



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

AVIS D'EFFICIENCE

GAZYVARO™ 1000 mg
(Obinutuzumab)

Roche

Date de validation par la CEESP : 3 février 2015

Sommaire

1. Liste des abréviations	4
Avis de la CEESP	5
1.1 Objectif et contexte de l'étude	5
1.2 Conformité de l'étude médico-économique aux recommandations méthodologiques de la HAS.....	5
1.2.1 Analyse coût-efficacité.....	5
1.2.2 Analyse d'impact budgétaire	6
1.3 Conclusion de la CEESP sur l'efficience.....	6
Données complémentaires	6
2. Annexe 1 – Contexte de la demande	7
2.1 Objet de la demande	7
2.2 Produit et indication concernés par la demande.....	7
2.2.1 Pathologie Concernée	7
2.2.2 Produit évalué.....	8
2.3 Historique d'autorisation de mise sur le marché	9
2.4 Historique du remboursement	9
2.5 Documents support de l'analyse critique	9
3. Annexe 2 - Analyse critique détaillée de l'étude médico-économique	10
3.1 Objectif de l'évaluation économique proposée	10
3.1.1 Objectif tel que proposé par l'industriel	10
3.1.2 Analyse critique de l'objectif	10
3.2 Choix structurants concernant l'étude médico-économique	10
3.2.1 Les choix structurants tels que présentés par les auteurs	10
3.2.2 Analyse critique concernant les choix structurants.....	12
3.3 La modélisation	14
3.3.1 La modélisation telle que présentée par l'industriel.....	14
3.3.2 Analyse critique concernant la modélisation	17
3.4 Mesure et valorisation des états de santé.....	19
3.4.1 Evaluation des résultats de santé telle que présentée par l'industriel	19
3.4.2 Analyse critique de l'estimation des résultats de santé	22
3.5 Mesure et valorisation des coûts.....	23
3.5.1 Evaluation des coûts telle que présentée par l'industriel.....	23
3.5.2 Analyse critique de l'évaluation des coûts.....	28
3.6 Présentation des résultats et analyses de sensibilité	29
3.6.1 Présentation par l'industriel	29
3.6.2 Analyse critique de la présentation des résultats et de l'analyse de sensibilité	35
3.7 Commentaires généraux	36
Annexe 4 – Synthèse de l'analyse critique.....	37
Annexe 5 – Echange avec l'industriel.....	39
Annexe 1. Score CIRS	43
Bibliographie	44

1. Liste des abréviations

AIC	Critère d'information Akaike
ALD	Affection longue durée
AMI	Acte médico-infirmier
AMM	Autorisation de mise sur le marché
ASMR	Amélioration du service médical rendu
BDM	Base des médicaments et informations tarifaires
BDSP	Banque de données de santé publique
CA	Chiffre d'affaires
CT	Commission de la transparence
CCAM	Classification commune des actes médicaux
CEESP	Commission d'évaluation économique et de santé publique
CEPS	Comité économique des produits de santé
CIP	Code identifiant de présentation
EI	Événement indésirable
EIG	Événement indésirable grave
ENCC	Etude nationale de coûts à méthodologie commune
EQ-5D	Euroqol
HR	Hazard Ratio
GHS	Groupe homogène de séjours
GHM	Groupe homogène de malades
HAS	Haute Autorité de Santé
HT	Hors taxes
IC _{95%}	Intervalle de Confiance à 95%
IRR	Réaction liée à la perfusion (<i>Infusion related infections</i>)
NGAP	Nomenclature générale des actes professionnels
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OS	Overall survival (survie globale)
PFS	Progression-free survival (survie sans progression)
PMSI	Programme de médicalisation des systèmes d'information
PPS	Survie post-progression (post-progression survival)
QALY	Année de vie pondérée par la qualité de vie liée à la santé (<i>Quality adjusted life year</i>)
RCP	Résumé des Caractéristiques du Produit
RDCR	Ratio différentiel coût-résultat
TTC	Toutes taxes comprises

Avis de la CEESP

1.1 Objectif et contexte de l'étude

L'étude expertisée évalue le rapport différentiel coût-résultat (RDCR) d'obinutuzumab 1000 mg + chlorambucil versus rituximab + chlorambucil ou chlorambucil en monothérapie chez des patients atteints de leucémie lymphoïde chronique (LLC), présentant des comorbidités.

L'obinutuzumab et le rituximab sont tous les deux commercialisés par ROCHE.

Cette évaluation économique soutient une demande d'inscription sur la liste des médicaments agréés aux collectivités et divers services publics, dans l'indication ci-dessous :

« Gazyvaro (obinutuzumab) est indiqué en association avec le chlorambucil pour le traitement des patients adultes atteints de leucémie lymphoïde chronique (LLC) non précédemment traités, et présentant des comorbidités les rendant inéligibles à un traitement à base de fludarabine à pleine dose ».

Dans cette indication, l'industriel revendique une ASMR de niveau II.

La demande répond aux critères énoncés par le décret n°2012-1116 du 2 octobre 2012. Le montant remboursable annuel attendu à 5 ans est de ████████ €.

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

1.2.1 Analyse coût-efficacité

En fonction des données fournies par l'industriel, la CEESP soulève deux réserves importantes et une réserve majeure par rapport aux recommandations méthodologiques de la HAS. Les deux réserves importantes portent sur :

- Le choix des comparateurs justifié par rapport aux données disponibles, mais non représentatif de l'ensemble des alternatives thérapeutiques disponibles en vie réelle.
- La non-réalisation des analyses de sensibilité sur les prix tenant compte de l'expiration du brevet du rituximab en 2013.

La réserve majeure porte sur l'analyse des utilités concernant :

- les limites liées à la construction des vignettes qui repose sur un échantillon de patients atteints de LLC au Royaume-Uni d'âge moyen de 61 ans, inférieur à celui des patients simulés entrant dans l'état de survie sans progression du modèle (72 ans). Cet échantillon n'est par ailleurs pas comparable à la population de l'essai pivot CLL11 en termes d'âge et de comorbidités ;
- l'incertitude liée aux données d'utilité pour l'état « survie sans progression » après la période de traitement et pour l'utilité liée à l'état « progression ».

L'ensemble de ces réserves ainsi que l'aspect primordial d'une analyse précise de la qualité de vie des patients avec comorbidités atteints de la LLC, amène la CEESP à ne pas considérer l'évaluation économique proposée par l'industriel comme méthodologiquement conforme aux recommandations de la HAS, que ce soit pour les résultats exprimés en coûts par QALY ou pour ceux exprimés seulement en coût par année de vie gagnée.

1.2.2 Analyse d'impact budgétaire

Une évaluation économique doit impérativement être déposée par l'industriel pour que le dossier soit recevable et qu'une conclusion de la CEESP en termes d'efficience puisse être formulée. En revanche, le choix d'intégrer dans le dossier une analyse d'impact budgétaire est laissé à la libre appréciation de l'industriel. Dans le cadre de ce dossier, aucune analyse d'impact budgétaire n'a été fournie par l'industriel.

1.3 Conclusion de la CEESP sur l'efficience

La CEESP constate que l'obinutuzumab + chlorambucil est évalué dans le traitement de la LLC par rapport à deux stratégies thérapeutiques seulement (rituximab + chlorambucil et chlorambucil en monothérapie) qui ne représentent, selon une étude réalisée par l'industriel, que 47 % des alternatives de prise en charge de la LLC en France.

Elle souligne donc que l'efficience n'a pas pu être analysée pour toutes les stratégies alternatives, notamment pour le comparateur le plus fréquemment prescrit (Rituximab + Bendamustine).

Considérant que la qualité de vie des patients atteints de LLC est une dimension essentielle à prendre en compte dans l'évaluation économique et compte tenu de la réserve majeure attachée à l'analyse des utilités, la CEESP précise qu'elle ne retient pas non plus le RDCR exprimé en année de vie gagnée

L'ensemble de ces éléments ne permettent pas à la CEESP de se prononcer sur l'efficience de l'obinutuzumab + Chlorambucil dans le traitement des patients atteints de LLC avec comorbidités.

Données complémentaires

- Une mise à jour de l'évaluation économique, tenant compte de l'éventuelle modification du prix du rituximab suite à l'expiration de son brevet en 2013, est attendue ;
- Des données complémentaires en vie réelle sont attendues, afin de conforter les résultats du RDCR en intégrant l'ensemble des comparateurs pertinents ;
- La modélisation devrait proposer une méthode d'évaluation des résultats de santé plus robuste tenant compte de la spécificité des patients concernés par l'indication (en termes d'âge et de comorbidité), tout en intégrant les pertes d'utilités liées aux évènements indésirables (réactions à la perfusion) et les séquences de traitement post-progression ;
- Dans le cadre de ce dossier, aucune analyse d'impact budgétaire n'a été fournie. La CEESP considère que cette analyse aurait cependant pu éclairer utilement le décideur, d'autant plus que le brevet du Rituximab a expiré fin 2013 ce qui pourrait engendrer une baisse de prix pour ce comparateur.

2. Annexe 1 – Contexte de la demande

2.1 Objet de la demande

L'évaluation économique de l'obinutuzumab 1000 mg solution à diluer pour perfusion (GAZYVARO™), du laboratoire ROCHE est soumise à la CEESP en accompagnement de la demande d'inscription de cette spécialité sur la liste des médicaments agréés aux collectivités et divers services publics.

Dans ce cadre, ROCHE revendique une ASMR II (amélioration du service médical rendu importante) auprès de la Commission de Transparence.

Les éléments justifiant la réalisation d'une évaluation économique concernant ce dossier sont :

- la revendication d'une ASMR II (importante),
- un montant remboursable annuel attendu à 5 ans de [REDACTED] €.

En revanche, l'industriel ne revendique aucun impact sur l'organisation des soins avec la commercialisation d'obinutuzumab 1000 mg et un impact positif sur la prise en charge de la maladie et les pratiques professionnelles. Compte tenu de la taille de la population concernée, l'intérêt de santé publique est considéré comme faible par l'industriel.

2.2 Produit et indication concernés par la demande

2.2.1 Pathologie Concernée¹

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

► Incidence

Avec **4464 nouveaux cas incidents estimés en France en 2012²**, la LLC est la plus fréquente des leucémies de l'adulte.

► Stades de la maladie

En France, l'évaluation du pronostic des patients repose sur la classification de Binet qui distingue 3 stades :

- **stade A** : forme de bon pronostic qui, si elle reste asymptomatique, ne nécessite pas de traitement et dont l'évolution est lente avec une médiane de survie de plus de 10 ans, représentant :
 - 60% des patients atteints de LLC au moment du diagnostic.
 - entre 10% (avis d'experts) et 25% des cas de LLC à ce stade présentent des signes de maladie active nécessitant un traitement.
- **stade B** : forme de pronostic intermédiaire, avec une survie médiane entre 5 et 7 ans
 - représente 30% des cas de LLC,
- **stade C** : forme de mauvais pronostic avec une survie médiane réduite comprise entre 2 et 3,5 ans
 - représente 10% des cas de LLC.

¹ Source dossier CT

² Référence citée dans le dossier CT : <http://www.invs.sante.fr/Publications-et-outils/Rapports-et-syntheses/Maladies-chroniques-et-traumatismes/2013/Estimation-nationale-de-l-incidence-et-de-la-mortalite-par-cancer-en-France-entre-1980-et-2012> et <http://www.e-cancer.fr/publications/69-epidemiologie/758-les-cancers-en-france-edition-2013>.

L'évolution clinique des patients atteints de LLC est hétérogène d'un individu à l'autre, mais la LLC quel que soit son stade, reste incurable.

► Age

L'âge moyen, au moment du diagnostic, est de 70 ans chez les hommes et de 72 ans chez les femmes. La LLC est très rare avant 40 ans.

L'incidence de la maladie augmente avec l'âge : plus de 44% des nouveaux cas de LLC sont observés chez les patients de plus de 75 ans.

► Nombre de décès

En 2011, le nombre de décès attribuables à la LLC était de 1 057.

► Symptomatologie

La LLC donne lieu à des complications qui sont de trois types :

- les infections,
- l'auto-immunité
- la transformation tumorale.

Les infections constituent la complication la plus fréquente et majeure de la LLC : plus de 70% des patients ayant une LLC développent des infections, et plus de 50% des décès dus à la LLC sont liés à une infection.

► Choix du traitement

Le choix du traitement s'établit, quel que soit le stade Binet, selon des critères objectifs de **maladie active** et dépend en outre de plusieurs facteurs :

- **l'état général du patient** : son âge et/ou la présence de **comorbidités**. Les comorbidités correspondent à des pathologies sous-jacentes non liées à la maladie.

Elles sont évaluées de façon globale à l'aide du calcul d'un indice de comorbidité (recommandations de la Société Française d'Hématologie 2012, le score CIRS (cf. annexe) et l'indice de Charlson sont les plus utilisés).

Les principales comorbidités rencontrées chez les patients atteints de LLC sont **les maladies cardiovasculaires, le diabète, l'insuffisance rénale et les troubles cognitifs**.

- **la présence de facteurs biologiques de mauvais pronostic** (temps de doublement des lymphocytes périphériques inférieur à 12 mois, β 2-microglobuline élevée, mutation p53,...) et particulièrement, la recherche d'une délétion 17p qui doit être réalisée avant tout traitement.

2.2.2 Produit évalué

L'obinutuzumab 1000 mg solution à diluer pour perfusion (GAZYVARO™) est un nouvel anticorps monoclonal anti-CD20 recombinant humanisé de type II, modifié par glyco-ingénierie.

Il se présente sous la forme d'un dosage unique de 1000 mg en solution à diluer pour perfusion, flacon de 40 mL (boîte de 1 flacon). La dose recommandée est de 1000 mg administrée à J1 de chaque cycle de traitement (un cycle dure 28 jours). La posologie du 1^{er} cycle est toutefois différente (100 mg à J1 puis 900 mg soit, le même jour s'il n'y aucune modification de la vitesse ni d'interruption de la perfusion soit, à J2 dans le cas contraire puis 1000 mg à J8 et 1000 mg à J15). La durée du traitement est six cycles de 28 jours chacun.

Le prix revendiqué par le laboratoire Roche est de [REDACTED] € HT ([REDACTED] € TTC) par boîte de 1 flacon, soit un coût de traitement annuel par patient de [REDACTED] € TTC.

Ce médicament est réservé à l'usage hospitalier et nécessite une surveillance particulière pendant le traitement. Roche sollicite une demande d'inscription sur la liste en sus.

► Indication concernée par la demande

L'obinutuzumab 1000 mg (GAZYVARO®) est indiqué en association avec le chlorambucil pour le traitement des patients adultes atteints de leucémie lymphoïde chronique (LLC) **non précédemment traités et présentant des comorbidités**, les rendant inéligibles à un traitement à base de fludarabine à pleine dose.

► Population de l'indication

La population de l'indication est de 1 028 à 1 230 patients par an. La population rejointe estimée à 5 ans est de [REDACTED] patients.

► Dépense annuelle

Le montant remboursable annuel attendu à 5 ans est de [REDACTED] € soit une dépense annuelle par patient au prix revendiqué de [REDACTED] € TTC par an.

2.3 Historique d'autorisation de mise sur le marché

L'obinutuzumab a obtenu le 23 juillet 2014 une AMM centralisée européenne, en association avec le chlorambucil, pour le traitement des patients adultes atteints de LLC non précédemment traités et présentant des comorbidités les rendant inéligibles à un traitement à base de fludarabine à pleine dose.

Le laboratoire Roche a sollicité le 4 Septembre 2014 auprès du Ministre des affaires sociales et de la santé, l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités et divers services publics, de l'obinutuzumab pour la présentation 1000 mg, solution à diluer pour perfusion – 1 flacon de 40 mL (Code CIP 34009 587 003 6 1).

2.4 Historique du remboursement

Ce médicament n'est actuellement pas remboursé en France.

2.5 Documents support de l'analyse critique

L'analyse critique porte sur les documents suivants :

- Rapport de présentation en vue d'une soumission à la CEESP (Dépôt le 5 septembre 2014) ;
- Rapport technique d'analyse de l'efficience rédigé en français (3 volumes dont un comprenant la bibliographie des articles cités) ;
- Version électronique du modèle économique au format Excel ;
- Réponses aux questions techniques adressées à l'industriel le 12 Novembre 2014 ;

Des documents complémentaires ont également été fournis dans le dossier ;

- Dossier technique en vue d'une soumission à la CT.

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

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

3.1 Objectif de l'évaluation économique proposée

3.1.1 Objectif tel que proposé par l'industriel

La modélisation économique proposée a pour objectif d'évaluer l'efficience en France d'obinutuzumab + chlorambucil comparativement à :

- Rituximab + chlorambucil,
- et Chlorambucil en monothérapie.

Dans le traitement des patients adultes atteints de leucémie lymphoïde chronique (LLC) **non précédemment traités** et **présentant des comorbidités** les rendant non éligibles à un traitement à base de fludarabine à pleine dose.

3.1.2 Analyse critique de l'objectif

L'objectif de l'évaluation économique est correctement formulé par rapport aux comparateurs retenus dans l'analyse.

En raison de l'existence d'autres options médicalement pertinentes rien ne garantit que les trois options se situent sur la frontière d'efficience (cf. 3.2.1 choix structurants).

L'obinutuzumab 1000 mg (GAZYVARO™) et le rituximab (MABTHERA®) sont tous les deux commercialisés par le laboratoire Roche. Le brevet du rituximab a expiré fin 2013. L'objectif de l'étude médico-économique est de montrer la valeur relative associée au remplacement des pratiques actuelles de traitement en première ligne fondées sur le chlorambucil (CHLORAMINOPHENE®) en association ou non avec le rituximab (MABTHERA®) par une stratégie thérapeutique incluant l'obinutuzumab 1000 mg (GAZYVARO™) pour les patients atteints de LLC et présentant des comorbidités.

3.2 Choix structurants concernant l'étude médico-économique

3.2.1 Les choix structurants tels que présentés par les auteurs

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

L'évaluation économique présente une analyse coût-utilité dont le résultat est apprécié en coût par QALY et pour laquelle un ratio différentiel coût-résultat est calculé en comparaison avec deux comparateurs, le rituximab + chlorambucil et le chlorambucil en monothérapie, qui répond aux mêmes indications.

L'analyse est complétée par une analyse de type coût-efficacité avec comme critère de résultat de santé, l'année de vie gagnée.

► La perspective

Selon l'industriel, l'évaluation économique a été réalisée dans une perspective collective.

► L'horizon temporel et l'actualisation

Compte tenu de l'âge moyen élevé de la population d'analyse (71,6 ans), l'horizon temporel retenu est de 10 ans dans l'analyse de référence, mais des simulations ont été réalisées dans l'analyse de sensibilité sur un horizon temporel de 15 ans.

Le taux d'actualisation retenu est de 4% et une étude de sensibilité est présentée, prenant en compte un taux de 0%, de 2,5% et de 6%.

► La population d'analyse

La population d'analyse porte sur les patients de l'indication à savoir les patients adultes atteints de Leucémie Lymphoïde Chronique et présentant des comorbidités. Cette population correspond à celle de l'étude pivot CLL11 qui est un essai clinique de phase III comprenant deux étapes :

- Etape 1
 - 1a : obinutuzumab + chlorambucil (G-Clb) (n=238) versus chlorambucil (n=118),
 - 1b : rituximab + chlorambucil (R-Clb) (n=233) versus chlorambucil (n=118) ;
- Etape 2 : obinutuzumab + chlorambucil (n=333) versus rituximab + chlorambucil.

Le seuil de déclenchement de la phase 2 était la survenue de 406 évènements de survie sans progression observés dans les deux groupes de traitements (R-Clb et G-Clb).

Le critère principal était la survie sans progression et les principaux critères secondaires étaient la survie globale, la survie sans événement, la réponse à la fin du traitement et le statut MRD (maladie résiduelle minimale) à la fin du traitement.

Cet essai clinique s'est déroulé dans 189 centres répartis dans 25 pays et a porté sur 781 patients. En France, 77 patients ont été randomisés dans 20 centres. Les patients étaient majoritairement des hommes (61%), d'origine caucasienne (95%) âgés de 65 ans et plus (âge médian 73 ans) avec des comorbidités associées : 76% des patients avaient un score de comorbidités CIRS > 6 et le score médian était de 8. La clairance de la créatinine³ était en médiane de 62,5 mL/min (min-max 17,4-1404,6) avec 65% des patients avec une clairance de la créatinine <70mL et 26% une ClCr<50 mL/min. Parmi les patients inclus, 42% des patients avaient un score CIRS>6 et une ClCr<70mL/min. L'incidence des facteurs pronostiques était également homogène entre les deux groupes. Il y avait respectivement 22%, 42% et 36% des patients ayant une LLC de stade A, B et C (classification Binet) à l'inclusion (identique dans les trois bras de l'étude).

► Les stratégies comparées

Les stratégies comparées sont :

- l'obinutuzumab 1000 mg + chlorambucil

par rapport à :

- rituximab + chlorambucil
- ou chlorambucil en monothérapie.

Les posologies des traitements dans l'étude CLL11 sont présentées dans le tableau 1 :

³ Marqueur de l'insuffisance rénale, légère à modérée elle est comprise entre 30 et 89 ml/min, et elle est inférieure à 30 mL/min quand elle est sévère (contre-indication de Gazyvaro).

Tableau 1. Posologie des traitements dans l'étude CLL11- Source : dossier technique industriel - Septembre 2014

	Chlorambucil en monothérapie	Rituximab	Obinutuzumab
Voie d'administration	Orale	Perfusion intra-veineuse	Perfusion intra-veineuse
Posologie	0,5 mg/kg à J1 et J15 de chaque cycle	375 mg/m ² à J1 du cycle 1, puis 500 mg/m ² à J1 des cycles 2 à 6	1000 mg à J1, J8 et J15 du cycle 1, puis 1000 mg à J1 des cycles 2 à 6.
Cycle de traitement	28 jours		
Nombre de cycles	6		

La comparaison de rituximab + chlorambucil versus chlorambucil en monothérapie est fournie en analyse complémentaire.

Selon l'étude TAMS Q4 (Treatment Algorithm Mapping Study) menée par l'industriel en 2013, il existe d'autres traitements à envisager dans la population de l'étude. En particulier, en première ligne de la LLC pour les patients présentant des comorbidités :

- l'ofatumumab + chlorambucil (non disponible en France),
- la bendamustine en monothérapie qui représente 1% des prescriptions,
- l'association rituximab + bendamustine qui représente 26% des prescriptions en France et,
- les traitements à base d'analogue de la purine à dose réduite (R-FC lite, R-PC) qui représentent 22% des prescriptions en France.

Ces deux dernières stratégies n'ont pas été considérées dans l'analyse en raison de l'absence de données de comparaison directe et du faible niveau de preuve généré par les comparaisons indirectes possibles.

3.2.2 Analyse critique concernant les choix structurants

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

L'analyse économique et le choix du critère de résultats sont conformes aux recommandations de la HAS.

► La perspective

La perspective retenue présentée comme une perspective collective ne correspond pas à celle recommandée par la HAS (tous financeurs).

La perspective effectivement retenue pour l'analyse des coûts est celle de l'assurance maladie obligatoire. Une analyse des restes à charge pour les patients ou les assurances complémentaires n'a pas été menée. Même si patients concernés sont en ALD et la plupart de leurs dépenses sont prises en charge à 100%, il pourrait exister des dépassements d'honoraires ou des traitements non pris en charge par la sécurité sociale.

► L'horizon temporel et l'actualisation

Le choix d'un horizon temporel de 10 ans est acceptable, puisqu'à cette période tous les patients ont présenté un événement (progression ou décès), quelle que soit la stratégie de traitement considérée. Le taux d'actualisation retenu est conforme aux recommandations de la HAS.

► La population d'analyse

La population d'analyse correspond à l'indication du produit et à celle des patients de l'étude CLL11.

Les caractéristiques des patients de l'étude CLL1 en termes de comorbidités (score CIRS) fournies par l'industriel dans les réponses aux questions techniques ne permettent pas d'apprécier la gravité de ces comorbidités et leur répartition précise par patient (seule la fréquence globale est renseignée). Il n'est pas non plus possible de savoir si elles sont comparables à celles de la population française LLC ayant des comorbidités.

Au niveau clinique, l'obinutuzumab 1000 mg (GAZYVARO™) n'a pas été évalué à ce jour chez les patients atteints de LLC ne présentant pas de comorbidités ou présentant un score CIRS $\leq$ à 4, sans que les raisons de ce choix n'aient été précisées par l'industriel (réponse aux questions techniques).

Dans les réponses aux questions techniques, l'industriel a précisé que les patients présentant une délétion 17p représentaient 6,1% du groupe R-Clb et 6,6% du groupe G-Clb dans l'étude CLL11 soit une quarantaine de patients au total. Les résultats de l'étude CLL11 n'ont pas spécifié cette sous-population. Pour autant les recommandations de la SFH 2012 insistent sur les caractéristiques spécifiques de cette sous-population (faible taux de réponse aux traitements). Une analyse de l'efficience de l'obinutuzumab 1000 mg (GAZYVARO™) pour cette sous-population de patients aurait été souhaitable (ou, à minima, discutée).

► Les stratégies comparées

Le seul traitement curatif « l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques » n'a pas été retenu dans l'analyse. Cela est justifié car « l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques » ne concerne que très peu de patients, dont la plupart n'ont pas de comorbidités. Par ailleurs, ce traitement nécessite au préalable la mise en place d'une première ligne de chimiothérapie pour les patients potentiellement concernés (absence de réponse ou rechute dans les douze mois). Les critères d'indication d'une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques sont les suivants (HAS, Guide ALD n°30 Leucémie Lymphoïde chronique) :

- absence de réponse ou rechute précoce (dans les 12 mois) suivant une chimiothérapie à base d'analogues de purines ;
- rechute dans les 24 mois après l'obtention d'une réponse par l'association FCR (fludarabine, cyclophosphamide et rituximab) ;
- rechute après autogreffe ;
- LLC évolutive avec délétion 17p après un traitement par alemtuzumab.

La non introduction du seul traitement curatif de la LLC dans les comparateurs est justifiée.

Pour les autres traitements, les conclusions finales des comparaisons indirectes (analyse en réseau) et leurs limites sont mentionnées dans le dossier. En l'absence de comparaisons directe ou indirectes entre :

- rituximab (MABTHERA®) + chlorambucil CHLORAMINOPHENE®
- et rituximab (MABTHERA®) + Bentamustine LEVACT® ou R-FC lite,

l'analyse coût-résultat de l'ensemble des stratégies thérapeutiques les plus fréquemment prescrites en France n'a pu être menée. Les arguments portant sur les limites des analyses via les comparaisons indirectes sont acceptables. Toutefois, l'industriel aurait pu fournir un document sur

la qualité du reporting et la transparence des comparaisons indirectes selon les recommandations récentes (Ispor Task Force for indirect treatment comparisons, value in health ,2014,157-173).

Au total :

- **les comparateurs retenus ne sont pas représentatifs de l'ensemble des alternatives thérapeutiques en vie réelle. En effet les stratégies comparées ne représenteraient que 47% des prescriptions d'après l'étude TAMS Q4 menée par l'industriel en 2013.**
- **le choix des stratégies comparées (chlorambucil en monothérapie et l'association rituximab+chlorambucil) restreint fortement le périmètre des résultats de l'analyse de l'efficience et ne permet pas leur généralisation à l'ensemble des alternatives thérapeutiques en vie réelle en France. D'autres stratégies telles que l'association rituximab + bendamustine, ou les traitements à base d'analogues de la purine à dose réduite (R-FC lite, R-PC) pourraient être efficaces, sans qu'il ne soit possible de les évaluer à ce jour.**

3.3 La modélisation

3.3.1 La modélisation telle que présentée par l'industriel

► La structure du modèle

Type de modèle

Un modèle de Markov développé sous Excel 2010 décrivant 3 états de santé : «survie sans progression», « progression» et « décès » distincts et mutuellement exclusifs. Ce type de modélisation est fréquemment utilisé dans l'évaluation économique en cancérologie et dans la LLC.

Description des états de santé

Le modèle décrit trois états de santé distincts et mutuellement exclusifs (figure 1) :

Survie sans progression

Cet état de santé :

- **représente l'état d'entrée dans le modèle à l'initiation du traitement par obinutuzumab + chlorambucil, rituximab + chlorambucil ou la monothérapie chlorambucil. Ces 3 traitements sont administrés sur un nombre fixe de cycle (6 cycles de traitement) et non jusqu'à progression ;**
- **distingue la survie sans progression pendant la période de traitement et la « survie sans progression après la période de traitement ».**

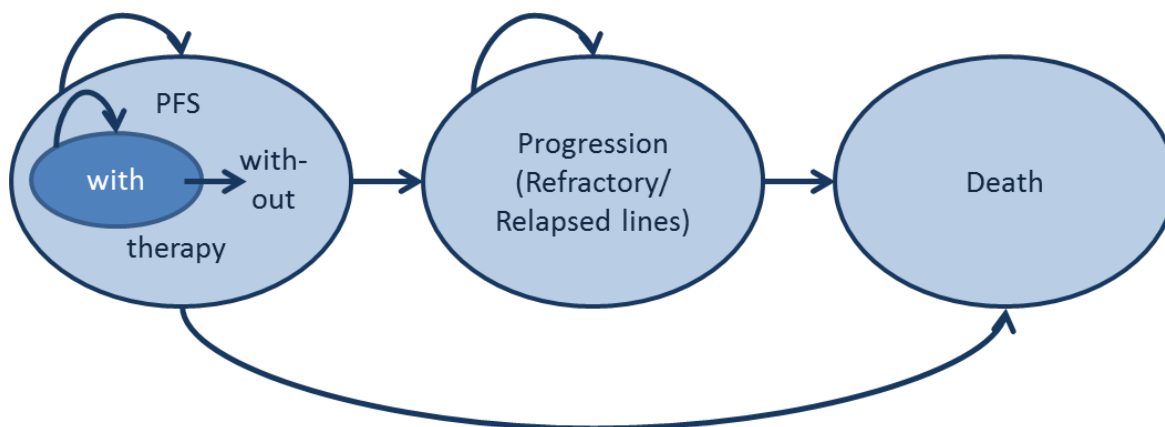
Progression

Cet état représente le devenir des patients entre la première progression et le décès et concerne les périodes (ou séquences) de rechute, rémission, réfractaire liées à l'évolution de la maladie. La transition de l'état « survie sans progression » vers l'état progression est fondée sur la définition du protocole de l'étude clinique CL11 identifiant la progression de la maladie au cours ou après la première ligne de traitement.

Décès

C'est l'état absorbant du modèle.

Figure 1. Structure du modèle de Markov- Source : dossier technique – Industriel- Septembre 2014



Principales hypothèses simplificatrices sur les états de santé

Les deux principales hypothèses sur les états de santé sont :

- Les patients en progression sont traités pour leur LLC, soit tout de suite après leur progression si elle est symptomatique, soit avec un temps de latence si elle est asymptomatique ;
- L'état progression comprend les séquences de traitement, rémission, rechute, réfractaire. Toutefois les données cliniques disponibles ne permettent pas de prendre en compte ces différentes séquences dans la modélisation.

La durée des cycles

La durée d'un cycle dans le modèle a été fixée à une semaine. Cependant, dans la réalité, la transition d'un patient d'un état à un autre est un processus continu qui peut intervenir à n'importe quel moment. A cet égard, une correction en milieu de cycle a été appliquée sur le calcul des années vie gagnées ajustées et non sur la qualité de vie et sur les coûts. La non application de la correction de mi-cycle sur les coûts s'explique par le fait que les 3 traitements ont été administrés par période de traitement de 28 jours, soit 4 cycles du modèle. Par conséquent, les coûts ont été considérés au début de chaque cycle du modèle.

► La population simulée

La population simulée est constituée d'une cohorte de patients correspondant à la population d'analyse du modèle décrite dans les choix structurants. Les patients dans l'état d'entrée du modèle présentent le profil de ceux de l'étude clinique pivot CLL11.

Aucune analyse en sous-population n'est proposée.

► L'estimation des probabilités

Dans l'analyse de référence, les probabilités de transition entre les trois états de santé reposent sur les sources de données suivantes :

- les données de survie sans progression évaluées par les investigateurs (critère principal) de l'étude CLL11 au cut-off de mars 2014 ;
- les données de survie post progression de l'étude clinique CLL5 ajustée sur l'âge. L'étude CLL5 est un essai clinique comparatif évaluant les stratégies fludarabine et chlorambucil en 1ère ligne de la LLC ;

- les données de l'INED (2012) portant sur les taux de mortalité toutes causes, en fonction de l'âge et du genre dans la population générale française.

Les probabilités de l'état Survie sans progression

Probabilité de rester dans l'état « survie sans progression »

Afin d'estimer les probabilités de rester dans l'état « survie sans progression », les données ont été extrapolées à l'aide de fonctions paramétriques sur l'ensemble de l'horizon temporel (10 ans).

6 fonctions paramétriques ont été testées : exponentielle, Weibull, log-normal, Gamma, log-logistic et Gompertz. Le choix de la fonction paramétrique a été fondé sur le critère statistique d'information d'Akaike (AIC), l'évaluation visuelle graphique des extrapolations et leur pertinence-clinique (avis de 2 experts hématologues en France).

Au final, la fonction gamma a été retenue comme celle qui s'ajuste le mieux aux données et permet des prédictions cohérentes d'un point de vue clinique. Elle a été aussi utilisée pour extrapoler les données de survie sans progression de l'étape 1a (comparaison obinutuzumab+chlorambucil versus la monothérapie chlorambucil) et l'étape 2 (comparaison obinutuzumab+chlorambucil versus rituximab +chlorambucil).

Probabilité des patients qui décèdent depuis l'état « survie sans progression »

Afin d'estimer la proportion des patients qui décèdent depuis l'état « survie sans progression », les taux de décès depuis l'état sans progression de l'étude CLL11 et le taux de mortalité toutes causes en fonction de l'âge et du genre dans la population générale française (INED) ont été utilisés. Estimant que les patients atteints de LLC ne peuvent pas avoir un taux de mortalité inférieur à la moyenne de la population générale du même âge, le modèle retient la valeur la plus élevée entre ces 2 taux comme probabilité de transition de l'état survie sans progression vers l'état décès.

Pour calculer les probabilités de décès depuis l'état « survie sans progression » de l'étude CLL11, le taux de décès hebdomadaire depuis l'état « survie sans progression » de l'étude CLL11 est le rapport entre le nombre de patients décédés en survie sans progression et la somme des semaines de chaque patient passées en survie sans progression (personnes-semaines). Ce taux de mortalité hebdomadaire a été converti en probabilité hebdomadaire de décès selon la formule : $1 - \exp(-\text{taux hebdomadaire})$

Probabilité de transition de l'état « survie sans progression » vers l'état « progression »

A chaque cycle du modèle, la proportion de patients qui passe de l'état « survie sans progression » à l'état « progression » est calculée comme la différence entre la population des patients restant dans l'état « survie sans progression » et la proportion qui décèdent depuis l'état « survie sans progression ».

Les probabilités de transition associées à l'état « progression »

Il s'agit des probabilités de transition de l'état progression vers l'état décès et les probabilités de rester dans l'état « progression ». Les données sur la survie globale permettent de calculer ces deux catégories de probabilité.

Compte tenu du faible nombre de décès au cut-off de mars 2014, deux sources de données cliniques (études CLL5 et CLL8⁴) ont été identifiées à partir d'une revue systématique de la littérature. Ces deux sources de données dont les données individuelles sont disponibles et permettent un suivi suffisamment long pour disposer de données de survie post progression. Les différences des caractéristiques entre les populations des études CLL8 et CLL11 en termes d'âge et clairance de la créatinine sont plus marquées que celles entre CLL5 et CLL11.

⁴ L'étude CLL8 correspond à un essai clinique de phase III dont le promoteur était Roche. Elle a comparé le Rituximab+fludarabine+cyclophosphamide (408 patients) versus fludarabine+cyclophosphamide (409 patients) dans le traitement de patients atteints de la LLC non précédemment traités. Les patients inclus présentaient peu de comorbidités (CIRS<=6 et CICR>=1,17ml/min).

- *Probabilité de rester dans l'état « survie post progression »*

Dans le modèle d'évaluation économique utilisé, la survie post-progression est la différence entre la survie globale et la survie sans progression.

- *Probabilité de « transition » de l'état « progression » vers l'état « décès » :*

Afin de calculer les probabilités associées à l'état « survie avec progression », les étapes suivantes ont été suivies :

- ✓ l'étude CLL5 a été considérée par les deux experts hématologues français sollicités, comme la source de données la plus proche de celle de l'étude CLL11 pour estimer les probabilités de transition de l'état post-progression vers l'état décès ;
- ✓ Les données post-progression de l'étude CLL5 ont été utilisées. Comme la survie post-progression apparaissait statistiquement similaire entre les deux bras, la probabilité de décès post-progression a été estimée sur les données regroupées des deux bras ;
- ✓ Les données regroupées des deux bras de l'étude CLL5 ont été extrapolées sur l'ensemble de l'horizon temporel. Au final, la fonction exponentielle a été retenue pour l'extrapolation des données regroupées de survie post-progression de l'étude CLL5 ;
- ✓ L'impact d'autres variables (autre que le traitement de 1^{ère} ligne) sur la survie post-progression ;
- ✓ Un ajustement à l'âge pour l'estimation des probabilités de décès post-progression de l'étude a été retenu et considéré comme un choix conservateur. Ce choix s'explique essentiellement par les différences entre les études CLL11 et CLL5 en termes d'âge médian (les patients de l'étude CLL5 sont plus jeunes que ceux de l'étude CLL11, et en termes de différence de l'âge à la progression entre les bras dans l'étude CLL11 ;
- ✓ Pour calculer la proportion des patients qui décèdent depuis l'état « progression », les taux de décès post-progression de l'étude CLL5 et le taux de mortalité toute cause en fonction de l'âge et du genre dans la population générale française (INED) ont été comparés et la valeur la plus élevée entre ces deux taux est considérée comme probabilité de transition de l'état progression vers l'état décès.

3.3.2 Analyse critique concernant la modélisation

► La structure du modèle

Type de modèle

La structure du modèle de Markov présentée dans cette évaluation est simple, compatible avec les connaissances actuelles sur la progression de la pathologie. Cette modélisation est fondée sur une structure développée par l'industriel et présentée dans un poster à l'ISPOR (Dublin, novembre) par Walser et al (2013).

Un modèle de Markov à 39 états et prenant en compte plusieurs lignes de traitement a été proposé dans l'analyse de l'efficience de la bendamustine versus le chlorambucil dans le traitement en première ligne de la LLC (NICE, TA 216, 2011). Cette modélisation précise les deux étapes suivantes. Tout d'abord, les patients simulés entrent dans le modèle dans l'état « LLC stable » et l'évolution de leur état de santé est prise en compte en fonction de leur réponse (partielle, complète). Ensuite, lorsque la maladie progresse, les états de la deuxième ligne de traitement sont pris en compte et la prise en compte de traitement de support est bien décrite.

Le choix de ne pas retenir cette modélisation complexe paraît justifié au regard des données cliniques disponibles. Cependant, la description de sa structure aurait néanmoins pu enrichir la discussion sur les limites du modèle proposé dans cette évaluation, notamment au niveau de l'état progression qui inclut plusieurs états réunissant les différentes formes des séquences de rémission, de rechute.

Description des états de santé

Les états de santé retenus dans le modèle de Markov sont cohérents avec les critères d'évaluation de l'étude pivot de phase III CLL11 ayant supporté l'obtention de l'AMM d'obinutuzumab. Selon l'étude CLL11 le taux de maladie indétectable est statistiquement plus élevé avec le traitement obinutuzumab+chlorambucil qu'avec ces comparateurs. La manière dont ce résultat clinique a été pris en compte dans les états du modèle (survie sans progression et survie globale) est clairement précisée.

Principales hypothèses simplificatrices sur les états de santé

Les principales hypothèses simplificatrices sur les états de santé du modèle sont clairement présentées. Cependant, même si les données cliniques disponibles ne permettent pas de prendre en compte les séquences possibles (rémission, rechute...) dans l'étape de progression de la LLC, l'impact de la prise en compte « agrégée » de ces « états » sur l'incertitude associée à la structure du modèle n'est pas explicitée.

La durée des cycles

La façon dont la dimension temporelle est prise en compte dans le modèle est correctement décrite. La prise en compte des cycles hebdomadaires dans la modélisation est cliniquement acceptable. La correction en milieu de cycle appliquée sur le calcul des années de vie gagnées ajustées et non sur la qualité de vie et sur les coûts est méthodologiquement acceptable.

Une discussion sur les avantages de considérer un cycle d'une semaine par rapport à d'autres durées prises dans d'autres modélisations aurait pu être proposée (par exemple, le modèle de l'évaluation TA 216 du NICE de l'efficience de la bendamustine versus le chlorambucil en première ligne de traitement reposait sur un cycle de 3 mois).

► La population simulée

Aucune analyse en sous-population n'est proposée et pourtant des analyses de sous-populations ont été pré-spécifiées dans l'analyse clinique d'obinutuzumab. Des analyses sur une sous-population présentant par exemple des comorbidités (comorbidités cardiovasculaires, insuffisance rénale, une délétion 17p...) auraient dû être proposées.

► L'estimation des probabilités

Les sources utilisées dans l'estimation des probabilités sont clairement décrites.

La méthodologie de choix de fonction paramétrique dans le processus d'extrapolation des survies sans progression et post progression est appropriée.

Selon l'industriel, l'estimation de la survie post-progression à partir de l'étude CLL5 pourrait sous-estimer celle de l'étude CLL11 si l'on prend en compte les bénéfices cliniques d'obinutuzumab (survie sans progression et taux de maladie résiduelle indétectable) par rapport à ces comparateurs et les améliorations de prise en charge de la LLC depuis 1999 (date d'initiation de l'étude CLL5). Ce raisonnement est discutable car on peut aussi penser que les différences entre les populations des deux études CLL11 et CLL5 pourraient mésestimer la survie post progression. En effet, les patients de l'étude CLL5 étaient plus jeunes que ceux de l'étude CLL11 et surtout étaient éligibles à un traitement à pleine dose de fludarabine.

In fine, l'estimation de la survie post progression à partir de l'étude CLL5 ne représente pas forcément un choix conservateur.

3.4 Mesure et valorisation des états de santé

3.4.1 Evaluation des résultats de santé telle que présentée par l'industriel

► Méthode et données

Les années de vie gagnées (année de vie état sans progression + années de vie état post-progression) sont mesurées en cumulant la survie (sans progression + post-progression) correspondant à chaque cycle.

Les années de vie ajustées à la qualité de vie (QALY) ont été calculées :

- en attribuant, dans un premier temps, un score d'utilité aux états survie sans progression et progression,
- en cumulant la pondération de chaque score d'utilité par la proportion des patients correspondant au même état de santé à chaque cycle du modèle.

L'étude CLL11 a sélectionné seulement 2 questionnaires renseignant la qualité de vie des patients : le questionnaire EORTC QLQC-30 spécifique du cancer et le questionnaire QLQ-CLL-16 spécifique à la LLC. Cependant, selon l'industriel en l'absence de fonction de mapping calculée et validée sur une population LLC entre ces deux questionnaires et l'EQ-5D, des sources de données alternatives ont dû être identifiées :

- La revue systématique de la littérature sur l'évaluation économique de la LLC a identifié 7 études ayant un niveau d'information jugé suffisant. Ces études ne peuvent pas être utilisées pour générer des données d'utilité dans l'évaluation économique de l'obinutuzumab pour plusieurs raisons. Par exemple, selon l'industriel, les données de ces études ne sont pas toutes adaptées aux états de santé et aux caractéristiques des stratégies (mode et modalité d'administration des traitements dans l'évaluation économique d'obinutuzumab).
- Compte tenu de ces contraintes, une étude ad hoc de révélation des préférences, en population générale, au Royaume-Uni, a été conduite par l'industriel en 2013. La description des états de santé a été développée et validée selon une méthodologie fondée sur une revue de la littérature des patients atteints de la LLC, des interviews téléphoniques de 6 patients atteints de la LLC au Royaume Uni et d'âge moyen égal à 61 ans, et d'une description d'états de santé revue par des professionnels de santé (médecins et infirmières). Les 5 dimensions de l'EQ-5D ont été couvertes dans la description de ces états de santé.

Au total 9 états de santé ont été décrits (cf tableau 2) et présentés en interview face/face à 100 individus représentatifs de la population au Royaume-Uni. L'âge moyen de ces individus était 36,4 ans. Les préférences ont été évaluées à l'aide de la méthode du Time Trade Off (TTO).

► Résultats

Les résultats de l'étude ad hoc sur la révélation des préférences sont présentés dans le tableau 2.

**Tableau 2. Résultats de l'étude *ad hoc* de révélation des préférences par Time Trade off-
Source : industriel : rapport technique – Septembre 2014**

Etats de santé de l'étude d'évaluation ad hoc d'révélation des préférences	Utilité moyenne	Ecart type	Intervalle de confiance 95%
Survie sans progression sous traitement de 1 ^{ère} ligne induisant une augmentation des hospitalisations	0,55	0,26	[0,50 ; 0,61]
Survie sans progression sous traitement de 1 ^{ère} ligne par voie intra-veineuse	0,67	0,22	[0,63 ; 0,71]
Survie sans progression sous traitement de 1 ^{ère} ligne par voie orale	0,71	0,20	[0,67 ; 0,75]
Survie sans progression après traitement de 1 ^{ère} ligne	0,82	0,17	[0,78 ; 0,85]
Progression après traitement de 1 ^{ère} ligne	0,66	0,22	[0,62 ; 0,71]
Survie sans progression sous traitement de 2 ^{ème} ligne	0,55	0,25	[0,50 ; 0,60]
Survie sans progression après traitement de 2 ^{ème} ligne	0,71	0,23	[0,66 ; 0,75]
Progression après une 2 ^{ème} ligne de traitement	0,59	0,23	[0,55 ; 0,64]
Rechute après plusieurs lignes de traitement	0,42	0,25	[0,37 ; 0,47]

Pour la mesure de l'utilité dans l'état de survie sans progression, les correspondances entre les états du modèle et ceux de l'étude ont été identifiées. Cependant, l'absence de données à long terme de l'étude CLL11 n'a pas permis de distinguer dans le modèle les états associés à la progression de la maladie définis dans l'étude *ad hoc*. La structure du modèle (figure 1) ne comporte qu'un seul état de progression agrégeant des états progression de l'étude *ad hoc* de révélation des préférences.

Pour attribuer une valeur d'utilité à l'état progression du modèle d'efficience d'obinutuzumab, une moyenne pondérée des utilités des états « progression » de l'étude *ad hoc* de révélation des préférences par le temps moyen passé dans chaque état a été calculée. Pour ce faire, en raison d'absence de données renseignant le temps passé dans les sous-états progression de l'étude *ad hoc*, une enquête administrée par voie électronique en 2 étapes, selon la méthodologie en Delphi Panel, a été réalisée auprès de 6 experts hématologues français. Une liste de choix par menu déroulant leur a été proposée allant d'1 semaine à 10 ans.

Les pondérations issues du second tour sont celles appliquées aux valeurs d'utilité de l'étude ad hoc pour déterminer la valeur moyenne pour l'état « progression du modèle (tableau 3).

Tableau 3. Pondération des valeurs d'utilité des états « progression » de l'étude ad hoc de révélation des préférences – Source : industriel-rapport technique-septembre 2014

Etats de l'étude <i>ad hoc</i> de révélation des préférences	Utilité moyenne (étude <i>ad hoc</i> de révélation des préférences)	Pondération (2 nd tour de l'enquête Delphi panel)	Utilité pondérée
Progression après traitement de 1 ^{ère} ligne	0,66 [0,78 ; 0,85]	0,26 [0,23 ; 0,29]	0,17
Survie sans progression sous traitement de 2 ^{ème} ligne	0,55 [0,50 ; 0,60]	0,10 [0,09 ; 0,12]	0,06
Survie sans progression après traitement de 2 ^{ème} ligne	0,71 [0,66 ; 0,75]	0,27 [0,25 ; 0,29]	0,19
Progression après plusieurs lignes de traitement	0,59 [0,55 ; 0,64]	0,23 [0,19 ; 0,26]	0,13
Rechute après plusieurs lignes de traitement	0,42 [0,37 ; 0,47]	0,14 [0,12 ; 0,16]	0,06
Utilité pondérée de l'état « progression »	0,61 [0,59 ; 0,63]		

Le tableau 4 représente les résultats de santé (années de vie et de QALY) de l'analyse de référence pour les deux comparaisons (obinutuzumab+chlorambucil versus rituximab+chlorambucil, et obinutuzumab+chlorambucil versus la monothérapie chlorambucil)

- Le traitement par obinutuzumab + chlorambucil apporte comparativement à l'association rituximab +chlorambucil un gain de 0.527 années de vie et 0.526 QALY.
- De même, le traitement par obinutuzumab + chlorambucil apporte comparativement à la monothérapie chlorambucil un gain de 1.087 années de vie et 1.005 QALY.

Tableau 4. Résultats de santé (obinutuzumab + chlorambucil versus rituximab + chlorambucil) –Source : industriel : rapport technique –Septembre 2014

	obinutuzumab + chlorambucil	rituximab + chlorambucil	Différentiel
Années de vie gagnées	5,101	4,574	0,527
Années de vie dans l'état « survie sans progression »	2,620	1,598	1,021
Années de vie dans l'état « progression »	2,481	2,976	-0,494
QALYs gagnés	3,590	3,064	0,526
QALYs dans l'état « survie sans progression »	2,071	1,243	0,828
QALYs dans l'état « progression »	1,519	1,821	-0,302

**Tableau 5. Résultats de santé (obinutuzumab + chlorambucil versus chlorambucil)-
Source industriel : rapport technique –Septembre 2014**

	obinutuzumab + chlorambucil	chlorambucil	Différentiel
Années de vie gagnées	5,162	4,075	1,087
Années de vie dans l'état « survie sans progression »	2,770	0,991	1,779
Années de vie dans l'état « progression »	2,392	3,084	-0,692
QALYs gagnés	3,658	2,653	1,005
QALY dans l'état « survie sans progression »	2,194	0,766	1,429
QALY dans l'état « progression »	1,464	1,887	-0,424

Pour les 2 comparaisons de l'association obinutuzumab + chlorambucil (versus rituximab +chlorambucil et versus chlorambucil), les gains finaux résultent d'un gain dans l'état « survie sans progression », et d'une perte dans l'état « progression ».

3.4.2 Analyse critique de l'estimation des résultats de santé

► Méthode et données

Les sources des valeurs d'utilité dans la LLC identifiées par la revue de littérature économique ainsi que les données d'utilité alternatives alimentant le modèle sont clairement mentionnées.

Toutefois, les limites suivantes peuvent être signalées :

- L'impact sur l'incertitude associée aux résultats du modèle de l'absence de scores d'utilité issus du questionnaire générique EQ-5D (recommandé par le guide HAS) n'est pas explicité. La non-utilisation d'un algorithme de conversion des scores du questionnaire EORTC QLQC-30 en EQ-5D est argumentée. Le mapping EORTC-c30/EQ-5D appliqué sur les données comparant la bendamustine au chlorambucil en 1^{ère} ligne de traitement (NICE HTA-TA 216) aurait pu être utilisé à titre exploratoire dans les analyses de sensibilité de l'évaluation économique par obinutuzumab.
- La méthode générant les données d'utilité alimentant le modèle à partir de l'étude ad hoc de révélation des préférences par la méthode TTO pose problème et ses limites ne sont pas explicitées :
 - la méthode d'élicitation des préférences repose sur des interviews téléphoniques d'un nombre très faible de patients LLC au Royaume-Uni (six) d'âge moyen de 61 ans inférieur à celui des patients simulés entrant dans l'état de survie sans progression du modèle (72 ans). Cet échantillon n'est pas comparable à la population CLL11 en termes d'âge et de comorbidités, et in fine aux caractéristiques de la population française.
 - L'âge moyen (36,4 ans) correspondant à l'échantillon de la population générale au Royaume-Uni (considérée dans la méthode des vignettes) est inférieur à celui de la population française estimé à 40,8 ans (INSEE, 2014).
 - Même si les symptômes de certains événements indésirables (nausées, vomissements, fatigue, risque d'infections) sont mentionnés dans la description des états de santé par les vignettes (annexe 3 du dossier technique), les pertes d'utilité liées aux

événements indésirables ne sont pas explicitement prises en compte dans le modèle. A titre indicatif, les réactions liées à la perfusion ont été plus fréquemment rapportées dans le groupe obinutuzumab + chlorambucil (soit 69% des patients composant ce groupe). Une discussion sur l'impact des décrets d'utilité associés aux événements indésirables et aux différentes séquences du traitement sur les résultats du modèle aurait pu être proposée.

- le processus d'estimation des données d'utilité correspondant à l'état survie avec progression (en l'occurrence, la pondération des valeurs d'utilité des états « progression » de l'étude ad hoc de révélation des préférences) est discutable même si la moyenne pondérée (0.61) est cohérente avec celle calculée sur la base de l'interrogation du docteur Barbara Eichhorst (0,60) spécialiste de la LLC à l'université de Cologne et celles des données de la littérature (0,60 pour 3 études et 0,68 pour une étude).

► Résultats

Les scores d'utilité associés aux états intégrés dans le modèle sont clairement présentés par l'industriel.

Les questionnaires EORTC QLQC-30 spécifique du cancer et le questionnaire QLQ-CLL-16 spécifique à la LLC n'ont pas été utilisés pour générer les scores d'utilité. L'industriel mentionne qu'aucune différence statistiquement significative n'a été observée, montrant que l'association obinutuzumab + chlorambucil n'augmente pas la fatigue ressentie par les patients. La fiabilité de ce résultat n'est pas discutée est ce d'autant plus que l'industriel mentionne à la page 23 des réponses à l'échange technique « au cours du suivi des patients de l'étude CLL11, les données de qualité de vie sont de moins en moins renseignées ce qui affectent leur fiabilité ».

Le bénéfice d'obinutuzumab + chlorambucil en termes de différentiel de résultat de santé (année de vie gagnées et QALY) par rapport à ces comparateurs dans l'analyse est proportionnellement plus important dans l'état « survie sans progression » que la perte dans l'état dans l'état progression. Cependant, ce bénéfice n'est pas discuté en fonction des résultats de la littérature économique sur la LLC sur les autres comparateurs non pris en compte dans l'analyse.

3.5 Mesure et valorisation des coûts

3.5.1 Evaluation des coûts telle que présentée par l'industriel

► Coûts pris en compte

Les coûts pris en compte ont été regroupés en fonction de deux états du modèle « survie sans progression » et « progression ».

► Mesure, valorisation et calcul des coûts

Etat « survie sans progression »

Les coûts sont décomposés en deux périodes : coût pendant le traitement (six cycles de 28 jours) et le coût après le traitement (coût du suivi).

Pendant le traitement

Les coûts de traitement des chimiothérapies sont évalués TTC en fonction de la posologie :

- 1000 mg pour l'obinutuzumab (cycle 1 à 6) évalué au prix revendiqué, 3000 mg au cycle 1 (J1-2, J8 et J15) et 1000 mg J1 des cycles 2 à 6.
- 375 mg/m² de surface corporelle au cycle 1 puis 500 mg/m² de surface corporelle pour le rituximab avec un prix au mg. La surface corporelle considérée est celle de l'étude CLL11, elle est de 1,85 m². Les coûts sont valorisés en utilisant le tarif de responsabilité publié au

journal officiel (liste des médicaments en sus du GHS) soit 269,21 € pour 100 mg et 1346,04 € pour 500 mg.

- 0,5 mg/kg de poids corporel administré à J1 et J15 de chaque cycle de traitement en monothérapie ou en association pour le chlorambucil. L'administration se fait par voie orale (boîte de 30 gélules de 2 mg). Le poids considéré dans l'analyse de référence est de 73,68 kg (étude CLL11). La dose de chlorambucil peut être diminuée en cas d'évènement indésirable, mais une fois réduite, elle ne peut plus être augmentée. Le coût du chlorambucil est évalué par le prix TTC de cette présentation publiée au JO soit 22,10 € par boîte.

Tableau 6. Coût des traitements par cycle et par stratégies –Source : industriel - dossier technique- septembre 2014

Stratégies	Cycle 1	Cycle 2 à 6	Total (6 cycles)
obinutuzumab + chlorambucil MINOPHENE®.	██████	██████	██████
rituximab + chlorambucil	██████	██████	██████
chlorambucil en monothérapie	██████	██████	██████

Coût d'administration des chimiothérapies

Les coûts d'administration comprennent les coûts d'administration des chimiothérapies, les coûts de transport, les coûts de support médicamenteux et les coûts d'examen de suivi.

Tableau 7. Récapitulatif des coûts d'administration des chimiothérapies- Source : industriel – dossier technique- septembre 2014.

Coût d'administration*	Contenu	Cycle 1	Cycle 2 à 6
Chlorambucil	Une consultation d'un hématologue par cycle (une consultation de spécialiste CCAM)	28 €	28 €
Obinutuzumab	Traitement IV- GHM (séance, T ou niveau 1 pondéré), ENCC secteur public	1005,34 €**	486,42 €
Rituximab	Traitement IV – (séance, T ou niveau 1 pondéré), ENCC secteur public	604,33 €**	486,42 €

*Les coûts hospitaliers ont été obtenus via l'ENCC pour les établissements publics considérés hors coûts de structure et ont été soustraits les prix des molécules facturées en sus (pour éviter les doubles comptes).

** Les coûts sont pondérés par la fréquence attendue dans chaque GHM. Compte tenu de la possibilité d'une réaction liée à la perfusion avec l'obinutuzumab durant la 1^{ère} administration, il a été considéré que 65% des patients étaient pris en charge en hospitalisation complète (GHM 17M06T ou 17M061) contre seulement 27% pour le rituximab. Ces pourcentages ont été calculés en fonction de l'incidence des réactions à la perfusion dans l'étude CLL11.

Coût des transports

L'évaluation des coûts des transports est forfaitaire, basée sur un calcul effectué par la Cour des comptes en 2010 et actualisé avec l'indice des prix à la consommation. Le patient est supposé transporté en VSL ou Taxi. Le coût moyen par trajet est de 36,79 €. Deux trajets par administration sont nécessaires soit 73,58 € sauf pour Chlorambucil qui est administré deux fois (J1 et J15) par cycle avec une seule visite (le coût par administration est donc de 36,79€).

Coût des traitements de support

Ils sont évalués au prix du comprimé et par administration à 1,54 € pour Chlorambucil et sont identiques pour l'obinutuzumab et le rituximab : 484,72 €.

Coûts des examens médicaux

Ils sont identiques quel que soit le traitement (Scanner, Hémogramme, numération des réticulocytes, Infirmière) mais différents entre la première administration et les suivantes. Le scanner de la première administration comprend un acte CCAM ECQH011 - Scanographie des vaisseaux du thorax et/ou du cœur, avec scanographie des vaisseaux de l'abdomen et/ou du petit bassin. Le coût des examens médicaux est donc de :

- 81,87 € à la première administration,
- 29,04 € pour les administrations suivantes.

Coût des événements indésirables

Seuls les événements indésirables de grade $\geq$ 3 ont été pris en compte. Les consommations de soins pour la prise en charge des événements indésirables ont été estimées à dire d'experts. Ont été valorisés les consultations médicales, les examens sanguins et les médicaments, ainsi que les hospitalisations éventuelles (base ENCC MCO 2012 hors molécules onéreuses et actualisés en euros 2014).

Tableau 8. Coût de prise en charge des événements indésirables – Source : rapport technique – Industriel-Septembre 2014

Evènement indésirable	% de patients hospitalisés dans l'étude CLL11 (tous bras confondus)	Coût total de prise en charge	Coût moyen pondéré par patient
Anémie (ambulatoire)	-	2 288,03 €	2 288,03 €
Anémie (hospitalisation)	0,4%	9 288 €	37,15 €
Diarrhée (ambulatoire)	-	7,89 €	7,89 €
Diarrhée (hospitalisation)	0,6%	2 364 €	22,07 €
Neutropénie ou neutropénie fébrile (hospitalisation)	1,3%	4 199 €	54,59 €
Infection (hospitalisation)	0,3%	4935 €	14,81 €

Thrombocytopénie (hospitalisation)	0,1%	2135 €	2,14 €
Insuffisance rénale	0,1%	3135 €	3,14 €
Insuffisance respiratoire	0,5%	5 578 €	27,89 €
Sepsis	0,1%	16 431 €	16,43 €
Pneumonie	1,8%	4 311 €	77,60 €

Après le traitement

Le coût du suivi après le traitement est estimé (modalités de suivi évaluées à dire d'experts et RCP des produits) à 9,34 € par semaine quelle que soit la stratégie thérapeutique (consultation de suivi par l'hématologue, transport, hémogramme, numération des réticulocytes, infirmière).

Coût de l'état « progression »

Dans l'état « progression », le coût annuel moyen des séjours hospitaliers a été estimé à partir des données PMSI (hospitalisation suite à une LLC en rechute ou réfractaire) à 11 364 €. Ce coût comprend les molécules de chimiothérapies administrées en post-progression à travers les coûts complets PMSI. Ramené à une semaine, ce coût est de 217,78 € auquel s'ajoute le coût du suivi (identique à celui des patients sans progression) mais les patients en rechute ne sont pas hospitalisés immédiatement après progression, et un traitement peut être administré après progression (en 2^{ème} ligne de traitement). Le coût hebdomadaire de l'état progression a donc été ramené à 80,27 €.

Tableau 9. Tableau de synthèse des coûts retenus dans l'analyse de référence.- Source : industriel : rapport technique – septembre 2014

	Référence
<u>Coût de l'état de santé « survie sans progression »</u>	
<i>Coût des chimiothérapies à la première administration</i>	
Obinutuzumab + chlorambucil	██████
Rituximab + chlorambucil	██████
Chlorambucil	██████
<i>Coûts des chimiothérapies aux administrations suivantes</i>	
Obinutuzumab + chlorambucil	██████
Rituximab + chlorambucil	██████
Chlorambucil	██████
<i>Coût de la première administration</i>	
Obinutuzumab + chlorambucil	██████

Rituximab + chlorambucil	██████
Chlorambucil	██████
Coût des évènements indésirables (€/patient, appliqué à la 1^{ère} administration)	
Obinutuzumab + chlorambucil	5,48 €
Rituximab + chlorambucil	4,40 €
Chlorambucil	4,91 €
Coût des administrations suivantes €	
Obinutuzumab + chlorambucil	██████
Rituximab + chlorambucil	██████
Chlorambucil	██████
Coût de suivi après la phase de traitement (€/semaine)	
Obinutuzumab + chlorambucil	9,34 €
Rituximab + chlorambucil	9,34 €
Chlorambucil	9,34 €
<u>Coût de l'état de santé « progression »</u>	
Obinutuzumab + chlorambucil	80,27 €
Rituximab + chlorambucil	80,27 €
Chlorambucil	80,27 €

► Résultats de l'analyse de coût

Dans l'analyse de référence, le coût moyen total de prise en charge d'un patient sur un horizon temporel de 10 ans par un traitement :

- obinutuzumab 1000 mg + chlorambucil) était de ██████ € dont 79,7% lié à l'état survie sans progression et 20,3% lié à l'état progression.
- rituximab + chlorambucil était de ██████ € dont 64% représenté par l'état « survie sans progression » et 36% par le coût moyen de l'état progression.
- chlorambucil en monothérapie était de ██████ € dont 80,3% représenté par l'état survie sans progression et 19,7% dans l'état progression.

La différence de coût de la stratégie obinutuzumab 1000 mg + chlorambucil était de 16 630 € par rapport à la stratégie rituximab + chlorambucil et de 36 339 € par rapport à la stratégie chlorambucil en monothérapie.

Il est à noter que le coût de l'état progression pour obinutuzumab 1000 mg + chlorambucil est plus faible de -2070 € par rapport à rituximab + chlorambucil et de -2 899 € par rapport à chlorambucil en monothérapie. Cela est lié à la durée plus faible des patients passée dans l'état progression lorsqu'ils sont traités par obinutuzumab 1000 mg + chlorambucil par rapport aux comparateurs.

3.5.2 Analyse critique de l'évaluation des coûts

► Coûts pris en compte

Les coûts pris en compte sont conformes aux recommandations de la HAS (coût de production ENCC et tarifs CCAM, étude publiée par la cour des comptes pour les transports sanitaires). L'estimation de certaines ressources consommées (coût des traitements de support médicamenteux, hospitalisations lors d'une réaction à la perfusion) repose sur des dires d'experts (6 hématologues). La méthodologie de collecte des informations de coûts (Delphi panel) référencée permet d'estimer le temps dans chaque état de santé mais est inappropriée pour évaluer les consommations de ressources en vie réelle. Un questionnaire mesurant les habitudes de prescriptions/hospitalisation dans les 20 centres français ayant participé à l'étude CLL11 aurait permis d'obtenir des données plus précises et de prendre en compte l'hétérogénéité/homogénéité des pratiques.

► Mesure, la valorisation et le calcul des coûts

Mesure des coûts

Les coûts ENCC de l'hospitalisation retenus par l'industriel sont hors coûts de structure. L'estimation des coûts de production aurait dû inclure les coûts de structure, afin d'estimer le coût complet des différentes stratégies.

La mesure des coûts de rituximab se fait au mg utilisé (il existe deux conditionnements : 100 mg et 500 mg) ce qui implique, compte tenu de la durée de stabilité faible du produit reconstitué (24 heures entre 2 et 8°C) que la dose restante de produit puisse être réutilisée par la pharmacie hospitalière pour un autre patient (pas de perte de produit). L'existence possible d'une perte de produit a été correctement explorée dans l'étude de sensibilité (perte du reliquat) et entraîne une faible variation du RDCR. Compte tenu du dosage et de la stabilité d'obinutuzumab 1000 mg, l'hypothèse d'une absence de perte de produit est acceptable.

Valorisation des coûts

La méthode permettant de calculer les coûts des effets indésirables comprend un risque de double compte et les coûts pris en compte sont incomplets :

- pour chaque évènement indésirable, une probabilité d'occurrence a été calculée (en utilisant les résultats de l'étude CLL11) puis valorisée en coût moyen de séjour pondéré par la fréquence. Pour autant, un même patient peut être hospitalisé pour plusieurs effets indésirables en même temps, sans que les coûts de prise en charge ne se cumulent.
- les coûts de prise en charge de l'anémie laissent entendre que cet évènement ne survient que chez 0,4% des patients mais le coût de prise en charge en ambulatoire n'est pas pondéré par la fréquence (et est très élevé) ce qui conduit à supposer que tous les patients le reçoivent.
- les coûts de suivi ne tiennent pas compte des consultations et des suivis réalisés par le médecin traitant.

Le brevet du rituximab également commercialisé par Roche a expiré fin 2013). Le prix de ce traitement pourrait donc diminuer ; une étude de sensibilité était donc attendue sur le prix du comparateur.

Certains coûts sont évalués de manière approximative (coût de transport des patients forfaitisés, sans tenir compte de la possibilité d'un transport en ambulance ou de l'éloignement du centre

d'hématologie et absence de prise en compte des IK des infirmières réalisant les prélèvements, coût d'une seule consultation de généraliste pour gérer les événements indésirables, possibilité de double compte des hospitalisations pour plusieurs effets indésirables simultanés, pas de prise en compte d'une différence de coût des effets indésirables par stratégie de traitement). D'autres coûts sont pris en compte de manière incomplète (seuls les traitements de support sont inclus dans la phase progression ; il manque donc les autres soins de support (soins palliatifs, traitements anti douleur, appareillage...) mais cela a peu de conséquences sur les résultats de l'analyse compte tenu du poids faible de ces coûts dans le total et/ou parce que cela impacte de manière identique les deux bras de l'étude.

Pour les patients en rechute ou réfractaire, on suppose que les coûts de prise en charge sont relativement faibles (80,27 € par semaine soit 4174 € annuels), mais ces coûts sont sous évalués car ils ne tiennent pas compte des coûts des soins de support.

Calcul du coût

Le calcul du coût de la survie après progression repose sur des hypothèses fortes (consommation de soins après progression identique pour les patients antérieurement traités avec obinutuzumab et rituximab) et une agrégation des niveaux de consommations quels que soient l'âge et les comorbidités dont souffrent ces patients. Il existe une incertitude concernant ces différences de coûts qui n'a pas été explorée dans l'analyse de sensibilité.

► Résultats de l'analyse de coût

Au total l'analyse des coûts hospitaliers a été réalisée de manière satisfaisante même s'il existe un risque de double compte, celui-ci aura peu d'impact sur les résultats de l'analyse, puisqu'il concerne les deux bras de traitement.

La prise en compte des soins ambulatoires est incomplète, ce qui conduit à les sous-estimer. Cette sous-estimation se retrouve cependant de manière identique dans les deux bras de l'analyse et aura donc peu d'impact sur le RDCR.

3.6 Présentation des résultats et analyses de sensibilité

3.6.1 Présentation par l'industriel

► Résultats de l'évaluation économique

3 résultats de l'évaluation économique sont successivement présentés, en respectant les choix structurants retenus dans l'analyse de référence (perspective collective, vie entière, taux d'actualisation) et le prix d'obinutuzumab revendiqué par l'industriel.

- les résultats de l'analyse de référence concernent :
 - la comparaison d'obinutuzumab + chlorambucil vs rituximab + chlorambucil,
 - ainsi que celle d'obinutuzumab + chlorambucil vs chlorambucil en monothérapie.
- une analyse complémentaire ne concernant pas selon l'industriel la demande d'inscription et présentée à titre indicatif. Il s'agit de la comparaison de rituximab + chlorambucil vs la chlorambucil en monothérapie.

Au prix revendiqué d'obinutuzumab, le RDCR d'obinutuzumab + chlorambucil versus rituximab+chlorambucil est estimé à 31 626 €/QALY et à 31 562 €/année de vie gagnée.

Au prix revendiqué d'obinutuzumab, le RDCR de obinutuzumab +chlorambucil versus chlorambucil est estimé à 36 161 €/QALY et à 33 249 €/année de vie gagnée

A titre indicatif, au prix revendiqué d'obinutuzumab, le RDCR de rituximab +chlorambucil vs chlorambucil en monothérapie, est estimé à 36 008 €/QALY et à 43 664 €/année de vie gagnée.

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

Afin d'explorer l'incertitude sur le modèle, des analyses de sensibilité déterministes, en scénarios et probabilistes ont été réalisées.

Analyse de sensibilité déterministe

Des analyses de sensibilité déterministes d'obinutuzumab+chlorambucil versus chacun des deux comparateurs pris en compte dans l'analyse de référence ont été réalisées. Ces analyses ont porté sur :

- les paramètres des fonctions paramétriques :
 - les distributions permettant l'extrapolation de survie sans progression de CLL11 ;
 - les méthodes d'extrapolation des données de survie sans progression de CLL11 ;
 - les probabilités de décès post-progression ;
 - le coefficient multiplicateur de la probabilité de décès post progression ;
 - l'âge des patients ;
- les paramètres d'utilité :
 - Etat de santé « survie sans progression » ;
 - traitement par l'obinutuzumab+chlorambucil ;
 - traitement par rituximab + chlorambucil (ou chlorambucil en monothérapie) ;
 - utilité après traitement de première ligne ;
 - Etat de santé « survie avec progression »
 - traitement par l'obinutuzumab + chlorambucil et rituximab + chlorambucil (ou en monothérapie) ;
- taux d'actualisation
- horizon temporel
- coût état de l'état de santé «survie sans progression » :
 - Poids ;
 - Surface corporelle ;
 - Posologie ;
 - Durée du traitement ;
 - Prix d'obinutuzumab (€/FI) ;
 - Coûts de la 1ère administration (€/administration) pour les stratégies comparées ;
 - Coûts de suivi (€/suivi) pour les stratégies comparées ;
 - Coûts des événements indésirables (coût moyen par patient) propre à chaque stratégie ;
- Coût état de santé « progression » (€/semaine) pour les stratégies comparées ;

Pour un horizon temporel de 5 ans, le RDCR s'élève à 60 232 €/QALY.

Pour les deux comparateurs, les graphiques de Tornado (figures 2 et 3) montrent que les paramètres les plus influents sur la variation du RDCR sont la probabilité de décès post progression, l'utilité de l'état « survie sans progression » après la période de traitement, l'utilité de l'état progression, les coûts d'administration et le prix revendiqué d'obinutuzumab.

En particulier, l'incertitude liée aux données d'utilité pour l'état « survie sans progression » après la période de traitement et pour l'utilité liée à l'état « progression » reflétées par les fortes variations du RDCR autour de sa valeur de référence. A titre indicatif, une modification de la valeur d'utilité fait varier le RDCR entre : 23 772 € QALY et 47 232 € /QALY pour obinutuzumab + chlorambucil versus rituximab + chlorambucil ; et 27902 €/QALY et 51 368 €/QALY pour obinutuzumab+chlorambucil versus chlorambucil.

Figure 2. Diagramme de Tornado- Analyse de référence (obinutuzumab + chlorambucil versus rituximab + chlorambucil)–Source : industriel : échange technique–Novembre 2014

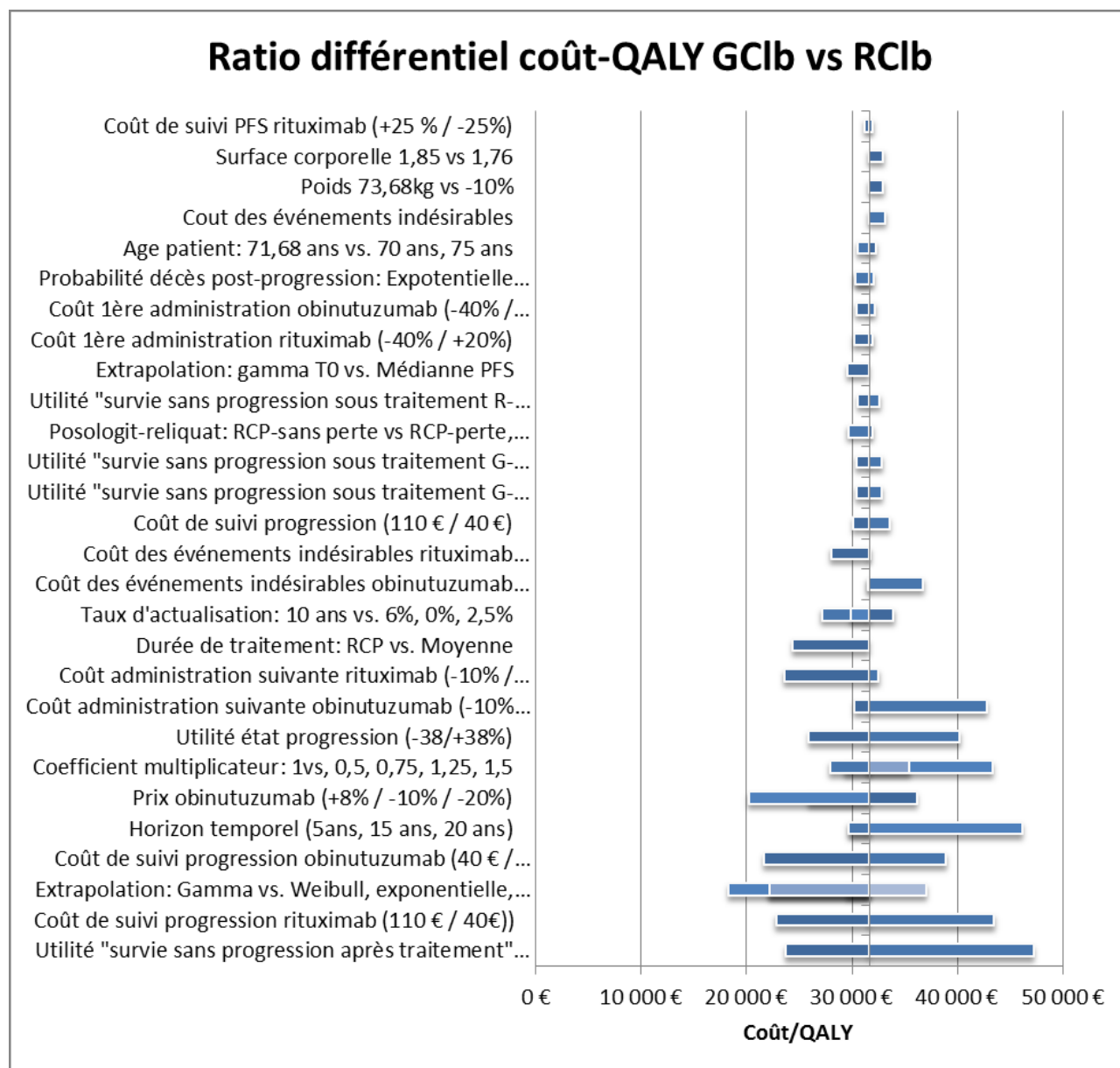
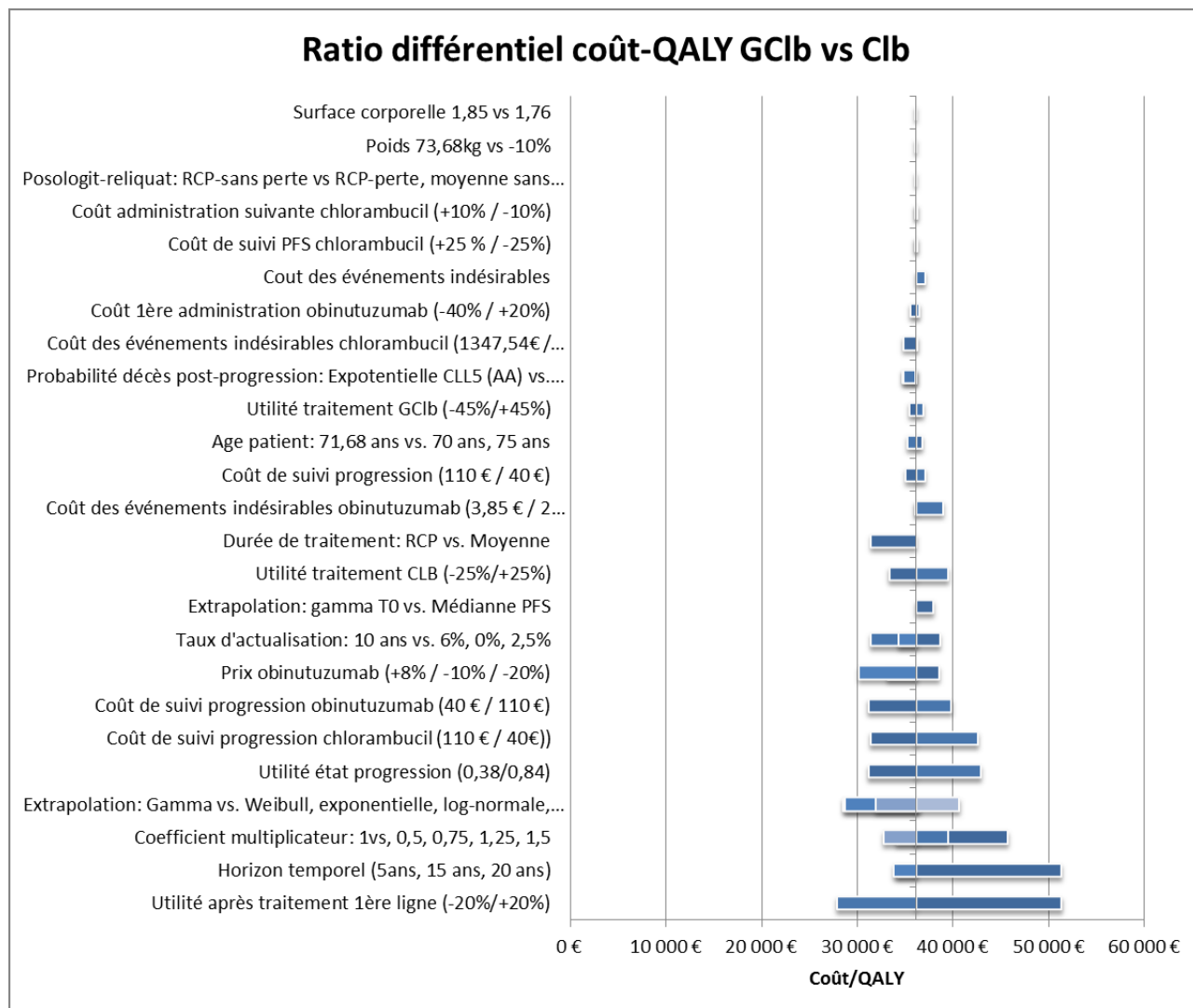


Figure 3. Diagramme de Tornado- Analyse de référence (obinutuzumab + chlorambucil versus chlorambucil) –Source : industriel : échange technique –Novembre 2014



Analyse de sensibilité en scénarios

Différents scénarios de variation de -20%, -10% et de -8% du prix d'obinutuzumab ont été testés :

- Comparaison d'obinutuzumab + chlorambucil versus rituximab +chlorambucil** : Considérant une variation du prix revendiqué d'obinutuzumab de -20%, -10% et +8%, le RDCR obinutuzumab +chlorambucil comparativement à rituximab+chlorambucil est de 20 267 €/QALY, 25 947 €/QALY et de 36 170 €/QALY respectivement, et de 20 226 € /année de vie gagnée, 25 894 €/année de vie gagnée et 36 096 €/année de vie gagnée respectivement.
- Comparaison d'obinutuzumab + chlorambucil versus chlorambucil en monothérapie** : Considérant une variation du prix revendiqué d'obinutuzumab de -20%, -10% et -8%, le RDCR obinutuzumab +chlorambucil comparativement à rituximab+chlorambucil est de 30 210 €/QALY, 33 186 €/QALY et de 38 542 €/QALY respectivement, et de 27 928 € /année de vie gagnée, 30 678 €/année de vie gagnée et 35 678 €/année de vie gagnée respectivement.

Analyse de sensibilité probabiliste

Une analyse probabiliste a été réalisée par échantillonnage aléatoire à partir des distributions de probabilité des principaux paramètres du modèle. Les paramètres testés simultanément du modèle sont :

- les valeurs d'utilité ;
- les coefficients des fonctions paramétriques de survie sans progression et de survie post-progression (distribution normale multivariée) ;
- l'incidence des événements indésirables (distribution log normale*) ;
- les coûts des événements indésirables (distribution log normale) ;
- les coûts de soins de support de l'état de santé « survie sans progression » et « progressions » (distribution log-normale) ;
- les coûts d'administration (distribution log-normale).

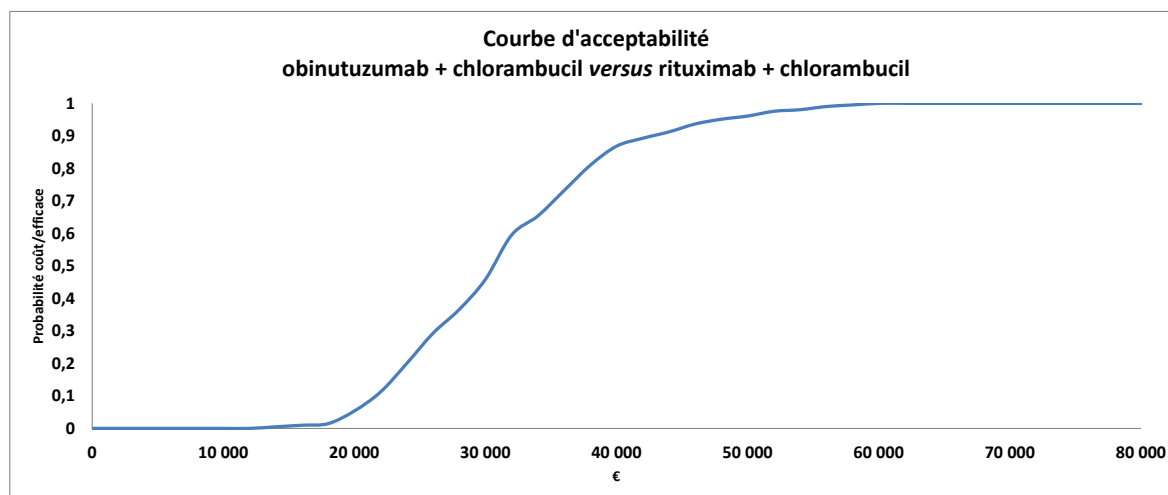
Les résultats de santé ont été calculés sur 3000 simulations avec les intervalles de confiance à 95% associés. Pour les deux comparaisons, les résultats de santé (différentiel d'années de vie gagnées, différentiel de QALY et différentiel de coût) générés par l'analyse probabiliste sont comparables à ceux de l'analyse déterministe. A titre indicatif, dans le cadre de la comparaison obinutuzumab + chlorambucil versus rituximab+chlorambucil :

- Le gain moyen en années de vie est de 0.539 année de vie (IC95 % [0,35 ; 0,76] comparativement à 0.527 pour l'analyse déterministe) ;
- Le gain moyen en QALY est de 0,539 (IC95% [0,36 ; 0,75] comparativement à 0.526 pour l'année déterministe ;
- Le RDCR est de 31 928 €/QALY (IC95% [18 494 ; 51 639] comparativement à 31 626 €/QALY dans l'analyse déterministe ;
- Le RDCR est de 31 990 €/année de vie gagnée (IC95% [18 604 ;52 035] comparativement à 31 562 €/QALY dans l'analyse déterministe ;

En ce qui concerne les résultats de la courbe d'acceptabilité :

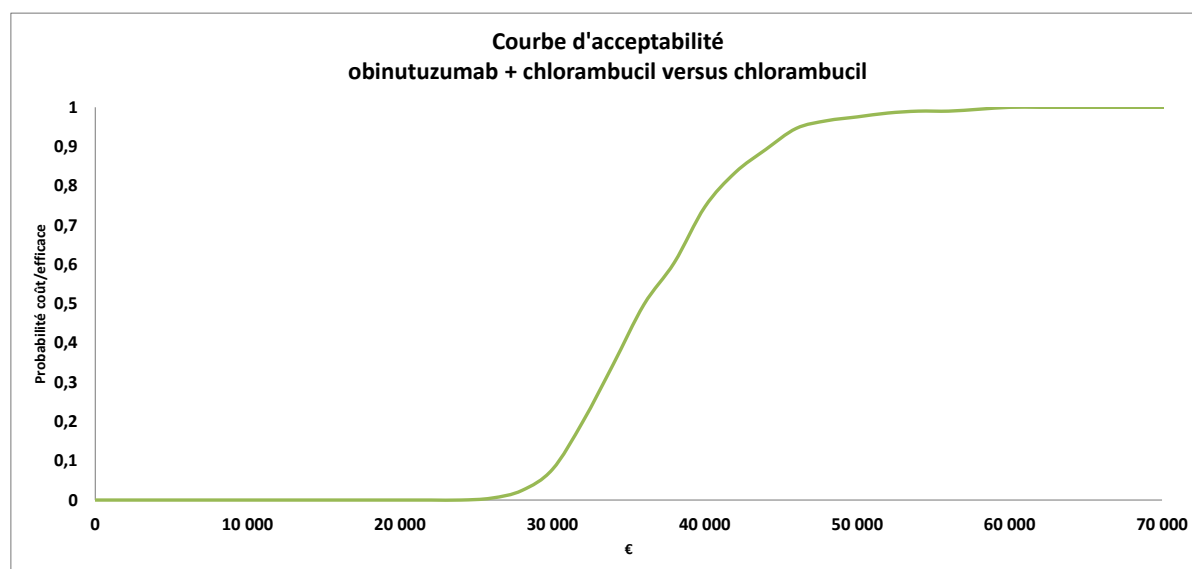
- pour la comparaison obinutuzumab + chlorambucil versus rituximab + chlorambucil, au prix revendiqué d'obinutuzumab (figure 4), des RDCR d'environ 30 450 €/QALY et 37 900€/QALY sont respectivement associés à des niveaux de confiance (c'est-à-dire de probabilité que le RDCR soient inférieurs à ces valeurs) de 50% et 80%.

Figure 4. Courbe d'acceptabilité - Analyse de référence (obinutuzumab + chlorambucil versus rituximab + chlorambucil) –Source : industriel : rapport technique –septembre 2014



- Pour la comparaison obinutuzumab + chlorambucil versus chlorambucil en monothérapie, au prix revendiqué d'obinutuzumab (figure 5), des RDCR d'environ 36 000 €/QALY et 41 300 €/QALY sont respectivement associés à des niveaux de confiance (c'est-à-dire de probabilité que le RDCR soient inférieurs à ces valeurs) de 50% et 80%.

Figure 5 : Courbe d'acceptabilité - Analyse de référence (obinutuzumab + chlorambucil versus rituximab + chlorambucil) –Source : industriel : rapport technique – septembre 2014



Analyse des limites et de la validité de l'étude

Validité du modèle

Une validité interne du modèle a été réalisée pour vérifier si les scénarios extrêmes produisaient les résultats attendus. Une validation externe n'a pas été réalisée en raison de l'absence de données issues de registres ou de données publiées.

Limites

Concernant la modélisation, l'industriel précise que les données disponibles (l'étude clinique pivot CLL11 et l'étude CLL5 utilisée dans l'extrapolation des données de survie pour l'état post-progression) ne prenaient pas en compte les séquences que l'état progression peut présenter (rémission...).

Certaines limites de l'utilisation des données de survie post-progression issues de l'étude CLL5 étaient mentionnées. A titre indicatif, la population de l'étude CLL5 a été composée de patients éligibles à un traitement à pleine dose de fludarabine contrairement à ceux de l'étude clinique pivot CLL11, plus jeunes de 1 à 4 ans et dont les données de comorbidité n'ont pas été renseignées.

Au final, la survie post-progression de l'étude CLL5 utilisée dans l'extrapolation de la survie post progression dans le modèle pourrait sous-estimer celle de l'étude CLL11 au regard des différents bénéfices cliniques démontrés dans l'étude CLL11 (amélioration statistiquement significative et cliniquement pertinente portant sur la survie sans progression sur le taux de réponse de maladie résiduelle indétectable).

Les interrogations sur la pertinence du résultat de santé QALY ont été soulevées à travers la forte incertitude liée notamment aux données d'utilité pour l'état « survie sans progression » après la période de traitement et pour l'utilité liée à l'état « progression ». Par ailleurs, l'industriel décrit l'impact de l'incertitude associée aux valeurs de l'utilité en comparaison avec d'autres résultats sur ces paramètres identifiés dans la littérature économique dans la LLC en affirmant que les utilités générées dans l'évaluation actuelle génèrent moins d'incertitude par rapport à d'autres modélisations.

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

► Résultats de l'évaluation économique

Les résultats auraient pu être également présentés à l'aide d'une analyse incrémentale comparant successivement toutes les stratégies à la stratégie la moins couteuse (une présentation similaire à celle proposé par l'industriel dans l'évaluation de l'efficience du NICE sur le même produit).

Toutefois dans le contexte français, comme un sous-ensemble des alternatives thérapeutiques n'a pas été pris en compte, la présentation en termes de frontière d'efficience n'est pas possible. La présentation actuelle des résultats est « acceptable ».

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

Analyse de sensibilité déterministe

Les résultats des analyses déterministes sont clairement présentés. Les sources utilisées et les bornes des paramètres testés sont mentionnés. Conformément aux recommandations de la HAS, les résultats des analyses de sensibilité univariées sont présentés à l'aide de graphiques de Tornado.

Analyse de sensibilité en scénarios

Des scénarios conservateurs d'analyses de sensibilité sur le coût de la survie après progression auraient pu être proposés. A titre indicatif, il est à rappeler que le calcul du coût de la survie après progression repose sur des hypothèses fortes telles que la consommation de soins après progression identique pour les patients antérieurement traités avec obinutuzumab et rituximab.

Compte tenu de l'expiration du brevet du rituximab en 2013, les analyses de sensibilité des conséquences sur le RDCR d'une baisse du prix du rituximab croisée avec :

- le prix revendiqué d'obinutuzumab ;
- 10% du prix revendiqué d'obinutuzumab ;

- une baisse de 20% du prix revendiqué d'obinutuzumab

n'ont pas été réalisées. Selon l'industriel (réponses aux échanges techniques, page 34) : « les analyses sollicitées reflétant un potentiel accord avec le CEPS ne nous apparaissent pas justifiées ».

Analyse de sensibilité probabiliste

Les étapes de la réalisation de l'analyse probabiliste sont clairement présentées et le nombre de simulations Monte Carlo est méthodologiquement acceptable.

Les principaux paramètres influençant la variabilité du RDCR ont été testés. Le choix des distributions de probabilité associées à ces paramètres est approprié.

Lors de l'échange technique, l'industriel indique les probabilités qui correspondent aux valeurs de RDCR de l'analyse de référence (50% pour obinutuzumab + chlorambucil versus chlorambucil et 59% pour obinutuzumab + chlorambucil versus rituximab + chlorambucil) sans les interpréter.

Ces niveaux de probabilités ne dépassant pas le seuil de 60% confirment l'incertitude associée aux paramètres les plus influents dans les analyses déterministes à savoir la probabilité de décès post progression, l'utilité de l'état « survie sans progression » après la période de traitement, l'utilité de l'état progression et le prix revendiqué d'obinutuzumab.

Analyse des limites et de la validité de l'étude

L'absence d'une validité externe du modèle est justifiée au regard de l'insuffisance de données issues de registres ou de données publiées sur la LLC.

Des limites du modèle ont été précisées (estimation de la survie post-progression à partir de l'étude CLL5 ou l'absence de prise en compte de séquences de traitement dans la phase progression au regard de la prise en charge en vie réelle). Cependant :

- les éléments suivants (relevant de l'incertitude structurelle) sur la portée des résultats n'ont pas été explicités :
 - l'impact de la prise en compte d'autres comparateurs sur la robustesse de l'analyse de l'efficience.
 - L'impact de l'analyse des sous-populations d'analyse caractérisées par un degré de sévérité important des comorbidités sur le RDCR (patients souffrant de l'insuffisance rénale ou présentant des comorbidités cardiovasculaires...)
- A l'exception de la discussion de l'impact de l'incertitude associée aux valeurs d'utilités, la comparaison des résultats du modèle (RDCR...) par rapport aux résultats d'autres évaluations économiques sur la LLC aurait pu être proposée.

3.7 Commentaires généraux

Aucune étude d'impact budgétaire n'a été présentée dans le dossier. Cette dernière aurait été utile pour apprécier l'impact de l'introduction de l'obinutuzumab et de sa substitution possible par rapport aux stratégies thérapeutiques utilisées dans le traitement de la LLC avec comorbidités (y compris celles qui n'ont pas été prises en compte dans l'évaluation économique proposée).

Annexe 4 – Synthèse de l'analyse critique

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.

Libellé de la réserve	-	+	++
Choix structurants			
Choix des comparateurs justifié par rapport aux données disponibles, mais non représentatif de l'ensemble des alternatives thérapeutiques disponibles en vie réelle.		X	
Modélisation			
Absence d'explicitation de l'impact de la prise en compte « agrégée » des séquences de traitement (ou états) post progression sur l'incertitude associée à la structure du modèle.	X		
Mesure et valorisation des résultats de santé			
La réserve majeure repose sur les aspects suivants des utilités : • les limites liées à la construction des vignettes à partir d'un échantillon de 6 patients atteints de LLC au Royaume-Uni d'âge moyen de 61 ans inférieur à celui des patients simulés entrant dans l'état de survie sans progression du modèle (72 ans). Cet échantillon n'est pas comparable à la population de l'essai pivot CLL11 en termes d'âge et de comorbidités • l'incertitude liée aux données d'utilité sur l'état « survie sans progression » après la période de traitement et sur l'utilité liée à l'état « progression »			X
Pertes d'utilité associées aux événements indésirables (réactions liées à la perfusion) et aux différentes séquences de traitements post-progression non suffisamment explicitées.	X		
Fiabilité des résultats montrant que l'association obinutuzumab + chlorambucil n'augmente pas la fatigue ressentie par les patients non suffisamment explicitée.	X		
Mesure et valorisation des coûts			
Absence d'inclusion des coûts de structure ENCC dans le coût des hospitalisations	X		
Estimations de consommation de ressources à dires d'experts	X		
Approximation et risque de double compte sur certains postes de coûts	X		
Absence de prise en compte des soins de support en post progression	X		
Présentation des résultats et analyses de sensibilité			

Absence d'analyses de sensibilité à partir d'autres sources sur les utilités fondée sur un mapping EORTC/EQ-5D.	X		
Non réalisation des analyses de sensibilité sur les prix tenant compte de l'expiration du brevet du rituximab en 2013.		X	

Annexe 5 – Echange avec l'industriel

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

➤ **Produit**

- 1- Est-ce que GAZYVARO a été testé dans des études sur des patients ne présentant pas de comorbidités ou des patients présentant un score CIRS ≤ 4 ?

➤ **Comparateurs**

- 2- Dans l'étude CLL11, pouvez-vous nous fournir la répartition du score CIRS par système d'organe (% , moyenne...)? Quels sont les systèmes les plus concernés ?
- 3- Dans l'étude CLL11 quelle est la proportion de patients avec des délétions 17 p et présentant des comorbidités ? Le traitement par alemtuzumab n'est-il pas le traitement de référence pour ces patients ? Pourquoi ne pas l'avoir inclus dans l'analyse ?
- 4- Quelle stratégie de traitement a été proposée aux 20% de patients qui ont arrêté le traitement d'étude avec G-Clb et 13% avec R-Clb ? (page 39 du dossier CT).
- 5- Au niveau de l'indication, le traitement par Gazyvaro a-t-il vocation à se substituer au traitement par R-Clb et Clb ? dans quelles proportions ? Si Gazyvaro était prescrit à des patients jusque-là traités par le Clb, quelles seraient les conséquences sur l'organisation du système de soins (passage d'un traitement oral à IV) et quel serait l'impact sur la qualité de vie des patients ?
- 6- Quelle pourrait être la stratégie de traitement des patients en rechute après Gazyvaro ? Pouvez-vous décrire précisément l'état de santé de ces patients en rechute après Gazyvaro, par rapport à ceux traités avec RClb et Clb ?
- 7- La description de la source ayant permis de calculer les parts des différentes prescriptions n'est pas satisfaisante (source : étude d'analyse des prescriptions 2013 ?). Pouvez-vous nous fournir des détails et préciser la fiabilité de cette étude ?
- 8- Les associations rituximab+bendamustine ainsi que l'association R-FC Lite n'ont pas été retenues dans l'ensemble des alternatives de prise en charge. Il est affirmé à chaque fois dans le dossier que les comparaisons indirectes ne pourraient pas conduire à un haut niveau de preuve.
 - a. Dans la formulation de ces conclusions sur les comparaisons indirectes, pouvez-vous préciser quel est exactement le niveau de preuve ?
 - b. Avez-vous utilisé au moins un des réseaux de comparaisons indirectes dans d'autres évaluations économiques d'obinutuzumab ? si oui, quel était votre argument sur la force de preuve de la conclusion sur les comparaisons indirectes en question.
 - c. Pouvez-vous nous fournir un document sur la qualité du reporting et la transparence des comparaisons indirectes selon les recommandations élaborées par « l'ISPOR task force for indirect treatment comparisons » (Value in Health, 2014 17,157-173) ?

➤ **Modélisation- Etat de santé**

- 9- Comment avez-vous pris en compte dans le modèle le fait que le taux de maladie résiduelle indétectable est beaucoup plus élevé avec le traitement obinutuzumab + chlorambucil qu'avec ses comparateurs ?

- 10-** En lien avec la question 6, une discussion sur l'impact de la non prise en compte des séquences de traitement au cours de l'état « progression » et au regard de la prise en charge en vie réelle est attendue. Une description des caractéristiques de la population de l'étude CLL5 en termes de comorbidités est attendue.

➤ **Coûts**

- 11-** Il est mentionné la nécessité d'un traitement prophylactique par une hydratation appropriée et l'administration d'uricostatiques (allopurinol) 12 à 24 heures avant l'instauration du traitement chez les patients ayant un nombre élevé de lymphocytes circulants. Ces coûts ont-ils été pris en compte dans l'analyse et comment ?
- 12-** Pourquoi n'avez-vous pas inclus les coûts de structure dans l'évaluation des coûts ENCC de l'hospitalisation ?
- 13-** Certains patients ne sont-ils pas transportés en ambulance compte tenu de leur état de santé (présence de comorbidités) ? Quelle est la distance moyenne parcourue en France par les patients pour se rendre au centre d'hématologie ?
- 14-** Pour les coûts ambulatoires des effets indésirables, pourquoi n'avez-vous pas pris en compte les coûts infirmiers pour les injections d'Eporatio ? Pourquoi n'avoir inclus qu'une consultation de médecin traitant entre les cures pour gérer les effets indésirables ? Pourquoi ne pas avoir pris en compte des consultations de médecins généralistes dans le coût du suivi ?
- 15-** Certains patients peuvent sans doute présenter simultanément plusieurs effets indésirables. Dans ce cas, pourquoi avoir additionné les coûts d'hospitalisation pour ces patients alors qu'ils n'effectuent probablement qu'un seul séjour hospitalier ?
- 16-** Différentes comorbidités ont-elles différents effets sur les coûts des traitements ? En particulier en fonction du type de comorbidités (i.e des patients peuvent être hospitalisés plus longtemps ou plus fréquemment avec certaines comorbidités?).
- 17-** Quelle est la durée de stabilité de Gazyvaro une fois utilisé (dose 100mg à la première injection) ? A la première administration de 100 mg, le flacon peut-il être réutilisé pour le même patient à une dose de 900 mg le lendemain ? Quelle est la proportion de patients concernés par cette administration en deux fois ?
- 18-** Une justification est attendue pour le coût très faible de prise en charge des patients en rechute après plusieurs lignes de traitement (tableau 58). Pourquoi ne pas avoir intégré le coût des soins de support pour ces patients ?
- 19-** Existe-t-il des restes à charge pour les patients ou l'assurance maladie complémentaire (notamment les dépassements d'honoraires des hématologues ?). Une analyse dans la perspective collective (tous financeurs) était attendue.
- 20-** Dans CLL11 la fréquence des effets indésirables n'est pas identique dans tous les bras de traitement. Justifiez l'hypothèse faite d'une fréquence identique quel que soit le bras de traitement retenu dans l'analyse économique (cf. tableau 54).
- 21-** Pouvez-vous préciser la méthode d'imputation retenue pour le calcul du coût des effets indésirables par patient (en particulier concernant le coût ambulatoire de l'anémie du tableau 55) ? Préciser la fréquence (l'incidence) des événements indésirables retenue dans chaque bras de l'analyse (en particulier les événements indésirables liés aux réactions de perfusion). Aucun événement indésirable ne survient-il aux administrations suivantes ? (cf tableau 57 de votre rapport).

22- Pouvez-vous préciser comment a été calculé le coût hebdomadaire par patient de l'état progression ? En particulier le passage d'un coût hebdomadaire de 217,78 € à 80,27 € ? (tableau 58) quelle durée de latence avant traitement a été retenue ? N'y-a-t-il pas des coûts de prise en charge en soins de ville à prendre en compte dans l'état progression ?

➤ **Utilités**

23- Une présentation et une interprétation des résultats de qualité de vie (questionnaires EORTC QLQC-30 spécifique du cancer et le questionnaire QLQ-CLL-16 spécifique à la LLC de l'étude CLL11) est attendue.

24- Pouvez-vous vérifier s'il existe des fonctions de mapping EORTC QLQC-30/EQ-5D) ? Si oui, pouvez-vous justifier pourquoi ces fonctions n'ont pas été utilisées ?

25- Une discussion sur les limites de l'utilisation de la méthode des vignettes auprès d'un échantillon de la population générale au Royaume-Uni plutôt que des patients souffrant de la LLC dans l'indication du produit est attendue.

26- Comment les événements indésirables (par exemple, les réactions liées à la perfusion) ont été pris en compte dans les scores d'utilité associés à l'état « survie sans progression » après la prise de traitement et l'état « progression » ?

27- Pouvez-vous discuter l'impact de l'incertitude associée aux valeurs de l'utilité sur le RDCR en comparaison avec d'autres résultats de sensibilité sur ces paramètres identifiés dans la littérature d'évaluation économique dans la LLC ?

➤ **Validation du modèle :**

28- Des validations (internes/externes) du modèle ont-elles été réalisées ?

29- Pourquoi des calibrations des résultats du modèle avec des données de survie issus de registres (ou d'autres sources de données) n'ont pas été présentées dans le dossier technique ?

➤ **Résultats**

30- Pouvez-vous fournir les résultats :

- en présentant les diagrammes de Tornado incluant les paramètres étudiés dans les analyses déterministes univariées ?
- en mentionnant la valeur de la probabilité qui correspond à la valeur du RDCR de l'analyse de référence dans les courbes d'acceptabilité ?

31- Les paramètres incidence des événements indésirables et coûts des traitements de support sont mentionnés seulement dans les analyses probabilistes. Pouvez-vous fournir des analyses de sensibilité déterministes intégrant ces paramètres ?

32- Pouvez-vous présenter à l'aide d'une analyse incrémentale comparant successivement toutes les stratégies triées préalablement (par exemple en fonction de leur coût), similaire à celle soumise au NICE⁵ sur le même produit (table 11 « *Compagny's incremental analysis versus chlorambucil* », page 27) ?

➤ **Analyses de sensibilité**

33-Dans l'analyse de sensibilité (déterministe et probabiliste) pouvez-vous simuler l'impact sur le RDCR d'une baisse de prix de 20% du prix du Rituximab croisé avec :

- le prix revendiqué d'obinutuzumab
- une baisse de 10% du prix revendiqué d'obinutuzumab ?
- une baisse de 20% du prix revendiqué d'obinutuzumab ?

Et présenter ces résultats selon des horizons de 5,10 et 15 ans.

34-Dans l'analyse de sensibilité (déterministe et probabiliste) pouvez-vous simuler l'impact sur le RDCR d'une extrapolation de la survie post progression prenant en compte comme covariables la délétion 17p, l'âge, et le type de co-morbidités ? est-ce que la prise en compte de l'âge au moment de la progression en forme catégorielle n'impacte pas l'estimation des probabilités de décès post-progression de l'étude CLL5 ?

➤ **Modèle Excel et experts sollicités**

35-Pouvez-vous nous fournir un guide d'utilisation du modèle excel et une interface simple nous permettant de faire varier les différents paramètres du modèle ? (dans une page d'accueil par exemple) ?

36-Merci de nous fournir un document présentant les experts sollicités à chaque étape du processus.

Annexe 1. Score CIRS

The Modified Cumulative Illness Rating Scale (CIRS)

No.	Système d'organes	Score				
1	Cardiaque (cœur uniquement)	0	1	2	3	4
2	Hypertension artérielle (score basé sur la sévérité; les lésions organiques sont cotées séparément)	0	1	2	3	4
3	Vasculo-hématopoïétique (sang, vaisseaux sanguins et cellules sanguines, moelle osseuse, rate, ganglions)	0	1	2	3	4
4	Appareil respiratoire (poumons, bronches, trachée sous le larynx)	0	1	2	3	4
5	Ophtalmologique et ORL (yeux, oreilles, nez, pharynx, larynx)	0	1	2	3	4
6	Appareil gastro-intestinal supérieur (oesophage, estomac et duodénum; pancréas; hors diabète)	0	1	2	3	4
7	Appareil gastro-intestinal inférieur (intestins, hernies)	0	1	2	3	4
8	Hépatique (foie et voies biliaires)	0	1	2	3	4
9	Rénal (uniquement les reins)	0	1	2	3	4
10	Appareil génito-urinaire (uretères, vessie, urètre, prostate, appareil génital)	0	1	2	3	4
11	Téguments musculo-squelettiques (muscles, os, peau)	0	1	2	3	4
12	Nerveux central et périphérique (cerveau, moelle épinière, nerfs; hors démence)	0	1	2	3	4
13	Endocrino-métabolique (y compris diabète, thyroïde; seins; infections systémiques; intoxications)	0	1	2	3	4
14	Troubles psychiatriques / comportementaux (y compris démence, dépression, anxiété, agitation/délire; psychose)	0	1	2	3	4

Bibliographie

Binet JL et al. A new prognostic classification of chronic lymphocytic leukemia derived from a multivariate survival analysis. Cancer 1981; 48:198-206.

ANSM, Les médicaments biosimilaires, Etat des lieux, Septembre 2013 ; http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/6187b427efca64d2a15e496ff691158e.pdf

HAS Guide méthodologique – Choix méthodologiques pour l'évaluation économique à la HAS. Octobre 2011. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-11/guide_methodo_vf.pdf, 2011

National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE): Guide to the Methods of Technology Appraisal 2013 <https://www.nice.org.uk/article/pmg9/resources/non-guidance-guide-to-the-methods-of-technology-appraisal-2013-pdf>

National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) Technology appraisal du NICE <http://www.nice.org.uk/guidance/gid-tag451/documents/leukaemia-chronic-lymphocytic-obinutuzumab-with-chlorambucil-1st-line-id650-evaluation-report2>

National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) Technology appraisal du NICE <http://www.nice.org.uk/guidance/ta216/resources/guidance-bendamustine-for-the-firstline-treatment-of-chronic-lymphocytic-leukaemia-pdf>

National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), Technology appraisal du NICE <http://publications.nice.org.uk/fludarabine-monootherapy-for-the-first-line-treatment-of-chronic-lymphocytic-leukaemia-ta119>

National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), Technology appraisal du NICE <http://www.nice.org.uk/guidance/ta216/resources/guidance-bendamustine-for-the-firstline-treatment-of-chronic-lymphocytic-leukaemia-pdf>

Walzer S, Becker U, Samanta K et al. The potential cost-effectiveness of obinutuzumab (GA101) in combination with chlorambucil in chronic lymphocytic leukemia - ISPOR 16th European Congress 2013.



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