              | 8,24%                                                        | -8,24%              |
| Population traitée SEP-PP                           | ██████                              | ██████              | 8,67%                                                        | 8,67%               |
| Taux de switch SEP-R naïve                          | ██████                              | ██████              | -0,25%                                                       | 0,25%               |
| Taux de switch SEP-R prétraitée                     | ██████                              | ██████              | -0,83%                                                       | 1,01%               |
| Taux de switch SEP-SP                               | ██████                              | ██████              | -0,05%                                                       | 0,01%               |
| Taux de switch SEP-PP                               | ██████                              | ██████              | -0,06%                                                       | 0,05%               |
| Coût d'acquisition ocrelizumab                      | ██████                              | ██████              | -84,02%                                                      | 10,50%              |
| Coût d'acquisition autres traitements               | ██████                              | ██████              | 20,23%                                                       | -20,23%             |
| Coût d'administration ocrelizumab                   | ██████                              | ██████              | -1,65%                                                       | 1,65%               |
| Coût d'administration autres traite-<br>ments       | ██████                              | ██████              | 2,11%                                                        | -2,11%              |
| Coût de suivi ocrelizumab                           | ██████                              | ██████              | -0,02%                                                       | 0,02%               |
| Coût de suivi autres traitements                    | ██████                              | ██████              | 0,12%                                                        | -0,12%              |
| Coûts des EI                                        | ██████                              | ██████              | -0,06%                                                       | 0,06%               |
| Coûts liés à la pathologie SEP-R naïfs              | ██████                              | ██████              | 0,08%                                                        | -0,08%              |
| Coûts liés à la pathologie SEP-R pré-<br>traités    | ██████                              | ██████              | 0,71%                                                        | -0,71%              |
| Coûts liés à la pathologie SEP- SP                  | ██████                              | ██████              | -2,35%                                                       | 2,35%               |
| Coûts liés à la pathologie SEP-PP                   | ██████                              | ██████              | 0,25%                                                        | -0,25%              |

**Figure 2. Diagramme de Tornado –SEP**

Plusieurs analyses de sensibilité en scénario ont été testées faisant varier :

- le coût d'acquisition d'ocrelizumab : -40 %, -20 % et la +5 % par rapport au prix sollicité par l'industriel ;
- les parts de marché : +20% et de -20%. La variation de l'impact budgétaire, dans les 2 scénarios est respectivement +18,36% d'impact budgétaire et -18,09%)
- la taille de la population traitée : une augmentation de la part des patients traités de 5% dans la SEP-R et SP se répartissant de façon uniforme entre les traitements augmente l'IB de 44,03%. Si cette augmentation se fait uniquement au profit d'ocrelizumab, l'IB augmente de 72,13%.

L'industriel présente également le résultat d'analyses complémentaires portant sur une perspective sociétale (ajout des coûts indirects pris en charge par l'assurance maladie) et socio-économique (ajout des pertes de productivité). Dans ces analyses, l'IB est respectivement diminué de 5,18% et 22,34%

Sur l'influence de certains postes de coûts en testant leur exclusion (coût des EI, coûts d'administration et de suivi, coûts liés à la pathologie). L'exclusion des coûts liés à la pathologie a un impact de 7,65% sur le montant de l'IB. Les autres postes de coûts ont une faible influence (<3%).

#### **Analyse HAS**

Les paramètres testés générant le plus d'incertitude sur l'impact budgétaire d'ocrelizumab sont :

- le prix revendiqué ;
- la taille de la population traitée alors même que son estimation est très variable selon les sources ;
- la variation des parts de marché qui a été estimée sur des intentions de prescriptions antérieure aux avis et aux recommandations. .

L'augmentation des dépenses en termes de coût d'acquisition des traitements est supérieure à l'IB total dans toutes les populations. Les économies attendues sont principalement liées à la modélisation de l'effet attendu du traitement sur la progression du handicap. Dans la SEP-SP où aucun effet traitement n'a été modélisé, les économies attendues sur les coûts de la pathologie sont liées à l'influence des taux d'arrêt sur la répartition des patients dans les différents scores EDSS. Il est noté que les taux appliqués sont, par hypothèse et sans justification, ceux utilisés pour la SEP-R.

Il est rappelé que les données disponibles montrent une grande variabilité dans l'estimation de la population traitée par sous-type de SEP. Les différentes données sources n'ont pas été testées.

## 7. Annexe 5 – Echange avec l'industriel

La liste de questions techniques ci-dessous a été adressée à l'industriel. L'industriel a adressé des réponses écrites à la HAS.

Lors de cet échange technique, les auteurs sont invités à expliquer ou justifier certains choix, et fautes d'arguments solides, à les modifier dans l'analyse de référence. Les éléments en gras doivent être traités en priorité. Lorsque des modifications de l'analyse de référence sont demandées dans le modèle d'efficience, l'ensemble des analyses de sensibilité doivent être mises à jour ainsi que le modèle d'impact budgétaire le cas échéant. Le(s) rapport(s) technique(s) mis à jour suite à l'échange technique doit(ont) être fourni(s), en identifiant clairement les éléments modifiés, ainsi que le(s) modèle(s) Excel.

### Impact budgétaire

#### *Population cible*

1. Pouvez-vous apporter des précisions sur la proportion de 43,3% retrouvée pour estimer la part de patients présentant une SEP active à partir de l'analyse OFSEP ?

Explication : Concernant la description de la population cible, il est indiqué que la période d'étude de l'analyse de l'OFSEP s'étend du 01/07/2015 au 30/06/2016, soit une période inférieure à 12 mois. Cette étude porte sur des patients avec au moins une consultation durant cet intervalle. Dès lors les critères de Lublin cités afin d'identifier les patients présentant une SEP active ( $\geq 2$  poussées dans les 2 ans ou 1 poussée dans l'année précédant la sélection ainsi que la présence de lésions à l'IRM) semblent difficilement applicables à cette population au regard de la faible durée du suivi et du nombre potentiellement limité de consultations par patient sur cette période.

2. Pouvez-vous préciser clairement la population cible d'ocrelizumab par rapport à l'estimation de la population SEP dans son ensemble pour chacune des 4 populations et en cumulé (SEP-R naïve, SEP-R prétraitée, SEP-SP et SEP-PP) ?
3. Pouvez-vous tester d'autres sources pour estimer la part des traitements en 2<sup>e</sup> intention dans la SEP-R en analyse de scénario?

#### *Modélisation et méthode d'estimation de la population rejointe*

4. Pouvez-vous expliquer les choix suivants, les calculs correspondants, et leur impact sur les résultats de l'AIB :
  - a. le fait que la répartition entre les patients prétraités et naïfs de traitement dans la SEP-R soit stable sur 5 ans ;
  - b. le choix de ne pas faire transiter les patients SEP-R naïfs « après switch » dans la population SEP-R prétraités ;
  - c. le choix de ne pas faire transiter les patients SEP-R vers SEP-SP ;
  - d. l'hypothèse selon laquelle la prévalence et la croissance de la population générale captent l'incidence.
5. **Sauf justification, il est attendu que l'AIB simule une cohorte sur 5 ans avec son évolution parmi les différents statuts naïfs/traités et formes SEP-R / SEP-SP. Logiquement, la cohorte des naïfs devrait diminuer sur les 5 ans sauf si l'incidence « compense » le taux d'arrêt.**

6. **Pouvez-vous explicitez davantage le rationnel de substitution entre les traitements (positionnement d'ocrelizumab plus proche de fingolimod et de natalizumab par rapport à la demande de remboursement et aux données cliniques disponibles) ?**
7. Pouvez-vous davantage justifier l'hypothèse selon laquelle la part des patients non traités au cours du temps est stable pour les populations SEP-RR et SEP-SP ?
8. Pouvez-vous présenter plus clairement les taux d'arrêt pour les différents traitements, les sources utilisées et la façon dont ils sont intégrés dans le modèle ? Il est mentionné dans l'estimation des coûts p.63 que les taux d'arrêts de traitement ne sont pas pris en compte.

### *Parts de marché*

#### SEP-R :

9. Pouvez-vous davantage discuter les hypothèses qui sont faites quant à la pénétration du marché par ocrelizumab sur 5 ans ?

#### SEP SP :

10. Pouvez-vous tester un scénario en prenant la répartition des traitements de l'étude SEPALE ?
11. Pouvez-vous donner plus de précision sur la source ayant permis d'estimer la répartition entre les « autres traitements » p. 40 (51%) ?
12. Pouvez-vous discuter le taux de pénétration (max. à 30%) au regard des autres traitements visant les formes agressives arrivées dernièrement sur le marché ?

#### SEP PP

13. Pouvez-vous confirmer que dans la SEP-PP la substitution s'opère de façon uniforme entre les traitements utilisés (répartition OFSEP maintenue pour les traités autres que par ocrelizumab) ?

### *Estimation des coûts*

14. Concernant les coûts de suivi des traitements pouvez-vous :
  - vérifier la cohérence entre le rapport technique, le modèle Excel et l'AIB (coût d'administration des traitements en IV, minoration forfaitaire pour natalizumab, coût liés à la pathologie par EDSS) ;
  - confirmer et justifier qu'aucun coût de suivi ne soit pris en compte pour les traitements par méthotrexate, mitoxantrone, Cellcept®, Endoxan®, aziatropine et rituximab ;
  - préciser si dans l'AIB, les coûts de suivi sont appliqués aux patients sous « *mix de traitement* » dans la SEP-PP contrairement à ce qui est supposé dans l'analyse de l'efficience pour la SEP-PP ;
  - confirmer que les actes suivants qui sont présentés dans le rapport technique de l'AIB ne sont associés au suivi d'aucun traitement : TSH, bilirubine, NAB's tirage d'un anti-corps ?

### *Présentation des résultats*

15. Pouvez-vous présenter un tableau avec la population rejointe globale avec et sans ocrelizumab (population d'intérêt totale, population traitée par ocrevus, par ABRCE, tecfidera®, Gilenya®, Aubagio®, Tysabri®, natalizumab®, autres traitements et non traité ?
16. Pouvez-vous discuter la cohérence des résultats en termes de population rejointe par rapport à la population cible (susceptible d'être traitée par ocrelizumab dans le cadre de la demande de remboursement) (cf. Q2) ?

**17. Des analyses en scénario sont attendues :**

- pour tester l'impact d'une augmentation d'une prise de parts de marché sur la population non traitée dans la SEP-R prétraités et SEP-SP ;
- pour tester une variation de la part des patients SEP-R prétraités.

## Documents support de la demande

L'analyse critique est fondée sur les documents transmis par l'industriel à la HAS le 01/02/2018, tels que décrits dans le Tableau 35 ci-dessous.

Une liste de questions techniques a été adressée à l'industriel le 22/05/2018. Une réponse écrite a été fournie le 05/06/2018. L'analyse critique tient compte de ces réponses.

L'analyse critique évalue la recevabilité de l'évaluation économique au regard des guides méthodologiques en vigueur (HAS 2011 et AIB : HAS 2016).

**Tableau 35. Documents support de la demande**

| Documents support                                  | Soumis à la HAS | Date de dépôt initial | Date de mise à jour |
|----------------------------------------------------|-----------------|-----------------------|---------------------|
| Rapport de présentation pour soumission à la CEESP | Oui             | 01/02/2018            | -                   |
| Rapport technique de l'analyse de l'efficience     | Oui             | 01/02/2018            | 05/06/2018          |
| Version électronique du modèle d'efficience        | Oui             | 01/02/2018            | 05/06/2018          |
| Rapport technique de l'AIB                         | Oui             | 01/02/2018            | 05/06/2018          |
| Version électronique du modèle de l'AIB            | Oui             | 01/02/2018            | 05/06/2018          |
| Bibliographie du dossier                           | Oui             | 01/02/2018            | 05/06/2018          |
| Dossier soumis à la Commission de la transparence  | Oui             | 01/02/2018            | -                   |
| Note d'intérêt économique soumise au CEPS          | Non             | -                     | -                   |
| Autres annexes*                                    | Oui             | 01/02/2018            | -                   |
| Réponses aux questions techniques du 22/05/2018    | Oui             | 05/06/2018            | -                   |

AIB : analyse de l'impact budgétaire

\* SEPALE Study Report ; Grilles d'analyses détaillées des publications identifiées pour l'estimation des scores d'utilité ; Exploitation des résultats des coûts indirects ; Régression exponentielle du facteur de surmortalité par score EDSS ; Comités scientifiques ; Présentation de l'étude Kantar Health ; Valorisation des hospitalisations (modèle coût efficacité – perspective collective) ; Valorisation des consultations médicales (modèle coût efficacité – perspective collective) ; Méta-analyse en réseau, etc.

## Bibliographie

- AFSSAPS, « Antibiothérapie par voie générale en pratique courante dans les infections respiratoires hautes de l'adulte et de l'enfant » ; Recommandations (octobre 2005)
- AFSSAPS, RBP diagnostic et antibiothérapie des infections urinaires bactériennes communautaires chez l'adulte » Haute Autorité de Santé, Commission de la Transparence. Avis de transparence LEMTRADA avis\_3\_modifié160220168CT [Internet]. [cité 6 janv 2017]. Disponible sur: [http://www.hassante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-14394\\_LEMTRADA\\_PIC\\_INS\\_Avis3\\_CT14394.pdf](http://www.hassante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-14394_LEMTRADA_PIC_INS_Avis3_CT14394.pdf)
- Ameli.fr. Nomenclature générale des actes professionnels - NGAP [Internet]. [cité 11 mars 2016]. Disponible sur: <http://www.ameli.fr/professionnels-de-sante/directeurs-d-etablissements-desante/codage/ngap.php>
- Ameli.fr. ameli.fr - Les tarifs conventionnels [Internet]. [cité 14 févr 2017]. Disponible sur: <http://www.ameli.fr/professionnels-de-sante/directeurs-de-laboratoires-d-analysesmedicales/votre-convention/les-tarifs-conventionnels.php>
- ameli.fr - Tarifs des consultations des médecins correspondants (applicables au 26 mars 2012)[Internet]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/remboursements/rembourse/consultations/modifications-tarifsconsultation>
- ameli.fr - Les tarifs des médecins spécialistes [Internet]. [cité 14 févr 2017]. Disponible sur: <http://www.ameli.fr/professionnels-de-sante/medecins/votre-convention/tarifs/tarifsconventionnels-des-medecins-specialistes/les-tarifs-des-medecins-specialistes/tarifs-des-medecinsspecialistes-en-metropole.php>
- CADTH COMMON DRUG REVIEW Pharmacoeconomic Review Report - OCRELIZUMAB (OCREVUS) (Hoff-mann-La Roche Limited) - Indication: Treatment of adult patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS) with active disease defined by clinical and imaging features. 2017.
- CCAM. CCAM en ligne - CCAM [Internet]. [cité 15 févr 2017]. Disponible sur: <http://www.ameli.fr/accueil-de-la-ccam/index.php>
- Chevalier J, Pouvourville G de. Valuing EQ-5D using Time Trade-Off in France. Eur J Health Econ. 1 févr 2013;14(1):57-66.
- CNAMTS. Effectifs, prévalences et caractéristiques des personnes prises en charge en ALD par type d'affection et modalité d'ALD pour le régime général en 2015. <http://www.ameli.fr/l-assurancemaladie/statistiques-et-publications/donnees-statistiques/affection-de-longue-dureeald/prevalence/prevalence-des-ald-en-2015.php>.
- Cour des comptes. Rapport 2012 sur l'application des lois de financement de la sécurité sociale. 2012 sept.
- Enquête permanente sur la prescription médicale - IRDES [Internet]. [cité 11 févr 2015]. Disponiblesur: <http://www.irdes.fr/recherche/enquetes/enquete-permanente-sur-la-prescriptionmedicale.html>
- Evaluation soumise en Australie, Non publiée, Impact budgétaire sur 6 ans en Australie incluant alemtuzumab, fingolimod et natalizumab.
- FDA Ocrevus : highlights of prescribing information [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2017/761053lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/761053lbl.pdf).
- Fiche info - GILENYA 0,5 mg, gélule - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 13 févr 2017]. Disponible sur: <http://base-donneespublique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=60728597#>
- Flabbee J, Petit N, Jay N, Guénard L, Codreanu F, Mazeyrat R, et al. The economic costs of severe anaphylaxis in France: an inquiry carried out by the Allergy Vigilance Network. Allergy. 2008;63(3):360-5.
- Fleurence RL, Hollenbeak CS. Rates and probabilities in economic modelling: transformation, translation and appropriate application. Pharmacoeconomics. 2007;25(1):3-6.
- Fogarty E, Schmitz S, Tubridy N, Walsh C, Barry M. Comparative efficacy of disease-modifying therapies for patients with relapsing remitting multiple sclerosis: Systematic review and network meta-analysis. Mult Scler Relat Disord. sept 2016;9:23-30.

- Frasco MA, Shih T, Incerti D, Diaz Espinosa O, Vania DK, Thomas N. Incremental net monetary benefit of ocrelizumab relative to subcutaneous interferon  $\beta$ -1a. *J Med Econ*. 20 juill 2017;1-16.
- Fromont A, Lehanneur M-N, Rollot F, Weill A, Clerc L, Bonithon Kopp C, et al. [Cost of multiple sclerosis in France]. *Rev Neurol (Paris)*. 2014;170(6-7):432-9.
- HAS. Choix méthodologiques pour l'évaluation économique à la HAS. Saint-Denis la Plaine 2011: HAS. Disponible sur : [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-11/guide\\_methodo\\_vf.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-11/guide_methodo_vf.pdf)
- HAS. Choix méthodologiques pour l'analyse de l'impact budgétaire à la HAS. Saint-Denis la Plaine 2016 : HAS. Disponible sur [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-12/guide\\_methodologique\\_choix\\_methodologiques\\_pour\\_lanalyse\\_de\\_limpact\\_budgetaire\\_a\\_la\\_has.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-12/guide_methodologique_choix_methodologiques_pour_lanalyse_de_limpact_budgetaire_a_la_has.pdf)
- HAS. Commission de la Transparence. Avis de transparence LEMTRADA – 25 octobre 2017
- HAS. Avis de la Commission de la Transparence de ZYNBRITA du 11 janvier 2017.
- Hawton A, Green C. Health Utilities for Multiple Sclerosis. *Value Health J Int Soc Pharmacoeconomics Outcomes Res*. juin 2016;19(4):460-8.
- ICER, Multiple Sclerosis: Draft Evidence Report – ICER [Internet]. [cité 21 déc 2016]. Disponible sur: <https://icer-review.org/material/ms-draft-report/>
- INSEE. Population totale par sexe et âge au 1er janvier 2017, France [Internet]. 2017. Disponible sur: <https://www.insee.fr/fr/statistiques/1892086?sommaire=1912926>
- INSEE. Mortalité en 2014 - Tableaux de séries longues–La situation démographique en 2014 | Insee [Internet]. [cité 2 août 2017]. Disponible sur: <https://www.insee.fr/fr/statistiques/2045139?sommaire=2045470>
- Johansson E, Gustavsson A, Miltenburger C, Karampampa K, Rumbach L, Rérat K, et al. Treatment experience, burden and unmet needs (TRIBUNE) in MS study: results from France. *Mult Scler*. 2012;18(2 Suppl):17-22.
- Kobelt G, Berg J, Lindgren P, Fredrikson S, Jönsson B. Costs and quality of life of patients with multiple sclerosis in Europe. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006;77(8):918-26. R 309/314
- Kobelt G, Texier-Richard B, Lindgren P. The long-term cost of multiple sclerosis in France and potential changes with disease-modifying interventions. *Mult Scler*. 2009;15(6):741-51.
- Kobelt G, Eriksson J, Phillips G, Berg J. The burden of multiple sclerosis 2015: Methods of data collection, assessment and analysis of costs, quality of life and symptoms. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl*. août 2017;23(2\_suppl):4-16.
- Kwiatkowski A, Marissal J-P, Pouyfaucou M, Vermersch P, Hauteceur P, Dervaux B. Social participation in patients with multiple sclerosis: correlations between disability and economic burden. *BMC Neurol*. 2014;14:115.
- Lebrun-Frenay C, Kobelt G, Berg J, Capsa D, Gannedahl M, European Multiple Sclerosis Platform. New insights into the burden and costs of multiple sclerosis in Europe: Results for France. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl*. août 2017;23(2\_suppl):65-77.
- Lefevre D, Rudant J, Foulon S, Weill A, Alla F. Prise en charge des patients atteints de sclérose en plaques en France en 2013–Consommations de soins et montants remboursés par l'Assurance maladie. *Rev Épidémiologie Santé Publique*. mars 2016;64, Supplement 1:S26-7.
- Lefevre D, Rudant J, Foulon S, Alla F, Weill A. Healthcare expenditure of multiple sclerosis patients in 2013: A nationwide study based on French health administrative databases. *Mult Scler J – Exp Transl Clin* [Internet]. 13 sept 2017 [cité 25 janv 2018];3(3). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5600306/>
- Leray E, Vukusic S, Debouverie M, Clanet M, Brochet B, de Sèze J, et al. Excess Mortality in Patients with Multiple Sclerosis Starts at 20 Years from Clinical Onset: Data from a Large-Scale French Observational Study. *PloS One*. 2015;10(7):e0132033.

- Leray E, Morrissey SP, Yaouanq J, Coustans M, Le Page E, Chaperon J, et al. Long-term survival of patients with multiple sclerosis in West France. *Mult Scler*. 2007;13(7):865-74.
- Montalban X, Hauser SL, Kappos L, et al. Ocrelizumab versus Placebo in Primary Progressive Multiple Sclerosis. *New England Journal of Medicine*. 2017;376(3):209-220.
- National Institute For Health and Care Excellence. Single Technology Appraisal - Daclizumab for treating relapsing-remitting multiple sclerosis [ID827] - Committee Papers. 2016.
- OFSEP (Observatoire Français de la Sclérose en plaques) - Requête de dénombrement SEP-R 2016-2017.
- OFSEP. Annual report of the overall population in OFSEP cohort – June 15, 2017.
- OFSEP. Description de la cohorte OFSEP au 15 décembre 2016. Disponible en ligne : <http://www.ofsep.org/fr/la-cohorte-ofsep/descriptif-de-la-cohorte>.
- Orme M, Kerrigan J, Tyas D, Russell N, Nixon R. The effect of disease, functional status, and relapses on the utility of people with multiple sclerosis in the UK. *Value Health J Int Soc Pharmacoeconomics Outcomes Res*. 2007;10(1):54-60.
- Patzold U, Pocklington PR. Course of multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand*. 1982;65(4):248–266.
- Sadovnick AD, Ebers GC, Wilson RW, Paty DW. Life expectancy in patients attending multiple sclerosis clinics. *Neurology*. 1992;42(5):991-4.
- SPILF, « Révision de la IVème Conférence de Consensus en Thérapeutique Anti-Infectieuse de la SPILF. *Méd Mal Infect* 2000; 30: 566-580»
- Sullivan PW, Ghushchyan V. Preference-Based EQ-5D index scores for chronic conditions in the United States. *Med Decis Making*. 2006; 26(4): 410-420.
- Tolley K, Hutchinson M, You X, Wang P, Sperling B, Taneja A, et al. A Network Meta-Analysis of Efficacy and Evaluation of Safety of Subcutaneous Pegylated Interferon Beta-1a versus Other Injectable Therapies for the Treatment of Relapsing-Relapsing Multiple Sclerosis. *PloS One*. 2015;10(6):e0127960.
- Tramacere I, Del Giovane C, Salanti G, D'Amico R, Filippini G. Immunomodulators and immunosuppressants for relapsing-remitting multiple sclerosis: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 18 sept 2015;(9):CD011381.
- van Hille B, Heinzl O, Dourgnon P, Molinier G, Chekroun M, Longin J. Perception par les patients atteints de sclérose en plaques (SEP), et leurs proches, des coûts indirects liés à la maladie : étude sur une communauté de patients français en 2016. *Rev DÉpidémiologie Santé Publique*. 1 juin 2017;65(Supplement 3):S134-5.
- Yang H, Duchesneau E, Foster R, Guerin A, Ma E, Thomas NP. Cost-effectiveness analysis of ocrelizumab versus subcutaneous interferon beta-1a for the treatment of relapsing multiple sclerosis. *J Med Econ*. oct 2017;20(10):1056-65.
- Yaouanq J, Tron I, Kerbat A et al. Register-based incidence of multiple sclerosis in Brittany (northwestern France). 2000-2001. *Acta Neurol Scand* 2015; 131:321-3.
- Zheng Y, Pan F, Sorensen S. Modeling Treatment Sequences In Health Technology Assessments. *Value Health J Int Soc Pharmacoeconomics Outcomes Res*. nov 2015;18(7):A699.

~





Toutes les publications de la HAS sont téléchargeables sur  
[www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)