HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

AVIS D'EFFICIENCE

Ocrevus® (ocrelizumab) – SEP-PP

Roche

Date de validation par la CEESP : 09 octobre 2018

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

Sommaire

1. Avis de la CEESP	5
1.1 Sur le contexte.....	5
1.2 Sur l'analyse de l'efficience dans la SEP-PP.....	6
1.2.1 En ce qui concerne la conformité méthodologique.....	6
1.2.2 En ce qui concerne les résultats et conclusions de l'efficience	6
1.3 Sur l'analyse d'impact budgétaire (AIB)	7
1.3.1 En ce qui concerne la conformité méthodologique.....	7
1.3.1 En ce qui concerne les résultats et conclusions de l'AIB	7
1.4 Conclusion de la commission.....	8
1.5 Données complémentaires attendues.....	9
2. Synthèse des réserves émises par la CEESP	10
3. Annexe 1 – Contexte de la demande	12
4. Annexe 2 – Synthèse de l'analyse sur les choix méthodologiques de l'efficience	14
5. Annexe 3 : Synthèse des résultats et des principales sources d'incertitude de l'efficience	21
6. Annexe 4 - Synthèse de l'analyse critique – Analyse d'impact budgétaire	23
7. Annexe 5 - Synthèse des résultats et des principales sources d'incertitude de l'analyse d'impact budgétaire	31
8. Annexe 6 – Analyse critique détaillée de l'étude d'efficience.....	32
8.1 Objectifs de l'étude d'efficience.....	32
8.2 Choix structurants.....	32
8.3 La modélisation	34
8.3.1 La population simulée.....	34
8.3.2 La structure du modèle.....	35
8.3.3 Estimation des probabilités de transition et de survenue d'événements	36
8.3.4 Principales hypothèses simplificatrices et d'extrapolation	39
8.4 Mesure et valorisation des états de santé.....	41
8.4.1 Sources de données.....	41
8.4.2 Méthode d'estimation et intégration des scores d'utilité dans le modèle.....	42
8.5 Mesure et valorisation des coûts.....	47
8.5.1 Coûts pris en compte.....	47
8.5.2 Mesure, valorisation et calcul des coûts.....	47
8.6 Validation	59
8.7 Présentation des résultats et analyses de sensibilité présentés par l'industriel.....	64
8.7.1 Résultats de l'analyse de référence	64
8.7.2 Résultats de l'analyse de l'incertitude	65
8.7.3 Discussion par l'industriel des résultats.....	69
9. Annexe 7 – Echange avec l'industriel	72
Documents support de la demande.....	89
Bibliographie	90

Tableaux

Tableau 1. Choix structurants tels que présentées par l'industriel.....	32
Tableau 2. Comparaison des données patients de l'étude ORATORIO par rapport aux patients de Kantar Health, SEPAL, et MSBase	35
Tableau 3. Matrice d'évolution naturelle de la maladie – SEP-PP [Source : MSBase PPMS incluant les patients ayant présenté une poussée après l'inclusion].....	37
Tableau 4. Nombre de décès annuels pour 1000 habitants par groupes d'âge et par sexe [INSEE 2014].....	38
Tableau 5. SMR par score EDSS [Sadovnik et al. 1992]	38
Tableau 6. Survenue des événements indésirables et probabilité annuelle associées [ORATORIO].....	39
Tableau 7. Données utilisées pour documenter l'utilité.....	42
Tableau 8. Utilités par score EDSS source Lebrun-Frenay (EDSS 0 à 8) et Kobelt (EDSS9)	42
Tableau 9. Utilité rapportée dans l'étude de Hawton et Green 2016.	44
Tableau 10. Désutilités associées aux effets indésirables	45
Tableau 11. Volumes consommés et coûts unitaires	48
Tableau 12. Synthèse des coûts des traitements inclus dans les soins de support	52
Tableau 13. Ressources consommées par type d'EI	54
Tableau 14. Méthode de valorisation des coûts unitaire	55
Tableau 15. Valorisation des EI	56
Tableau 16. Coûts par EDSS	57
Tableau 17. Réponses extraites de l'étude de van Hille, 2017.	57
Tableau 18. Reste à charge par EDSS	58
Tableau 19. Coûts indirects	58
Tableau 20. Différences de choix de modélisation et de données entrées entre les modèles de ROCH et d'ICER en analyse de référence.....	60
Tableau 21. Résultats de l'analyse de référence en QALY et en années de vie (AdV)	64
Tableau 22. Résultats à 30 ans sur les différents postes de coûts par traitement.....	65
Tableau 23. Analyses de sensibilité en scénario	66
Tableau 24. Valeur du RDCR d'ocrelizumab vs. BSC en fonction du coût d'acquisition d'ocrelizumab	69
Tableau 59. Résumé des demandes de modifications de l'AR.....	72
Tableau 60. Résumé des analyses supplémentaires demandées.....	73
Tableau 61. Coût des EI	79
Tableau 62. Différences de choix de modélisation et de données entrées entre les modèles ICER et Roche France en analyse de référence	84
Tableau 63. Comparaison des résultats avec un horizon temporel à vie entière et un taux d'actualisation à 3% entre l'analyse ICER et l'analyse de référence Roche France	86
Tableau 64. Coûts par postes de coûts et traitements (pré rempli à titre d'exemple uniquement).....	86
Tableau 65. Résultats par traitement (pré rempli à titre d'exemple uniquement)	86
Tableau 66. Analyses de sensibilité en scénario	87
Tableau 67. Documents support de la demande	89

Figures

Figure 1. Structure du modèle tel que présentée par l'industriel [Revue de la littérature]	36
Figure 2. Utilités par score EDSS et pays (Europe) – Kobelt 2017	43
Figure 3. Comparaison des scores d'utilité issus des études de Kobelt et <i>al.</i> 2009 et Lebrun-Frenay et <i>al.</i> , 2017	43
Figure 4. Frontière d'efficience	64
Figure 5. Plan coût-efficacité	67
Figure 6. Plan coût-efficacité ocrelizumab vs. BSC	67
Figure 7. Courbe d'acceptabilité	67
Figure 8. Diagramme de Tornado : ocrelizumab vs. BSC	68
Figure 9. Expression du RDCR en fonction du coût d'acquisition d'ocrelizumab	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 8/01/2018¹ dans les deux indications selon une procédure centralisée européenne. Une autorisation temporaire d'utilisation (ATU) de cohorte a été octroyée, le 7 décembre 2017² 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 maladie³. 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

¹ 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

² 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>

³ 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^{ère} 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^e année de commercialisation a été estimé par l'industriel à [REDACTED] 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.⁴

1.2 Sur l'analyse de l'efficience dans la SEP-PP

L'objectif de l'étude est d'estimer le ratio différentiel coût-résultat (RDCR) en coût par année de vie gagnée en bonne santé (QALY) et en coût par année de vie d'ocrelizumab par rapport à la pratique courante, représentée par le *Best supportive care* (BSC), chez les patients atteints de 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.

L'objectif de l'industriel est en accord avec la demande de remboursement.

1.2.1 En ce qui concerne la conformité méthodologique

La méthode sur laquelle repose l'analyse coût-résultat du produit dans la population de l'indication est acceptable, bien qu'elle soulève une réserve importance (cf. Tableau de synthèse des réserves) portant sur l'hypothèse d'équivalence des scores d'utilité associés aux scores EDSS 8 et 9 qui sous-estime l'utilité associée au score EDSS 8 au regard des données disponibles, et qui favorise ocrelizumab.

1.2.2 En ce qui concerne les résultats et conclusions de l'efficience

Au prix revendiqué de [REDACTED] € TTC, et sous les hypothèses et choix méthodologiques proposés par l'industriel, le RDCR à 30 ans d'ocrelizumab versus BSC était estimé à 321 441 €/QALY.

Les résultats sont associés à une forte incertitude adossée aux valeurs du *hazard ratio* (HR) d'efficacité portant sur la progression du handicap confirmée après 12 semaines (CDP-12 ; en anglais *confirmed disability progression*) d'ocrelizumab vs. BSC. En effet, l'analyse déterministe sur l'intervalle de confiance à 95% (IC95%) montre que le RDCR est fortement influencé par ce paramètre : par exemple en utilisant les bornes basse et haute de l'intervalle de confiance à 95% (IC95%) du HR CDP-12 d'ocrelizumab vs. *Best Supportive Care*, le RDCR va de 181 829 €/QALY à environ 1 925 000 €/QALY.

Si les résultats du modèle sont modérément sensibles aux autres choix, hypothèses et sources choisis par l'industriel, il est à noter que certains choix sont potentiellement favorables au produit évalué :

- le choix du HR estimé après l'analyse finale qui fait augmenter le RDCR de près de 10% ;
- le choix de la source pour les données d'utilité ; les données de Lebrun-Frenay combinées à celle de Kobelt augmentent le RDCR de près de 9%.

⁴ 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=

Ocrelizumab maximise le bénéfice net monétaire (BNM) dans 80% des cas pour une disposition à payer (DAP) d'environ 665 000€ dans la SEP-PP.

Concernant la transposabilité des résultats en vie réelle, il peut être souligné que dans le modèle aucun effet traitement n'est pris en compte pour les patients traités par un autre traitement qu'ocrelizumab. Ceci est cohérent avec les données disponibles. Il peut toutefois être noté que la demande de remboursement pour ocrelizumab concerne une population plus restreinte que celle correspondant à l'ensemble des patients souffrant de SEP-PP. Les données d'efficacité disponibles portent exclusivement sur les patients atteints de SEP-PP précoce. De ce fait, l'efficience concernant un élargissement de l'utilisation d'ocrelizumab à des patients atteints de SEP-PP non précoce ne peut être évaluée. En outre, il ne peut être exclu que sur cette population spécifique certains traitements utilisés hors AMM présentent une efficacité non nulle, ce qui ne peut être estimé.

Par ailleurs, il est à noter que les données disponibles à ce jour ne permettent pas d'anticiper l'évolution de l'effet traitement à long terme (supposé stable dans le modèle) et les éventuels effets indésirables survenant au long cours.

1.3 Sur l'analyse d'impact budgétaire (AIB)

1.3.1 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'annexe⁵ 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'efficience 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.

1.3.1 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

⁵ L'analyse critique détaillée de l'analyse d'impact budgétaire est détaillée dans un document annexe : Ocrevus® (ocrelizumab) - Analyse d'impact budgétaire dans la SEP. 09/10/2018

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 :

- ■■■ % dans la SEP-PP ;
- ■■■ % dans la SEP-SP ;
- ■■■ % dans la SEP-R (dont ■■■ % dans la prise en charge des patients naïfs et ■■■ % 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 ■■■ % 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.

1.4 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'efficience 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'efficience 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'efficience 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'efficience (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 ■■■■■ M€ 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 300 000€/QALY versus BSC et l'incertitude est importante ;
- environ ■■■% (soient ■■■■ € 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'efficience 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.

1.5 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.

Tableau Synthèse des réserves portant sur l'analyse de l'efficience

Libellé de la réserve	-	+	++
Modélisation
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'une 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).	-
Mesure et valorisation des états de santé
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.	-
Mesure et valorisation des coûts
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	-
Résultats et analyses de sensibilité
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 Synthèse des réserves portant sur l'analyse de l'impact budgétaire

Seules les réserves spécifiques à l'analyse d'impact budgétaire et non mentionnées dans l'analyse de l'étude d'efficience sont présentées dans le tableau.

Libellé de la réserve	-	+	++
Choix structurants
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 atteint de SEP-RR est insuffisamment corroborées par des données observationnelles.	-
Modélisation
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.	+

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) Classification ATC : L04AA36
Motif de l'examen	Primo-inscription
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) 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). - 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, associé à des données d'imagerie caractéristiques d'une activité inflammatoire.
SMR revendiqué	Important
ASMR revendiquée	III
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 Coût de traitement annuel équivalent : ████████ € TTC
Population de l'indication estimée	Population cible : 3 000 patients dans la SEP-PP précoce
Population rejointe et montant remboursable estimé	- Population rejointe à 5 ans : ████████ patients SEP-PP - Montant remboursable annuel attendu à 5 ans : ████████ €
CA annuel estimé par l'industriel	Toutes indications en 2 ^e année de commercialisation : 220 millions d'euros TTC
Historique du remboursement	- Allemagne : Remboursement et commercialisation - Espagne : Pas de remboursement - Italie : Pas de remboursement - 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
Pathologie concernée	<p>La SEP est une maladie chronique inflammatoire démyélinisante du système nerveux central représentant la 1^{ère} cause de handicap non traumatique chez l'adulte jeune en France.</p> <p>Sa prévalence est estimée à environ 87 000 cas en France⁶ et son diagnostic repose sur une combinaison de critères cliniques et radiologiques tels que définis par les critères révisés de Mc Donalds⁷.</p>
Population concernée	<p>Patients adultes atteints de 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</p>
Prise en charge thérapeutique	<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"> - les médicaments ayant une AMM dans les SEP-R (natalizumab, fingolimod, teriflunomide, interféron bêta, acétate de glatiramère ou mitoxantrone) ; - 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 2016⁸. <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>
Produit évalué	<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>

⁶ 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.

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

⁸ 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 sur les choix méthodologiques de l'efficience

Evaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP
Objectif
Analyser l'efficience d'ocrelizumab (Ocrevus®) dans le traitement de la sclérose en plaque primaire progressive (SEP-PP) chez le patient adulte 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.	Conforme L'objectif est cohérent avec la demande de remboursement et avec l'AMM obtenue.
Choix structurants
Type d'analyse : Principale : Analyse coût-utilité (QALY) Secondaire : Analyse coût-efficacité (années de vie)	Conforme
Perspective : Collective (Assurance maladie, complémentaires et patients) <u>Analyse en scénario :</u> - « Sociétale », intégrant les indemnités journalières et pensions d'invalidité remboursées par l'assurance maladie - « Socio-économique », intégrant à la perspective sociétale, la perte de productivité liée aux patients selon une approche par le capital humain	Acceptable
Horizon temporel : 30 ans <u>Analyse en scénario :</u> 20 ans et 40 ans	Acceptable
Actualisation : 4% <u>Analyse en scénario :</u> 0%, 2,5%, 6%	Conforme
Population d'analyse : Patients adultes atteints de SEP-PP à un stade précoce en termes de durée de la maladie et du niveau du handicap, associé à des données d'imagerie caractéristiques d'une activité inflammatoire <u>Analyse en scénario :</u> Aucune	La définition de la population d'analyse est conforme à la revendication d'ASMR. Il est noté que l'AMM est défini sur une population n'englobant pas l'ensemble de la population SEP-PP (seuls les patients à un stade précoce de la maladie sont concernés).

<p>Options comparées</p> <ul style="list-style-type: none"> - Intervention : ocrelizumab 300mg - Comparateurs : soins de support (« <i>Best Supportive Care</i> », BSC) intégrant un « mix de traitements » considérés comme donné à titre « compassionnel ». (44% des patients BSC traités, cf. données Kantar Health avec répartition des traitements issue des données OFSEP) <p><u>Analyse en scénario</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Un bras non traité sans prise en compte de coût de traitement 	<p>Le choix du comparateur est acceptable.</p> <p>Le BSC inclus:</p> <ul style="list-style-type: none"> - <u>Des Immunosuppresseurs sans AMM</u> : mycophénolate, mofétil, cyclophosphamide, azathioprine ou rituximab. Il est noté que rituximab, autre anti-CD20, a vu son utilisation augmenter depuis l'AMM d'ocrelizumab. Si le produit n'a pas démontré d'efficacité dans la prise en charge de la SEP-PP, aucune donnée ne permet de connaître son efficacité comparée à ocrelizumab dans la population de l'AMM d'ocrelizumab (SEP-PP précoce). - <u>Des médicaments indiqués pour la SEP-R</u> : natalizumab, fingolimod, teriflunomide, interféron bêta, acétate de glatiramère ou mitoxantrone - <u>Des soins non médicamenteux et les traitements symptomatiques pris en compte dans la prise en charge de la pathologie</u> <p>Il est noté que l'industriel suppose qu'aucune des options prises dans le BSC n'a d'effet sur l'évolution du handicap.</p> <p><u>Des options potentielles dont l'exclusion est acceptable</u>, il s'agit de:</p> <ul style="list-style-type: none"> - traitements non médicamenteux (peu utilisés dans la SEP-PP précoce) - d'une biotine en cours d'évaluation (Qizenday®) disposant d'une ATU de cohorte⁹ dont l'exclusion est acceptable compte de tenu du manque de données disponibles au moment du dépôt du dossier.
<p>Modélisation</p>
<p>Population simulée : Population de l'essai de phase III ORATORIO : stade précoce en termes de durée de la maladie et de niveau de handicap, associé à des données d'imagerie caractéristiques d'une activité inflammatoire. Patient entre 18 et 55 ans.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Age moyen : 44 ans - Proportion hommes : 51% 	<p>La population simulée correspond à la population pour laquelle une ASMR III est revendiquée.</p> <p>Cependant, les patients inclus dans l'essai ORATORIO ont tous moins de 55 ans, or la demande de remboursement n'a pas de limite d'âge.</p> <p>Par ailleurs, l'AMM d'ocrelizumab est limitée aux patients ayant une SEP-PP à un stade précoce associé à des données d'imagerie</p>

⁹ 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>

<p>- Distribution score EDSS* :</p> <ul style="list-style-type: none"> - EDSS 3 = 26,8% - EDSS 4 = 27,4% - EDSS 5 = 15,7% - EDSS 6 = 30,0% - EDSS 7 = 0,1% <p><u>Analyse en scénario</u> : ex : caractéristiques des patients des études ICER, SEPALE, Kantar Health, et MSBase</p> <p><i>*Echelle de handicap de Kurtzke estimant la sévérité de la maladie : « Expanded Disability status Scale »</i></p>	<p>caractéristique d'une activité inflammatoire, or seulement un tiers des patients de l'étude avait des lésions en T1 et/ou T2 rehaussées au gadolinium.</p>
<p>Structure du modèle : Markov multi-états avec cycle annuel</p> <p><u>Analyses en scénario</u> : Aucune</p> <p>Etats du modèle : 3 états de santé principaux :</p> <ul style="list-style-type: none"> - SEP-PP traité (incluant 10 sous-états en fonction du score EDSS) - SEP-PP non traité (incluant 10 sous-états en fonction du score EDSS) - Décès <p><u>Analyse en scénario</u> : Aucune</p>	<p>Acceptable compte tenu de l'évolution de la pathologie, des interventions comparées et des données disponibles</p>
<p>Probabilités de transition entre états et celles associées aux évènements :</p> <p>> <u>Progression de la pathologie</u> : l'évolution naturelle de la maladie a été dérivée à partir des données de la cohorte MSBase, afin d'estimer les probabilités de transition entre les états de handicaps (EDSS) associés à une SEP-PP sans traitement.</p> <p><u>Analyse en scénario</u> : MSBase sans retour en arrière, ICER et London Ontario (SP-MS)</p> <p>- <u>Prise en compte des effets traitements</u> : la progression du handicap</p>	<p>Réserve mineure : L'approche plus conservatrice, visant à retenir en analyse de référence un HR de 0,76 tel qu'observé au moment de l'analyse finale de l'essai clinique et non un HR 0,74 (issue des données de suivies), était attendu. L'industriel se réfère à d'autres dossiers pour justifier ce choix sans apporter de preuves que l'estimation du HR de 0,74 est autant robuste que celle issue de l'analyse finale (nombre de patients suivis, modalité du suivi, etc).</p> <p>Réserve mineure : L'utilisation du critère CDP à 12 semaines plutôt que 24 semaines. Si CDP 24 est la mesure cliniquement la plus pertinente, il est noté que dans le cadre de cette analyse, les données à 12 et 24 semaines sont cohérentes (0,76 vs 0,75 en analyse finale)</p>

<p>confirmé à 12 semaines (CDP-12 cf. en anglais « confirmed disability progression ») d'ocrelizumab vs. placebo a été dérivée de l'essai de phase III ORATORIO : HR=0,74, IC95% = [0,58 ; 0,95]</p> <p><u>Analyse en scénario</u> :</p> <p>- HR = 0,76 (HR issu de l'analyse finale).</p> <p>> <u>Arrêt de traitement</u> : afin de prendre en compte le risque d'interruption de traitement et de transition vers l'état SEP-PP non traité. La probabilité annuelle d'arrêter ocrelizumab a été dérivée des données d'arrêts de traitement toutes causes confondues (incluant la perte d'efficacité) de l'essai ORATORIO</p> <p><u>Analyse en scénario</u> : Aucune</p> <p>> <u>Risque de décès</u> : un risque de décès dépendant de l'âge, du sexe et du niveau de handicap a été estimé dans chaque état du modèle à partir des tables de mortalité de la population française (INSEE 2014) et d'un facteur de surmortalité dérivé de l'étude Sadovnik et al. 1992.</p> <p><u>Analyse en scénario</u> : Aucune</p> <p>> <u>Effets indésirables (EI)</u> : les EI dont l'incidence était ≥5% dans essais ORATORIO ont été retenus. EI graves avec une fréquence ≥1% ont également été pris en compte. Ces incidences ont été converties en probabilité annuelles.</p> <p><u>Analyse en scénario</u> : Aucune</p>	<p>de l'essai ORATORIO).</p> <p>Autres remarques :</p> <p>Il peut être noté qu'un HR de 0,76 représente un gain d'efficacité modeste, c.à.d. une différence absolue à 120 semaines < 4% (34,0 % dans le groupe placebo versus 30,2 % dans le groupe ocrelizumab).</p> <p>Le choix de n'appliquer des taux d'EI qu'aux patients traités par ocrelizumab et de ne pas tenir compte de ceux associés aux traitements utilisés dans le mixte de traitement est attendu être conservateur.</p>
<p>Hypothèses simplificatrices et d'extrapolation :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Effet traitement d'ocrelizumab supposé constant dans le temps - Pas d'effet traitement pour BSC - Arrêt de traitement si score EDSS ≥ 7 et après 5 ans pour BSC. - Probabilité annuelle d'arrêt toutes causes confondues : BSC 35% et ocrelizumab 9,56% - EDSS 10 = Décès - 44% des patients dans le bras BSC sont traités <p><u>Analyse en scénario</u> :</p>	<p>Aucune analyse en scénario supposant un effet traitement pour le bras BSC n'a été effectuée. Ceci est cohérent avec les données disponibles, néanmoins il est noté qu'aucun essai ne portait sur la population spécifique de l'AMM d'ocrelizumab (SEP-PP précoce).</p>

<ul style="list-style-type: none"> - Arrêt de traitement si score EDSS ≥ 6 - Arrêt de traitement si score EDSS ≥ 8 - Pas d'arrêt de traitement - Augmentation de 1% par an du taux d'arrêt de traitement
Valorisation de l'utilité
<p>Les scores associés aux états EDSS sont estimés via l'étude de Kobelt, 2009 utilisant un questionnaire EQ-5D et la matrice de pondération française (Chevalier 2010) pour valoriser les scores de préférence.</p> <p>Le choix de cette référence est principalement justifié par le nombre de patients inclus, la complétude des données par score EDSS et le taux de patients sous traitements actifs au moment de l'étude.</p> <p>Les désutilités associées aux EI sont estimées principalement à partir d'un autre dossier d'efficience soumis au NICE dans la pathologie (daclizumab dans le traitement de la SEP-RR).</p> <p>Hypothèse :</p> <ul style="list-style-type: none"> - L'utilité ne dépend pas de la forme de SEP, mais du score EDSS ; - Les scores EDSS 0-1 et 8-9 ne sont respectivement pas distingués ; - La désutilité associée à chaque EI varie selon son grade de sévérité. <p><u>Analyse en scénario :</u> Scores d'utilités issues de l'étude de Lebrun-Frenay pour les scores EDSS 0 à 8.</p>	<p>Réserve importante : L'hypothèse d'équivalence d'utilité pour les EDSS 8 et 9 dans Kobelt et al. 2009 pourrait être favorable au produit évalué considérant les dernières données disponibles. L'étude française de Lebrun-Frenay montre une valorisation plus importante du score EDSS 8 comme les tendances européennes qui confirment un écart important entre l'utilité associé aux états 8 et 9 présentées dans (Kobelt 2016)). L'analyse de sensibilité utilisant les scores issus de Lebrun Frenay pour les scores EDSS 0 à 8 et de Kobelt pour l'état 9 augmente le RDCR d'environ 9%.</p> <p>Réserve mineure : La désutilité associée à certains EI sévères semble être sous-estimée (ex. fatigue et arthralgie de grade III ou IV n'ont été associées à aucune désutilité ou la réaction à la perfusion qui a été approchée par la désutilité d'une réaction cutanée ou d'un rash). En outre, la valorisation de 7 EI sur les 23 retenus repose sur une hypothèse dont le fondement n'est pas discuté.</p>
Valorisation des coûts
<p>Coûts associés aux traitements comprennent: les coûts d'acquisition, d'administration (incluant les coûts de transports), de suivi et de transports associés aux différents traitements. Ils sont estimés en fonction de la prise en charge et du prix associés à chaque traitement considéré.</p> <p>Coûts des EI sont appliqués seulement à ocrelizumab et ont été</p>	<p>Les coûts pris en compte sont correctement décrits. La méthode est conforme aux recommandations de la HAS.</p> <p>Réserve mineure : L'analyse intègre une partie « reste à charge » dont l'estimation est à prendre avec précaution (source hétérogène, peu de patients, définition du reste à charge pas précisé). Aucune analyse en scénario ne teste l'impact de sa prise en compte sur les résul-</p>

<p>estimés sur la base des recommandations de prise en charge identifiées pour chaque type d'EI.</p> <p>Coûts associés à la pathologie sont issus de :</p> <ul style="list-style-type: none"> – L'étude de Kobelt et al. en 2009. pour estimer les coûts liés aux soins hospitaliers, aux soins ambulatoires, aux tests, médicaments autres que modificateurs de la maladie, investissements nécessaires par rapport à l'évolution du handicap et services. – L'étude de CARENTY et LFSEP (van Hille, 2017) pour estimer les restes à charge des patients par EDSS en appliquant une extrapolation exponentielle aux données disponibles dans l'étude. <p><u>Analyse en scénario :</u> Analyse intégrant les coûts indirects (à la charge de l'AM et en termes de perte de productivité pour les patients).</p>	<p>tats.</p>
<p>Validation</p>
<p>Le processus de validation incluait différents experts cliniciens, et portait sur la structure logique du modèle, les sources de données, l'intégration des données pour la France, la précision des calculs et de la programmation et les hypothèses utilisées. Trois phases principales de validation techniques ont été effectuées :</p> <p>1 : Validation du modèle globale via l'outil AdViSHE (modèle conceptuel, données d'entrée, modèle informatisé, opérationnelle et autres techniques) ;</p> <p>2 : Validation par un tierce;</p> <p>3 : Validation via la littérature en particuliers par rapport à ICER 2017.</p>	<p>Acceptable et conforme aux recommandations en vigueur.</p> <p>Les choix de modélisation, ainsi que les sources de données utilisées par l'industriel semblent dans l'ensemble raisonnables et ne favorisent pas ocrelizumab comparés à ceux utilisés dans la modélisation de l'ICER.</p>

Analyse de sensibilité
<p>Analyses en scénario : Des analyses en scénario sur les principaux choix structurants, sources de données, hypothèses et structure du modèle ont été effectuées.</p> <p>Analyses de sensibilité paramétrique : Des analyses déterministes et probabilistes portant sur les principaux paramètres (efficacité, coûts, utilité, observance, traitement symptomatique, etc.) ont été conduites.</p> <p>Pour les analyses déterministes, les bornes des IC95% des paramètres (ou lorsque non disponibles une variation de +/- 20%) ont été utilisées.</p>	<p>Les résultats et l'analyse de l'incertitude sont correctement présentés.</p> <p>L'analyse de l'incertitude est acceptable et conforme aux recommandations en vigueur.</p> <p>L'industriel ne propose pas de scénario avec CDP-24, cependant les valeurs sont quasiment identiques aux données pour CDP-12.</p> <p>Réserve mineure : 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.</p>

5. Annexe 3 : Synthèse des résultats et des principales sources d'incertitude de l'efficience

Les résultats présentés ci-dessous sont à interpréter dans le cadre strict des choix méthodologiques présentés en annexe 6.

Résultats – SEP-PP

Analyse de référence

L'analyse de référence conduit à un RDCR de 321 441 €/QALY pour Ocrevus® versus BSC sur un horizon temporel à 30 ans dans le traitement de la SEP-PP pour les patients précoces.

Résultats de l'analyse de référence en termes de QALY et d'année de vie

Intervention	Coûts totaux	QALY	AdV	RDCR / QALY	RDCR / AdV
BSC	320 570 €	15,599	4,47	321 441 € / QALY	1 922 295 € / QALY
Ocrelizumab	452 134 €	15,677	4,879
Incrémental	131 564 €	0,078	0,409

Dans l'analyse de référence, au prix revendiqué, le coût moyen total par patient atteint de SEP-PP et traité par ocrelizumab sur l'horizon temporel de 30 ans est de ████████ €, dont ████████ € de coût d'acquisition de traitement (31%).

Résultats à 30 ans sur les différents postes de coûts par traitement

Postes de coût	ocrelizumab	BSC
Coût d'acquisition des traitements	████████	████████
Coût d'administration	████████	████████
Coût de suivi	████████	██
Coût des EI	████████	██
Coût de la pathologie (variable par score EDSS)	████████	████████
COUT TOTAUX	452 134 €	320 570 €

Analyse de sensibilité probabiliste

Ocrevus® maximise le bénéfice net monétaire (BNM) dans 80% des cas pour une disposition à payer (DAP) de 665 000€.

Au regard des nuages de points du plan coût-efficacité, ocrelizumab (en rouge) est quasiment toujours plus coûteux que le BSC (en bleu) pour une efficacité difficilement différenciable (les 2 nuages se superposent à l'horizontal).

Plan coût-efficacité - Population SEP-PP précoce

Courbe d'acceptabilité - Population SEP-PP précoce

Analyse de sensibilité en scénario/complémentaire

Les principaux choix, hypothèses et sources choisis par l'industriel influençant le plus le RDCR sont l'horizon temporel, le HR d'efficacité, l'hypothèse d'arrêt de traitement et la source des données d'utilité.

Choix structurants, choix de modélisation, hypothèses, sources influençant le plus le RDCR

Scénario	AR RDCR = 117 160€
Nom	AR	Analyse en scénario	RDCR	Δ(%) vs AR
Horizon temporel	30 ans	20 ans	369 523 €	15%
Actualisation	4%	6%	365 719 €	13,8%
HR Ocrevus®	HR CDP = 0,74	HR CDP = 0,76	351 986 €	9,5%
Utilité	Kobelt 2009	Lebrun Frenay + Kobelt 2009	349 805€	8,8%
Taux d'arrêt	si EDSS ≥ 7	Pas d'arrêt	364 757 €	13,5%
Si EDSS ≥ 8	341 315 €	6,2%

Analyse de sensibilité déterministe

Les résultats du modèle sont sensibles au HR d'efficacité sur la réduction du risque de CDP-12 d'Ocrevus®. Les bornes testées étant celles des intervalles de confiance à 95% (AR = 0,38 ; IC95% = [0,58 ; 0,95]). Le RDCR est fortement influencé, ainsi en utilisant les bornes basse et haute de l'intervalle de confiance à 95% (IC95%) du HR CDP-12 d'ocrelizumab vs. Best Supportive Care, le RDCR va de 181 829 €/QALY à environ 1 925 000 €/QALY.

Diagramme de Tornado, population SEP-PP, Ocrevus® vs. BSC

Avec un prix revendiqué d'ocrelizumab réduit de moitié, le RDCR est au-dessus de 140 000€ par QALY.

Relation Prix d'Ocrevus® - RDCR €/QALY en fonction du comparateur de la frontière d'efficience, avec CDP-12

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

Evaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP
Objectif
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
Choix structurants
<p>Perspective : Assurance Maladie Obligatoire (AMO)</p> <p>Analyse en scénario :</p> <ul style="list-style-type: none"> - « Sociétale », intégrant les indemnités journalières et pensions d'invalidité remboursées par l'assurance maladie - « Socio-économique », intégrant à la perspective sociétale, la perte de productivité liée aux patients selon une approche par le capital humain <p>Horizon temporel : 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>Population cible</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"> - La population de patients atteint de SEP-R naïfs de traitement - La population de patients atteint de SEP-R prétraités - La population de patients atteint de SEP-SP - La population de patients atteint de SEP-PP <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</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>Réserve mineure : 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</p>

<p>l'OFSEP lui permettent d'estimer que 63,1% des patients ont une SEP-RR et 12,3% une SEP-PP.</p> <p>Hypothèse de taux annuel de patients traités par population :</p> <ul style="list-style-type: none"> • SEP-R70% (cf. étude OFSEP ; autres sources Etude SEPALE 30% et étude Bio SI&A de Roche 84%) dont 51% en 1^{ère} ligne de traitement et 49% en 2^e ligne ou + (étude Kantar Health). • SEP-SP : 40% (étude OFSEP 43% et étude SEPALE 31% au cours d'une année). • SEP-PP: 44% étude Kantar Health (Roche) (autres sources Etude SEPALE 20% au cours d'une année et étude OFSEP 31%). 	<p>de traitement atteint de SEP-R sont stables sur les 5 années à venir restent à valider.</p> <p>Réserve importante : 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>Comparateurs</p> <p>SEP-R : Copaxone® (acétate de glatiramère), Avonex® (IFN β-1a), Plegridy® (peginterferon β-1a), Betaféron®/Extavia® (IFN-β-1b), Rebif® 44 μg (IFN β-1a), Aubagio® (teriflunomide), Tecfidera® (diméthyle de fumarate), Gilenya® (fingolimod) et Tysabri® (natalizumab).</p> <p>SEP-SP : traitement de la SEP-R + autres traitement (immunosuppresseurs non sélectifs + MabThera) (OFSEP)</p> <p>SEP-PP : 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>Scénarios comparés</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 β -1a (Avonex)	██████	██████
IFN- β -1b (Betaféron)	██████	██████
IFN- β -1b (Extavia)	██████	██████
44 μ g IFN β -1a (Rebif®)	██████	██████
acétate de glatiramère (Copaxone®)	██████	██████
Peginterferon β -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	■	■	■	■	■
Prétraités	■	■	■	■	■

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^e 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®
Copaxone®
Plegrigy®
Tecfidera®
Aubagio®
Gilenya®
Tysabri®
BSC traités (PP)
Autres traités (SP)
Non traités

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^{ère} 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

Population rejointe (avec ocrelizumab)	même qu'aucun effet des produits sur l'évolution du handicap n'est attendu.
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	La méthode est clairement présentée. Les réserves émises dans le cadre des dossiers d'efficience s'appliquent à l'AIB. 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.
Les postes de coûts se fondent sur la méthode retenue dans les analyses de l'efficience. 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.

Analyses de sensibilité
<p>Les analyses déterministes portaient sur les coûts, le taux de changement 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%.</p> <p>Scénarios :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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. 	<p>Les résultats sont correctement présentés et des analyses de sensibilité déterministes sont proposées pour explorer l'incertitude.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p>

7. Annexe 5 - Synthèse des résultats et des principales sources d'incertitude de l'analyse d'impact budgétaire

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 ■■■■■ M€) ;
- ■■■■■ % dans la SEP-SP (soit un IB de ■■■■■ M€) ;
- ■■■■■ % dans la SEP-R :
- o 1% chez les naïfs (soit un IB de ■■■■■ M€).
- o 19% chez les prétraités (soit un IB de ■■■■■ M€).

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	90 974	91 247	91 521	91 795	92 071	457 608
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	■■■■■	■■■■■	■■■■■	■■■■■	■■■■■	■■■■■

8. Annexe 6 – Analyse critique détaillée de l'étude d'efficience

8.1 Objectifs de l'étude d'efficience

L'objectif de l'évaluation telle que présentée par l'industriel est d'analyser le ratio coût-efficacité d'ocrelizumab 300 mg par rapport aux alternatives pertinentes dans le traitement de la SEP-PP compte tenu de son AMM et par rapport à la pratique courante.

Analyse HAS - Objectifs

L'objectif est cohérent avec la demande de remboursement.

8.2 Choix structurants

Le Tableau 1 présente les choix structurants tels que présentés par l'industriel dans l'analyse de référence et dans les analyses complémentaires.

Tableau 1. Choix structurants tels que présentés par l'industriel

Choix structurant	Analyse de référence	Analyses complémentaires
Type d'analyse	Analyse coût-utilité (QALY)	Analyse coût-efficacité (année de vie)
Perspective	Collective (Assurance maladie, complémentaires de santé et patients)	- « Sociétale » : intégrant les indemnités journalières et pensions d'invalidité remboursées par l'assurance maladie - « Socio-économique » : intégrant en plus des coûts associés à la perspective sociétale, la perte de productivité liée aux patients selon une approche par le capital humain
Horizon temporel	30 ans	20 ans et 40 ans
Actualisation	4% sur tout l'horizon	0%, 2,5% et 6% sur tout l'horizon
Population d'analyse	Patients adultes atteints de SEP-PP à un stade précoce en termes de durée de la maladie et du niveau du handicap, associé à des données d'imagerie caractéristiques d'une activité inflammatoire	Pas d'analyses en sous-groupe
Comparateurs	- Intervention : ocrelizumab - Comparateurs : soins de support « <i>Best Supportive Care</i> » (BSC) intégrant 44% des patients traités par un mix de traitement correspondant aux alternatives utilisées en pratique à titre « compassionnel ».	Dans l'option soins de support, taux de patients traités à titre compassionnel dans (0% et 100%).

Analyse de la HAS – Choix structurants

Type d'analyse

Le choix d'une analyse principale de type coût-utilité est conforme aux recommandations méthodologiques de la HAS, et est justifié compte tenu des objectifs des interventions qui sont de ralentir l'évolution de la pathologie et de maintenir la qualité de vie du patient.

Perspective

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

La perspective adoptée est qualifiée de collective sans lien véritable avec cette définition, puisqu'elle n'est justifiée qu'en référence aux coûts inclus dans l'analyse.

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

Horizon temporel et actualisation

Le choix d'un horizon temporel à durée déterminée de 30 ans semble cohérent avec la surmortalité associée à la SEP-PP et l'âge moyen de son diagnostic.

Un horizon plus long aurait été légèrement favorable au produit évalué.

Le taux d'actualisation retenu est conforme au guide HAS.

Il peut être noté que dans l'analyse complémentaire testant un horizon temporel à 40 ans n'intègre pas de taux d'actualisation à 2% au-delà de 30 ans tel que recommandé par le guide de la HAS.

Population d'analyse

La définition de la population d'analyse est conforme à la revendication d'ASMR et à l'objectif tel que défini par l'industriel.

Comparateurs

Le choix du comparateur est acceptable, les soins de supports (BSC) tel que défini par l'industriel intègre la plupart des traitements hors AMM utilisés en pratique courante:

- des immunosuppresseurs: mycophénolate, mofétil, cyclophosphamide, azathioprine ou rituximab (autre anti-CD20 dont l'utilisation a augmenté depuis l'AMM d'ocrelizumab). Il est noté que rituximab, autre anti-CD20, a vu son utilisation augmenter depuis l'AMM d'ocrelizumab. Si le produit n'a pas démontré d'efficacité dans la prise en charge de la SEP-PP, aucune donnée ne permet de connaître son efficacité comparée à ocrelizumab dans la population de l'AMM d'ocrelizumab (SEP-PP précoce).
- des médicaments indiqués pour la SEP-R : natalizumab, fingolimod, teriflunomide, interféron bêta, acétate de glatiramer ou mitoxantrone.
- des soins non médicamenteux et traitements symptomatiques pris en compte dans la prise en charge de la pathologie (ex : rééducation, dispositifs médicaux selon le niveau de handicap : cannes, béquilles, déambulateur, fauteuil roulant, lève-personne, soins de supports, traitements symptomatiques de la spasticité).

Il est noté que l'industriel suppose qu'aucune des options prises dans le BSC n'a d'effet sur l'évolution du handicap.

Le choix de ne pas avoir retenue certaines options est justifié :

- si certains traitements non médicamenteux, comme par ex. toxine botulique en IM, et éventuellement neurotomie, radicotomie en cas de spasticité sévère, ils sont peu utilisés dans la SEP-PP précoce
- une biotine est en cours d'évaluation (Qizenday®) et dispose d'une ATU de cohorte dans la SEP-PP, mais son exclusion est acceptable compte de tenu du manque de données disponibles au moment du dépôt du dossier et du fait qu'il semble être davantage utilisée chez des patients ayant une SEP-PP avancée (actuellement plus de 6 500 patients sont traités par ce médicament).

8.3 La modélisation

8.3.1 La population simulée

Les caractéristiques de population simulée (cohorte de Markov) sont dérivées de celles de l'essai de phase III ORATORIO, à savoir les patients adultes âgés entre 18 et 55 ans souffrant de SEP-PP à un stade précoce en termes de durée de la maladie et de niveau de handicap, associé à des données d'imagerie caractéristiques d'une activité inflammatoire.

Afin de comparer les caractéristiques de la population de l'essai ORATORIO, avec celles de la population cible en France, l'industriel présente les données issues de :

- l'étude de pratique réalisée par Kantar-Health ;
- l'étude SEPALE, étude réalisée sur le registre français ReLSEP ;
- la base de données MSBase ;

Le Tableau 2 présente les caractéristiques de la population d'analyse (ORATORIO) en comparaison aux données de l'analyse de pratique (Kantar Health) et aux données de SEPALE et MSBase.

Tableau 2. Comparaison des données patients de l'étude ORATORIO par rapport aux patients de Kantar Health, SEPAL, et MSBase

Caractéristiques patients	ORATORIO	Kantar Health (vagues 2016 et 2017)† (n = 153)	SEPALE (n = 263)	MSBase (n=1 079)
Placebo (n = 244)	Ocrelizumab (n = 488)
Age moyen (SD)	44,4 (8,3)	44,7 (7,9)	48,9 (NR‡)	44,8 (10,8)	51,0 (10,2)
Sexe ratio
F	50,8%	48,6%	55,0%	51,0%	55,20%
H	49,2%	51,4%	45,0%	49,0%	44,80%
Score EDSS
0	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	1,0%
1	0,0%	0,0%	4,0%	11,4%	4,0%
2	0,0%	0,0%	18,5%	17,5%	13,0%
3	26,8%	18,5%	18,5%	62,0%	19,0%
4	27,4%	13,0%	13,0%	7,2%	19,0%
5	15,7%	13,0%	13,0%	1,0%	11,0%
6	30,0%	12,5%	12,5%	0,9%	23,0%
7	0,1%	12,5%	12,5%	0,0%	9,0%
8	0,0%	4,0%	4,0%	0,0%	1,0%
9	0,0%	4,0%	4,0%	0,0%	0,0%

EDSS : Expanded Disability status Scale

Notes de Roche

† : "la moyenne des deux vagues a été effectuée. Les effectifs n'étaient répertoriés que par catégorie de deux scores EDSS adjacents ([0-1], [2-3], [4-5], [6-7 et [8-9]) il a été choisi de faire une répartition uniforme entre les différents score d'une même catégorie."

‡ "NR : non répertorié"

‡‡ "non précisée dans le rapport de l'ICER – hypothèse de l'industriel"

8.3.2 La structure du modèle

Une revue de la littérature portant sur les évaluations économiques soumises en agence d'évaluations des technologies de santé (ETS, ou en anglais HTA : « Health Technology Assessment ») et des modèles médico-économiques publiée en SEP a été effectuée.

Il a été choisi de développer un modèle de type Markov multi-états avec des cycles annuels, et 3 états de santé principaux (incluant 10 sous-états en fonction du score EDSS, sauf pour l'état Décès (voir Figure 1) :

- SEP-PP traité (incluant 10 sous-états en fonction du score EDSS) ;
- SEP-PP non traité (incluant 10 sous-états en fonction du score EDSS) ;
- Décès.

Figure 1. Structure du modèle tel que présentée par l'industriel [Revue de la littérature]

8.3.3 Estimation des probabilités de transition et de survenue d'événements

► Progression de la pathologie

L'évolution naturelle de la maladie a été dérivée à partir des données de la cohorte MSBase, afin d'estimer les probabilités de transition entre les états de handicaps (EDSS) associés à une SEP-PP sans traitement (voir Tableau 3).

Tableau 3. Matrice d'évolution naturelle de la maladie – SEP-PP [Source : MSBase PPMS incluant les patients ayant présenté une poussée après l'inclusion]

EDSS	Score EDSS en cycle N +1
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Score EDSS en cycle N	0	0,4068	0,2929	0,2242	0,0611	0,0132	0,0016	0,0002	0,0000	0,0000	0,0000
1	0,0842	0,2617	0,4204	0,1735	0,0512	0,0076	0,0012	0,0000	0,0000	0,0000
2	0,0138	0,0903	0,4409	0,2998	0,1264	0,0238	0,0048	0,0002	0,0000	0,0000
3	0,0017	0,0164	0,1318	0,4008	0,3326	0,0905	0,0252	0,0010	0,0000	0,0000
4	0,0001	0,0016	0,0182	0,1088	0,5181	0,2429	0,1046	0,0054	0,0002	0,0000
5	0,0000	0,0002	0,0024	0,0209	0,1718	0,3922	0,3807	0,0299	0,0018	0,0000
6	0,0000	0,0000	0,0001	0,0010	0,0127	0,0653	0,8011	0,1103	0,0093	0,0002
7	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0005	0,0038	0,0813	0,7766	0,1335	0,0043
8	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0001	0,0042	0,0817	0,8599	0,0541
9	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0002	0,0046	0,0955	0,8998

► Prise en compte des effets traitements

La progression du handicap confirmé à 12 semaines (CDP-12) d'ocrelizumab vs placebo a été dérivée de l'essai de phase III ORATORIO : HR=0,74, IC95% = [0,58 ; 0,95]. Il est ensuite appliqué aux probabilités de transition de l'évolution naturelle de la pathologie comme décrit au Tableau 3 précédent.

► Arrêt de traitement

Afin de prendre en compte le risque d'interruption de traitement et de transition vers l'état SEP-PP non traité :

- Pour ocrelizumab, la probabilité annuelle d'arrêter ocrelizumab a été dérivée des données d'arrêts de traitement toutes causes confondues (incluant la perte d'efficacité) de l'essai ORATORIO (avant les 120 semaines de suivi), et a été estimée à 9,56%.
- Pour le BSC, un taux d'arrêts de 35% par an pendant 5 ans est appliqué (source SEPALE) et, par hypothèse, aucun patient sous traitement au-delà de 5 ans. De plus, il a été fait l'hypothèse que les patients arrêtaient leur traitement une fois atteint l'état EDSS 7 (c.à.d. score EDSS $\geq$ 7) (voir aussi section 8.3.4).

► Risque de décès

Un risque de décès dépendant de l'âge, du sexe et du niveau de handicap a été estimé dans chaque état du modèle à partir des tables de mortalité de la population française (INSEE 2014 ; voir Tableau 4), et d'un facteur de surmortalité standardisé (SMR, en anglais « *standardised mortality ratio* ») dérivé de l'étude Sadovnik et al, 1992 (voir Tableau 5).

Tableau 4. Nombre de décès annuels pour 1000 habitants par groupes d'âge et par sexe [INSEE 2014]

Sexe	Femme	Homme
Tous âges	8,20	8,90
15 à 19 ans	0,14	0,28
20 à 24 ans	0,19	0,57
25 à 29 ans	0,26	0,72
30 à 34 ans	0,33	0,88
35 à 39 ans	0,54	1,13
40 à 44 ans	0,92	1,68
45 à 49 ans	1,54	2,9
50 à 54 ans	2,34	4,59
55 à 59 ans	3,5	7,5
60 à 64 ans	4,8	11
65 à 69 ans	6,6	14,7
70 à 79 ans	13,5	26,2
80 à 89 ans	49,1	75,5
90 à 110 ans	165	203

Tableau 5. SMR par score EDSS [Sadovnik et al. 1992]

Score EDSS	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
SMR	1,0023	1,1889	1,4102	1,6726	1,984	2,3533	2,7913	3,3108	3,9271	4,6581

► Effets indésirables (EI)

Les EI dont l'incidence était $\geq 5\%$ dans l'essai ORATORIO ont été retenus. Les EI graves avec une fréquence $\geq 1\%$ ont également été pris en compte (voir Tableau 6).

Ces incidences ont été converties en probabilité annuelles en utilisant les formules de Fleurence :

- Transformation de l'incidence en taux instantané : $p = 1 - e^{-rt}$
- Transformation du taux instantané en probabilité annuelle : $r = -\left(\frac{1}{t}\right) \ln(1 - p)$

Les probabilités de survenue des EIs sont supposées constantes au cours du temps dans le modèle.

Tableau 6. Survenue des événements indésirables et probabilité annuelle associées [ORATO-RIO]

Ocrelizumab N=486 n (%)	Nb EI (tout grade)	Nb EI non grave (grade 1-2)	Nb EI grave (grade ≥3)	% EI grave (grade ≥3)	Proba annuelles
Nombre total (%) de patients ayant présenté au moins un EI à une fréquence relative ≥ 5%	400 (82,3)	-	-	-	-
Réaction liée à la perfusion	194 (39,9)	188	6	3.09%	19,81%
Rhinopharyngite	110 (22,6)	107	3	2.73%	10,52%
Infection des voies urinaires	96 (19,8)	90	6	6.25%	9,10%
Céphalées	65 (13,4)	65	0	0.00%	6,03%
Douleurs dorsales	59 (12,1)	59	0	0.00%	5,45%
Grippe	56 (11,5)	54	2	3.57%	5,17%
Dépression	37 (7,6)	35	2	5.41%	3,37%
Infection des voies respiratoires supérieures	53 (10,9)	53	0	0.00%	4,88%
Arthralgie	38 (7,8)	36	2	5.26%	3,47%
Douleurs aux extrémités	33 (6,8)	32	1	3.03%	3,00%
Fatigue	27 (5,6)	26	1	3.70%	2,45%
Bronchite	30 (6,2)	29	1	3.33%	3,65%
Insomnie	27 (5,6)	27	0	0.00%	2,45%
OEdème périphérique	26 (5,3)	24	2	7.69%	2,35%
Toux	29 (6,0)	29	0	0.00%	2,63%
Vertiges	25 (5,1)	25	0	0.00%	2,26%
Constipation	23 (4,7)	23	0	0.00%	2,08%
Diarrhées	23 (4,7)	23	0	0.00%	2,08%
Nausées	19 (3,9)	19	0	0.00%	1,71%
Hypertension	25 (5,1)	24	1	4.00%	2,26%
Contusion	14 (2,9)	14	0	0.00%	1,26%
Gastroentérite	20 (4,1)	19	1	5.00%	1,80%
Douleurs musculo-squelettiques	19 (3,9)	18	1	5.26%	1,71%
Pneumonie (EI ajouté)	10 (0,2)	5	5	50,0%	*

* Associé à la bronchite dans le modèle

8.3.4 Principales hypothèses simplificatrices et d'extrapolation

Au total, considérant les choix réalisés, les principales hypothèses sont les suivantes :

- Un effet traitement d'ocrelizumab supposé constant dans le temps ;
- Pas d'effet traitement pour BSC ;
- Arrêt de traitement si score EDSS ≥ 7 et après 5 ans pour BSC ;
- Probabilité annuelle d'arrêt toutes causes confondues : BSC 35% et ocrelizumab 9,56% ;
- EDSS 10 = Décès ;
- 44% des patients dans le bras BSC sont traités.

Analyse de la HAS - La modélisation

Population simulée

La population simulée correspond à la population pour laquelle une ASMR III est revendiquée.

Cependant, les patients inclus dans l'essai ORATORIO ont tous moins de 55 ans, or la demande de remboursement n'a pas de limite d'âge.

Par ailleurs, l'AMM d'ocrelizumab est limitée aux patients ayant une SEP-PP à un stade précoce associé à des données d'imagerie caractéristique d'une activité inflammatoire, or seulement un tiers des patients de l'étude avait des lésions en T1 et/ou T2 rehaussées au gadolinium.

Structure du modèle

Le choix du modèle, sa structure et la prise en compte de la dimension temporelle sont acceptables compte tenu de l'évolution de la pathologie, des interventions comparées et des données disponibles.

Probabilités associées aux évènements

L'approche plus conservatrice, visant à retenir en analyse de référence un HR de 0,76, tel qu'observé au moment de l'analyse finale de l'essai clinique et non un HR 0,74 (issue des données de suivies), était attendu. L'industriel se réfère à d'autres dossiers pour justifier ce choix sans apporter de preuves que l'estimation du HR de 0,74 est autant robuste que celle issue de l'analyse finale (nombre de patients suivis, modalité du suivi, etc.).

Il peut être noté qu'un HR de 0,76 représente un gain d'efficacité modeste, c.à.d. une différence absolue à 120 semaines < 4% (34,0 % dans le groupe placebo versus 30,2 % dans le groupe ocrelizumab).

L'utilisation du critère à 12 semaines plutôt que 24 semaines est questionable. Cependant, si CDP-24 est la mesure cliniquement la plus pertinente, il est noté que dans le cadre de cette analyse, les données à 12 et 24 semaines sont cohérentes (0,76 vs 0,75 en analyse finale de l'essai ORATORIO).

Effets indésirables

Le choix de n'appliquer des taux d'EI qu'aux patients traités par ocrelizumab et de ne pas tenir compte de ceux associés aux traitements utilisés dans le mix de traitement est attendu être conservateur.

Hypothèses simplificatrices et d'extrapolation

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.

Aucune analyse en scénario supposant un effet traitement pour le bras BSC n'a été effectuée, Ceci est cohérent avec les données disponibles, néanmoins il est noté qu'aucun essai ne portait sur la population spécifique de l'AMM d'ocrelizumab (SEP-PP précoce).

8.4 Mesure et valorisation des états de santé

8.4.1 Sources de données

► Scores d'utilité associés aux score EDSS

Une revue de la littérature a permis d'identifier 4 études d'intérêt dont 3 françaises (Kobelt, 2009 ; Lebrun-Frenay, 2017, Kwiatkowski et al., 2014) et une anglaise (Hawton, 2016). Toutes ces études ont utilisés l'EQ5D.

L'industriel souligne que les scores d'utilité associés aux états de handicap sont cohérents entre les études et assez similaires dans les études françaises. Les études de Kobelt et al, 2009 et Lebrun-Frenay 2017 présentent les données les plus complètes avec un score d'utilité disponible par score EDSS.

Parmi ces deux études, l'industriel a choisi l'étude de Kobelt et al, en s'appuyant sur les arguments suivants :

- L'étude de Kobelt et al., porte sur un plus grand nombre de patients français (1 355 vs 491 dans Lebrun-Frenay) ;
- Elle renseigne la moyenne et l'écart type pour chaque score EDSS, alors que seule la moyenne par score EDSS est renseignée dans l'étude de Lebrun-Frenay 2017,
- De même, elle documente le nombre de patients pour chaque score EDSS alors que celle de Lebrun-Frenay indique un nombre de patients seulement par regroupement de scores EDSS (0 à 3 ; 4 à 6,5 et 7 à 8) ;
- Les résultats de l'étude de Lebrun-Frenay sont attendus peu robustes pour les scores EDSS supérieur à 6 au regard du faible effectif de patients (<50) et aucune valeur n'a pu être attribuée au score EDSS 9 ;
- Le taux de patients sous traitements actifs (44% vs 78%) est plus faible dans l'étude de Kobelt et al., 2009. Or, sachant qu'aucun renseignement concernant les effets indésirables associés aux traitements n'est disponible dans les études, limiter le taux de patients sous traitements est attendu limiter les risques de double comptage des EI ;
- Les experts interrogés ont indiqué qu'il n'est pas attendu de changement dans la valorisation des états de handicap entre 2007 et 2015. L'auteure, G, Kobelt, qui a participé au deux études, a recommandé d'utiliser les résultats de 2009.

Ainsi, les scores d'utilité associés aux différents états de handicap se fondent sur l'étude de Kobelt et al, 2009. Cette étude a inclut 1 355 patients français atteints de SEP dont 46,9% atteints d'une forme progressive de la maladie (PP ou SP) et se fonde sur un questionnaire EQ-5D. La matrice de pondération française (Chevalier 2010) a été utilisée pour valoriser les scores de préférence.

► Désutilités associées aux EI

Les estimations de désutilités proviennent principalement d'un dossier soumis au NICE (daclizumab dans le traitement de la SEP-RR). Afin d'être plus conservateur, d'autres sources ont également étaient utilisées, les scores d'utilités de l'étude Sullivan 2006 (utilisés dans le dossier d'efficience Lemtrada® soumis à la HAS en 2015) pour lesquels les données étaient disponibles.

8.4.2 Méthode d'estimation et intégration des scores d'utilité dans le modèle

► Utilité associé aux scores EDSS

En analyse de référence

Des scores d'utilité identiques sont appliqués aux deux états de handicap les moins sévères (EDSS 0 et 1) ainsi qu'aux deux états de handicap les plus sévères (EDSS 8 et 9). Pour les EDSS 0 et 1, ce choix est justifié par l'absence de différence de qualité de vie importante attendue entre ces deux scores. Pour les EDSS 8 et 9, il s'agit de contrebalancer un nombre de patients inclus trop faible dans l'étude (104 patients sont retrouvés avec un EDSS 8 ou 9).

Les scores d'utilité appliqués aux états de handicap sont identiques quelle que soit la forme de SEP (PP, RR ou SP).

Les scores d'utilité intégrés dans le modèle associés à chaque état de handicap sont reportés dans le Tableau 7 ci-dessous.

Tableau 7. Données utilisées pour documenter l'utilité

EDSS0	EDSS1	EDSS2	EDSS3	EDSS4	EDSS5	EDSS6	EDSS7	EDSS8	EDSS9
Score moyen	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Ecart type	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

En analyse de scénario

Afin d'explorer l'incertitude autour des données d'utilité, l'industriel a testé un scénario en prenant en compte les scores issus de l'étude Lebrun-Frenay et al, jusqu'au score EDSS 8 et en utilisant les données de Kobelt pour le score EDSS 9 (Tableau 8).

Tableau 8. Utilités par score EDSS source Lebrun-Frenay (EDSS 0 à 8) et Kobelt (EDSS9)

EDSS0	EDSS1	EDSS2	EDSS3	EDSS4	EDSS5	EDSS6	EDSS7	EDSS8	EDSS9
Score moyen	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

L'industriel justifie de ne pas appliquer l'utilité associé au score EDSS 8 issu de Lebrun-Frenay à l'EDSS 9 en s'appuyant sur les arguments suivants :

- aucun patient n'a un EDSS > 8 dans l'étude de Lebrun-Frenay ;
- une étude de Kobelt et al., en 2017 qui analyse des résultats publiés concernant l'utilité associée aux scores EDSS en Europe et qui confirme une baisse de l'utilité entre les scores 8 et 9 avec une utilité négative associée au score 9 pour la plupart des pays, (Figure 2).

Figure 2. Utilités par score EDSS et pays (Europe) – Kobelt 2017

Une analyse comparée des données extraites de Kobelt et de Lebrun-Frenay par score EDSS montre des écarts entre ces études notamment pour le score EDSS 4 et au-dessus de 7.

Figure 3. Comparaison des scores d'utilité issus des études de Kobelt et *al.* 2009 et Lebrun-Frenay et *al.*, 2017

Autres données disponibles

Concernant les résultats non utilisés en analyses de sensibilité, les deux études présentées par l'industriel rapportent les résultats suivant :

- Kwiatkowski et al, 2014, portant sur 41 patients atteints de SEP, et traités par natalizumab a estimé une utilité moyenne de 0,52 [EDSS 0 – 3,5 : 0,65 ; EDSS 4 – 5,5 : 0,44 ; EDSS ≥ 6: 0,42] à partir d'un questionnaire EQ-5D et de la matrice de pondération française ;
- Hawton et Green 2016, à partir d'un questionnaire EQ-5D et de la matrice de pondération du Royaume-Uni a estimé une utilité moyenne de 0,563 et selon la forme de la SEP et le score EDSS a obtenu les résultats présentés dans le tableau ci-dessous.

Tableau 9. Utilité rapportée dans l'étude de Hawton et Green 2016.

EDSS	SEP-RR	SEP-PP	SEP-SP
0	0.897	-	-
1	0.763	-	-
2	0.719	-	-
3	0.523	0.595	-
4	0.596	-	-
5	0.438	0.525	-
6	0.502	0.5	0.481
7	-	0.365	0.397
8	-	-0.067	0.021

► **Désutilités appliquées dans le modèle en cas de survenue d'EI**

Le Tableau 10 présente les valeurs de désutilités associées aux effets indésirables.

Tableau 10. Désutilités associées aux effets indésirables

Effets indésirables	Non sérieux	Sérieux	Sources
Désutilité	Durée	Désutilité	Durée
Réaction perf.	-0,03	7,0	-0,06	14,0	Hypothèse formulée désutilité précédemment utilisée dans des avis publiés pour des réactions cutanée ou rash
Céphalées	-0,140 (migraine faible)	10,5	-0,493	24,5	Données Biogen
Grippe	-0,630	8,8	-0,670	8,8	Donnée Biogen
Inf. voies resp. sup.	-0,200	7,0	-0,200	14,0	Hypothèse daclizumab
Rhinopharyngite	0,0022	7,0	-0,0022	14,0	Sullivan 2006 (sinusite chronique, Dossier Lemtrada® 2015)
Inf. des voies urinaires	-0,100	5,0	-0,100	5,0	Donnée Biogen
Fatigue	0 (avis experts)	182,5	0 (avis experts)	182,5	Donnée Biogen
Dépression	-0,165 (reco NICE)	75,0	-0,560	365,3 (reco NICE)	Donnée Biogen
Arthralgie	-0,250 (avis experts)	10,5	-0,250	24,5	Donnée Biogen
Douleur dorsale	-0,250 (avis experts)	10,5	-0,250	24,5	Donnée Biogen
Insomnie	0 (avis experts)	182,5	0 (avis experts)	182,5	Hypothèse idem fatigue
Bronchite	-0,100	14,0	-0,100	14,0	NICE TA312, 2014
Douleur aux extrémités	-0,250 (avis experts)	7,0	-0,250 (avis experts)	28,0	Donnée Biogen
Œdème périphérique	-0,500	5,0	-0,500	5,0	Hypothèse
Toux	0 (avis experts)	7,0	0 (avis experts)	14,0	Donnée Biogen
Vertiges	0 (avis experts)	182,5	0 (avis experts)	182,5	Donnée Biogen
Constipation	-0,500	5,0	-0,500	5,0	Hypothèse
Diarrhées	-0,500	5,0	-0,500	5,0	Hypothèse
Nausées	-0,500	5,0	-0,500	5,0	Hypothèse
Hypertension	-0,500	5,0	-0,500	5,0	Hypothèse
Contusion	-0,500	5,0	-0,500	5,0	Hypothèse
Gastroentérite	-0,500	5,0	-0,500	5,0	Hypothèse
Douleurs musculo-squelettiques	-0,250 (avis experts)	10,5	-0,250	24,5	Hypothèse idem arthralgie

Analyse de la HAS

Les données disponibles et utilisées par l'industriel sont correctement présentées.

Le choix de prendre l'étude de Kobelt et al, 2009 en analyse de référence et non celle de Lebrun-Frenay et al, 2017 est justifié eu égard à la complétude des informations de cette étude. Néanmoins, les données de Lebrun-Frenay sont plus récentes et l'option retenue n'est pas la plus conservatrice. Par rapport aux données identifiées, il est à noter que l'étude de Kobelt et al. estime :

- le score d'utilité le plus bas dans les états 8-9 ;
- des scores d'utilité plus faibles pour les états de handicap les plus bas (exception faite des scores associés aux EDSS de 0-3,5 dans Kwiatkowski) ;
- une décroissance plus rapide en fonction du handicap que dans l'étude de Lebrun-Frenay avec notamment une baisse brutale de l'utilité entre les états 3 et 4.

Par ailleurs, les données présentées ne permettent pas de soutenir l'argument selon lequel il y aurait une sous-estimation des scores liées à l'utilisation des traitements.

Les écarts observés entre les résultats de l'étude de Kobelt et al. 2009 et ceux de Lebrun-Frenay 2017, ainsi que l'impact du choix de la source de données sur les résultats de l'évaluation, montre que l'estimation de l'utilité associée aux scores EDSS est source d'incertitude dans le modèle.

Les données disponibles remettent en cause l'hypothèse selon laquelle les scores EDSS 8 et 9 sont équivalents. Une différence entre ces deux scores a été montrée par les données de l'étude de Kobelt et al. 2017. Par ailleurs, aucune valeur négative d'utilité n'a été mise en évidence pour le score EDSS 8 au niveau européen. Le choix de recoupement des deux états sous-estime l'utilité associé au score EDSS 8 au regard de la comparaison avec les autres données disponibles (Lebrun-Frenay 2017 ou Kobelt 2017). Le choix d'une valeur négative pour le score EDSS 8 pourrait être favorable au produit évalué. L'analyse de sensibilité utilisant les scores issus de Lebrun-Frenay et al. 2017 pour les scores EDSS 0 à 8 et de Kobelt et al. 2009 pour l'état 9 augmente le RDCR de près de 9%.

L'hypothèse de considérer comme identique les utilités associés aux deux états de handicap les moins élevés et celle selon laquelle l'utilité dépend du niveau de handicap et non de la forme de SEP sont acceptables compte tenu des données disponibles. Elles restent néanmoins à valider. Les données de l'étude d'Hawton et al. montrent par exemple que les scores d'utilité pourraient être plus élevés pour les 1^{er} scores EDSS pour les patients atteints de SEP-PP que ceux atteints de SEP-R.

La valorisation de certains EI sévères semble être sous-estimée (ex. fatigue et arthralgie de grade III ou IV n'ont été associées à aucune désutilité ou la réaction à la perfusion qui a été approchée par la désutilité d'une réaction cutanée ou d'un rash). Par ailleurs, la valorisation de 7 EI sur les 23 retenus repose sur une hypothèse dont le fondement n'est pas discuté. Si le choix de n'appliquer des désutilités qu'au seul traitement par ocrelizumab est attendu être conservateur, l'estimation des désutilités associés aux EI reste néanmoins fragile.

8.5 Mesure et valorisation des coûts

8.5.1 Coûts pris en compte

Les coûts intégrés dans le modèle sont les suivants :

- coûts associés aux traitements modificateurs de la maladie (acquisition, administration et suivi) ;
- coûts des effets indésirables ;
- coûts de la pathologie en lien avec l'évolution du handicap (mesuré par le score EDSS).

8.5.2 Mesure, valorisation et calcul des coûts

Les coûts sont valorisés :

- en Euro2018 pour les prix des médicaments ;
- en Euro2017 pour les autres coûts liés aux traitements hors transport (valorisation à partir de l'indice des prix à la consommation (IPC) 06.2.1 « Services médicaux » octobre 2017 pour les examens de suivi) ;
- en Euro2016 IPC 06.2.3.2.2 « transport sanitaire et location de matériel thérapeutique » 2016 et l'IPC « ensemble hors tabac » pour les EI).

Tableau 11. Volumes consommés et coûts unitaires

Ressource	Volume/fréquence	Coûts unitaires	Sources
Coûts liés aux traitements
Acquisition
Ocrelizumab (Ocrevus®)	<u>Initiation</u> : 2 injections de 300 mg (IV) <u>Entretien</u> : 1 injection/6 mois	██████ €/dose	Prix revendiqué
Acquisition des traitements BSC	44% des patients sont traités dont 9,6% reçoivent un interféron ou de l'acétate de glatiramère, 61,4% un immunosuppresseur non sélectif, 11,9% une spécialité disposant d'une AMM dans la SEP-RR, 11,3% rituximab et 5,5% participe à un essai clinique	3 456,70€/an par patient traité	Etude Kantar Health (% patients traités) OFSEP (répartition des traitements) ATIH et BDM pour les coûts unitaires des différents traitements
Administration
Traitements sous-cutané/intramusculaire	A la 1 ^{ère} injection	7,32€ (incluant transport)	NGAP, Tarifs conventionnels infirmiers, AMELI IRDESS
Traitements en IV	A chaque IV et à la 1 ^{ère} administration de fingolimod	425,07€ (hors transports)	GHM28Z17Z, ENCC2014
Transports	A chaque IV et à la 1 ^{ère} administration de fingolimod	78,53€	Cours des comptes 2012
Suivi des traitements
Ocrelizumab (Ocrevus®)	<u>Initiation</u> : sérologie VHB, FSS+FPP+PPVD*	28,35€	FDA ; TNB, Nomenclature des actes : Code 0345 cotation 70 B ; Code 9105 cotation 5B + Code 9005 cotation 16 B + code 9070 cotation TB1,5
Coût des EI
Réaction perf.	Probabilité annuelle : 19,81% Grave : 3,09%	71,86€/an

Ressource	Volume/fréquence	Coûts unitaires	Sources
Céphalées	Probabilité annuelle : 6,03% Dont grave : 0,00%	2,10€/an	<p><u>Fréquence</u> : Oratorio</p> <p><u>Ressources consommées</u> : CTCAE, Vidal, guide AMELI, Flabbee J et al, 2008, avis experts, recommandations (SPILF, AFSSAPS 2008, société Nationale Française de Colo-Proctologie de 2016, HAS)</p> <p>Valorisation : APE, BDM, ENCC, ATIH, CIM10, NAPG, lasanté.net, DREES, CCAM</p>
Grippe	Probabilité annuelle : 5,17% Dont grave : 3,57%	3,22€/an
Inf, voies resp, sup,	Probabilité annuelle : 4,88% Dont grave : 0,00%	31,45€/an
Rhinopharyngite	Probabilité annuelle : 10,52% Dont grave : 2,73%	31,51€/an
Inf, des voies urinaires	Probabilité annuelle : 9,10% Dont grave : 6,25%	243,11€/an
Douleur aux extrémités	Probabilité annuelle : 3,00% Dont grave : 3,03%	2,83€/an
Fatigue	Probabilité annuelle : 2,45% Dont grave : 3,70%	1,16€/an
Dépression	Probabilité annuelle : 3,37% Dont grave : 5,41%	876,31€/an
Arthralgie	Probabilité annuelle : 3,47% Dont grave : 5,26%	6,34€/an
Douleurs dorsales	Probabilité annuelle : 5,45% Dont grave : 0,00%	4,92€/an
Bronchite + Pneumonie	Probabilité annuelle : 3,65% Dont grave : 15%	471,26€/an
Œdème périphérique	Proba annuelle : 2,35% Dont grave : 7,69%	33,76€/an
Constipation	Proba annuelle : 2,08% Dont grave : 0,00%	34,88€/an
Diarrhées	Proba annuelle : 2,08% Dont grave : 0,00%	34,37€/an
Nausées	Proba annuelle : 1,71%	36,19€/an

Ressource	Volume/fréquence	Coûts unitaires	Sources
Dont grave : 0,00%
Hypertension	Proba annuelle : 2,26% Dont grave : 4,00%	31,68€/an
Contusion	Proba annuelle : 1,26% Dont grave : 0,00%	6,44€/an
Gastroentérite	Proba annuelle : 1,80% Dont grave : 5,00%	214,50€/an
Douleurs musculo-squelettique	Proba annuelle : 1,71% Dont grave : 0,00%	39,12€/an
Coût de la pathologie par score EDSS
EDSS 0	Les coûts inclus correspondent aux coûts directs et sont associés aux dépenses en lien avec la prise en charge de la SEP : soins hospitaliers et ambulatoires, tests et examens, médicaments (autres que modificateurs de la maladie), investissements liés à l'évolution du handicap (habitat, aide à la marche et véhicule notamment) ainsi qu'aux services et transports, restes à charge (estimés via une étude spécifique).	4 095,36€/an	Ressources consommées dans la perspective AM étude de Kobelt et al, 2009 Reste à charge étude de van Hille 2017
EDSS 1	4 217,61€/an
EDSS 2	8 087,22€/an
EDSS 3	8 339,57€/an
EDSS 4	14 120,18€/an
EDSS 5	15 189,57€/an
EDSS 6	19 627,24€/an
EDSS 7	27 430,98€/an
EDSS 8	28 126,82€ /an
EDSS 9	28 497,94€/an

Les probabilités annuelles sont présentées tous grades confondus.

****Borne haute** correspondant à des EI de grade III/IV correspondant par hypothèse au pourcentage d'EI grave observés pour chaque type d'EI pour ocrelizumab dans l'essai ORATORIO.

***** Le coût unitaire des consultations** a été estimé à partir du rapport entre les honoraires totaux et l'activité en 2014 (base de données APE, incluant les dépassements d'honoraires).

****** Le coût de l'hospitalisation** est estimé à partir du coût moyen pondéré après recherche des séjours correspondant aux différents GHM par la CIM10 en 2016 puis leur valorisation par l'ENC 2015.

► **Coût associé aux traitements modificateurs de la maladie**

Coût d'acquisition des traitements

Le coût des traitements présentés sont les prix public toutes taxes comprises ou les prix par unité commune de dispensation toutes taxes comprises et intègre également l'honoraire de dispensation du pharmacien fixé à 1,02€ applicable par boîte avec un conditionnement mensuel (pour les traitements dispensés en ville).

Pour ocrelizumab, le coût d'acquisition annuel retenu pour la modélisation est de [REDACTED] € TTC.

Pour les soins de support (intégrant les traitements donnés à titre compassionnel), le coût annuel est de 1520,95€ en tenant compte du pourcentage de patients traités (44%) et de la répartition des traitements reçus (selon l'OFSEP) ainsi que du coût unitaire et de la fréquence d'administration des différents traitements pris en considération (Tableau 12).

Tableau 12. Synthèse des coûts des traitements inclus dans les soins de support

Ressource	Volume/fréquence	Coûts unitaires	Proportion de patients*
Acétate de glatiramère (Copaxone®)	200 mg par jour (sous cutanée)	780,77€
Interféron β 1a (Avonex®)	30µg 1 fois par semaine (intramusculaire)	778,62€
Interféron β 1b (Betaféron®)	250 µg tous les 2 jours (sous cutanée)	831,48€
Interféron β 1b (Extavia®)	250 µg tous les 2 jours (sous cutanée)	758,79€
Interféron β 1a (Rebif®)	44 µg 3 fois par semaine (sous cutanée)	795,13€
Peginterféron β 1a (Plegridy®)	125 µg toutes les 2 semaines (sous cutanée)	760,00€
Coût annuel moyen ABCRE	9 941,59€	9,6%
Diméthyl fumarate (Tecfidera®)	240 mg (per os)/2*jours	948,07€	2,3%
Teriflunomide (Aubagio®)	14 mg (per os)/jour	759,47€	3,2%
Fingolimod (Gilenya®)	0,5 mg (per os)/jour	1728,09€	3,5%
Natalizumab (Tysabri®)	300 mg/ml(IV)/mois	1671,22€	2,9%
Rituximab (MabThera®)	1 flacon (perfusion)/6 mois	242,29€	11,3%
cyclophosphamide (Endoxan®)	1 perfusion/mois	Intra GHS	10,9%
Mitoxantrone ELSEP®	12mg/mois pendant 6mois	Intra GHS	1%
mycophénolate mofétif (Cellcept®)	4 comprimé/jour	54,11€	25,7%
Methotrexate	3 comprimés/semaine	4,40€	17,4%
Azathioprine	3 comprimés/jour	22,59€	7,4%
Coût annuel moyen	356,70€/an/patient traité	44% des patients sont traités (coût annuel 1521€/patient)

*Source : OFSEP

Coûts d'administration des traitements

Traitement par voie orale : aucun coût d'administration avec une exception pour la 1^{ère} prise de fingolimod. Dans ce cas, par hypothèse, la surveillance et l'examen cardiologique est considéré être réalisée pendant une hospitalisation de jour. Le GHM 28Z17Z, correspondant à l'administration des traitements en IV, est utilisé pour sa valorisation.

Traitements par voie sous cutanée ou intramusculaire : Un coût d'administration est appliqué à la 1^{ère} injection seulement. Il est fait l'hypothèse que le patient s'auto-administre les traitements par voie sous cutanée ou intramusculaire. Un acte médico-infirmier est de 3,15€ auquel s'ajoute la majoration pour la réalisation d'un acte unique (1,35€).

Traitements par intraveineuse (dont ocrelizumab) : le coût d'administration s'applique à chaque perfusion et il se fonde sur le GHM 28Z17Z « chimiothérapie pour affection non tumorale, en séances » valorisé par l'ENCC. Le tarif du GHM prenant compte la répartition publique/privé est de 425,07€.

Coût de transport

Traitements par voie sous cutanée ou intramusculaire : le coût comprend une indemnité forfaitaire de déplacement (2,50€) et une indemnité kilométrique de 0,35€/Km. L'industriel estime le trajet à 0,9 km pour les infirmiers en s'appuyant sur le rapport de l'IRDESS (2011). Ainsi, un coût de 2,82€ est appliqué à la 1^{ère} injection de tous les traitements injectables en sous-cutanée ou en intramusculaire.

Traitements par intraveineuse (dont ocrelizumab) : à partir d'un rapport de la cours des comptes de 2012, il est estimé qu'un aller-retour pris en charge par l'assurance maladie coûte 78,53€¹⁰. Ce coût est appliqué à toutes les séances. Il est supposé que 100% des patients ont recours à un transport sanitaire pris en charge par l'assurance maladie.

En définitive, le coût annuel lié à l'administration d'ocrelizumab, en tenant compte de la fréquence d'administration, est estimé à 1 510,80€ la 1^{ère} année et à 1 007,20€ les suivantes. Celui associé à l'administration des soins de support est estimé à 468,96€ la 1^{ère} année et à 447,60€ les 2^e et 3^e années en considérant que 44% des patients reçoivent le traitement.

Coût de suivi associé aux traitements

Ocrelizumab est associé à une prémédication impliquant l'injection de corticoïdes et d'antihistaminiques 30 à 60 minutes avant la prise du traitement. Il est considéré que cela est intégré au GHM et n'implique pas de coût supplémentaire. Seuls les examens spécifiques de sérologie et les forfaits de sécurité associés aux prélèvements réalisés avant l'initiation d'ocrelizumab sont valorisés. Le coût total de suivi associé à un traitement par ocrelizumab est estimé à 28,35€ et il est appliqué une fois au moment de l'initiation du traitement.

Les coûts de suivi des autres traitements ne sont pas pris en compte.

► Coût des effets indésirables (EI)

Le coût des EI sont pris en compte seulement dans pour ocrelizumab. Au total, 24 EI sont pris en compte dont 2 regroupés (bronchite et pneumonie). Les ressources consommées pour chaque EI ont été identifiées à partir de différentes sources en distinguant une borne haute de consommations et une borne basse de consommations de soins (Tableau 13). Pour les EI dont la probabilité d'EI graves est nulle, seules les consommations de soins basses sont répertoriées.

¹⁰ Une autre source OpenDAMIR aurait pu être utilisée pour l'estimation du coût de transport. Elle n'a pas été retenue compte tenu de la difficulté d'interpréter l'estimation du coût (aller ou aller-retour). Cette source aurait conduit à une estimation beaucoup plus élevé du coût de transport (247,91€ par AR).

Tableau 13. Ressources consommées par type d'EI

EI	Ressources consommées	Sources
Réaction perf,	Anti histaminique, AINS 200mg Si borne haute*, prise en charge pour une réaction anaphylactique	CTCAE (grade 2) Flabbee J et al, 2008
Céphalées	Paracétamol 1g	Avis d'experts
Grippe	Paracétamol 1g Si borne haute, consultation généraliste (MG) en plus du paracétamol	Avis d'experts SPILF 2000
Inf, voies resp, sup,	MG	SPILF2000
Rhinopharyngite	MG Si borne haute, MG + paracétamol 1g	Avis d'experts AFSSAPS 2005
Inf, des voies urinaires	MG, Fosfomycine 3g Si borne haute, hospitalisation**	AFSSAPS 2008
Douleur aux extrémités	Aucune prise en charge Si borne haute, consultation neurologue, Lyrica® Prégabaline 1 boîte	Avis d'experts
Fatigue	Aucune prise en charge Si borne haute du coût, MG	Avis d'experts
Dépression	4 MG, citalopram 20mg/jr/6 mois, 12 consultations en psychiatrie, Si borne haute du coût, 9 MG, citalopram 40mg/jr/6 mois, 52 consultations en psychiatrie	Avis d'experts
Arthralgie	AINS 400mg 3*jr/6jrs Si borne haute, MG et rhumatologue	Avis d'experts
Douleur dorsale	Paracétamol 1g/jour ; AINS 400mg 2*jr/5jrs	Avis d'experts
Insomnie	Aucune prise en charge	Avis d'experts
Bronchite + Pneumonie	MG+ Amoxicilline (3g/10 jrs), paracétamol 1g, Si borne haute, hospitalisation	SPILF
Œdème périphérique	MG Si borne haute, MG + contention	Avis d'experts
Toux	Aucune prise en charge	Avis d'experts
Vertiges	Aucune prise en charge	Avis d'experts
Constipation	MG, Laxatifs osmotiques	Reco, Société Nationale Française de Colo-Proctologie de 2016
Diarrhées	MG, Loperamide	Vidal
Nausées	MG, Vogalène	Vidal
Hypertension	MG; Si borne haute, ajout Esidrex®	CTCAE et recommandation HAS
Contusion	Poche de glace	Avis d'experts
Gastroentérite	MG, Lopéramide, Vogalène Si borne haute, hospitalisation	Vidal CTCAE
Douleurs musculo-squelettique	MG, paracétamol 1g, AINS 400mg Si borne haute, 2 MG, paracétamol 1g, AINS 400mg, Infiltration de corticoïdes	Guide AMELI

*Borne haute correspondant à des EI de grade III/IV observés pour chaque type d'EI pour ocrelizumab dans l'essai ORATORI.

**Pour chaque hospitalisation, le coût d'un aller-retour tel qu'estimé pour le coût d'une administration en IV est appliqué.

Les coûts unitaires des différentes ressources consommées en cas de survenue d'un EI ont été valorisés à partir des sources et selon la méthode présentée dans le Tableau 14.

Tableau 14. Méthode de valorisation des coûts unitaire

Type de coût	Coût unitaire	Sources	Méthode
Consultation généraliste	31,45 €	APE 2014 AMELI	Coût unitaire estimé à partir du rapport entre les honoraires totaux et l'activité en 2014 (inclus les dépassements d'honoraires)
Consultation neurologue	69,09 €
Consultation psychiatre	48,67€
consultation rhumatologue	38,32 €
Séances kiné	16,13€	NGAP	Rééducation du rachis : 7,5 AMS
Réaction anaphylactique	1 895 €	CIM10 GHM ENCC DREES 2013	Coût moyen pondéré après recherche des séjours correspondant aux différents GHM par CIM10 en 2016 puis valorisation par l'ENC 2015
Infection des voies urinaire (N39)	3255,50€
Bronchite aiguë (J20,9)	2884,96€
Gastroentérite (K52,1)	3 453,97€
AINS (ibuprohène)	1,80 €/ boîte 400 mg 1,25€/ boîte 200 mg	BDM	Prix publié Honoraire de dispensation à ajouter de 1,02€
Paracétamol 1g	1,08€/boîte
Desloratadine (mg)	3,68€/boîte
Fosfomycine 3g	4,58€/boîte
citalopram 20mg	6,12€/boîte
amoxicilline	4,18€/boîte
Lyrice® Prégabaline	26,71 €/boîte
Atarax®	4,58€/boîte
Laxatifs osmotiques	2,41€/boîte
Loperamide®	1,90 €/boîte
Vogalène®	3,72€/boîte
Esidrex®	4,68€/boîte
Chaussette de contention	1,30€	lasante,net	Prix moyen
Poche de glace	6,44€	lasante,net	Prix moyen
Infiltration de corticoïdes	20,77 €	CCAM PBLB001

Pour chacun des EI pris en compte (cf. section 8.3 La modélisation), le coût intégré par EI dans le modèle correspond à la moyenne pondéré pour chaque EI à partir de ces deux bornes selon la proportion d'EI grave par type d'EI observé dans ORATORIO pour ocrelizumab. Considérant l'absence de prise en charge spécifique à certains EI, sur les 24 initialement retenus 21 sont valorisés dans le modèle.

Tableau 15. Valorisation des EI

EI	Coût borne basse	Coût borne haute	% EI grave	Coût moyen
Réaction liée à la perfusion	6,97 €	2 106,94 €	3,09%	71,86€
Céphalées	2,10 €	–	0,00%	2,10€
Grippe	2,10 €	33,55 €	3,57%	3,22€
Infection des voies resp sup	31,45 €	–	0,00%	31,45€
Rhinopharyngite	31,45 €	33,55 €	2,73%	31,51€
Infection des voies urinaires	37,05 €	3 334,03 €	6,25%	243,11€
Fatigue	0,00 €	31,45 €	3,70%	1,16€
Dépression	759,78 €	2 913,69 €	5,41%	876,31€
Arthralgie	2,82 €	69,77 €	5,26%	6,34€
Douleurs dorsales	4,92 €	–	0,00%	4,92€
Bronchite + Pneumonie	49,15 €	2 963,49 €	15%	471,26€
Douleurs aux extrémités	0,00€	93,24€	3,03%	2,83€
Œdème périphérique	31,45€	61,45€	7,69%	33,76€
Constipation	34,88€	–	0,00%	34,88€
Diarrhées	34,37€	–	0,00%	34,37€
Nausées	36,19€	–	0,00%	36,19€
Hypertension	31,45€	37,15€	4,00%	31,68€
Contusion	6,44€	–	0,00%	6,44€
Gastroentérite	39,11€	3 453,97€	5,00%	214,50€
Douleur musculo-squelettique	36,37€	88,59€	5,26%	39,12€

Le coût total des EI appliqués dans le modèle sur les 30 ans pour ocrelizumab s'élève à 217€.

► Coût selon le score EDSS

Une recherche de données a été faite dans la littérature avec comme objectif de déterminer le coût de la SEP en France selon le type de SEP et le score EDSS.

Cinq articles ont été identifiés à partir de la revue de littérature (Kobelt et al., 2009 ; Johansson et al, 2012 ; Fromont et al, 2014 ; Kwiatkowski et al, 2014, Lebrun-Frenay et al, 2017) et 2 à partir de congrès (Lefeuvre et al, 2016a et b).

L'industriel a identifié les études de Kobelt 2009 et de Lebrun-Frenay 2017 comme les deux plus pertinentes pour répondre à l'objectif. Les informations publiées dans l'étude de Lebrun-Frenay et al. 2017, sous forme de graphique, présentaient deux limites : une possible approximation liée à la suppression de certains postes de coût à partir d'une graphique et une estimation du coût pour les EDSS les plus élevés reposant sur peu d'observations. N'ayant pu avoir accès à des informations complémentaires, l'étude de Kobelt et al. de 2009 a été retenue.

Des experts ont confirmé que l'évolution de la prise en charge de la SEP depuis 2007 concerne principalement l'introduction de nouveaux traitements et non la prise en charge par score EDSS. L'industriel a demandé un retraitement des données de cette étude en utilisant les données de coûts utilisées dans l'étude de Lebrun-Frenay en 2017 où 96% des patients sont en ALD.

Par hypothèses, il est considéré que les coûts de la pathologie dépendent seulement du score EDSS et non du type de SEP et les EDSS 8 et 9 ne sont pas distingués.

Coûts pris en compte à partir de l'étude de Kobelt et al, 2009.

Les coûts pris en compte dans l'étude de Kobelt et al, 2009 sont sélectionnés selon une perspective assurance maladie. L'industriel considère que cela peut être assimilé à une perspective collective considérant que la majorité des patients sont en ALD.

Les coûts pris en compte intègrent :

- les soins hospitaliers (neurologie, autres services, centre de rééducation, maison de repos) ;
- les soins ambulatoires (soins de jour, consultations : neurologue, spécialiste en médecine interne, urologue, ophtalmologue, psychiatre et généraliste, soins infirmiers, kinésithérapie, rééducation, ergothérapeute, orthophoniste, acuponcteur, chiropracteur, psychologue, homéopathe, orthophoniste) ;
- les tests réalisés (IRM, scanner, ponction lombaire, visuels, auditifs, somesthétiques cérébraux, échographies, électrocardiogramme, prises de sang) ;
- les médicaments (autres que modificateurs de la maladie c'est-à-dire cytostatiques, anti-inflammatoires, anti spastiques, antidépresseurs, analgésiques, traitements urologiques, sondes urinaires) ;
- les investissements nécessaires par rapport à l'évolution du handicap (modifications de l'habitation : monte escalier, élévateur de lit, rampes, barres, autres ; aides à la marche, fauteuil roulant, modifications du véhicule, autres aides techniques) ;
- et les consommations de services (aides à domicile, soins à domicile et transports).

Les coûts associés aux traitements modificateurs de la maladie et aux soins informels, renseignés dans l'étude de Kobelt et al, ont été exclus.

Tableau 16. Coûts par EDSS

EDSS	0-1	2	3	4	5	6	7	8-9
Coût €2017
SD (estimée dans Kobelt)

Estimation du reste à charge

L'industriel se réfère à une étude de CARENTY et LFSEP (van Hille, 2017) pour estimer les restes à charge des patients par EDSS en appliquant une extrapolation exponentielle aux données disponibles dans l'étude.

Les résultats utilisés pour l'estimation du reste à charge dans l'analyse médico-économique d'ocrelizumab sont ceux répondant à la question suivante, posée aux patients : « *Selon vous, à combien estimeriez-vous les coûts non remboursés liés à votre SEP restant à votre charge chaque mois ?* (1 seule réponse possible) ». Selon l'industriel, la formulation de la question implique que les coûts mentionnés correspondent bien à des coûts directs, en lien avec des soins.

Tableau 17. Réponses extraites de l'étude de van Hille, 2017.

EDSS (nombre de patients)	Moyenne	Médiane
EDSS 0 -2 (n=78)	91 €	25 €
EDSS 3 -6 (n=223)	97 €	25 €
EDSS 7 -10 (n=75)	253 €	75 €

Tableau 18. Reste à charge par EDSS

EDSS	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Coût €2017	821,10	943,35	1 083,81	1 245,19	1 430,59	1 643,59	1 888,31	2 169,47	2 492,50	2 863,62

► **Analyses complémentaires intégrant les coûts indirects**

Deux analyses complémentaires sont proposées, l'une intègre les coûts indirects assumés par l'assurance maladie (indemnité journalières et pensions d'invalidité) et l'autre y ajoute en plus les pertes de productivité pour les proches et leurs aidants.

Si toutes les études identifiées ont mis en évidence un impact important de la maladie sur les coûts indirects, aucune des études n'a permis de documenter de façon suffisamment précise l'impact socio-économique en fonction du score EDSS des patients.

Une étude a été réalisée par l'industriel sur l'EGB (étude SEPALE). Cette étude rétrospective a évalué le coût de la maladie en comparant des cohortes appariées avec et sans SEP (CIM 10) sur 3 items : indemnités journalières, pensions d'invalidité et pertes de productivité (approche par le capital humain selon le PIB journalier par capita soit 204,27€ en 2014) sur 3 années 2012-2014. L'analyse a été faite selon l'âge des patients et l'ancienneté de la maladie (en fonction de la date du diagnostic correspondant à la SEP dans la CIM10).

L'année 2014, la plus conservatrice, a été utilisée pour documenter ces 3 postes de coûts.

Afin de relier les coûts aux scores EDSS, deux méthodes ont été envisagées : en fonction de l'âge (SEPALE) ou l'ancienneté du diagnostic (Roxburgh, et al, XX). La méthode de Roxburgh a été retenue en analyse de référence.

Suivant la même méthode que dans Kobelt et al., les scores EDSS 8 et 9 ne sont pas distingués (estimés sur la base du score EDSS 8).

Dans le modèle, les coûts indirects s'ajoutent aux coûts directs jusqu'à 60 ans.

Tableau 19. Coûts indirects

EDSS	0	1	2	3	4	5	6	7	8-9
Pour l'AM	1 133€	1 580€	2 203€	3 071€	4 281€	5 969€	8 322€	11 602€	16 176€
Perte de productivité	9 299€	12 069€	15 664€	20 329€	26 384€	34 242€	44 440€	57 677€	74 855€

Analyse HAS - Mesure et valorisation des coûts

Les coûts pris en compte sont correctement décrits.

Conformément au guide HAS, seuls les coûts directs ont été inclus en analyse de référence. Les coûts indirects associés à la SEP selon le score EDSS ont été inclus dans deux analyses complémentaires.

La méthode d'analyse des coûts est correctement décrite et la valorisation des coûts sont conformes aux recommandations de la HAS.

L'estimation des coûts liés à la prise en charge de la pathologie (suivi ambulatoire et hospitalier, médicaments symptomatiques, aménagements et investissements liés au handicap) se fonde principalement sur l'étude de Kobelt et al. 2009. Le choix de cette étude est acceptable compte tenu des données disponibles.

Le choix de prendre en compte l'ensemble des restes à charge est en accord avec la perspective collective. Néanmoins, l'estimation prise en compte, provenant d'une autre source, est à prendre avec précaution (écart entre la moyenne et la médiane très important, peu de patients répondants, méthode peu décrite). En outre, aucune information ne permet de savoir précisément à quoi se rapportent ces coûts. Le reste à charge représente environ 10% de l'ensemble des coûts liés à la pathologie.

Concernant l'estimation du coût des EI, la méthode est clairement décrite et les sources sont documentées. Il est noté que l'identification des ressources consommées repose pour plus de la moitié des EI sur l'avis d'experts. Or les experts du Comité Scientifique ont été sélectionnés au regard de leurs compétences pour la modélisation des états de santé associée à la SEP. L'estimation du coût des EI par cycle appliqué dans le modèle par traitement n'est pas documentée. Le coût global des EI est faible (217€ sur 30 ans).

8.6 Validation

Le processus de validation incluait également différents experts cliniciens, et portait sur la structure logique du modèle, les sources de données, l'intégration des données pour la France, la précision des calculs et de la programmation et les hypothèses utilisées. Trois phases principales de validation techniques ont été effectuées :

- 1 : Validation du modèle globale *via* l'outil AdViSHE (modèle conceptuel, données d'entrée, modèle informatisé, opérationnelle et autres techniques) ;
- 2 : Validation par un tiers;
- 3 : Validation *via* la littérature en particuliers au rapport ICER 2017.

La société savante indépendante et non lucrative américaine ICER (Institute for Clinical and Economic Review) a développé son propre modèle médico-économique afin d'évaluer l'efficience de ocrelizumab dans le traitement de la SEP-R et de la SEP-PP.¹¹

Le Tableau 20 présente les principales distinctions entre le modèle ICER et celui de l'industriel.

¹¹ ICER. Disease-Modifying Therapies for Relapsing Remitting and Primary-Progressive Multiple Sclerosis: Effectiveness and Value Mars 2017. URL : https://icer-review.org/wp-content/uploads/2016/08/CTAF_MS_Final_Report_030617.pdf

Tableau 20. Différences de choix de modélisation et de données entrées entre les modèles de ROCH et d'ICER en analyse de référence

Roche France ocrelizumab	ICER	Commentaire Roche
Perspective	Collective (Assurance maladie, complémentaires et patients)	Système de santé américain
Horizon temporel	30 ans	Vie entière
Taux d'actualisation	4%	3%
Population d'analyse	Patients atteints de SEP-PP à un stade précoce	Hypothèse d'une population adulte atteinte de SEP-PP, naïve de traitement
Options comparées	Ocrelizumab 300 mg vs BSC 44% des patients sont traités dans le bras BSC	Ocrelizumab 300 mg vs BSC
Population simulée	Source : ORATORIO - Age moyen : 44 ans EDSS 0 : 0% EDSS 1 : 0% EDSS 2 : 0% EDSS 3 : 26,81% EDSS 4 : 27,36% EDSS 5 : 15,73% EDSS 6 : 29,96% EDSS 7 : 0,14%	Source : Population d'américain adultes atteints de SEP-PP, naïve de traitement - Age moyen : 42 ans EDSS 0 : 0,1% EDSS 1 : 0,3% EDSS2 : 26,5% EDSS3 : 27,3% EDSS4 : 15,7% EDSS 5 : 29,9% EDSS 6 : 0,1%	<i>"Un décalage de la répartition des scores EDSS de la cohorte initiale est observée entre les données de l'ICER et ROCHE, pour une même source. Après vérification, il apparaît que la distribution utilisée par l'ICER a été décalée d'un EDSS N-1 par rapport aux données ROCHE. Afin de pouvoir tester la validité des résultats un scénario additionnel sur les scores EDSS de la cohorte initiale de l'étude ICER sera testé en scénario."</i>
Type de modèle	Markov multi-états	Markov multi-états
Structure du modèle	Etat en fonction du score EDSS 0 à 9, par saut de 1	Etat en fonction du score EDSS 0,5 à 8,5+, par saut de 1
Principales hypothèses	- Pas d'effet traitement pour BSC - HR de la progression CDP-12 ocrelizumab vs. placebo ne dépend pas du niveau de sévérité de la maladie	- HR de la progression CDP ocrelizumab vs. placebo ne dépend pas du niveau de sévérité de la maladie

<ul style="list-style-type: none"> - Arrêt traitement si EDSS ≥ 7 - EDSS 10 = Décès - Coût par EDSS et facteur de surmortalité par EDSS supposés les mêmes quelle que soit la forme de SEP. 	<ul style="list-style-type: none"> - Arrêt de traitement au score EDSS ≥ 7 - Coût par EDSS et facteur de surmortalité par EDSS supposés les mêmes quelle que soit la forme de SEP.
Probabilité de transition	Source : MSBase basé sur registre global, longitudinal et observationnel pour la SEP	Source : London Ontario (Scalfari et al, 2010) SPMS données issues de Mauskopf et al.	<p><i>"Le modèle ICER fait l'hypothèse que les patients SEP-PP peuvent soit maintenir leur niveau de handicap soit évoluer vers score EDSS évolué. La matrice utilisée par l'ICER ne permet pas de retour en arrière.</i></p> <p><i>La matrice MSBase quant à elle permet un retour en arrière des patients, la matrice MSBase est basée uniquement sur des formes progressives de sclérose en plaque"</i></p>
Effets traitement appliqués	HR CDP = 0,74	HR CDP = 0,75 [0,58 ;0,98] Montalban et al., 2017.. Données issues de la publication : HR CDP 12 = 0,76 [0,59 ;0,98] P=0,03 HR CDP 24 = 0,75 [0,58 ;0,98] p=0,04
Probabilité associées aux EI	Source : ORATORIO Inclusion des EIs graves et non graves dont l'incidence était supérieure ou égale à 5%, au cours de la période de suivi (120 semaines) et inclusion des EIs graves dont l'incidence était supérieure à 1%	Inclusion des EIs graves survenus chez au moins 1% des patients dans l'essai clinique (application coût moyen à partir CIM-9, Désutilité) Taux d'EI grave nul pour ocrelizumab, coût et désutilité nulles.	<i>"Il est à noter que l'approche de l'ICER n'a pas retenu d'EI pour ocrelizumab dans la modélisation proposée."</i>
Probabilité d'arrêt	Source : ORATORIO - ocrelizumab : 7,1% par an	Source : Essais cliniques Le taux d'arrêt annuel d'arrêt de traitement	<i>"Le taux annuel d'arrêt toutes cause a pour but de détecter également les taux d'arrêt de traitement lié"</i>

Source : SEPALE - BSC : 35% par an pendant 5 ans et 100% au-delà de 5 ans	appliqué dans la modélisation ICER est de 4,6%.	<i>à une diminution de l'efficacité, une tolérance non satisfaisante. En ce sens une distinction du taux d'arrêt de traitement par indication semble plus pertinent dans le cadre de l'évaluation d'OCREVUS dans le traitement des 2 formes de SEP distinctement."</i>
Observance	- ocrelizumab : 100% - BSC : 100%	- ocrelizumab : 100% - BSC : 100%
Mortalité	Source : INSEE 2014 + Sadovnik 1992 - Population générale 2014 + SMR	Source : Pokorski RJ (1997) ; Long term survival experience of patients with multiple sclerosis	<i>"Les données relatives à la population générale sont cohérentes avec les populations étudiées américaines versus française. Concernant l'estimation des SMR, la publication de Pokorski et al. utilise les données de Sadovnick et al. pour estimer des SMR par score EDSS. La méthode utilisée par Pokorski a tendance à augmenter les SMR. Il est à noter que ces facteurs de surmortalité sont appliqués sur une matrice de mortalité propre au pays étudié lié à la mortalité de la population générale."</i>
Valeurs d'utilité associées aux états	Source : Kobelt, 2009 - EDSS 0 =	Source : Mauskopf, 2016 - EDSS 0 = - - EDSS 1 = 0,7905 - EDSS 2 = 0,7365 - EDSS 3 = 0,6509 - EDSS 4 = 0,5816 - EDSS 5 = 0,5005 - EDSS 6 = 0,4118 - EDSS 7 = 0,3000 - EDSS 8 = -0,0413 - EDSS 9 = -0,2138	<i>Le recours à une source d'utilité étrangère spécifique aux formes progressives aurait introduit de l'incertitude et de l'incohérence sur les scores d'utilité utilisés pour valoriser les états de santé et non conforme aux recommandations de la HAS pour la réalisation d'évaluation médico-économique." "En l'absence de source française disponible spécifique pour les formes progressives, le choix de se baser sur cette hypothèse a été retenue [c.à.d. : L'échelle d'évolution du handicap de la maladie entre les différentes formes de SEP étant la même et suite à validation par les experts, il a été retenu l'hypothèse de transposabilité des scores d'utilité par EDSS quel que soit la forme de SEP.]</i>
Désutilité associées aux EI	Source : dossier daclizumab soumis au NICE	Source : littérature

Coût par état de santé	<p>Source : Kobelt 2009 et Van Hille</p> <ul style="list-style-type: none"> - EDSS 0 = [REDACTED] - EDSS 1 = [REDACTED] - EDSS 2 = [REDACTED] - EDSS 3 = [REDACTED] - EDSS 4 = [REDACTED] - EDSS 5 = [REDACTED] - EDSS 6 = [REDACTED] - EDSS 7 = [REDACTED] - EDSS 8 = [REDACTED] - EDSS 9 = [REDACTED] 	<p>Source : Kobelt et al. 2006</p> <ul style="list-style-type: none"> - EDSS 0 = 2 825 \$ - EDSS 1 = 4 856 \$ - EDSS 2 = 6 887 \$ - EDSS 3 = 8 917 \$ - EDSS 4 = 10 948 \$ - EDSS 5 = 12 979 \$ - EDSS 6 = 15 010 \$ - EDSS 7 = 17 041 \$ - EDSS 8 = 19 071 \$ - EDSS 9 = 21 102 \$ 	<p><i>"Source de coût spécifique au système de santé de chaque pays et propre à la perspective retenue."</i></p>
------------------------	---	---	--

Analyse de la HAS – Validation

La phase de validation est acceptable et conforme aux recommandations en vigueur.

Les choix de modélisation, ainsi que les sources de données utilisées par l'industriel semblent dans l'ensemble raisonnables et ne favorisent pas ocrelizumab comparés à ceux utilisés dans la modélisation de l'ICER.

8.7 Présentation des résultats et analyses de sensibilité présentés par l'industriel

8.7.1 Résultats de l'analyse de référence

► Analyse coût-résultats

En analyse de référence, le RDCR d'ocrelizumab comparativement au BSC est estimé à 321 441 euros par QALY. Cela représente un gain de 0,078 QALY pour un surcoût de 131 564 euros (voir Tableau 21 et Figure 4).

Tableau 21. Résultats de l'analyse de référence en QALY et en années de vie (AdV)

Intervention	Coûts totaux	QALY	AdV	RDCR / QALY	RDCR / AdV
BSC	320 570 €	15,599	4,47	321 441 € / QALY	1 922 295 € / QALY
Ocrelizumab	452 134 €	15,677	4,879
Incrémental	131 564 €	0,078	0,409

Figure 4. Frontière d'efficacité¹²

¹² L'analyse n'incluant qu'un seul comparateur, la frontière d'efficacité est présentée à titre informatif et de cohérence.

► Analyse de coûts

Dans l'analyse de référence, au prix revendiqué, le coût moyen total par patient atteint de SEP-PP et traité par ocrelizumab sur l'horizon temporel de 30 ans est de 452 134€, dont [REDACTED] € de coût d'acquisition de traitement ([REDACTED]%) (Voir Tableau 22).

Tableau 22. Résultats à 30 ans sur les différents postes de coûts par traitement

Postes de coût	ocrelizumab	BSC
Coût d'acquisition des traitements	[REDACTED]	[REDACTED]
Coût d'administration	[REDACTED]	[REDACTED]
Coût de suivi	[REDACTED]	[REDACTED]
Coût des EI	[REDACTED]	[REDACTED]
Coût de la pathologie (variable par score EDSS)	[REDACTED]	[REDACTED]
COUT TOTAUX	452 134 €	320 570 €

8.7.2 Résultats de l'analyse de l'incertitude

► Analyses en scénario

Le **Erreur ! Source du renvoi introuvable.** présente les analyses en scénarios (choix structurant, choix et hypothèses de modélisation, données sources) et leur impacts sur les résultats. Les principaux choix, hypothèses et sources choisis par l'industriel influençant le plus le RDCR en faveur d'ocrelizumab sont l'horizon temporel, le HR d'efficacité et la source des données d'utilité.

Tableau 23. Analyses de sensibilité en scénario

Scénario	Résultats (AR = 321 441€/QALY)
Choix structurants et de modélisation, hypothèses, sources	RDCR (€/QALY)	Δ(%) vs, AR
Choix structurant	Nom	Analyse de référence	Analyse en scénario
Perspective	Collective	Sociétale	303 748 €	-5,5%
Socio-économique	240 689 €	-55,1%
Horizon temporel	30 ans	20 ans	369 523 €	15,0%
40 ans	312 075 €	-2,9%
Actualisation	4%	0% + HT 50 ans	222 575 €	-30,8%
2,5%	289 414 €	-10,0%
6%	365 719 €	13,8%
Comparateur	BSC	Patients non traités	325 347 €	1,2%
Patients traités 1000%	305 172 €	-5,1%
Modélisation	Population simulée	ORATORIO global	ICER	284 619 €	-11,5%
SEPALE	273 672 €	-14,9%
Kantar Health	298 251 €	-7,2%
MSBase	313 358 €	-2,5%
Transition entre états	MSBase	MSBase sans retour en arrière	330 714 €	-2,5%
ICER	243 304 €	2,9%
London Ontario (SPMS)	269 734 €	-24,3%
HR Ocrelizumab	HR CDP =0,74	HR CDP =0,76	351 986 €	9,5%
Taux d'arrêt	si EDSS ≥ 7	si EDSS ≥ 6	252 161 €	-21,6%
si EDSS ≥ 8	341 315 €	6,2%
Pas d'arrêt traitement	364 757 €	13,5%
Augmentation de 1%/an	307 952 €	-4,2%
Utilité	Utilité	Kobelt 2009	Lebrun Frenay + Kobelt 2009 (EDSS 9)	349 805 €	8,8%
Désutilités	Daclizumab NICE / Sullivan 2006	Désutilité à 0 Autres source ?	318 230 €	-1,0%
Coût	Traitement BSC	5 cycles	3 cycles	321 998 €	0,2%
8 cycles	321 213 €	-0,1%

► Analyses de sensibilité probabiliste (ASP)

L'analyse de sensibilité probabiliste a été réalisée sur 1 000 simulations.

Ocrevus® maximise le bénéfice net monétaire (BNM) dans 50% des cas pour une disposition à payer (DAP) de 367 000€/QALY, et dans 80% pour une DAP de 665 000€/QALY [voir Figure 5, Figure 6 et Figure 7].

Figure 5. Plan coût-efficacité

Figure 6. Plan coût-efficacité ocrelizumab vs. BSC

Figure 7. Courbe d'acceptabilité

► Analyses de sensibilité déterministe (ASD)

Diagramme de Tornado

La Figure 8 présente les variations du RDCR pour les 10 variables qui ont le plus d'impact sur les résultats. Les deux seules variables qui ont un impact sensible sur le RDCR sont le HR CDP 12 d'ocrelizumab vs placebo et le prix d'ocrelizumab.

Figure 8. Diagramme de Tornado : ocrelizumab vs. BSC

Analyses du prix d'acquisition de l'intervention évaluée

Le Tableau 24 et la Figure 9 présentent la relation entre le prix d'acquisition d'ocrelizumab et du RDCR d'ocrelizumab vs. BSC en euros par QALY.

Tableau 24. Valeur du RDCR d'ocrelizumab vs. BSC en fonction du coût d'acquisition d'ocrelizumab

Variation	Prix Ocrelizumab par trimestre	RDCR (€/QALY)
25%	67 863 €
50%	152 389 €
75%	236 915 €
100%	321 441 €
125%	405 967 €

Figure 9. Expression du RDCR en fonction du coût d'acquisition d'ocrelizumab

8.7.3 Discussion par l'industriel des résultats

L'industriel conclut que l'analyse médico-économique présentée montre que les patients atteints de SEP-PP traités par ocrelizumab bénéficient d'un nombre de QALY cumulées sur 30 ans plus élevé par rapport aux patients bénéficiant du BSC (15,677 vs. 15,599), ainsi qu'un ralentissement de la progression de la maladie, ce qui engendre des économies sur la prise en charge du handicap.

Les résultats de l'analyse d'efficience indiquent un ratio différentiel coût-résultat (RDCR) de 321 441€ par QALY.

Les principaux paramètres qui impactent résultats sont l'efficacité d'ocrelizumab, son prix, le taux d'actualisation retenu, l'horizon temporel, les caractéristiques patients, la matrice de transition et le seuil d'arrêt de traitement.

Selon les analyses en scénarios, le RDCR peut varier entre -40% (186 199€/QALY) et + 5% (338 346€/QALY).

Ocrelizumab maximise le bénéfice net dans plus de 50% des situations à partir d'une DAP de 367 000 €/QALY.

L'industriel considère l'analyse de référence conservatrice eu égard à la perspective adoptée qui ne prend pas en compte les pertes de productivité et la prise en charge des pertes de revenus associés à l'impact de la maladie sur les activités des patients.

Analyse HAS – Résultats

Résultats de l'analyse de référence

Les résultats de l'analyse de référence sont correctement présentés et détaillés.

Prise en compte de l'incertitude

Les résultats de l'analyse de l'incertitude sont correctement présentés. L'analyse est acceptable et conforme aux recommandations en vigueur.

L'industriel ne propose pas de scénario avec CDP-24, cependant les valeurs sont quasiment identiques aux données pour CDP-12.

Interprétation des résultats

En analyse déterministe, les résultats du modèle sont sensibles au HR d'efficacité sur la réduction du risque de CDP-12 d'ocrelizumab. Les bornes testées étant celles des intervalles de confiance à 95% (AR = 0,38 ; IC95% = [0,58 ; 0,95]). Le RDCR est fortement influencé, ainsi les bornes basse et haute de l'intervalle de confiance à 95% (IC95%) du HR CDP-12 d'ocrelizumab vs. Best Supportive Care, le RDCR va de 181 829 €/QALY à environ 1 925 000 €/QALY. L'estimation de l'efficacité repose sur un seul essai clinique à court terme qui a montré un effet relativement modeste sur l'évolution du handicap.

Concernant l'impact des autres choix et hypothèses, il peut être noté que l'industriel dans ses conclusions mentionne que selon les analyses en scénarios, le RDCR peut varier entre -40% (186 199€/QALY) et + 5%, or ceci n'est pas correct. Par exemple, en utilisant une autre source/hypothèse pour l'utilité a priori plus réaliste, le RDCR augmente de 9%. De même, en ne supposant aucun arrêt de traitement, le RDCR augmente de 14%. Au regard des scénarios proposés, les choix ont un impact modéré sur les résultats mais potentiellement favorable au produit évalué.

Ocrelizumab maximise le bénéfice net monétaire (BNM) dans 80% des cas pour une disposition à payer (DAP) de 665 000€. Au regard des nuages de points du plan coût-efficacité de l'analyse probabiliste, il peut être dit que dans quasiment l'ensemble des simulations, le coût total associé à ocrelizumab est supérieur à celui du BSC pour une efficacité difficilement différenciable (les 2 nuages se superposent à l'horizontal).

Concernant la transposabilité des résultats en vie réelle, il peut être souligné que dans le modèle aucun effet traitement n'est pris en compte pour les patients traités. Ceci est cohérent avec les données disponibles. Cependant, il ne peut être exclu que sur la population spécifique SEP-PP précoce certains des traitements utilisés hors AMM présentent une efficacité non nulle, ce qui ne peut être non évaluée.

Par ailleurs, les données disponibles à ce jour ne permettent pas d'anticiper l'évolution de l'effet traitement à long terme (supposé stable dans le modèle) et les éventuels effets indésirables survenant au long cours.

En définitive, les choix fait par l'industriel semblent cohérents et acceptables compte tenu des connaissances disponibles. Les résultats du modèle confir-

ment l'incertitude importante générée par les données d'efficacité sur la progression du handicap.

9. Annexe 7 – 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 doive(nt) être fourni(s), en identifiant clairement les éléments modifiés, ainsi que le(s) modèle(s) Excel.

Analyse de référence

Les demandes de modification de l'analyse de référence (AR) sont résumées dans le Tableau 25 ci-dessous.

Le ou les numéro(s) de la ou des question(s) posée(s) correspondante(s) sont reportés dans la colonne de droite.

La prise en compte des modifications peut être à adapter en fonction des réponses apportées aux questions.

Tableau 25. Résumé des demandes de modifications de l'AR

AR actuelle	AR recommandée	Question
HR = 0,74 cf. analyse exploratoire au 20 juin 2016	HR = 0,76 résultats cliniques à la date de l'analyse finale	Q12
EI dont la fréquence est $\geq 5\%$ dans un des deux bras	EI graves dont la fréquence est $\geq 1\%$ dans le bras ocrelizumab	Q17
EI graves 20,4% de chaque type d'EI	% d'EI graves propres à chaque type d'EI	Q18
Source pour documenter les utilités par états de santé Kobelt et al. 2009	Lebrun-Frenay et al. 2017	Q25

Analyse en scénario

Les demandes d'analyses de sensibilité supplémentaires sont reportées dans le Tableau 26 ci-dessous.

Le ou les numéro(s) de la ou des question(s) posée(s) correspondante(s) sont reportés dans la colonne de droite.

La prise en compte des scénarios peut être à adapter en fonction des réponses apportées aux questions.

Il est attendu une présentation de l'ensemble des analyses en scénario en utilisant un format tel que proposé au Tableau 32 de la question 43.

Tableau 26. Résumé des analyses supplémentaires demandées

Analyses souhaitées par rapport à la nouvelle AR demandée	Question
Comparateurs : - en supposant un bras Placebo sans coût de traitement associé (100% des patients non traités) et sans effet traitement (HR=1) – en supposant un bras BSC (avec 100% des patients traités) et un effet traitement HR entre [0,74 et 1], en justifiant la valeur du HR choisie - en incluant le rituximab comme comparateur, en considérant éventuellement plusieurs scénarios.	Q6 et Q11
Population simulée : en utilisant d'autres sources de données pour les caractéristiques des patients (c.à.d. âge, % hommes et score EDSS à l'entrée du modèle) ; exemple : ORATORIO patients français, OFSEP, Kantar Health, MSBase	Q6
Transition entre états : en supposant un HR différent en fonction de la progression du handicap (EDSS $\geq$ 6)	Q13
Transition entre états : en utilisant d'autres données sources pour la matrice de transition reflétant la progression naturelle de la pathologie, avec au minima : - en utilisant les données des bras placebo et ocrelizumab de l'essai ORATORIO - en reprenant la matrice utilisée par ICER (Table E10 p162 du rapport ICER 2017) - en supposant que le modèle « ne permet pas de retour en arrière » si ce n'est finalement pas le cas en analyse de référence (voir Q14) - en utilisant les données de l'étude London Ontario dans la mesure du possible	Q14 et Q15
Taux d'arrêt : en supposant différents scénarios, par exemple : - Pas d'arrêt traitement en fonction de la sévérité de la maladie - Arrêt si EDSS $\geq$ 8 - En augmentant de 1% par an le taux d'arrêt de traitement par ocrelizumab	Q19 et Q22
Mortalité: en utilisant Leray et al. 2007 pour les SMR.	Q24
Désutilité : en utilisant d'autres sources pour valoriser les désutilités associées aux EI graves	Q17
Coût : - En utilisant les coûts de la pathologie de l'étude de Lebrun-Frenay au lieu de celle de Kobelt et al. (si le choix en AR n'est pas conservateur, il est attendu être davantage argumenté).	Q28

Point général

1. Pouvez-vous apporter quelques précisions complémentaires concernant la référence qui est faite à l'avis des experts cliniciens français dans le rapport technique et au comité scientifique ?

Explication : En plus de ce qui est présenté dans l'annexe, concernant le comité, il est attendu des précisions sur le choix des experts, la façon dont ils ont été consultés, le mode de prise en compte des réponses et la méthode mise en œuvre pour arriver à un consensus en cas de désaccord. Par ailleurs, il est attendu que soit précisé si toutes les références faites aux avis d'experts dans le rapport technique font référence aux trois experts du comité scientifique : p.ex. « *avis d'experts* » évoqué pour corroborer l'hypothèse selon laquelle les coûts directs liés à la pathologie (en dehors des coûts des traitements) ou à l'utilité associée aux scores EDSS ont peu évolué entre 2009 et 2018.

2. Concernant le calcul de la population cible pour le chiffre d'affaire (CA), pouvez-vous justifier l'exclusion des patients âgés de plus de 55 ans, et ce étant donné que la demande de remboursement n'a pas de limite d'âge? Aussi, le calcul du CA repose sur une population cible de 3 243 patients, différente de celle de l'analyse d'impact budgétaire (AIB) : 4 924 patient. Merci de justifier ou de corriger.
3. Pouvez-vous discuter davantage la restriction de l'indication aux patients atteints de SEP-PP précoce par rapport à la prévalence de la SEP-PP en France ?
4. Pouvez-vous discuter les impacts attendus en cas de prescription en dehors de de cette restriction et les dispositifs permettant de limiter l'accès aux patients SEP-PP précoce ?

Comparateurs

5. Concernant l'étude Kantar Health dont les résultats sont présentés dans les Tableaux 4 et 5 du rapport technique, pouvez-vous préciser :
- la part de rituximab dans l'étude Kantar Health (Tableau 4)
- de façon plus générale, comment se répartissent les 30% de parts non présentées (Tableau 4) ;
- le nombre de patients SEP-PP dans l'étude Kantar Health (n=18 Tableau 4 vs. n=153 Tableau 5).
6. **Il est attendu des analyses en scénario concernant le bras BSC, par exemple :**
- 1 : en supposant un bras BSC sans coût de traitement associé (100% des patients non traités) et sans effet traitement (HR=1) ;
- 2 : en supposant un bras BSC (avec 100% des patients traités) et un effet traitement HR entre [0,74 et 1], en justifiant la valeur du HR choisie ;
- 3 : en intégrant le rituximab (p.ex. en utilisant les données de l'essai OLYMPUS développé par Roche chez les patients atteints de SEP-PP précoces en sous-groupe). Si une telle analyse est impossible, une argumentation à partir des données cliniques existantes est attendue. Si elle réalisable, cette analyse complémentaire est vivement souhaitée.

Modélisation

► Population simulée

7. Pouvez-vous préciser la distinction entre les 2 colonnes de droite du Tableau 5 du rapport (même entête : « Données de l'étude SEPALE Tout patient (n=263) ») ?
8. Pouvez-vous ajouter les caractéristiques des patients atteints de SEP-PP de l'étude OFSET au Tableau 5 (N=2 414), ainsi que celles des patients français de l'essai ORATORIO (N=106 ; Placebo, n = 37 ; Ocrelizumab, n = 69)?
9. Il est attendu une discussion sur la comparaison des caractéristiques des patients français de l'essai ORATORIO par rapport aux patients de la cohorte OFSEP, ainsi que des analyses en scénario supplémentaires?

► Choix et structure du modèle

10. Pouvez fournir des éléments justificatifs portant sur le choix et la structure du modèle (p.ex. revue de la littérature, modèles existants, experts, etc.) ? En particulier, une comparaison détaillée avec le modèle de l'ICER est attendu en justifiant les choix fait pour le modèle d'ocrelizumab (voir aussi Q40 sur la Validation).

► Progression de la pathologie et probabilités de transition

11. **Il est supposé dans le modèle qu'aucun effet traitement n'est applicable pour le bras BSC, pouvez-vous justifier cette hypothèse ?**

Explication : Il est mentionné p.23 du rapport : « *Aucun traitement n'a démontré une efficacité dans les essais cliniques chez les patients atteints de SEP-PP* ». Pouvez-vous préciser de quels essais s'agit-il et quels en étaient les résultats (même non significatifs) ? Le comparateur BSC intègre un nombre de traitements sans comparaison ou justification de leur efficacité individuelle l'un par rapport à l'autre. L'absence de données d'efficacité de ce « *mix de traitement* » comme mentionné p. 53 ne doit pas être un frein à l'usage des données individuelles d'efficacité. Il est notamment attendu que la notion de « *traitement compassionnel* » soit discutée au regard de la population de l'essai ORATORIO. Un effet aurait pu ne pas être mis en évidence sur une population différente (sans la restriction SEP-PP précoce par exemple, tout en ayant un effet sur cette population en particulier). Il est attendu des analyses testant le choix d'une absence totale d'effet (cf. Q6).

12. **Pouvez-vous justifier de l'utilisation du HR au cut-off du 20 janvier 2016 en analyse de référence qui correspond à une analyse exploratoire et qui est favorable à l'intervention évaluée (0,74 plutôt que 0,76)? En l'absence d'arguments soutenant ce choix, il est attendu un HR de 0,76 en analyse de référence.**
13. Pouvez-vous justifier et tester l'impact du choix d'appliquer le même HR quel que soit le score d'EDSS ?

Explication : Ce choix suppose un effet relatif du traitement indépendamment de la sévérité du handicap (alors même que les traitements sont supposés être arrêtés à l'EDSS 7). Or, le HR a été obtenu uniquement pour des patients avec un EDSS de 3 à 6,5 selon l'étude ORATORIO (rapport p. 45 : « *les patients issus de l'essai ont tendance à représenter une population plus restreinte que celle vue dans la pratique en vie réelle. En effet, l'un des critères d'inclusion de l'essai ORATORIO était que les patients devaient avoir un score EDSS compris entre 3.0 et 6.5* »). Une analyse en scénario testant une augmentation du HR à partir d'un score EDSS 6 est attendue.

14. Il est mentionné dans le rapport l'hypothèse suivante : « **Le modèle ne permet pas de retour en arrière une fois que le patient a transité vers un état différent** ». Pouvez-vous expliquer le sens cette hypothèse au regard des matrices de transition et des traces de Markov le cas échéant rectifier ?

Explication:

- Par exemple, dans le modèle, un patient sous ocrelizumab a une probabilité de transiter de l'état EDSS 2 vers l'état EDSS 3 en Année 1 égale à 0,237. La probabilité de transiter de l'état EDSS 3 à EDSS 2 en Année 2 est égale à 0,132 ;
- Par exemple, dans la trace de Markov associée à ocrelizumab présentée p. 107 du rapport, 5 patients se retrouvent dans l'état EDSS 2, et 38 dans l'état EDSS 3 en Année 1 (alors qu'il n'y en avait aucun en Année 0).

15. Des analyses en scénario sur la matrice de transition reflétant la progression naturelle de la pathologie sont attendus, avec a minima :

- en utilisant les données des bras placebo et ocrelizumab de l'essai ORATORIO (en précisant les hypothèses d'extrapolations) ;
- en reprenant la matrice utilisée par ICER (Table E10 p162 du rapport ICER 2017) ;
- en supposant que le modèle « *ne permet pas de retour en arrière* » si ce n'est finalement pas le cas en analyse de référence (voir Q14) ;
- en utilisant les données de l'étude London Ontario dans la mesure du possible (et a minima présenter les données disponibles).

16. Pouvez-vous confirmer que la matrice de transition présentée dans le Tableau 8 p. 46 du rapport technique est bien celle utilisée dans le modèle et fondée sur le registre MSbase et non London Ontario (comme indiqué dans le titre), et pour les patients sans rechute (« *MSBase PPMS (pure PPMS)* »)?

► **Effets indésirables**

17. Sauf justification contraire, il est attendu que les EI graves avec une fréquence $\geq 1\%$ soit pris en compte dans le modèle. D'une façon générale, la présentation des EI concernant leur répartition en fonction de leur gravité tel qu'observé dans l'essai devrait être davantage documentée.

18. Il est attendu que le pourcentage d'EI grave soit spécifique à chaque type d'EI au lieu d'appliquer une hypothèse de 20,4% commune à tous les types d'EI.

► **Arrêt de traitement**

19. Pouvez-vous discuter le choix d'appliquer les traitements sur 3 cycles dans le bras BSC ?

20. Dans les analyses en scénario, il est attendu que l'hypothèse d'arrêt de traitement soit implémentée directement dans les matrices de transition comme c'est le cas pour ocrelizumab (dans la version actuelle du modèle les arrêts de traitement après 3 cycles sont directement appliqués sur les coûts).

21. Il est considéré que l'atteinte du score EDSS 7 entraîne un arrêt du traitement. Pouvez-vous justifier cette hypothèse sur la base de la littérature, à défaut pouvez-vous préciser les analyses des experts sur ce point ? **Des analyses en scénario testant cette hypothèse sont attendues.**

22. Le taux d'arrêt de traitement toutes causes confondues est considéré comme stable au cours du temps, pouvez-vous proposer une analyse de scénario faisant augmenter de 1% par an ce taux ?

23. Pouvez-vous préciser la source utilisée pour dériver le taux d'arrêt de traitement annuel toutes causes confondues associé à ocrelizumab (7,12%) ?

Explication : dans l'essai ORATORIO, 4,1% des patients (20/486) ayant reçu ocrelizumab ont arrêté leur traitement dû aux EI, dans la publication de l'ICER, le taux d'arrêt de traitement associé à ocrelizumab est supposé égal à 4,6%, aucune données associées aux arrêts pour autres causes (p.ex. manque d'efficacité) ne sont mentionnées.

► Mortalité

24. Pouvez-vous discuter le fait que l'analyse de Leray et al. 2007 et 2015 sous-estime la surmortalité par rapport aux autres études non françaises et en quoi ces dernières peuvent être estimées plus représentatives du système de soins français ? **Une analyse en scénario utilisant Leray et al. 2007 pour les SMR sont attendus.**

Identification, mesure et valorisation des utilités

25. **Le choix de prendre l'étude de Kobelt et al. 2009 en AR et non celle de Lebrun-Frenay et al. 2017, considérant son impact, devrait être davantage justifié. Le cas contraire, il est attendu que l'étude Lebrun-Frenay 2017 soit utilisée en AR.**

Explication : En l'absence d'éléments permettant de justifier que les différences observées entre l'étude de Kobelt et al. sont attendues être plus représentative de celles des patients à traiter, l'option la plus conservatrice devrait être retenue en AR. La cohérence de l'évolution de l'utilité estimée dans l'étude de Kobelt est attendue être davantage discutée en s'appuyant sur les scores de la population générale pour les scores les plus faibles par exemple et à ceux d'autre maladie neuro-dégénérative pour les plus élevés.

26. **Pouvez-vous discuter et tester les hypothèses concernant les désutilités appliquées ?**

Explication : Le peu de variation de la désutilité selon le grade de l'EI interroge, par exemple le fait que la désutilité associée aux infections des voies urinaires soit la même quelle que soit la sévérité ou encore qu'une désutilité nulle soit associée à une réaction à la perfusion grave.

27. Il est fait référence à plusieurs reprises dans le dossier au dépôt du dossier d'ocrelizumab au NICE, utilisé notamment pour documenter les désutilités associées au traitement par ocrelizumab, **pouvez-vous justifier davantage l'intérêt d'utiliser les données de ce dossier dans le cadre du dépôt de celui d'ocrelizumab en France?**

Explication : par exemple, les hypothèses faites dans le cadre d'un dossier pouvait être justifiées par leur caractère plus conservateur et, de ce fait, ne plus l'être dans un autre dossier.

Identification, mesure et valorisation des coûts

28. Pouvez-vous préciser davantage ce qui est entendu par retraitement des données de l'étude de Kobelt de 2009 selon la méthode de Leray et al. 2007 ?

Explication : une présentation des coûts de la pathologie par état de santé estimés dans Leray et al. par rapport à ceux intégrés dans le modèle est attendue. Si ces coûts sont diffé-

rents, il est attendu que ceux issus de Leray et al. soient testés. Et, si le choix en analyse de référence n'est pas conservateur, il est attendu être davantage argumenté.

29. Pouvez-vous confirmer qu'il est fait hypothèse sous-jacente que 100% des patients utilisent un transport sanitaire remboursé pour se rendre à une séance d'IV et le cas échéant justifier cette hypothèse ?
30. Pouvez-vous préciser si un coût de transport est associé aux EI impliquant une hospitalisation/passage aux urgences et justifier le choix retenu ?
31. Pouvez-vous préciser le coût annuel moyen d'administration appliqué dans le bras BSC en tenant compte de la proportion de patients traités ?

Pouvez-vous compléter/corriger les sources qui sont utilisées pour documenter la prise en charge de chaque EI ? Merci de faire apparaître clairement les modifications introduites dans le tableau ci-dessous (surlignées en couleur p.ex.).

Tableau 27. Coût des EI

Coût des EI (sous ocrelizumab seulement) ¹³
EI réaction perf.	Proba annuelle* : 19,81% Borne basse : Anti histaminique, AINS 200mg Borne haute** : Réaction anaphylactique	6,97€ 2 106,94€	Ressources consommées : CTCAE Valorisation : BDM
EI rhinopharyngite	Proba annuelle* : 10,52% Borne basse : consultation généraliste (MG) Borne haute : MG + Paracétamol 1g.	31,45€ 33,55€	Ressources consommées : Reco oct. 2005 « antibiothérapie par voie générale en pratique courante dans les infections respiratoires hautes de l'adulte et de l'enfant » Valorisation : APE, BDM
EI inf. des voies urinaires	Proba annuelle* : 9,10% Borne basse : MG, Fosfomycine 3g Borne haute : Hospitalisation	37,05€ 3 255,50€	Ressources consommées : RBP diagnostic et antibiothérapie des infections urinaires bactériennes communautaires chez l'adulte » AFSSAPS 2008. Valorisation : APE, BDM, ENCC, ATIH, CIM10
EI céphalées	Proba annuelle* : 6,03% Borne basse : Paracétamol 1g Borne haute : consultation neurologue.	2,10€ 69,09€	Ressources consommées : Collège des enseignants de Neurologie Valorisation : APE, BDM
EI Douleurs dorsales	Proba annuelle* : 5,45% Borne basse : Paracétamol 1g, AINS 800 mg/jr/5jrs Borne haute : consultation neurologue, 12 séances de kiné.	4,92€ 259,01€	Ressources consommées : Guide AMELI Valorisation : NAGP, BDM, APE
EI grippe	Proba annuelle* : 5,17% Borne haute : paracétamol 1g Borne basse : MG + Paracétamol.	2,10€ 33,55€	Ressources consommées : Société de pathologie infectieuse de langue française Valorisation : APE, BDM
EI dépression	Proba annuelle* : 3,37% Borne basse : 4 MG, citalopram 20mg/jr/6 mois, 12 consultations en psychiatrie. Borne haute : 9 MG, citalopram 40mg/jr/6 mois, 52	759,78€	Ressources consommées : Valorisation : BDM, APE

¹³ Lorsque la quantité de soins n'est pas précisé, il s'agit d'une unité (1 boîte, 1 consultation, etc.)

consultations en psychiatrie.	2913,69€
EI inf. voies resp. sup.	Proba annuelle* : 4,88% Borne basse : MG Borne haute : MG, Amoxicilline 3g/jr/10 jrs.	31,45€ 48,07€	<u>Ressources consommées</u> : Reco. oct. 2005 « antibiothérapie par voie générale en pratique courante dans les infections respiratoires hautes de l'adulte et de l'enfant »
EI arthralgie	Proba annuelle* : 3,47% Borne basse : AINS 400mg 3*jr/6jrs Borne haute : MG et rhumatologue.	2,82€ 69,77€	<u>Ressources consommées</u> : <u>Valorisation</u> : BDM, APE
EI douleurs aux extrémités	Proba annuelle* : 3,00% Borne haute : consultation neurologue, Lyrica® Prégabaline 1 boîte.	93,24€	<u>Ressources consommées</u> : Guide AMELI <u>Valorisation</u> : APE, BDM
EI fatigue	Proba annuelle* : 2,45% Borne haute : MG	31,45€	<u>Ressources consommées</u> : <u>Valorisation</u> : APE,
EI bronchite	Proba annuelle* : 2,72% Borne basse : MG + Amoxicilline (3g/10 jrs), paracétamol 1g. Borne haute : Hospitalisation.	49,15€ 2 884,96€	<u>Ressources consommées</u> : Société de pathologie infectieuse de langue française CTCAE <u>Valorisation</u> : BDM, APE, ENCC, ATIH, CIM10.
EI insomnie	Proba annuelle* : 2,45% Borne haute : MG, anxiolytique (Atarax)	37,05€	<u>Ressources consommées</u> : <u>Valorisation</u> : BDM, APE
EI œdème périphérique	Proba annuelle* : 2,35% Borne basse : MG Borne haute : MG + contention	31,45€ 61,45€	<u>Ressources consommées</u> : <u>Valorisation</u> : BDM, lasanté.net
EI toux	Proba annuelle* : 2,63% Borne haute : MG	31,45€	<u>Ressources consommées</u> : <u>Valorisation</u> : APE
EI vertiges	Proba annuelle* : 2,26% Borne haute : passage aux urgences	179,56€	<u>Ressources consommées</u> : <u>Valorisation</u> : DREES 2002
EI constipation	Proba annuelle* : 2,08% Borne basse : MG, Laxatifs osmotiques Borne haute : hospitalisation	34,88€ 1 094,98€	<u>Ressources</u> : Reco. Société Nationale Française de Colo-Proctologie de 2016 <u>Valorisation</u> : BDM, APE, ENCC, ATIH, CIM10.

El diarrhées	Proba annuelle* : 2,08% Borne basse : MG, Loperamide. Borne haute : hospitalisation.	34,37€ 1 426,34€	<u>Ressources consommées</u> : CTCAE ; Vidal <u>Valorisation</u> : BDM, APE, ENCC, ATIH, CIM10.
El nausées	Proba annuelle* : 1,71% Borne basse : MG, Vogalène. Borne haute : hospitalisation.	36,19€ 1 223,18€	<u>Ressources consommées</u> : CTCAE, Vidal <u>Valorisation</u> : BDM, APE, ENCC, ATIH, CIM10.
El hypertension	Proba annuelle* : 2,26% Borne basse : MG; Borne haute : MG ; Esidrex®.	31,45€ 1 223,18€	<u>Ressources consommées</u> : CTCAE
El contusion	Proba annuelle* : 1,26% Borne basse : poche de glace Borne haute : MG+ bandage.	6,44€ 32,75€	<u>Ressources consommées</u> : <u>Valorisation</u> : APE, lasanté.net
El gastroentérite	Proba annuelle* : 1,80% Borne basse : MG, Lopéramide, Vogalène. Borne haute : hospitalisation.	39,11€ 88,59€	<u>Ressources consommées</u> : CTCAE, Vidal <u>Valorisation</u> : BDM, APE, ENCC, ATIH, CIM10.
El douleurs musculo-squelettique	Proba annuelle* : 1,71% Borne basse : MG, paracétamol 1g, AINS 400mg. Borne haute : 2 MG, paracétamol 1g, AINS 400mg, Infiltration de corticoïdes.	36,37€ 88,59€	<u>Ressources consommées</u> : Guide AMELI <u>Valorisation</u> : BDM, APE, CCAM

32. Pouvez-vous préciser la source utilisée pour valoriser la borne haute d'une réaction à la perfusion ?
33. Dans l'annexe sur les coûts de consultation, il est fait référence au coût d'une consultation ORL qui ne semble pas être utilisée dans les coûts mentionnés, merci de préciser ou corriger le cas échéant.
34. Pouvez-vous présenter le coût moyen associé à chaque EI appliqué dans le modèle (à adapter avec les réponses aux Q17 et Q18)?
35. Pouvez-vous détailler davantage ce qui est entendu par reste à charge dans l'étude de Van Hille en indiquant s'il s'agit bien uniquement de coûts directs, d'une part, et, qu'il n'y a pas de double compte avec l'étude de Kobelt, d'autre part ?
36. Les estimations du coût d'administration pour les traitements en IV sont différentes dans le rapport technique et l'AIB (503,6€ vs 429,9€) : pouvez-vous expliquer ou corriger en précisant si le rapport technique tient bien compte de la minoration forfaitaire mentionnée pour natalizumab dans l'AIB (qui ne semble pas appliquée dans le tableau récapitulatif p. 50) ?
37. Pouvez-vous vérifier la cohérence dans les coûts liés à la pathologie selon les états EDSS dans le modèle Excel et le rapport technique ?
38. Pouvez-vous clarifier l'âge choisi comme cut off dans le modèle pour appliquer les coûts indirects (60 ans comme indiqué p. 94 ou 65 ans comme indiqué page 99 du rapport technique) ?
39. Expliquer et justifier l'absence de coût de suivi pour ocrelizumab au-delà de l'initiation.

Validation

40. Une validation externe du modèle ou une discussion de la validité du modèle est attendue sur la base des données disponibles, notamment :
- le modèle ICER, pour discuter les choix et les résultats du modèle (voir exemple

- Tableau 28 et Afin de comparer les résultats, un horizon à vie entière avec un taux d'actualisation à 3% pour le modèle de Roche peuvent par exemple être implémentés (toutes choses égales par ailleurs, et en précisant le taux de conversion dollars/euros afin d'en faciliter la lecture).

[NB : D'autres hypothèses peuvent être faites si justifiées]

Merci de commenter ces résultats (en prenant en comptes les limites dans la comparaison des 2 modèles).

- Tableau 29) ;

[NB : *Les informations pré-remplies dans les tableaux ne sont là qu'à titre d'exemple et ne doivent pas nécessairement être reprises dans le tableau proposé par l'industriel, qui devra également prendre en compte les éventuels changements suite à l'échange technique]*

- les données de vie réelle (ex : le registre MSBase, le registre OFSEP, etc.) pour valider ou discuter les résultats du bras placebo et de la modélisation de la progression naturelle de la maladie à différents horizons temporels dans le modèle (ex : 1 an, 5 ans, 10 ans, 15 ans, etc.) ;
- dans la mesure du possible, les données issues d'autres études afin de valider ou discuter les résultats du modèle (p.ex. en termes de coûts, de QALY, etc.) ;
- les durées de traitement.

Tableau 28. Différences de choix de modélisation et de données entrées entre les modèles ICER et Roche France en analyse de référence

Roche France ocrelizumab	ICER	Commentaire
Perspective	Collective (Assurance maladie, complémentaires et patients)	Système de santé américain
Horizon temporel	30 ans	Vie entière
Cycles	1 an	XX
Taux d'actualisation	4%	3%
Population d'analyse	Patients adultes atteints de SEP-PP à un stade précoce en termes de durée de la maladie et du niveau du handicap, associé à des données d'imagerie caractéristiques d'une activité inflammatoire	XXX
Options comparées	ocrelizumab 300mg vs. BSC	ocrelizumab 300mg vs. BSC
Population simulée	Source : ORATORIO Age moyen : 44ans % hommes : 51% - EDSS 3 = 26,8% - EDSS 4 = 27,4% - EDSS 5 = 15,7% - EDSS 6 = 30,0% - EDSS 7 = 0,1%	Source : XX - Age moyen : 42 ans - % homme : XX% - XX
Type de modèle	Markov multi-états	Markov multi-états
Structure du modèle	Etats de santé en fonction du score EDSS : - 0 - 1 - Etc.	Etats de santé en fonction du score EDSS : - 0,5 à 1 - 1,5 à 2 - Etc.
Principales hypothèses	- Pas d'effet traitement pour BSC - HR de la progression CDP-12 ocrelizumab vs. placebo ne dépend pas du niveau de sévérité de la maladie - Arrêt traitement si EDSS ≥ 7 - EDSS 10 = Décès - 44% des patients dans le bras BSC sont traités - etc.	- xx - xx - xx
Probabilité de	Source : ORATORIO + MSBase	Source : XX - XX : X%

transition	<ul style="list-style-type: none"> - HR ocrelizumab vs. placebo : 0,74 - BSC : à partir de la matrice de progression naturelle de la pathologie : - XX: X% - XX: X% 	<ul style="list-style-type: none"> - XX: X% - XX: X%
Probabilité associées aux EI	Source : ORATORIO <ul style="list-style-type: none"> - XX : X% - XX: X% - BSC : pas d'EI (hypothèse) 	Source : XX <ul style="list-style-type: none"> - XX : X% - XX: X% - XX: X%
Probabilité d'arrêt	Source : ORATORIO <ul style="list-style-type: none"> - Ocrelizumab : 7,1% par an - BSC : 0% pendant 3 ans puis 100% après 3 ans 	Source : XX <ul style="list-style-type: none"> - XX : X% - XX: X%
Observance	Source : ORATORIO <ul style="list-style-type: none"> - Ocrelizumab : 100% - BSC : 100% 	Source : XXX <ul style="list-style-type: none"> - Ocrelizumab : X% - BSC : X%
Mortalité	Source : INSEE 2014 + Sadovnik 1992 <ul style="list-style-type: none"> - Population générale 2014 + SMR - Varie en fonction de l'âge et du sexe, et du niveau de handicap 	Source : XXX <ul style="list-style-type: none"> - XX - XX - XX
Valeurs d'utilité associées aux états	Source : Kobelt 2009 <ul style="list-style-type: none"> - EDSS 0-1 = 0,8410 - EDSS 2 = 0,7106 - EDSS 3 = 0,6116 - Etc. = 	Source : XX <ul style="list-style-type: none"> - XX : XX - XX: XX - XX : XX - XX: XXX
Désutilité associées aux EI	Source : dossier daclizumab soumis au NICE <ul style="list-style-type: none"> - XX : XX - XX: XX - XX : XX - XX: XXX 	Source : XX <ul style="list-style-type: none"> - XX : XX - XX: XX - XX : XX - XX: XX - XX: XXX
Coût par état de santé	Source : Kobelt 2009 <ul style="list-style-type: none"> - EDSS 0 : XX€ - EDSS 1 : XX€ - EDSS 2 : XX€ - Etc. 	Source : XX <ul style="list-style-type: none"> - EDSS 0 : XX€ - EDSS 1 : XX€ - EDSS 2 : XX€ - Etc.
Autres coûts	Source : XX <ul style="list-style-type: none"> - XX : XX - XX: XX 	Source : XX <ul style="list-style-type: none"> - XX : XX - XX: XX
Etc.	xxx	xxx

Afin de comparer les résultats, un horizon à vie entière avec un taux d'actualisation à 3% pour le modèle de Roche peuvent par exemple être implémentés (toutes choses égales par ailleurs, et en précisant le taux de conversion dollars/euros afin d'en faciliter la lecture).

[NB : D'autres hypothèses peuvent être faites si justifiées]

Merci de commenter ces résultats (en prenant en comptes les limites dans la comparaison des 2 modèles).

Tableau 29. Comparaison des résultats avec un horizon temporel à vie entière et un taux d'actualisation à 3% entre l'analyse ICER et l'analyse de référence Roche France

QALY	Coût
ICER	Roche	ICER	Roche
Ocrelizumab	XX,XX	XX,XX	-	XXX €
BSC	XX,XX	XX,XX	XXX €*	XXX €
Différence (Ocrelizumab - BSC)	X,XX	X,XX	-	XXX €

* Avec un taux de change supposé de 1\$ = 0,XX€.

Résultats et analyses de sensibilité

41. Pouvez-vous indiquer qu'elle est le montant du reste à charge dans les coûts de la pathologie pour ocrelizumab et les soins de support respectivement à 30 ans ?

42. Pouvez-vous compléter les Tableau 6 et Tableau 31 ci-dessous en précisant les coûts et les résultats de santé selon l'état de santé des patients ?

Tableau 30. Coûts par postes de coûts et traitements (pré rempli à titre d'exemple uniquement)

Postes de coût	ocrelizumab	Soins de support
Traités	Non traités	Total
Coût d'acquisition des traitements	XXX €	XXX €	159 511€	1 791€
Coût d'administration	XXX €	XXX €	6 770€	536€
Coût de suivi	XXX €	XXX €	27€	0€
Coût des EI	XXX €	XXX €	979€	0€
Coût de la pathologie (variable par score EDSS)	XXX €	XXX €	306 201€	318 971€
COÛT TOTAUX	XXX €	XXX €	473 488 €	321 298 €

Tableau 31. Résultats par traitement (pré rempli à titre d'exemple uniquement)

ocrelizumab	Soins de support
traités	Non traités	Total
QALY	4,470	4,927
Années de vie	15,599	15,677

43. Merci de présenter l'ensemble des analyses en scénario en utilisant un format tel que proposé au Tableau 32 ci-dessous.

Tableau 32. Analyses de sensibilité en scénario

Scénario (choix structurants, choix de modélisation, hypothèses, sources)	Résultats (AR = XXX€/QALY)
Nom	Analyse de référence	Analyse en scénario	RDCR (€/QALY)	Δ(%) vs. AR
Choix structurant	Perspective	Collective	Sociétale	XXX €	+/- XX,X%
Socio-économique	XXX €	+/- XX,X%
Horizon temporel	30 ans	20 ans	XXX €	+/- XX,X%
40 ans	XXX €	+/- XX,X%
Actualisation	4%	0%	XXX €	+/- XX,X%
2,5%	XXX €	+/- XX,X%
6%	XXX €	+/- XX,X%
Comparateur	BSC	Rituximab - Scénario 1	XXX €	+/- XX,X%
Rituximab - Scénario 2 ?	XXX €	+/- XX,X%
Patients non traités	XXX €	+/- XX,X%
Patients traités (HR=X)	XXX €	+/- XX,X%
Modélisation	Population simulée	ORATORIO global	ORATORIO France	XXX €	+/- XX,X%
OFSEP	XXX €	+/- XX,X%
SEPALE	XXX €	+/- XX,X%
Kantar Health	XXX €	+/- XX,X%
MSBase	XXX €	+/- XX,X%
Transition entre états	MSBase	ORATORIO	XXX €	+/- XX,X%
ICER	XXX €	+/- XX,X%
Hypothèse : pas de « retour »	XXX €	+/- XX,X%
London Ontario	XXX €	+/- XX,X%
Autres ?	XXX €	+/- XX,X%
Effet traitement	Indépendant du score EDSS	HR = X% si score EDSS ≥ 6	XXX €	+/- XX,X%
Mortalité (SMR)	Sadovnik 1992	Leray 2007	XXX €	+/- XX,X%
Taux d'arrêt	si EDSS ≥ 7	si EDSS ≥ 8	XXX €	+/- XX,X%
Pas d'arrêt traitement	XXX €	+/- XX,X%
Augmentation de 1%/an	XXX €	+/- XX,X%
EI	EI sévère ≥ 1%	Hypothèse ?	XXX €	+/- XX,X%
Hypothèse ?	XXX €	+/- XX,X%
Qualité de vie	Utilité	Lebrun-Frenay 2017	Kobelt 2009	XXX €	+/- XX,X%
Autre source ?	XXX €	+/- XX,X%
Désutilités	Daclizumab NICE / hypothèses	Autre source ?	XXX €	+/- XX,X%
Autres source ?	XXX €	+/- XX,X%
Coûts	Coûts liés à la pathologie	Kobelt 2009	Lebrun-Frenay 2017	XXX €	+/- XX,X%
Autre source ?	XXX €	+/- XX,X%

Traitement BSC	3 cycles	0 cycles	XXX €	+/- XX,X%
5 cycles	XXX €	+/- XX,X%

44. Pouvez-vous présenter le diagramme de Tornado en excluant les paramètres déjà présentés dans les analyses en scénario du Tableau 32 ci-dessus (c.à.d. perspective, taux d'actualisation, et hypothèse de durée de traitement du bras BSC) ?

45. Pouvez-vous représenter la relation entre le prix d'ocrelizumab et le RDCR?

Précision de la question : Merci de présenter cette relation sous la forme d'un graphique avec en abscisse le prix d'ocrelizumab en valeur absolue en partant de 0€ et le RDCR en € par QALY vs. placebo en ordonnée, en précisant l'équation (ex : si équation linéaire, $y = ax+b$).

46. Pouvez-vous, en complément des résultats présentés, fournir le plan coût-efficacité de l'analyse probabiliste avec en abscisse le différentiel de QALY entre ocrelizumab et le placebo et en ordonnées le différentiel de coût, ainsi que la courbe d'acceptabilité en termes de RDCR et non de BNM?

47. Pouvez-vous discuter plus en détail de l'impact de l'intervalle de confiance à 95% du HR d'ocrelizumab vs. placebo (c.à.d. IC 95% = [0,58 ; 0,95]) sur les résultats de l'analyse de sensibilité probabiliste ?

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 33 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 33. 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 sur-mortalité 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
- 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.
- 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 β -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
- 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
- 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 - Requête de dénombrement SEP-R 2016-2017.
- Annual report of the overall population in OFSEP cohort – June 15, 2017.
- Observatoire Français de la Sclérose en plaques (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, Heinzlief 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.
- 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