



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

AVIS D'EFFICIENCE

GAZYVARO® 1000 mg (Obinutuzumab)
ROCHE

Date de validation par la CEESP : 16 mai 2017

Sommaire

1.	Liste des abréviations	5
1.	Avis de la CEESP	6
1.1	Objectif et contexte de l'étude	6
1.2	Conformité de l'étude médico-économique aux recommandations méthodologiques de la HAS.....	6
1.2.1	Analyse coût-efficacité.....	6
1.2.2	Analyse d'impact budgétaire	7
1.3	Conclusion de la CEESP sur l'efficience.....	8
1.4	Données complémentaires.....	8
2.	Annexe 1 – Synthèse de l'analyse critique	9
3.	Annexe 2 – Contexte de la demande	10
3.1	Objet de la demande	10
3.2	Produit et indication concernés par la demande	10
3.2.1	Pathologie Concernée	10
3.2.2	Description du produit évalué	11
3.3	Historique d'autorisation de mise sur le marché	12
3.1	Historique du remboursement	12
3.2	Documents support de l'analyse critique	12
4.	Annexe 3 - Analyse critique détaillée de l'étude médico-économique	14
4.1	Objectif de l'évaluation économique proposée	14
4.1.1	Objectif proposé par l'industriel	14
4.1.2	Analyse critique de l'objectif	14
4.2	Choix structurants de l'étude médico-économique	14
4.2.1	Les choix structurants tels que présentés par l'industriel	14
4.2.2	Analyse critique concernant les choix structurants.....	16
4.3	La modélisation	18
4.3.1	La modélisation telle que présentée par l'industriel.....	18
4.3.2	Analyse critique concernant la modélisation	21
4.3.3	Estimation des probabilités de survenue d'événements indésirables	24
4.4	Mesure et valorisation des états de santé.....	24
4.4.1	Evaluation des résultats de santé telle que présentée par l'industriel	24
4.4.2	Analyse critique de l'estimation des résultats de santé	25
4.5	Mesure et valorisation des coûts.....	26
4.5.1	Evaluation des coûts telle que présentée par l'industriel.....	26
4.5.2	Analyse critique des coûts.....	29
4.6	Présentation des résultats et analyses de sensibilité	29
4.6.1	Présentation par l'industriel	29
4.6.2	Analyse critique de la présentation des résultats et de l'analyse de sensibilité	33
4.7	Commentaires généraux	34
5.	Annexe 4 - Analyse critique détaillée du modèle d'impact budgétaire	35
5.1	Objectif de l'analyse d'impact budgétaire.....	35
5.1.1	Objectif tel qu'il est proposé par l'industriel	35
5.1.2	Analyse critique de l'analyse proposée par l'industriel	35
5.2	Choix structurants de l'analyse d'impact budgétaire.....	35
5.2.1	Choix structurants tels qu'ils sont proposés par l'industriel	35
5.2.2	Choix structurants tels qu'ils sont proposés par l'industriel	44

Résultats et analyse de sensibilité de l’AIB	46
5.2.3 Résultats de l’AIB tels qu’ils sont proposés par l’industriel.....	46
➤ Population cible et nombre de patients traités.....	46
➤ Présentation des coûts”	46
5.2.4 Analyse critique des résultats et des analyses de sensibilité de l’AIB.....	49
Annexe 5 – Echange avec l’industriel.....	51
Bibliographie	58

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
PFS	Progression-free survival
PMSI	Programme de médicalisation des systèmes d'information
PPS	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

1. Avis de la CEESP

1.1 Objectif et contexte de l'étude

L'étude médico-économique présentée par l'industriel a pour objectif d'évaluer l'efficience de Gazyvaro® (obinutuzumab 1000 mg) dans le cadre de l'extension de son indication en association à la bendamustine en induction, puis en traitement d'entretien, chez des patients atteints de lymphome folliculaire (LF) en cas de non-réponse ou de progression, pendant ou dans les 6 mois suivant un traitement incluant du rituximab.

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

Le 23 juillet 2014, Gazyvaro® a été initialement autorisé pour le traitement, en association au chlorambucil, 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, la Commission de la Transparence (CT) a octroyé dans son avis du 18 février 2015, un service médical (SMR) important et une amélioration du service rendu modérée (ASMR III).

La présente évaluation soutient une demande d'extension d'indication du laboratoire Roche sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics, pour laquelle l'industriel revendique une ASMR de niveau III.

La demande répond aux critères énoncés par le décret n°2012-1116 du 2 octobre 2012. **Au prix revendiqué de ████████ € TTC, le chiffre d'affaire prévisionnel TTC de Gazyvaro® est estimé à ████████ € PPTTC pour la 2^{ème} année pleine de commercialisation toutes indications confondues (LLC et LF).**

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

1.2.1 Analyse coût-efficacité

L'analyse du dossier, fondée sur les éléments fournis par l'industriel lors du dépôt et suite à l'échange technique, soulève une réserve majeure et trois réserves importantes par rapport aux recommandations méthodologiques de la HAS :

1. **La réserve majeure porte sur les conséquences des limites des données cliniques utilisées (en particuliers celles de l'essai GADOLIN) dans l'analyse de l'efficience, à savoir les limites liées au choix du comparateur principal (bendamustine), l'incertitude associée au gain en termes de survie globale, et la fragilité des données pour les autres comparateurs :**
 - L'étude clinique GADOLIN ne permet pas de distinguer les effets associés à la phase d'induction et à la phase d'entretien, que ce soit en termes de survie ou de progression de la maladie. Le choix de comparer avec la bendamustine uniquement en induction, sans phase d'entretien, est discutable et semble en faveur de Gazyvaro®.
 - Concernant la survie globale :
 - ▶ La survie globale dans l'essai GADOLIN a été sélectionnée en 3^{ème} critère secondaire de résultats, après la survie sans progression et le taux de meilleure réponse, et ce selon une approche hiérarchique séquentielle. Le taux de meilleure réponse (2^{ème} critère de résultats) n'étant pas statistiquement significatif dans l'analyse principale, l'essai ne permet pas de démontrer un effet de survie globale significatif de Gazyvaro®+bendamustine en induction suivi de Gazyvaro® en entretien (GB-G) par rapport à la bendamustine seule en induction (B). Par conséquent, le gain de survie globale final de GB-G par rapport à B, issu de la modélisation dans l'analyse de ré-

férence (à savoir +1,4 année après 15 ans) repose sur des données cliniques de GB-G comparées à B dont les différences n'ont pas été démontrées. Ceci pourrait affecter *in fine* l'estimation du nombre d'années ajustées sur la qualité de vie (QALY) et par conséquent le RDCR.

- ▶ Les données immatures de survie dans l'essai GADOLIN (utilisées dans l'analyse portant sur la population globale et les sous-groupes) affecte la manière dont ce critère peut être extrapolé dans la modélisation, et semble défavoriser la bendamustine.
- Les résultats de l'analyse de l'efficience présentés par l'industriel reposent en grande partie sur des données cliniques issues de l'essai GADOLIN comparant l'association GB-G à B seule ; or la bendamustine représente moins de 10% des options thérapeutiques dans l'indication. Bien que l'industriel ait inclus d'autres comparateurs et ait présenté des analyses complémentaires par sous-groupes appropriés, l'estimation des données d'efficacité pour ces comparateurs repose sur une méthodologie et des hypothèses fragiles.

2- Les réserves importantes portent sur :

- L'absence d'une discussion concernant l'impact de la structure du modèle (p.ex. modèle de Markov *versus* modèle de survie partitionnée) sur l'estimation de la survie globale, et en particuliers sur celle de la bendamustine, ainsi que les éventuels biais liés aux critères statistiques retenus pour extrapoler la SSP et la SPP ;
- Le manque de discussion de la comparabilité de la population d'analyse à la population française (différence de caractéristiques telles que l'âge, la possibilité de l'existence d'un effet centre, etc.) ;
- La documentation des scores d'utilité (discussion et documentation insuffisantes des données portant sur les patients français) et l'absence d'analyse de sensibilité portant sur d'autres données d'utilité.

L'ensemble de ces réserves 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 en coût par année de vie gagnée.

1.2.2 Analyse d'impact budgétaire

La méthodologie de l'analyse d'impact budgétaire (AIB) est acceptable au regard des recommandations du guide AIB de la HAS. Cependant, trois limites importantes sont notées :

1. L'absence d'une description de la population rejointe pour toutes les interventions intégrées dans les scénarios de traitements comparés ;
2. L'absence de la prise en compte des variables suivantes dans les analyses de sensibilité (ou *a minima*, l'absence d'une discussion sur leur non prise en compte dans l'AIB) :
 - la population cible ;
 - le pourcentage des patients non répondeurs ou en progression après le traitement de 1^{ère} ligne ;
3. Les bornes inférieures et supérieures de la variable part de marché sont arbitrairement définies, sans documentation sur le rationnel de leur évolution en fonction de modifications anticipées de la prise en charge de la pathologie en France.

1.3 Conclusion de la CEESP sur l'efficacité

Les données cliniques fournies par l'industriel ne permettent pas d'analyser l'efficacité de Gazyvaro® (obinutuzumab 1000 mg) dans le cadre de l'extension de son indication en association à la bendamustine en induction, puis en traitement d'entretien, chez des patients atteints de lymphome folliculaire (LF) en cas de non-réponse ou de progression, pendant ou dans les 6 mois suivant un traitement incluant du rituximab.

La CEESP ne retient ni le RDCR exprimé en année de vie gagnée, ni le RDCR exprimé en QALY dans l'analyse médico-économique soumise par l'industriel.

Cette décision tient compte de l'élément suivant :

- une réserve majeure attachée aux limites des données cliniques utilisées dans l'analyse de l'efficacité (incertitude associée à la stratégie de traitements et au gain en termes de survie globale du comparateur principal, fragilité des données des autres comparateurs).

La CEESP souligne que l'impact budgétaire associé à l'introduction de l'association Gazyvaro®+bendamustine dans la stratégie thérapeutique de la prise en charge du LF serait principalement lié à l'augmentation du coût d'acquisition de Gazyvaro®.

1.4 Données complémentaires

Des données complémentaires sont attendues:

- Des données cliniques comparatives robustes permettant :
 - ▶ de pallier l'absence d'un traitement d'entretien pour le(s) comparateur(s) considéré(s) dans l'analyse médico-économique ;
 - ▶ d'estimer les résultats du RDCR en intégrant l'ensemble des comparateurs pertinents ;
- Des données d'utilité robustes :
 - ▶ des scores d'utilité français documentés et fondés sur un nombre de sujets suffisamment acceptable ;
 - ▶ d'autres sources de données étrangères utiles dans les analyses de sensibilité ;
- Une discussion plus approfondie de la structure du modèle médico-économique retenu. En particulier, les conséquences du choix du modèle sur les éventuels biais entachant l'estimation des paramètres de survie.

2. Annexe 1 – 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	-	+	++
Données cliniques			
Conséquences des limites des données cliniques utilisées sur l'analyse de l'efficacité (incertitude associée à la stratégie de traitements et au gain en termes de survie globale du comparateur principal, fragilité des données des autres comparateurs).			X
Population d'analyse			
Manque de discussion sur la comparabilité de la population d'analyse par rapport à la population française.		X	
Modélisation			
Absence d'une discussion sur : 1- L'impact de la structure du modèle (p.ex. modèle de Markov versus modèle de survie partitionnée) sur l'estimation de la survie globale. 2- Les éventuels biais liés aux critères statistiques retenus pour extrapoler la SSP et la SPP.		X	
Utilités			
1- Documentation des scores d'utilité (discussion et documentation insuffisante des données portant sur les patients français). 2- Absence d'analyses de sensibilité portant sur d'autres sources de données d'utilité abstraction faite de leur méthode de valorisation (i.e. données portant sur la population totale de l'essai GADOLIN)		X	

3. Annexe 2 – Contexte de la demande

3.1 Objet de la demande

L'évaluation médico-économique de Gazyvaro® soumise par le laboratoire Roche dans le cadre de l'extension de son indication en association à la bendamustine en induction, puis en traitement d'entretien, chez des patients atteints de lymphome folliculaire (LF) en cas de non-réponse ou de progression, pendant ou dans les 6 mois suivant un traitement incluant du rituximab.

La demande entre dans le cadre du décret n°2012-116 du 2 octobre 2012 :

- **L'industriel revendique une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) ;**

A un prix revendiqué par l'industriel de ████████ € TTC pour un flacon de 1000 mg, le chiffre d'affaires annuel prévisionnel a été estimé à ████████ d'euros après deux années de commercialisation toutes indications confondues (LLC et LF).

3.2 Produit et indication concernés par la demande

3.2.1 Pathologie Concernée¹

Le LF est une hémopathie maligne qui se caractérise par la prolifération de cellules B dont la structure nodulaire est conservée. Les LF constituent le deuxième type le plus courant des lymphomes non hodgkiniens (LNH) (environ 22% des LNH). Les LNH sont un groupe hétérogène de maladies malignes définies par une prolifération anormale de cellules lymphoïdes, le plus souvent issues de la lignée B (85% des cas).

Ils sont souvent d'évolution lente (indolents) et peuvent être compatibles avec une vie sans traitement pendant plusieurs mois ou années.

En 2012, en France, l'incidence du LF a été estimée à 2 530 nouveaux cas, dont 52 % chez l'homme. La médiane d'âge de survenue est de 64 ans chez l'homme et de 66 ans chez la femme [1]. Des données épidémiologiques récentes ont montré que la survie globale nette est proche de 87% à 5 ans (période 2005-2010) et de 71% à 10 ans [2].

Une étude récente [3] a montré que le taux de survie à 5 ans était de 50% chez les patients ayant une rechute précoce (< 24 mois) suite à un traitement de 1^{ère} ligne par R-CHOP.

Aucun traitement, y compris les intensifications avec autogreffe, ne permet d'espérer une guérison.

► Pronostic et Symptômes

Le score FLIPI est utilisé comme index pronostique du LF. Il tient compte de l'âge du patient, de l'hémoglobinémie, de la concentration en LDH, du stade de la maladie (Ann Arbor) et du nombre de sites ganglionnaires. Ce score permet de distinguer trois groupes pronostiques de patients :

- le pourcentage des patients à haut risque, dont la survie à 5 ans en première ligne est estimée à 53% ;
- le pourcentage des patients à risque intermédiaire, dont la survie à 5 ans en première ligne est estimée à 78% ;
- le pourcentage des patients à faible risque, dont la survie à 5 ans en première ligne est estimée à 91%.

Les critères amenant à instaurer un traitement sont les signes d'évolutivité clinique (syndrome inflammatoire, ou retentissement sur l'état général évalué par le score de « statut de performance » de l'OMS) et l'existence d'une masse tumorale importante.

► Prise en charge thérapeutique

En première ligne de traitement :

- La prise en charge repose sur une immunochimiothérapie telle que le rituximab+chimiothérapie (R-CHOP ou R-CVP ou R-bendamustine) suivi par un traitement d'entretien à base de rituximab ;
- Dans certain cas, un traitement par rituximab seul peut être envisagé.

En deuxième ligne de traitement :

En cas de non réponse ou de progression, les traitements en deuxième ligne suivants peuvent être proposés :

- une polychimiothérapie incluant les protocoles CHOP, CVP, chlorambucil ou bendamustine ;
- si la durée de rémission correspondant à la ligne précédente est inférieure à 6 mois, l'ESMO recommande un traitement par chimiothérapie qui doit être différent de celui proposé lors de la ligne précédente ;
- une radio-immunothérapie selon le degré de l'envahissement médullaire ;
- une greffe de cellules souches selon l'âge du patient.

En troisième ligne et plus :

Sont recommandés :

- l'idelalisib ;
- une polychimiothérapie incluant les protocoles CHOP, CVP, chlorambucil ou bendamustine.

La comparaison des recommandations des sociétés savantes (ESMO, NCCNN, SFH) montre que la prise en charge thérapeutique des patients présentant une non-réponse au traitement (patients réfractaires) ou en progression (patients en rechute) ne fait pas l'objet d'un consensus.

3.2.2 Description du produit évalué

L'obinutuzumab, principe actif de Gazyvaro®, est un anticorps monoclonal anti-CD20 recombinant de type II, modifié par glyco-ingénierie.

Ce médicament est réservé à l'usage hospitalier et nécessite une surveillance particulière pendant le traitement. Le prix revendiqué par le laboratoire Roche est de 3281,56 € TTC (flacon de 1000 mg).

► Posologie et durée du traitement

Induction

La dose recommandée pour Gazyvaro® est de 1 000 mg administrée à J1, J8, J15 du premier cycle puis 1 000 mg à J1 des cycles 2 à 6.

La durée de chacun des 6 cycles est égale à 28 jours.

Entretien

Les patients répondant au traitement d'induction par Gazyvaro® en association avec la bendamustine, représentant une stabilisation de la maladie, continuent à recevoir Gazyvaro® seul en traitement d'entretien (1 000 mg tous les 2 mois jusqu'à progression de la maladie ou pendant une durée ne dépassant pas 2 ans).

► Indication concernée par la demande

Le présent dossier concerne la demande **d'extension d'indication de Gazyvaro® associé à la bendamustine** en induction, suivi d'un traitement d'entretien par Gazyvaro®, indiqué chez des patients atteints de LF en cas de non-réponse ou de progression, pendant ou dans les 6 mois suivant un traitement incluant du rituximab.

► Population cible

En se fondant sur des données de l'INCA [1] portant sur l'incidence de la maladie en 2012 et des hypothèses sur le diagnostic du LF ainsi que les proportions des patients non traités, traités en première ligne et en rechute /réfractaires [4,5] la population cible de Gazyvaro® dans le cadre de son extension d'indication est estimée en moyenne à environ 300 patients par an en France.

► Chiffre d'affaires et dépense annuelle

Au prix revendiqué de [REDACTED] € TTC :

- le chiffre d'affaires prévisionnel TTC de Gazyvaro® est estimé par l'industriel à [REDACTED] € d'euros PPTTC pour la 2ème année pleine de commercialisation (LLC + LF) ;
- le montant remboursable annuel attendu sur 5 ans est estimé à [REDACTED] €.

3.3 Historique d'autorisation de mise sur le marché

En Europe, l'autorisation de mise sur le marché (AMM) de Gazyvaro® (obinutuzumab) a été initialement accordée le 23/07/2014 par l'agence européenne du médicament (EMA) en association au 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.

L'extension de son indication en association avec la bendamustine en induction, suivi d'un traitement d'entretien par Gazyvaro®, est indiqué chez des patients atteints de lymphome folliculaire (LF) en cas de non-réponse ou de progression, pendant ou dans les 6 mois suivant un traitement incluant du rituximab, a été accordée le 13 Juin 2016.

En France, l'AMM n'est pas précédée d'une ATU.

3.1 Historique du remboursement

Ce médicament n'est actuellement pas remboursé en France dans l'extension d'indication au LF. L'évaluation de sa prise en charge dans d'autres pays européens (Royaume Uni, Belgique, Espagne, Italie) est en cours. Le produit est actuellement pris en charge en Allemagne (depuis juin 2016).

3.2 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 7 juillet 2016) ;
- Rapport technique d'analyse de l'efficience rédigé en français ;
- Version électronique des modèles de l'efficience et de l'impact budgétaire économique au format Excel ;
- Réponses aux questions techniques adressées à l'industriel le 17 novembre 2016 ;
- 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 (cf. section. Echange technique) a été adressée à l'industriel. Une réponse écrite a été fournie. L'analyse critique tient compte de ces réponses.

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

4.1 Objectif de l'évaluation économique proposée

4.1.1 Objectif proposé par l'industriel

L'analyse médico-économique proposée a pour objectif d'évaluer l'efficacité de Gazyvaro® (obinutuzumab 1 000mg) en association à la bendamustine suivi d'un traitement d'entretien par Gazyvaro® (G)² dans la stratégie thérapeutique chez des patients atteints d'un lymphome folliculaire, en cas de non réponse ou de progression, pendant ou dans les six mois suivant un traitement incluant du rituximab, et d'évaluer l'efficacité par rapport aux alternatives thérapeutiques cliniquement pertinentes définissant les populations d'analyse.

4.1.2 Analyse critique de l'objectif

La reformulation de l'objectif de l'analyse médico-économique est acceptable.

4.2 Choix structurants de l'étude médico-économique

4.2.1 Les choix structurants tels que présentés par l'industriel

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

L'évaluation économique présente une analyse coût-utilité dont le résultat est défini en termes de coût par QALY. L'analyse est complétée par une analyse de type coût-efficacité avec comme critère de résultat de santé le nombre d'année de vie gagnée.

► La perspective

La perspective retenue dans l'évaluation est la perspective collective. Cette perspective inclut l'Assurance Maladie, les complémentaires et le reste à charge du patient.

► L'horizon temporel et l'actualisation

L'horizon temporel retenu est de 15 ans dans l'analyse de référence. Il correspond à un horizon vie entière au vu de la survie des patients atteints de LF.

Le taux d'actualisation retenu est de 4% sur les bénéfices de santé et les coûts.

► Population d'analyse

La population d'analyse correspond à celle de l'indication de Gazyvaro® (patients atteints de LF en cas de non réponse ou de progression, pendant ou dans les 6 mois suivant un traitement incluant du rituximab). Ce choix se justifie par la disponibilité des données individuelles comparatives de l'essai clinique GADOLIN, qui peuvent être utilisées dans le modèle médico-économique. Suite à l'échange technique, 4 analyses complémentaires ont été considérées (voir **Tableau 1**).

² L'association de Gazyvaro à la bendamustine suivi d'un traitement d'entretien par Gazyvaro (G) est nommée dans l'avis GB-G

Tableau 1. Analyses complémentaires –échange technique - Novembre 2016

	Patients (âge ≤ 65 ans)	Patients (âge > 65 ans)
Patients en 2 ^{ème} ligne	Analyse 2	Analyse 4
Patients en 3 ^{ème} ligne et plus	Analyse 3	Analyse 5

► Les stratégies comparées

Lors de la soumission initiale (rapport technique, version septembre 2016), l'intervention comparée à l'association GB suivie de G seul en entretien (GB-G) était la bendamustine en monothérapie (B). Ce comparateur représente 7% des prescriptions d'après une étude épidémiologique rétrospective. Suite à l'échange technique, l'industriel propose les comparateurs suivants :

- **Analyse 1** : population totale (analyse principale : comparateurs représentant 33% des stratégies de prise en charge) :
 - Chimiothérapies (autres que bendamustine) ;
 - R-chimiothérapie ;
 - Bendamustine ;
 - R-bendamustine ;
- **Analyse 2** : sous-population de patients âgés de moins de 65 ans et en 2^{ème} ligne de traitement (analyse complémentaire) :
 - Chimiothérapies (autres que bendamustine) ;
 - R-chimiothérapie ;
 - Bendamustine ;
 - R-bendamustine ;
 - Autogreffe
- **Analyse 3** : sous-population de patients âgés de moins de 65 ans et en 3^{ème} ligne de traitement (analyse complémentaire) :
 - Chimiothérapies ;
 - R-chimiothérapie ;
 - Bendamustine ;
 - R-bendamustine ;
 - Autogreffe ;
 - Idelalisib
- **Analyse 4** : sous-population de patients âgés de plus de 65 ans et en 2^{ème} ligne de traitement (analyse complémentaire) :
 - Chimiothérapies ;
 - R-chimiothérapie
- **Analyse 5** : sous-population de patients âgés de plus de 65 ans et en 3^{ème} ligne de traitement (analyse complémentaire) :
 - Chimiothérapies ;
 - R-chimiothérapie ;
 - Idelalisib

Dans toutes les analyses proposées, les comparateurs « traitements de support » et « *Watch and Wait* » ont été exclus et ne constituent pas des alternatives pertinentes à l'association GB-G. Ce choix se fonde principalement sur les hypothèses suivantes :

- les patients n'ont pas besoin de recevoir un traitement dans l'immédiat ;
- les patients ne pourraient pas recevoir un traitement actif au stade avancé de la maladie.

Ainsi, les soins de supports et la surveillance (représentant 21% des patients non répondeurs ou progressant pendant ou dans les 6 mois suivant un traitement incluant du rituximab) ne sont pas intégrés comme comparateurs dans les analyses.

Il est à noter la non-faisabilité d'une comparaison indirecte de l'essai GADOLIN à d'autres essais cliniques conformément aux méthodologies recommandées par la HAS : la bendamustine est le comparateur direct à GB-G dans l'essai GADOLIN.

4.2.2 Analyse critique concernant les choix structurants

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

Le type d'analyse médico-économique et le choix des critères de résultats sont acceptables selon les recommandations méthodologiques de la HAS.

► La perspective

La perspective retenue est acceptable conformément aux recommandations méthodologiques de la HAS.

► L'horizon temporel et l'actualisation

L'horizon temporel retenu dans l'analyse de référence (15 ans) répond à la proposition de la HAS. Le taux d'actualisation à 4% et les valeurs retenues dans les analyses de sensibilité sont conformes aux recommandations méthodologiques de la HAS.

► La population d'analyse

L'analyse médico-économique fournie est fondée sur la sous-population stratifiée dans l'essai clinique GADOLIN ayant un LF. Cet essai clinique correspond uniquement à 82% de la population de l'indication.

Les caractéristiques de l'essai GADOLIN ne paraissent pas en ligne avec les résultats de l'étude épidémiologique rétrospective menée en France (voir **Tableau 2**) et ce particulièrement concernant l'âge moyen (62 ans dans l'étude épidémiologique vs. 68 ans dans l'essai clinique), le poids, le score FLIPI, les proportions des patients réfractaires au rituximab et le poids moyen. L'argument utilisé par l'industriel (grand nombre de patients de l'étude épidémiologique) est faiblement pertinent pour expliquer que les différences statistiquement significatives observées entre ces variables ne sont pas cliniquement pertinentes. Cette interrogation sur la comparabilité entre la population d'analyse et la population française est renforcée par l'existence d'une différence d'effet selon la zone géographique concernant le critère de la survie sans progression (critère de jugement principal). L'imputation de cette différence à un effet d'hétérogénéité ou un déficit de puissance statistique est problématique en l'absence d'un test d'interaction.

Les 4 sous-populations proposées lors de l'échange technique (Tableau 1) correspondent à des sous-groupes exploratoires qui ne sont pas fondés sur un calcul de puissance avec un rationnel préalablement planifié dans le protocole de l'essai GADOLIN.

Tableau 2. Comparaison des caractéristiques des patients inclus dans l'essai GADOLIN vs. l'étude épidémiologique sponsorisée par l'industriel –Source : industriel : rapport technique – Juillet 2016 ³

Caractéristique	Etude GADOLIN (bras combinés) (n = 396)	Etude épidémiologique (n = 459)
Age moyen	62 ans	67 ans
Femmes (%)	42%	45%
Taille moyenne	170cm	170cm
Poids moyen	81kg	71kg
Score ECOG 0-2	95%	95%
Stade Ann Arbor :		
I	6%	2%
II	9%	9%
III	24%	32%
IV	60%	57%
Score FLIPI	Faible : 27,0 % Faible – intermédiaire : 16,2 % Intermédiaire - élevé : 20,3 % Élevé : 2,7 % Inconnu : 33,8 %	Faible (0-1) : 11 % Intermédiaire (2) : 40 % Élevé (3) : 47 % Inconnu : 2 %
Nombre de lignes de traitement précédentes* :		
1 ligne		50 %
2 lignes	(≤2) 79%	31 %
3 lignes	(>2) 21%	19 %
Délai moyen entre le diagnostic et l'échec au traitement par rituximab	51 mois (<i>délai moyen entre le diagnostic et la randomisation</i>)	45 mois
Patients réfractaires à rituximab :		
En monothérapie	21%	12%
En association à une chimiothérapie	79%	43%
En traitement d'entretien	Non évalué	45%

* L'industriel présente les données telles quelles, il semblerait logique que les « 2 lignes de traitement précédentes » correspondent à la 2^{ème} ligne.

► Les stratégies comparées

Malgré la prise en compte de nouveaux comparateurs dans l'analyse de la population totale (analyse de référence : 33% des choix thérapeutiques) et dans les analyses exploratoires (analyses associées aux 4 sous-populations), le choix de l'industriel des comparateurs suscite les interrogations suivantes :

- L'essai clinique GADOLIN compare une stratégie induction + entretien (c.à.d. GB-G) à une stratégie comprenant seulement une induction (bendamustine). Il est alors difficile de comparer les effets de G seul *versus* bendamustine seule en induction. En effet, l'efficacité en termes de taux de progression et de décès associée à la stratégie GB-G peut soit être portée par l'induction, soit par la phase d'entretien ou par les deux ;

³ A noter que ces données concernent l'ensemble des patients intégrés dans la population ITT de l'essai GADOLIN qui incluait uniquement 82% de patients présentant un LF. Les caractéristiques uniquement pour les patients avec un LF non pas été fournies, cependant les données utilisées dans la modélisation portaient sur cette sous-population de l'essai.

- L'industriel précise que suite à un manque de données, les comparateurs rituximab en monothérapie et rituximab-idelalisib ne sont pas retenues dans la liste de stratégies comparées (soient 14% de l'offre de soin), ce qui limite l'analyse et donc la portée des conclusions. De même l'association, bendamustine-rituximab en induction aurait pu être cliniquement pertinente, et ce notamment chez les patients en rechute ou réfractaires à un traitement par rituximab en entretien lors de l'inclusion (50% des patients de GADOLIN) ;
- Le choix de comparer bendamustine uniquement en induction, sans phase d'entretien est discutable et semble en faveur de Gazyvaro®. En effet, selon l'ESMO, un traitement d'entretien peut être recommandé en 2^{ème} ligne et plus, et notamment chez les patients ayant rechuté lors d'une induction à base de rituximab (30% des patients inclus dans l'essai GADOLIN). Ainsi, un entretien par rituximab après une induction par bendamustine aurait pu être envisageable et plus favorable à la bendamustine ;
- Même si l'autogreffe a été prise en compte dans les sous-populations exploratoires (patients âgés de moins de 65 ans), l'absence de données comparant la stratégie induction entretien à la greffe de cellules souches pose problème dans l'analyse de référence.

Le principal comparateur (bendamustine) intégré dans l'étude GADOLIN ne représente que 7% des options thérapeutiques dans l'indication.

Bien que l'industriel présente des résultats complémentaires pour d'autres comparateurs, les données d'efficacité relatives à ces comparateurs reposent sur des hypothèses et une méthodologie fragiles.

Lors de l'échange technique, l'industriel confirme que l'étude clinique GADOLIN ne permet pas de distinguer les effets en termes de survie et de progression de la maladie associés à la phase d'induction et à la phase d'entretien. L'absence de prise en compte d'un traitement d'entretien après l'induction sous bendamustine, n'est pas en faveur de bendamustine.

4.3 La modélisation

4.3.1 La modélisation telle que présentée par l'industriel

► La structure du modèle

Un modèle de Markov a été développé sous Excel 2010 décrivant 3 états de santé distincts et mutuellement exclusifs (**Figure 1**) : «survie sans progression» (avec deux sous-états : « en cours de traitement » ou « traitement terminé ») ; « survie post-progression» (avec un traitement ultérieur) et « décès ».

Le choix de cette structure de modèle se fonde sur une revue systématique de la littérature portant sur les modèles médico-économiques en LF, dans laquelle 13 évaluations parmi les 21 identifiées reposaient sur des modèles avec une structure identique à 3 états de santé.

L'industriel explique son choix d'un modèle de Markov plutôt qu'un modèle à survie partitionnée par le fait que les données de survie globale de l'essai GADOLIN sont trop immatures (respectivement 28% et 18% des patients du bras Bendamustine et Obinutuzumab+Bendamustine sont décédés).

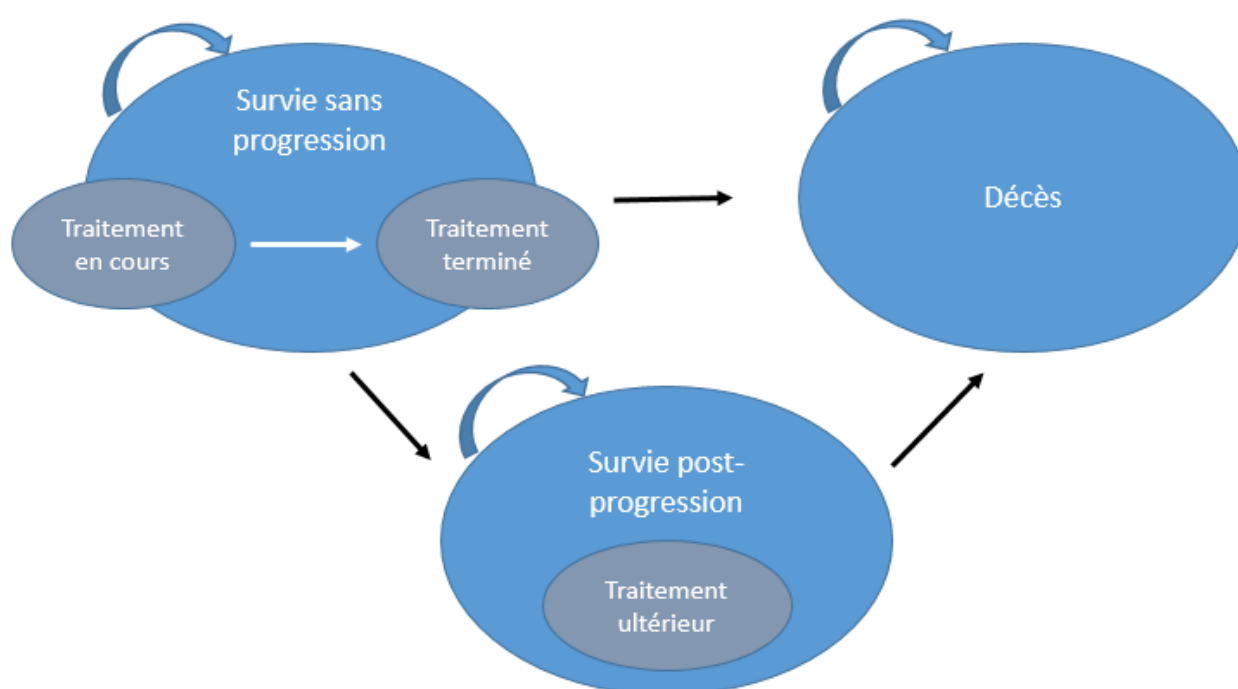
A l'entrée du modèle, l'ensemble des patients simulés se trouvent dans l'état « survie sans-progression (en cours de traitement) » et sont supposés rester dans cet état jusqu'à la fin ou l'arrêt du traitement, ou jusqu'à progression ou décès.

Les transitions depuis l'état :

- «survie sans-progression (en cours de traitement) » vers l'état « survie sans-progression (Traitement terminé) » sont modélisées à partir du *time to off treatment* (TTOT) ;
- « survie sans progression » vers les états « survie post-progression » et « décès » sont modélisées à partir de la survie sans progression (SSP) ;
- « survie post-progression » vers l'état « décès » sont modélisées à partir de la survie post-progression (SPP).

Dans ce modèle, la survie globale (SG) est estimée en additionnant la SSP et la SPP ($SG = SSP + SPP$)

Figure 1. Structure du modèle de Markov- Source : Industriel : dossier technique -- Juillet 2016



Légende : SSP : survie sans progression ; SPP : survie post-progression ; TTOT : time to off treatment

► Principales hypothèses simplificatrices sur les états de santé

Les principales hypothèses sur les états de santé sont :

- L'état « survie sans progression » est subdivisé en deux sous-états « traitement en cours » et « traitement terminé » afin de prendre en compte les patients arrêtant leur traitement durant la phase d'induction ou durant la phase d'entretien. L'arrêt de traitement est documenté à partir des données individuelles de l'essai GADOLIN ;
- Les patients ayant arrêté/terminé le traitement se trouvent dans le sous-état « traitement terminé » de l'état « survie sans progression » ;
 - Les coûts liés aux traitements actifs (coût d'acquisition, coût d'administration et de transport sanitaire) ne s'appliquent pas à ces patients ;
 - L'utilité et les soins de suivi associés à ces patients sont identiques à ceux du sous-état « traitement en cours » ;
- La portion de patients présents dans l'état « survie post-progression » est estimée à partir des données de l'essai clinique GADOLIN ;

- La proportion des patients dans l'état décès est la somme de la proportion des patients décédés dans l'état « survie sans progression » et de celle des patients décédés dans l'état « survie post-progression ».

► **Prise en compte de la dimension temporelle**

La durée d'un cycle dans le modèle a été fixée à un mois. Une correction de demi-cycle a été utilisée pour pallier l'estimation (ou la surestimation) des transitions se réalisant en début de cycle et en fin de cycle.

► **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 GADOLIN (et une étude épidémiologique rétrospective).

A titre exploratoire, 4 analyses en sous-groupes de l'essai GADOLIN ont été proposées :

- patients d'âge inférieur à 65 ans, et en 2^{ème} ligne (2L) ;
- patients d'âge inférieur à 65 ans, et en 3^{ème} ligne et plus (3L+) ;
- patients d'âge supérieur à 65 ans, et en 2^{ème} ligne (2L) ;
- patients d'âge supérieur à 65 ans, et en 3^{ème} ligne et plus (3L+).

► **Méthodes d'extrapolation**

Des distributions paramétriques (exponentielle, Weibull, log-logistique, log-normale, gamma et Gompertz) ont été appliquées sur les données cliniques afin d'extrapoler les données au-delà de l'horizon des essais cliniques et jusqu'à la fin de celui retenu pour le modèle.

La qualité d'extrapolation repose sur le critère d' « Akaike Information Criterion » (AIC) et l'examen visuel des courbes.

La même distribution paramétrique, à savoir la distribution de Weibull, est utilisée dans chaque bras de traitement pour la SSP et la SPP.

► **Estimation des probabilités intégrées dans le modèle**

Les probabilités associées à la progression des patients

L'estimation des probabilités associées à la progression des patients se fonde sur les résultats de l'essai clinique GADOLIN.

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

A chaque cycle, la proportion de patients qui restent dans cet état est obtenue en calculant l'aire sous la courbe de la survie sans progression ajustée par une loi de distribution sélectionnée (Weibull dans le cas de l'analyse de référence). Les patients simulés dans les stratégies GB-G et B sont supposés rester un maximum de respectivement 2 ans et 6 mois dans l'état « survie sans progression traitement en cours » (c.à.d. la durée maximale de traitement). Le patient peut rester dans l'état « survie sans progression » et arrêter son traitement avant la durée maximale et passer dans le sous-état « survie sans progression traitement terminé » sur base des données du TTOT.

Probabilité de transition de l'état de santé « survie sans progression » à l'état de santé « décès »

La probabilité de décéder depuis l'état de santé « survie sans progression » est estimée par la proportion des patients décédés dans l'état de santé « survie sans progression » multipliée par la valeur la plus haute entre le taux de décès au cours de la survie sans progression observée dans

l'étude GADOLIN et la mortalité toute cause par classe d'âge et par sexe de la population française en 2014 (8).

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 « survie post-progression » correspond à la proportion de patients quittant l'état de santé « Survie sans progression » moins la proportion de patients décédés au cours du cycle.

Probabilité de transition de l'état de santé « survie post-progression » à l'état de santé « décès »

Une probabilité de décès dépendante du temps est associée aux patients présents dans cet état. Elle est estimée à partir des données de survie post-progression des deux bras issus de l'étude GADOLIN. Des distributions paramétriques dépendantes du temps ont été ajustées sur les données survie post-progression afin d'extrapoler ces données à l'horizon temporel de l'analyse. Les données des deux bras ont été empilées afin de permettre une meilleure estimation des probabilités de décès.

La survie globale est estimée en additionnant le temps passé dans les états de santé « survie sans progression » et « survie post-progression ».

Probabilité des évènements indésirables

Les probabilités des évènements indésirables intégrées dans le modèle correspondent à ceux de grades 3 et 4. Ces derniers concernent plus de 2% des bras de traitements GB-G et B.

4.3.2 Analyse critique concernant la modélisation

► Structure et états de santé du modèle

Compte tenu de **l'immaturité des données** de survie disponibles dans l'essai clinique GADOLIN (18% des patients du bras GB-G et 28% du bras B sont décédés à la date du gel des données utilisées dans la modélisation), l'industriel a considéré un modèle de Markov plutôt qu'un modèle de survie partitionnée de type aire sous la courbe. **La survie globale est estimée en additionnant le temps passé dans les états de santé « survie sans progression » et « survie post-progression ».**

Toutefois, l'industriel n'explique pas si la structure du modèle choisi (comparé à un modèle de survie partitionnée) est en mesure d'explorer l'incertitude sur le RDCR. Le cas échéant, une discussion technique comparant les structures des deux modèles auraient pu être proposée (c.à.d. dans quelle mesure la structure du modèle minimise le biais lié aux conséquences de données immatures).

Les observations suivantes, données à titre informatif, permettent d'aborder la problématique du biais lié aux données immatures. La courbe de survie globale extrapolée pour le bras bendamustine seule semble en défaveur du comparateur au regard des données de Kaplan-Mayer (KM) observées dans l'essai GADOLIN pour ce produit (voir **Figure 2**). La **Figure 3** fournit à titre informatif une représentation grossière de l'extrapolation de la survie globale sur base des données de KM pour la bendamustine à partir d'une distribution exponentielle.

Figure 2. Comparaison des courbes de survie extrapolées – Source : industriel : rapport technique- Juillet 2016

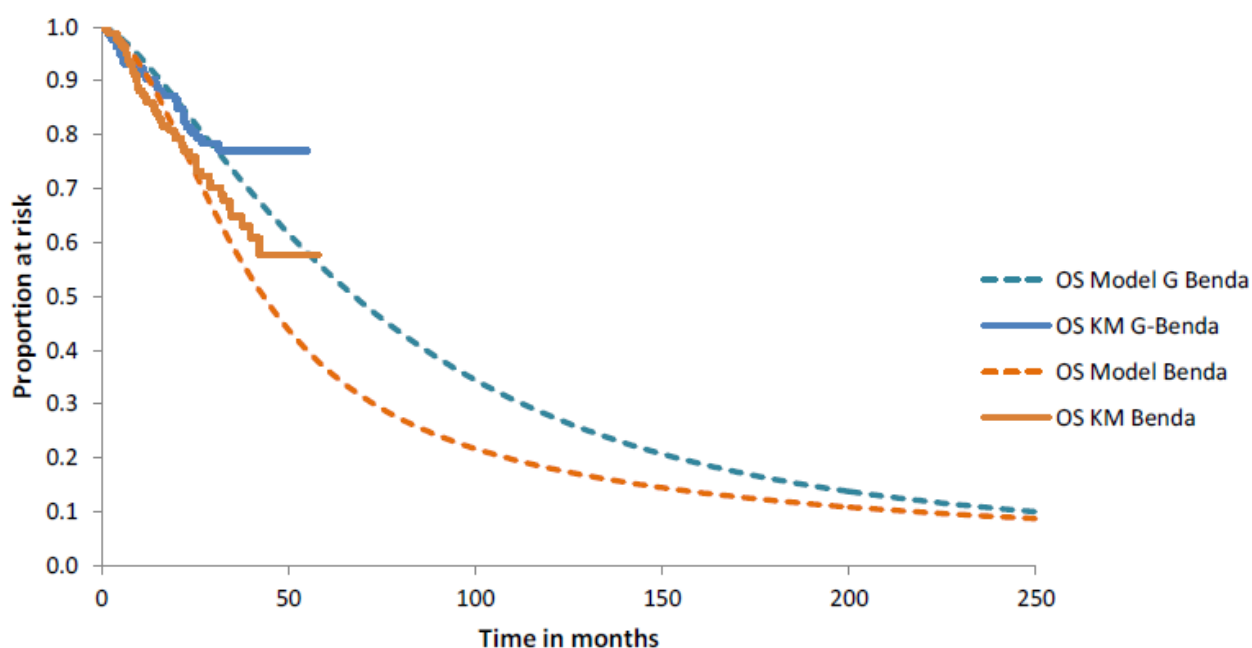
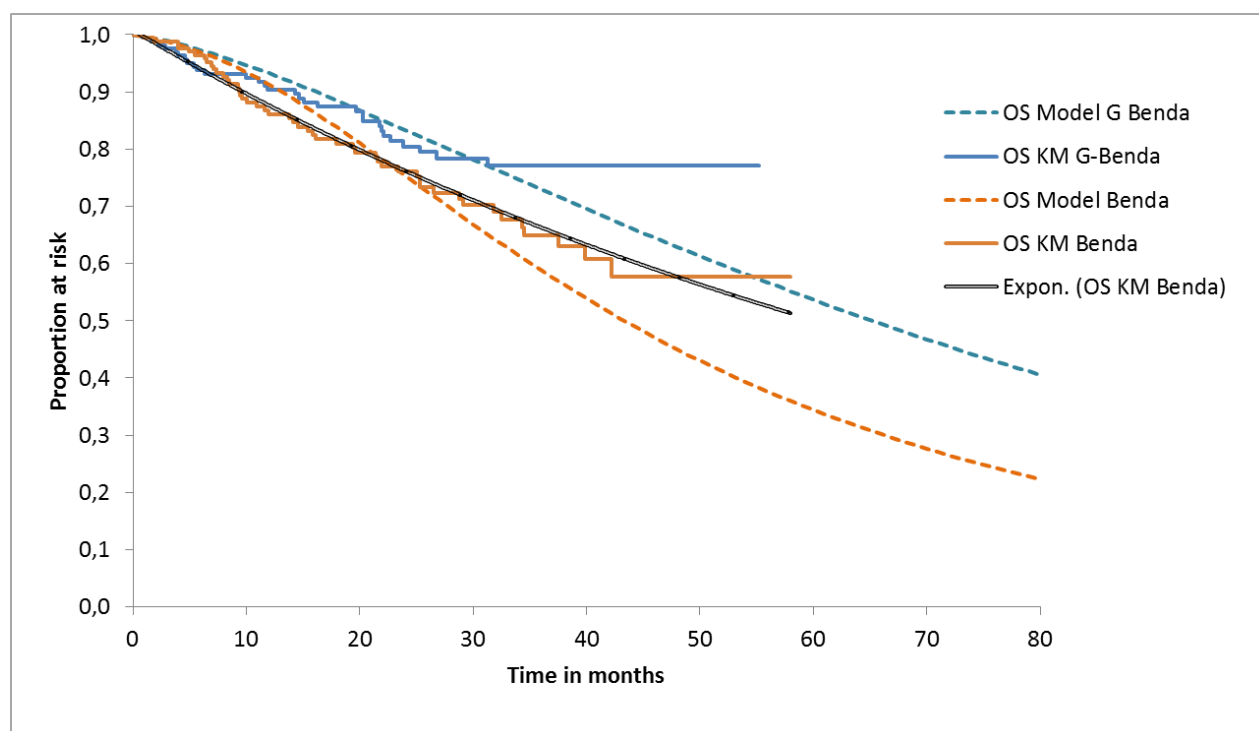


Figure 3. Extrapolation de la survie globale associée à la bendamustine à partir des données de KM de l'essai GADOLIN en utilisant une distribution exponentielle – Source : industriel : rapport technique - Juillet 2016.



► Méthodes d'extrapolation

Comme il a été précisé précédemment, et compte tenu du choix du design de l'étude GADOLIN, la comparaison d'une stratégie en induction + entretien pour Gazyvaro® par rapport à une stratégie en induction seule pour bendamustine risque fortement d'avantager l'association GB-G. Aussi,

d'un point de vue méthodologique, l'étude GADOLIN ne permet pas de démontrer un effet de la stratégie induction + entretien *versus* induction sur la survie globale. En effet, la survie globale a été considérée comme un 3^{ème} critère secondaire selon une approche hiérarchique séquentielle et les résultats du 2^{ème} critère secondaire (réponse) n'étaient pas statistiquement significatifs.

De plus, la distribution de Weibull semble apporter le plus mauvais ajustement des distributions paramétriques aux données cliniques de la population pour la SPP d'après l'AIC (voir **Tableau 3**), tout en étant la plus favorable à GB-G par rapport B (c.à.d. avec un gain de temps de survie globale entre les deux stratégies le plus important ; **Tableau 4**). **L'industriel a choisi d'utiliser la distribution de Weibull pour extrapoler la SSP et la SPP pour l'ensemble des comparateurs sans justification autre que l'opinion d'un expert sollicité qui « souhaite conserver l'anonymat ».**

L'industriel a testé l'impact de ce choix sur le RDCR dans l'ensemble des scénarios. Par exemple, en utilisant une loi log-normale pour la SPP (pour laquelle l'indicateur d'ajustement statistique AIC est le meilleur, et qui est moins favorable à GB-G) le RDCR augmente de 15%. En utilisant une log-normal pour la SSP associée à GB-G (toutes choses égales par ailleurs), le RDCR augmente de 10%. Le même constat (augmentation du RDCR de 10%) est observé lorsqu'une distribution log-normale est utilisée plutôt qu'une distribution de Weibull pour l'extrapolation de la SSP associée à la bendamustine seule.

Tableau 3. Distributions paramétriques testées pour la SPP- Critère d'information d'Akaike – Source : industriel : échange technique - Novembre 2016

Distributions statistiques	Bras combinés
Log-normale	345,1 (1)
Gamma	346,1 (2)
Log-logistique	348,2 (3)
Weibull	352,1 (4)

Tableau 4. Estimation de la survie globale incrémentale entre GB-G et B dans la population globale de l'étude GADOLIN en fonction des distributions statistiques de la SSP et de la SPP- Source : industriel : rapport technique – Juillet 2016

Temps incrémental de survie globale entre GB-G vs. B		Distribution statistique de la SSP			
		Log-normale	Log-logistique	Gamma	Weibull*
Distribution statistique de la SPP	Log-normale	1,43	1,35	1,64	1,18
	Gamma	1,47	1,39	1,69	1,22
	Log-logistique*	1,31	1,23	1,50	1,07
	Weibull	1,64	1,55	1,87	1,36**

* En gras, les distributions statistiques les moins favorables à Gazyvaro®.

** En vert, l'estimation de la survie globale incrémentale entre GB-G et B résultant du choix de l'industriel ; soit un bénéfice de survie de 0,3 année en faveur de Gazyvaro® par rapport au choix le plus conservateur.

Au-delà du fait que l'étude clinique GADOLIN ne permet pas de démontrer un effet de la stratégie induction + entretien *versus* induction sur la survie globale, l'approche utilisée pour modéliser la survie globale suite à un manque de maturité des données de survie issues de l'essai GADOLIN semble défavoriser la bendamustine.

► 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 mensuels dans la modélisation est cliniquement acceptable.

► La population simulée

Les caractéristiques de la population simulée ne sont pas en ligne avec les résultats de l'étude épidémiologique rétrospective et ce concernant, en particuliers concernant l'âge moyen (exemple : âge : 62 ans (étude clinique GADOLIN) vs. 67 ans étude sponsorisée par Roche).

Les populations simulées correspondant aux sous-groupes proposés lors de l'échange technique sont exploratoires.

4.3.3 Estimation des probabilités de survenue d'événements indésirables

Les données de tolérance présentées dans le dossier de l'industriel semblent être en ligne avec les connaissances actuelles sur l'histoire de la pathologie. L'industriel aurait pu enrichir les données actuelles par les informations en vie réelle portant sur la tolérance de Gazyvaro® dans l'indication de la LLC (c.à.d. avis CT et CEESP 2014).

Compte tenu du design de l'étude GADOLIN, Il peut être attendu une prolongation des effets indésirables si GB-G est supposé être administré plus longtemps comparé à B.

4.4 Mesure et valorisation des états de santé

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

Les années de vie gagnées sont mesurées en additionnant 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.

► Méthode et données

Années de vie gagnées

Des éléments sur les méthodes de calcul des SSP et SPP sont présentés dans les paragraphes probabilités intégrées dans le modèle et méthodes d'extrapolation (cf. sous-section 3.3.1).

Scores d'utilité permettant de calculer les années de vie ajustées sur la qualité de vie (QALY)

Les scores d'utilité appliqués aux états de santé du modèle ont été estimés à partir du questionnaire EQ-5D3L administrés à 82 patients de l'étude GADOLIN.

Le questionnaire est administré lors de :

- la visite d'inclusion ;
- pendant la phase de traitement et après la phase de traitement ;
- après la progression de la maladie.

Les utilités par état de santé ont été calculées :

- en combinant les données des deux bras de traitement de l'essai GADOLIN ;
- en estimant un modèle mixte permettant de prendre en compte l'aspect longitudinal des données françaises issues du questionnaire EQ-5D3L ;

La valorisation des utilités associées aux états de santé a été réalisée à l'aide de la matrice des préférences de la population française.

► Valeurs utilisées dans la modélisation

Suite à l'échange technique, les scores d'utilité ont été recalculés en fonction de l'âge et des lignes de traitements. Les scores d'utilité suivants ont été obtenus :

- **Patients dont l'âge est ≤ 65 ans en 2ème ligne :**
 - SSP : 0,8434 (0,0174)
 - SPP : 0,8434 (0,0230)
- **Patients dont l'âge est > 65 ans en 2ème ligne:**
 - SSP : 0,8573 (0,0225)
 - SPP : 0,8098 (0,03296)
- **Patients d'âge ≤ 65 ans en 3ème ligne et plus :**
 - SSP : 0,8495 (0,01550)
 - SPP : 0,8140 (0,02302)
- **Patients dont l'âge est > 65 ans en 3ème ligne et plus :**
 - SSP : 0,8300 (0,02154)
 - SPP : 0,7665 (0,03446)

La désutilité liée à la réaction à perfusion est égale à -0,169 (0,021).

4.4.2 Analyse critique de l'estimation des résultats de santé

► Méthode et données

Années de vie gagnées

La survie globale dans l'essai GADOLIN a été choisie en 3^{ème} critère secondaire de résultats, après la survie sans progression et le taux de meilleure réponse, et ce, selon une approche hiérarchique séquentielle. **Le taux de meilleure réponse globale et de réponse complète (2^{ème} critère de résultats) n'étant pas statistiquement significatif dans l'analyse principale, l'essai ne permet pas de démontrer un effet de survie globale significatif de GB-G par rapport à B seule en induction.**

Années de vie ajustées sur la qualité de vie (QALY)

Les scores d'utilité appliqués aux états de santé de survie du modèle ont été estimés à partir du questionnaire EQ-5D3L sur seulement 58 patients atteints d'un LF, soit 70% (58/82) du total des patients français. Les arguments statistiques avancés par l'industriel (c.à.d. valeurs faibles des erreurs standards) sont insuffisants pour affirmer la validité des mesures et ce d'autant plus qu'aucune conclusion robuste ne peut être faite sur l'évaluation de la qualité de vie dans l'essai l'essai GADOLIN réalisé en ouvert.

Les caractéristiques des 58 patients français atteints d'un LF auraient dues être décrites pour s'assurer que ce sous-groupe de patients ne représente pas une sous-population très particulière. D'une manière générale, le processus de calcul des utilités n'est pas suffisamment documenté (c.à.d. un modèle mixte sur les scores d'utilités est mentionné et non documenté dans le rapport technique).

► Valeurs utilisées dans la modélisation et résultats de santé

Les valeurs des utilités estimées correspondant à l'état SSP sont très proches (0,843 vs 0,857 vs 0,845 vs 0,830) et ce quelques soient la catégorie d'âge et la ligne de traitement du patient atteint par le LF. Ces valeurs auraient pu être comparées à celles de toute la population d'analyse du

modèle et, le cas échéant, à d'autres valeurs de la littérature (c.à.d.. celles utilisées dans les évaluations des produits portant sur la même indication).

4.5 Mesure et valorisation des coûts

4.5.1 Evaluation des coûts telle que présentée par l'industriel

► Coûts pris en compte

Les types de coûts suivants ont été pris en compte :

- Les coûts d'acquisition des traitements ;
- Les coûts liés au protocole d'autogreffe ;
- Les coûts d'administration en secteur hospitalier ;
- Les coûts de transport associé aux déplacements entre le domicile et l'hôpital ;
- Les coûts de suivis médicaux ;
- Les coûts des traitements actifs de rechute ;
- Les coûts de prise en charge des effets indésirables.

► Mesure, valorisation et calcul des coûts

Les coûts d'acquisition des traitements médicamenteux

Les coûts d'acquisition des traitements ont été calculés à partir de la base des médicaments de l'assurance maladie (voir **Tableau 5**). Le prix d'idélalisib (Zydelig®) n'étant pas négocié à la soumission du dossier Gazyvaro®, [REDACTED] membres du *corridor* de prix ([REDACTED]). Le produit étant en disposition post-ATU, il n'est délivré que par les PUI. Les coûts des traitements pris en compte sont repris dans le **tableau 5**.

Tableau 5 : Prix (PPTTC) des médicaments retenus dans l'analyse de référence- Source : industriel : rapport technique du modèle médico-économique -. Juillet 2016

	Dose	Conditionnement	Prix (PPTTC)
Obinutuzumab	1 000 mg à J1, J8, J15 du cycle 1 puis 1 000 mg à J1 des cycles 2 à 6	1 flacon de 1 000 mg	3 281,56€
Bendamustine	<u>En association à Obinutuzumab</u> : 90 mg/m ² /j à J2, J3 du cycle 1 et à J1 et J2 des cycles 2 à 6	1 flacon de 100 mg	279,56€
	<u>En monothérapie</u> : 120 mg/m ² /j à J1 et J2 des cycles 2 à 6	1 flacon de 25 mg	72,63€
Idélalisib	300 mg/j jusqu'à progression	1 boîte de 60 comprimés de 150 mg	[REDACTED]€

Les coûts liés au protocole de greffe

Considérant la prise en charge par autogreffe de cellules souches, les 4 étapes suivantes ont été prises en compte :

- la mobilisation par chimiothérapie R-DHAP/C ou R-DHAOX pendant 4 cycles espacés de 48 jours ;
- l'acte de cytophérèse qui consiste en une hospitalisation des patients afin de mobiliser et de prélever les cellules souches circulantes ;
- l'intensification qui correspond à l'administration d'un protocole de chimiothérapie BEAM ;

- l'acte d'autogreffe soit la réinjection des cellules souches hématopoïétiques prélevées par cytophérèse.

La valorisation de l'ensemble du protocole d'autogreffe a été fondée sur une analyse rétrospective à partir du PMSI par identification des patients traités par chimiothérapie pour un lymphome folliculaire (code CIM-10 C82) en 2013 dans les établissements de santé publics et dans les établissements de santé privé d'intérêt collectif (ESPIC), les patients ayant reçu une ligne de chimiothérapie au préalable. Par chaînage des patients, les séances et les séjours d'administration de chimiothérapie entre 2006 et 2012 ont été identifiés. Les patients pour lesquels aucune séance de chimiothérapie n'était observée étaient considérés en 1^{ère} ligne. Ils ont alors été exclus de l'analyse.

Afin d'identifier les patients en rechute ou réfractaire, une analyse des délais entre les cures de chimiothérapie a été effectuée. Dès lors qu'un délai de plus de 4 mois était identifié, les patients étaient considérés comme en rechute ou réfractaire. Les patients pour lesquels ce délai était inférieur à 4 mois étaient distingués en fonction de la prise ou non de rituximab. Dans le cas de la prise de rituximab, si la durée de traitement était supérieure à 24 mois ou qu'au moins un délai entre les séances de rituximab est supérieur à 3 mois, les patients étaient également classés en rechute ou réfractaire. En cas d'absence de prise de rituximab, si la durée totale de traitement était supérieure à 6 mois, le patient était considéré réfractaire ou en rechute. Dans ce cas, si le parcours de soin comportait une seule molécule, le patient était considéré en première ligne.

Si les séjours de ces patients comportaient un acte de prélèvement de cellules souches hématopoïétiques (code CCAM FEFF002) et un acte d'injection intraveineuse d'un produit de thérapie cellulaire (code CCAM FEFL010), ils étaient extraits et valorisés à partir de l'ENCC de l'année 2013 et indexés en 2016. Les molécules en sus de la T2A ont été prises en compte (dossier FICHCOMP).

Sur la base de l'étude rétrospective de patients atteints de lymphome folliculaire considérés réfractaire ou en rechute et pour lesquels un acte de prélèvement et de réinjection de cellules souches hématopoïétiques, seuls les séjours de 40 patients ont permis de valoriser le coût hospitalier moyen d'un protocole de greffe.

Le coût hospitalier moyen de la greffe de cellule souche hématopoïétiques s'élève à 38 370 €. A ce coût s'ajoute des coûts de transport (cf. infra), des coûts de suivi (cf. infra) et des coûts relatifs aux facteurs de croissance utilisés pour la mobilisation des cellules souches (administrés au cours de la phase de mobilisation pendant 5 jours aux cycles 1, 2 et 4 et pendant 10 jours au cycle 3). Pour valoriser les coûts de facteurs de croissance, le PPTTC de la spécialité Neupogen® 48 MU a été utilisé. Les coûts de facteurs de croissance par greffe sont estimés à 7 469 €.

Les coûts des traitements actifs de rechute

Le coût des traitements actifs de rechute comprend le coût d'acquisition et d'administration des traitements utilisés en pratique courante. Pour chaque stratégie de traitement, un coût de traitement a été calculé à partir du modèle d'impact budgétaire du présent dossier. Le coût moyen de chaque stratégie considérée a été pondéré des parts de marché respectives à chaque traitement et estimés à partir d'une étude de marché rétrospective. Le coût moyen de rechute a été estimé à 38 242 € (**Tableau 6**).

Tableau 6 : Coût moyen considéré dans le traitement actif de la rechute - Source : industriel : rapport technique. Juillet 2016

	Part de marché	Coût
Idélalisib		
Bendamustine + Rituximab		
Greffe de cellules souches autologues		
Bendamustine		
Coût moyen		

Les coûts d'administration des traitements

A l'exception d'idélalisib (Zydelig®) considéré exclusivement dans une analyse exploratoire, les traitements sont administrés par voie IV. Les coûts d'administration sont estimés à partir du nombre de GHM « Chimiothérapie pour tumeur, en séance » (GHM 28Z07Z) avec diagnostic principal « lymphome folliculaire » (code CIM-10 C82) dans les établissements publics et privés du secteur MCO pour l'année 2015. Considérant les coûts moyens hors structure et hors DMI et spécialité en sus de l'ENCC 2013, un coût moyen pondéré a été calculé. Par actualisation de ce coût selon l'indice des prix à la consommation, les industriels retiennent un coût de 348,13 € par séance de chimiothérapie. Le coût d'administration d'idélalisib était considéré comme nul.

Les coûts de transport sanitaires

Les transports sanitaires ont été valorisés à partir du rapport de la Cour des Comptes de 2010.

Les coûts de suivis médicaux

Les coûts de suivis médicaux ont été valorisés pour les états de santé « survie sans progression » et « survie post-progression ». Considérant l'avis de 3 experts qui ont évalué les consommations de ressource des patients atteints de LF en routine, la valorisation a été effectuée à partir des tarifs des honoraires des professionnels de santé, de la table nationale de codage de biologie et de la classification commune des actes médicaux. Les détails sont donnés **dans le tableau 7**.

Tableau 7 : Consommation de ressources, coût unitaire et coût mensuel de suivi médical - Source : industriel : rapport technique du modèle médico-économique. Juillet 2016

	Consommation annuelle SSP	Consommation annuelle SPP	Tarifs unitaires	Coût mensuel SSP	Coût mensuel SPP
Consultation					
• Oncologue	1,15	1,54	34,6€	39,83€	53,38€
Acte de biologie médicale					
• Hémogramme	3,90	4,29	7,83€	30,53€	33,59€
• Ionogramme	0,48	0,48	1,83€	3,13€	3,13€
• Electrophorèse des protéines	0,06	0,06	14,31€	0,80€	0,80€
• Créatinémie avec estimation du débit de filtration glomérulaire	0,82	0,82	9,99€	8,16€	8,16€
• Bilan hépatique	0,82	0,82	9,45€	7,72€	7,72€
• Lactate déshydrogénase, β2-microglobuline	0,44	0,44	11,34€	5,04€	5,04€
• Forfait de sécurité – échantillon sanguin	-	-	1,35€	5,26€	5,79€
• Forfait de prise en charge pré-analytique	-	-	4,05€	15,79€	17,38€
Acte technique					
• Tomodensitométrie cervico-thoraco-abdominopelvienne	0,14	0,17	75,81€	10,95€	10,95€
• TEP-scanner	0,08	0,06	89,54€	6,96€	4,97€
• ECG et exploration de la fonction ventriculaire gauche échographique ou isotopique	0,07	0,00	110,75€	7,38€	0,00€

4.5.2 Analyse critique des coûts

► Coûts pris en compte

Les postes de coûts intégrés dans le modèle sont acceptables au regard des recommandations méthodologiques de la HAS. Ils reflètent ceux considérés dans la prise en charge des patients atteints d'un lymphome folliculaire.

► Mesure, la valorisation et le calcul des coûts

Les explications complémentaires, fournies lors de l'échange technique, sur le calcul des différents postes de coûts sont acceptables (c.à.d. prise en compte des indices de produits de santé appropriés, coûts de la prise en charge des événements indésirables, etc.).

Néanmoins, l'analyse des coûts présentée par l'industriel est sujette aux interrogations suivantes :

- la valorisation du coût hospitalier moyen d'un protocole de greffe se fonde sur des données portant seulement sur les séjours de 40 patients. Ce nombre de patients paraît assez faible.
- de même, les coûts de suivi se fondent seulement sur les dires de 3 experts dont le nombre est discutable et la procédure de recueil n'est pas documentée ;
- l'industriel ne discute pas pourquoi il n'utilise pas une partie (ou tous les coûts) associés à Gazyvaro® dans l'indication portant sur la LLC dont les évaluations CT et CEESP à la HAS remonte à 2014.

4.6 Présentation des résultats et analyses de sensibilité

4.6.1 Présentation par l'industriel

Les résultats ont été calculés selon un horizon temporel de 15 ans et un taux d'actualisation égal à 4%.

► Résultats de l'évaluation économique

Le **Tableau 8** décrit les principaux résultats de l'analyse coût-utilité pour les 5 analyses réalisées lors de l'échange technique (analyse de référence + 4 analyses exploratoires)

Analyse de référence

Le RDCR de GB-G vs. B est d'environ 38 000 €/QALY.

Analyses exploratoires

Les analyses ont été réalisées sur les sous-groupes *ad hoc* définis dans la sous-section population d'analyse.

Le RDCR de GB-G vs B est de l'ordre de 50 000 €/QALY lorsque l'on ne considère que la population de moins de 65 ans dans l'analyse (avec l'autogreffe comme comparateur direct sur la frontière d'efficience).

Finalement, pour la population de plus de 65 ans, le RDCR de GB-G vs. B est environ égal à 35 000 €/QALY.

Tableau 8. Résultats de l'analyse coût-utilité (analyse de référence et les analyses exploratoires – Source : industriel : échange technique – Novembre 2016.

Traitement	Coût	QALY	RDCR
Analyse principale (1): Population globale			
Chimiothérapie		2,88	-
Bendamustine		3,42	6 366 €
R-bendamustine		3,38	Dominé
R-chimiothérapie		3,49	Dominé
GB-G		4,61	38 080 €
Analyse exploratoire (2): Age < 65 ans, 2L			
Chimiothérapie	Analyse principale (1): Population globale	4,48	-
Bendamustine		4,98	5 928 €
R-bendamustine		4,93	Dominé
R-chimiothérapie		5,03	Dominé
Autogreffe		5,74	42 526 €*
GB-G		5,96	70 561 €
Analyse exploratoire (3): Age < 65 ans, 3L+			
Chimiothérapie		4,35	-
Bendamustine		4,87	5 716 €
R-bendamustine		4,82	Dominé
R-chimiothérapie		4,92	Dominé
Autogreffe		5,66	40 972 €
Idelalisib	Analyse principale (1): Population globale	5,02	Dominé
GB-G		5,89	68 540 €
Analyse exploratoire (4): Age > 65 ans, 2L			
Chimiothérapie	Analyse principale (1): Population globale	1,71	-
Bendamustine		2,21	7 514 €
R-bendamustine		2,21	Dominé
R-chimiothérapie		2,32	Dominé
GB-G		3,51	34 494 €
Analyse exploratoire (5): Age > 65 ans, 3L+			
Chimiothérapie	Analyse principale (1): Population globale	1,63	-
Bendamustine		2,11	7 747 €
R-bendamustine		2,11	Dominé
R-chimiothérapie		2,22	Dominé
Idelalisib		2,33	Dominé
GB-G		3,38	35 732 €

GB-G = Gazyvaro+bendamustine - Gazyvaro

* Il semblait y avoir une erreur dans le rapport de l'industriel, le RDCR a été recalculé en se fondant sur le modèle fourni par l'industriel.

► Exploration de l'incertitude

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

Analyse de sensibilité déterministe (ASD)

Le **Tableau 9** récapitule les bornes inférieures et supérieures des variables prises en compte dans les analyses déterministes univariées de l'analyse de référence, ainsi que pour données/hypothèses utilisées dans les analyses en scénarios.

Tableau 9. Variables prises en compte dans les analyses de sensibilité – Source : industriel : rapport technique - Juillet 2016.

Variable	Borne basse	Borne haute
Taux d'actualisation des résultats (4%)	0 %	6 %
Taux d'actualisation des coûts (4%)	0 %	6 %
Taux d'actualisation des résultats et des coûts (multivariée) (4%)	0 %	6 %
Horizon temporel (20 ans)	10 ans, 15 ans	-
Fonction paramétrique de la SSP (Weibull)	Exponentielle	Log-normale
Fonction paramétrique de la SPP (Weibull)	Log-logistique	Log-normale
Données de SPP (données combinées de l'étude GADOLIN) ^a	Données séparées	-
Coût d'administration (427,82 €)	- 20 %	+ 20 %
Durée de traitement (Essais cliniques)	-	Durée selon les indications
Coût de prise en charge des EI (Tableau 42)	- 20 %	+ 20 %
Prix TTC d'Idélalisib (4 232,75 €) ^b	- 20 %	+ 20 %
Coût de la greffe de cellules souches (47 129,15 €) ^c	- 20 %	+ 20 %
Coût de suivi médical mensuel en SSP (141,54 €)	- 20 %	+ 20 %
Coût de suivi médical mensuel en SPP (152,69 €)	- 20 %	+ 20 %
Coût de traitement actif en SPP (35 483 €)	- 20 %	+ 20 %
Utilités (Tableau 33)	Etude Bec et al.	-
Désutilités (Tableau 34)	-	0

Des ASD univariées ont été effectuées sur les principaux paramètres pour les 5 analyses en utilisant une variation de +/- 20% pour les valeurs d'entrée du modèle.

Des analyses en scénario complémentaires portant sur l'horizon temporel, le taux d'actualisation, les fonctions paramétriques pour les SSP et SPP, ainsi que les données utilisées pour estimer la durée de traitement de GB-G et de B ont également été effectuées.

L'horizon temporel est le paramètre qui impacte le plus le RDCR. Par exemple, dans l'analyse de référence, lorsque l'horizon temporel passe de 15 à 5 ans, le RDCR GB-G vs. B augmente de 180% (soit un RDCR de plus de 100 000 €/QALY).

Les autres paramètres testés et impactant le plus le RDCR sont la durée de traitement et les distributions statistiques retenues pour extrapoler la SSP. Par exemple, dans l'analyse principale, le fait de dériver les durées de traitement à partir d'autres indications plutôt que des données de l'essai clinique GADOLIN augmente de 23% le RDCR (soit un RDCR d'environ 46 000€/QALY).

Analyse de sensibilité probabilistes (ASP)

Une ASP basée sur 1 000 simulations de Monte Carlo a été effectuée afin d'obtenir des résultats probabilistes du modèle.

Le **Tableau 10** résumé les paramètres et les distributions statistiques utilisées dans l'ASP.

Tableau 10. Paramètres et distributions utilisées dans l'analyse probabiliste – Source : industriel : rapport technique - Juillet 2016.

Variable	Paramètre statistique	Famille et paramètre de la loi	Justification / référence
Paramètres des fonctions paramétriques de la SSP		Loi normale multivariée	Distribution asymétrique (Briggs et al.(58))
Paramètres des fonctions paramétriques de la SPP		Loi normale multivariée	Distribution asymétrique (Briggs et al.(58))
Utilités		Loi bêta	Données binomiales (Briggs et al.(58))
Coût d'administration IV		Loi log-normale	Distribution asymétrique (Briggs et al.(58))
Coût de suivi médical en SSP		Loi log-normale	Distribution asymétrique (Briggs et al.(58))
Coût de suivi médical en SPP		Loi log-normale	Distribution asymétrique (Briggs et al.(58))
Coût des événements indésirables		Loi log-normale	Distribution asymétrique (Briggs et al.(58))
Nombre d'événements indésirables		Loi log-normale	Distribution asymétrique (Briggs et al.(58))

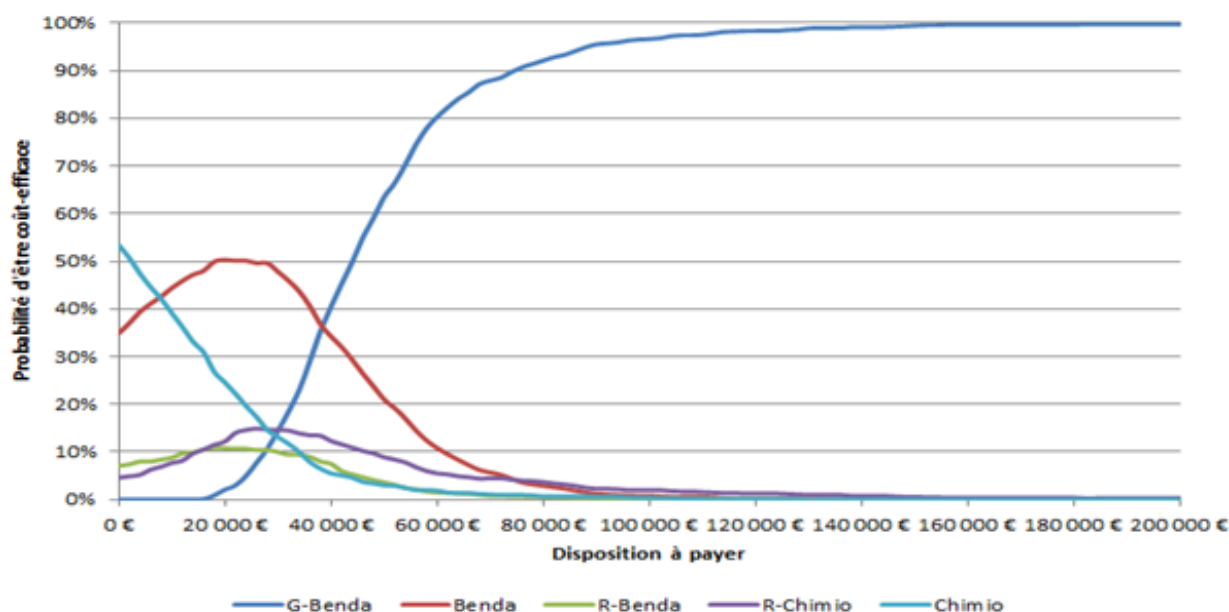
Le **Tableau 11** présente la moyenne et les intervalles de confiance à 95% pour les coûts totaux et le nombre de QALY actualisés à 4% à un horizon temporel de 15 ans dans l'analyse principale.

Tableau 11. Résultats de l'ASP dans l'analyse 1 : moyenne et intervalles de confiance à 95% pour les coûts et QALY actualisés à 4% à un horizon temporel de 15 ans – Source : industriel : rapport technique – Juillet 2016

Stratégie	Coût moyen (IC 95%)	Nb QALY moyen (IC 95%)
Chimiothérapie	45 591€ (24 938€ - 77 892€)	2,92 (2,06 - 3,84)
Bendamustine	49 754€ (29 874€ - 85 163€)	3,40 (2,74 - 4,07)
R-Bendamustine	61 125€ (40 842€ - 94 032€)	3,39 (2,60 - 4,21)
R-Chimiothérapie	63 048€ (43 336€ - 95 664€)	3,52 (2,68 - 4,39)
OB + O	94 607€ (75 292€ - 125 266€)	4,60 (3,81 - 5,25)

Selon la courbe d'acceptabilité multi traitements de l'analyse principale (voir **Figure 4**), GB-G est considéré comme la stratégie maximisant le bénéfice net dans plus de 50% des simulations à partir d'un RDCR supérieur ou égal à 44 000 €/QALY.

Figure 4. Courbes d'acceptabilité multitraitements – Analyse de référence – Source : industriel : échange technique - Novembre 2016



Analyse des limites et de la validité de l'étude

L'industriel n'a pas proposé de validation de l'étude.

Dans le rapport du 7 juillet 2016, l'industriel souligne 2 limites à l'étude :

- Le manque de données dans l'indication qui limite la comparaison des stratégies et la construction d'une frontière d'efficience ;
- L'existence de traitement standard uniquement dans les sous-groupes mais pas dans la population globale de l'indication qui limite la construction d'une frontière d'efficience.

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

► Résultats de l'évaluation économique

A rappeler que les sous-sections relatives aux analyses critiques concernant la population d'analyse, l'estimation des probabilités, les méthodes d'extrapolation et les résultats de santé (années de vie gagnées et QALY) ont mis en exergue les interrogations liées à la structure du modèle, l'effet de survie global non démontré dans l'étude GADOLIN et l'extrapolation discutable de la survie globale.

A titre indicatif, il peut être noté que plus de 50% des patients de l'essai GADOLIN avaient moins de 65 ans, et que dans les analyses 2 et 3, qui ne prennent en compte que ces patients, la frontière d'efficience est modifiée aboutissant à un RDCR de près de 70 000€/QALY vs. autogreffe, tandis que dans l'analyse principale, ce RDCR est de 38 000€/QALY vs. bendamustine.

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

D'une manière générale, le choix des variables prises en compte dans les analyses de sensibilité est acceptable au regard des recommandations méthodologiques de la HAS. Les tableaux résumant les paramètres utilisés dans les analyses de sensibilité déterministes et probabilistes ne sont pas complètement renseignés. Des mises à jour n'ont pas été fournies lors de l'échange technique.

Analyse de sensibilité déterministe

Le choix d'une distribution de Weibull pour extrapoler la SPP est discutable et semble favoriser GB-G par rapport à B seule. Ainsi, selon le choix de distribution paramétrique choisie dans l'extrapolation de la SSP et SPP, le RDCR peut varier de +10% à +15%.

Analyse de sensibilité probabiliste

Il est à noter que les valeurs des RDCR issues de l'analyse probabiliste ne sont pas égales à celles des valeurs de l'analyse de référence (i.e. supérieures à celles de l'analyse de référence). L'industriel ne précise pas le nombre de simulations au-delà desquelles l'estimation probabiliste du RDCR devient stable.

Analyse des limites et de la validité de l'étude

L'industriel n'a pas proposé de validations interne et externe du modèle. L'absence de ces deux types de validation n'est pas discutée. A minima les éléments suivants auraient dû être proposés :

- un processus de validation interne discutant en particulier les éventuelles limites liées aux données cliniques de l'essai, à la structure du modèle et à la méthodologie utilisé pour estimer et extrapoler les données de survie aurait dû être proposé ;
- une éventuelle comparaison avec d'autres modèles soumis dans la même indication (ou le cas échéant présentant une structure similaire du modèle proposé dans l'analyse actuelle) ;

4.7 Commentaires généraux

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

5.1 Objectif de l'analyse d'impact budgétaire

5.1.1 Objectif tel qu'il est proposé par l'industriel

L'objectif de cette évaluation est d'estimer l'impact budgétaire de l'introduction de Gazyvaro® associé à la bendamustine (GB) suivi d'un traitement d'entretien par Gazyvaro® (G) dans la stratégie thérapeutique chez des patients atteints d'un lymphome folliculaire (LF), en cas de non réponse ou de progression, pendant ou dans les 6 mois par rapport aux alternatives thérapeutiques utilisées en pratique clinique.

5.1.2 Analyse critique de l'analyse proposée par l'industriel

L'objectif tel qu'exposé par l'industriel est acceptable au regard du guide méthodologique de l'impact budgétaire de la HAS.

5.2 Choix structurants de l'analyse d'impact budgétaire

5.2.1 Choix structurants tels qu'ils sont proposés par l'industriel

► Perspective

L'analyse est réalisée selon la perspective des régimes d'assurance maladie obligatoire. L'industriel précise que le lymphome folliculaire appartient à la liste des Affections de Longue Durée (ALD 30) : le taux de remboursement par l'assurance maladie est de 100%.

► Horizon temporel

L'horizon temporel est de 5 ans et correspond au délai de réinscription au remboursement de Gazyvaro®.

► Populations et modélisation

Population cible

La population cible est estimée en considérant :

- la population française estimée à 65 641 497 en début 2017 [6];
- le taux d'incidence de lymphome folliculaire estimé à 2,18 pour 100 000 [7];
- le pourcentage de patients traités par rituximab en première ligne estimé à 93% selon une étude de marché de l'industriel ;
- le pourcentage des patients non répondeurs ou en progression après le traitement de première ligne estimé à 25,5% selon une étude de marché sponsorisé par l'industriel ;
- la mortalité annuelle toute cause estimé à 1,11% selon les taux de mortalité par classe d'âge différenciés par sexe pour l'année 2014 en France [8] ;
- en excluant les patients ne recevant pas un traitement actif après l'échec du traitement de 1^{ère} ligne (cette condition a été ajoutée suite à l'échange technique, soit 21% de patients exclus).

Tableau 1: Population cible annuelle et nombre de patients traités par Gazyvaro –Echange technique - Novembre 2016

	2017	2018	2019	2020	2021	Cumulé à 5 ans
Population cible annuelle	265	266	268	269	270	1 338
Nb de patients traités par Gazyvaro + bendamustine						

Modélisation

La taille de la population cible est estimée selon une approche dynamique permettant l'inclusion d'une nouvelle cohorte incidente à chaque année de l'horizon budgétaire choisi (voir **Tableau 1**).

Les différents postes de coûts sont appliqués selon les durées moyennes de survie sans progression (SSP) estimées dans le modèle de l'analyse de l'efficience et correspondant aux traitements intégrés dans les scénarios comparés.

Tableau 2: Durées de survie sans progression – Source : industriel : rapport technique AIB - Juillet 2016.

Stratégie	Durée moyenne de SSP	Commentaire
Gazyvaro + Bendamustine	40,7 mois	Simulation réalisée dans la population totale de l'indication
Bendamustine	17,9 mois	
Idélalisib	12,4 mois	Simulation réalisée dans le sous-groupe de patients en 3 ^{ème} ligne et +, ou double réfractaires
Idélalisib + Rituximab	27,9 mois	Moyenne arithmétique des durées moyennes de SSP des autres stratégies
Rituximab + Bendamustine		
R-CHOP		
Greffe de cellules souches	40,8 mois	Simulation réalisée dans le sous-groupe de patients d'âge inférieur à 65 ans

► **Scénarios de traitements à comparer***Traitements pris en compte*

Les traitements pris en compte dans l'analyse d'impact budgétaire sont définis à partir d'une étude épidémiologique rétrospective sponsorisée par l'industriel, décrivant la prise en charge de 459 patients atteints d'un LF et remplie par 68 cliniciens en se fondant sur les dossiers médicaux de ces patients. Dans cette étude, les parts de marché associées aux stratégies les plus utilisées en pratique clinique sont données dans le **Tableau 3**.

Tableau 3: Parts de marché observés dans l'étude épidémiologique sponsorisée par Roche - dossier technique – Source : industriel : rapport technique AIB - Juillet 2016.

	Parts de marché
Rituximab + Chimiothérapie	
dont <u>Rituximab + Bendamustine</u>	
dont <u>R-CHOP</u>	
dont autres	
Greffe de cellules souches	
Idélalisib monothérapie	
Chimiothérapie	
dont Bendamustine monothérapie	
dont CHOP	
dont Gémox	
dont CVP	
dont Etoposide + Ifosfamide	
dont autres	
Observation sans intervention	
Soins de supports	
Idélalisib + Rituximab	
Autres	
Rituximab + monothérapie	

Définition des scénarios comparés

Afin de calculer l'impact budgétaire résultant de l'introduction du GB-G, 2 scénarios de traitements ont été considérés : un scénario sans l'introduction de GB-G et un scénario intégrant cette association. L'ensemble des traitements comparateurs identifiés dans le tableau 1 (hors observation sans intervention+ soins de supports) ont été pris en compte dans chacun de ces deux scénarios comparés.

Parts de marché

La population rejointe correspond à la population cible répartie entre les comparateurs retenus selon leurs parts de marché respectives.

Dans le scénario sans GB-G, l'industriel suppose que

[REDACTED].

Dans le scénario avec l'introduction de GB-G,

[REDACTED]

Tableau 4 : Projections de parts de marché– scenario sans l'introduction de GB-G- Source : industriel : échange technique– Novembre 2016.

Strategie	2017	2018	2019	2020	2021
Bendamustine monothérapie					
Idélalisib monothérapie					
Idélalisib + Rituximab					
Rituximab + Bendamustine					
R-CHOP					
Greffe de cellules souches					
TOTAL					

Tableau 5 : Projections de parts de marché – Scenario avec l'introduction de GB-G- Source : industriel : échange technique - Novembre 2016.

Strategie	2017	2018	2019	2020	2021
Gazyvaro + Bendamustine					
Bendamustine monothérapie					
Idélalisib monothérapie					
Idélalisib + Rituximab					
Rituximab + Bendamustine					
R-CHOP					
Greffe de cellules souches					
TOTAL					

Les coûts : postes et valorisation

Les types de coûts suivants ont été pris en compte :

- Les coûts d'acquisition des traitements ;
- Les coûts d'administration par voie intraveineuse ;
- Le coût de transport sanitaire associé aux administrations par voie intraveineuse ;
- Le coût de suivi médical ;
- Coût du protocole de greffe de cellules souches ;
- Le coût de prise en charge des événements indésirables.

Les coûts d'acquisition des traitements

Les coûts d'acquisition des traitements ont été calculés à partir de la base des médicaments de l'Assurance maladie (BdM-IT). A l'exception de l'idélalisib qui ne dispose pas de prix administré à la date de soumission du dossier, l'industriel retient les PPTTC de l'ensemble des comparateurs inclus dans l'analyse. Pour l'idélalisib, la moyenne des prix faciaux des 4 pays du corridor de prix européen



Tableau 6a : Prix (PPTTC) des médicaments retenus dans l'AIB - Source : industriel : échange technique – Novembre 2016.

Produit	Dose	Taille de la boîte / flacon	PPTTC	Source
Gazyvaro	1 000 mg à J1, J8, J15 du cycle 1 puis 1 000 mg à J 1 des cycles* 2 à 6	1 000 mg		ROCHE SAS
Bendamustine	En association à Gazyvaro : 90 mg/m ² /jour à J2 et J3 du cycle* 1 et à J1 et J2 des cycles* 2 à 6 En monothérapie : 120 mg/m ² /jour à J1 et J2 des cycles* 1 à 6	100 mg	279,56 €	BdM-IT
		25 mg	72,63 €	BdM-IT
Idélalisib	2 comprimés par jour jusqu'à progression	60 comprimés de 150 mg		
Rituximab	En association à Idélalisib : 375 mg/m ² à J1 (IV) puis 500 mg/m ² les cycles suivants	1 flacon de 100 mg	242,29 €	BdM-IT
		1 flacon de 500 mg	1 211,43 €	

Tableau 6b : Prix des médicaments retenus dans l'AIB – Source : industriel : échange technique – Novembre 2016.

	toutes les 2 semaines pendant 4 cycles puis toutes les 4 semaines pendant 4 cycle En association à la Bendamustine : 375 mg/m ² à J1 (IV) (Cycles de 28 jours) En association à CHOP : 375 mg/m ² à J1 (IV) (Cycles de 21 jours)			
Prednisone	40 mg/m ² de J1 à J5 (p.o) en deux prises	20 comprimés de 20 mg	2,16 €	BdM-IT
Cyclophosphamide	750 mg/m ² à J1 (IV)	-	Intra GHS	-
Adriblastine	50 mg/m ² à J1 (IV)	-	Intra GHS	-
Vincristine	1,4 mg/m ² à J1 (IV)	-	Intra GHS	-

Les coûts d'administration des traitements

La valorisation des coûts d'administration est fondée sur les tarifs T2A applicables au 1^{er} mars 2016. Afin de calculer un coût moyen pondéré de l'activité entre les secteurs hospitaliers privés et publics, le nombre de séances de chimiothérapie associées au GHM correspondant et la distribution de l'activité entre les établissements du secteur public et du secteur privé ont été considérés. Les honoraires médicaux n'étant pas inclus dans les tarifs du secteur privé, une estimation du montant de ces honoraires a été réalisée par l'intermédiaire des coûts décomposés de l'ENC 2013 associés au GHM 28Z07Z et mis à jour à l'aide de l'indice des prix à la consommation 06.2.1 Services des médecins.

Tableau 7 : Calcul des coûts d'administration à partir des tarifs assurance maladie – Source : industriel : échange technique – Novembre 2016.

Secteur	Public	Privé
Tarif (applicable au 1er mars 2016)	406,61 €	311,40 €
Honoraires médicaux (ENC 2013)	NA	30,78 €
Honoraires médicaux (actualisés en Euros 2016)	NA	31,21 €*
Tarif total	406,61 €	342,61 €
Coût moyen pondéré (secteur public/privé)	395,53 €	

**Détail de l'actualisation des honoraires médicaux : IPC 06.2.1 janvier 2013 : 99,32 ; IPC avril 2016 : 100,36 ;*

*30,78 € * (100,36/99,32) = 31,21 €*

Les coûts de transport

Les transports sanitaires ont été valorisés à partir du rapport de la Cour des Comptes de 2010. En 2010, 50,1 millions de transports professionnalisés ont été remboursés par l'AMO pour un montant de 1,9 millions d'euros soit un montant par trajet estimé à 37,92 €. Par correction de ce montant par l'indice des prix aux produits de santé, l'industriel retient un prix par trajet de 39,84 €. Considérant un aller-retour entre le domicile et l'hôpital, le coût de trajet retenu est estimé à 79,69 €.

Les coûts de suivi médical

Les coûts de suivi regroupent les coûts de consultations, les coûts relatifs aux tests biologiques et les actes techniques. La consommation de ressources est issue d'avis d'expert (n=3) qui ont répondu à un questionnaire établi sur les recommandations HAS/INCa. L'industriel utilise les données de remboursement de la CNMATS, de la CCAM et de la NABM.

Tableau 8 : Coût mensuel de prise en charge – Source : industriel : échange technique – Novembre 2016.

	Consommation annuelle	Coûts unitaire	Coût annuel
Consultation			
• Oncologue	14	28€	392€
Acte de biologie médicale			
• Hémogramme	47	7,83€	368€
• Ionogramme	6	1,83€	38,9€
• Electrophorèse des protéines	1	14,31€	14,3€
• Créatinémie avec estimation du débit de filtration glomérulaire	10	9,99€	99,99€
• Bilan hépatique	10	9,45€	94,5€
• Lactate déshydrogénase, β 2-microglobuline	5	11,34€	56,7€
• Forfait de sécurité – échantillon sanguin	47	1,35€	63,5€
• Forfait de prise en charge pré-analytique	47	4,05€	190,4€
Acte technique			
• Tomodensitométrie cervico-thoraco-abdominopelvienne	2	75,81€	151,6€
• TEP-scanner	1	89,54€	89,5€
• ECG et exploration de la fonction ventriculaire gauche échographique ou isotopique	1	110,75€	110,8€

Le coût du protocole de greffe/transplantation

Au même titre que l'analyse d'efficience, l'industriel distingue 4 étapes relatives à la prise en charge des patients sujets à une autogreffe de cellules souches :

- La mobilisation par chimiothérapie R-DHAP/C ou R-DHAOX pendant 4 cycles espacés de 48 jours ;
- L'acte de cytophérèse qui consiste en une hospitalisation des patients afin de mobiliser et de prélever les cellules souches circulantes ;
- L'intensification qui correspond à l'administration d'un protocole de chimiothérapie BEAM ;
- L'acte d'autogreffe soit la réinjection des cellules souches hématopoïétiques prélevées par cytophérèse.

Pour valoriser l'ensemble du protocole d'autogreffe, l'industriel a procédé à une analyse rétrospective à partir du PMSI. Par identification des patients traités par chimiothérapie pour un lymphome folliculaire (code CIM-10 C82) en 2013 dans les établissements de santé publics et dans les établissements de santé privé d'intérêt collectif (ESPIC), les patients ayant reçu une ligne de chimiothérapie au préalable ont été sélectionnés. En se basant sur le chaînage des patients, il a identifié l'ensemble des séances et séjours d'administration de chimiothérapie entre 2006 et 2012. Les patients pour lesquels aucune séance de chimiothérapie n'était observée étaient considérés en 1^{ère} ligne et ont été exclus de l'AIB.

Afin d'identifier les patients en rechute ou réfractaire, une analyse des délais entre les cures de chimiothérapies a été effectuée. Dès lors qu'un délai de plus de 4 mois était identifié, les patients étaient considérés comme en rechute ou réfractaire. Les patients pour lesquels ce délai était inférieur à 4 mois étaient distingués en fonction de la prise ou non de rituximab. Dans le cas de la

prise de rituximab, si la durée de traitement était supérieure à 24 mois ou qu'au moins un délai entre les séances de rituximab est supérieure à 3 mois, les patients étaient également classés en rechute ou réfractaire. En cas d'absence de prise de rituximab, si la durée totale de traitement était supérieure à 6 mois, le patient était considéré réfractaire.

Si les séjours de ces patients comportaient un acte de prélèvement de cellules souches hématopoïétiques (code CCAM FEF002) et un acte d'injection intraveineuse d'un produit de thérapie cellulaire (code CCAM FEFL010), les patients étaient extraits et valorisés à partir des tarifs T2A de l'année 2013. Les molécules en sus de la T2A ont été prises en compte.

Sur la base de l'étude rétrospective de patients atteints de LF considérés réfractaire ou en rechute et pour lesquels un acte de prélèvement et de réinjection de cellules souches hématopoïétiques, seuls les séjours de 40 patients ont permis de valoriser le coût hospitalier moyen d'un protocole de greffe.

Le coût hospitalier moyen de la greffe de cellules souches hématopoïétiques s'élève à 44 767 €. A ce coût s'ajoute des coûts de transport, des coûts de suivi et des coûts relatifs aux facteurs de croissance utilisés pour la mobilisation des cellules souches. Pour valoriser les coûts de facteurs de croissance, les industriels utilisent le PPTTC de la spécialité Neupogen®. Les coûts de facteurs de croissance par greffe ont été estimés à 7 469 €.

Les coûts des événements indésirables

La valorisation des coûts associés aux événements indésirables s'appuient sur des publications scientifiques et sur une étude HEVA (analyse ad-hoc).

Tableau 9 : Coûts des EI – Source : industriel : rapport technique AIB – Juillet 2016

EI	Coût	Source	Commentaire
Anémie gr 3	2 068 €	HEVA analyse ad-hoc	
Neutropénie fébrile gr 3	3 860 €	Durand-Zaleski et al. (2007) (19)	
Hypoxie grade 3	575 €	Banz et al. (2011) (20)	Proxy : fatigue
Réaction liée à l'infusion gr 3	227 €	Banz et al. (2011) (20)	Proxy : rash
Réaction liée à l'infusion gr 4	227 €	Banz et al. (2011) (20)	
Nausée gr 3	3 173 €	HEVA analyse ad-hoc	
Neutropénie gr 3	7 471 €	HEVA analyse ad-hoc	
Neutropénie gr 4	7 471 €	HEVA analyse ad-hoc	
Pneumonie gr 3	3 413 €	Banz et al. (2011) (20)	Proxy : infection
Thrombocytopenie gr 3	7 471 €	HEVA analyse ad-hoc	
Thrombocytopenie gr 4	7 471 €	HEVA analyse ad-hoc	

5.2.2 Choix structurants tels qu'ils sont proposés par l'industriel

► Perspective

La perspective retenue (Assurance Maladie) correspond aux recommandations méthodologiques du guide HAS de l'AIB.

► Horizon temporel

L'horizon temporel correspond aux recommandations du guide HAS de l'AIB.

► Populations d'intérêt

Le schéma de calcul de la population cible est clair. La prise en compte des mêmes caractéristiques de la population cible de l'analyse de l'efficience ainsi que l'exclusion des patients ne recevant pas un traitement actif après l'échec du traitement de 1^{ère} ligne répondent à une demande de la HAS visant à s'assurer de l'utilisation d'une même population (cohorte) d'analyse initiale pour l'analyse de l'efficience et l'AIB.

Le pourcentage des patients non répondeurs ou en progression après le traitement de 1^{ère} ligne estimé à 25,5% n'est pas suffisamment explicité. Le cas échéant, des données provenant de la littérature (ou des avis d'experts) portant sur la prise en charge du LF auraient pu conforter cette estimation.

► Modélisation

L'approche dynamique du modèle de l'AIB est acceptable. Le modèle aurait certainement pu être encore plus pertinent (en ligne avec l'analyse critique développée dans l'analyse de l'efficience) si l'industriel avait utilisé la survie globale selon un autre design clinique (autre que celui de l'étude GADOLIN) et intégrant un traitement d'entretien dans le bras comparateur.

► Scénarios de traitements comparés

Les deux scénarios de traitement sont clairement définis : sans et avec l'introduction de GB-G.

Cependant, la prise en compte des parts de marché dans le modèle soulève les questions suivantes :

- Le calcul des parts de marché dans le scénario [REDACTED]
- L'évolution des parts de marché associée au scénario intégrant GB-G n'est pas documentée. L'industriel n'explicite pas le calcul des parts de marché en fonction de la complexité et l'éventuelle évolution de la prise en charge de la pathologie le long de l'horizon budgétaire en France ;
- Les allogreffes n'ont pas été intégrées dans les deux scénarios de traitements.

► Coûts : postes et valorisation

Les postes de coûts intégrés sont compatibles avec ceux considérés dans l'analyse de l'efficience et sont globalement acceptables au regard des recommandations méthodologiques du guide AIB de la HAS. L'industriel a pris en compte la demande de la HAS concernant l'ajustement des coûts sur l'indice des prix à la consommation des produits de santé.

Cependant, l'analyse des coûts de l'industriel est sujette aux interrogations suivantes :

- la valorisation du coût hospitalier moyen d'un protocole de greffe se fonde sur des données portant seulement sur les séjours de 40 patients. Ce nombre de patients paraît assez faible. Le cas échéant la précision de l'estimation relative au coût hospitalier relatif au protocole de greffe et ses conséquences sur les résultats du modèle auraient pu être discutées par l'industriel ;
- De même, les coûts de suivi se fondent seulement sur les dires de 3 experts dont le nombre est discutable et la procédure de recueil n'est pas documentée ;
- Une interrogation se pose au niveau du calcul des coûts de prise en charge des événements indésirables : l'industriel propose un nouveau tableau dans la partie analyse de l'efficience de l'échange technique (document échange technique, version 17 novembre 2016, page 34) mais ne précise pas si la mise à jour du calcul de l'impact budgétaire tient compte de ces modifications ;
- l'industriel ne discute pas pourquoi il n'utilise pas une partie des coûts (ou tous les coûts) associés à Gazyvaro® dans l'indication portant sur la LLC dont l'évaluation de ce produit à la HAS remonte à 2014.

- Les coûts de l'allogreffe n'ont pas été intégrés. L'industriel n'explique pas pourquoi ces coûts n'ont pas été inclus dans l'AIB.

Résultats et analyse de sensibilité de l'AIB

5.2.3 Résultats de l'AIB tels qu'ils sont proposés par l'industriel

Les résultats de l'impact budgétaire ne sont pas actualisés.

➤ Population cible et nombre de patients traités

Le tableau 10 décrit la population cible et le nombre de patients traités par GB-G.

Tableau 10 : Population cible et nombre de patients traités par GB-G – Source : industriel : échange technique – Novembre 2016

	2017	2018	2019	2020	2021	Cumulé à 5 ans
Population cible annuelle	265	266	268	269	270	1 338
Nb de patients traités par Gazyvaro + bendamustine						

➤ Présentation des coûts

Les tableaux 11a et 11b décrivent les coûts annuels ainsi que les coûts cumulés à 5 ans des deux scénarios de traitements comparés sans et avec GB-G.

Tableau 11a : Présentation des coûts : scénario sans l'introduction de G+ B sur le marché – Source : industriel : échange technique – Novembre 2016

Scénario 1 (sans Gazyvaro + bendamustine)	2017	2018	2019	2020	2021	Cumulé à 5 ans
Coût total						
Coût d'acquisition des médicaments						
Coût d'administration et de transport						
Coût de suivi médical						
Coût de prise en charge des EI						

Tableau 11b : Présentation des coûts : scénario avec l'introduction de G+ B sur le marché – Source : industriel : échange technique – Novembre 2016

Scénario 1 (sans Gazyvaro + bendamustine)	2017	2018	2019	2020	2021	Cumulé à 5 ans
Coût total						
Coût d'acquisition des médicaments						
Coût d'administration et de transport						
Coût de suivi médical						
Coût de prise en charge des EI						

► L'impact budgétaire

L'introduction de GB-G dans la stratégie thérapeutique de la prise en charge du LF est accompagnée d'une augmentation des dépenses annuelles estimée à [REDACTED] € en cumulé sur un horizon budgétaire de 5 ans (**Tableau 12**). Cette augmentation des dépenses est due principalement à l'augmentation du coût d'acquisition estimé à [REDACTED] € sur un horizon temporel de 5 ans, contribuant à [REDACTED] % de l'impact budgétaire cumulé à 5 ans.

Tableau 12 : Impact budgétaire de GB-G– Source : industriel : échange technique – Novembre 2016

Impact budgétaire total de Gazyvaro	2017	2018	2019	2020	2021	Cumulé à 5 ans
Différence de coût total						
Différence de coût d'acquisition des médicaments						
Différence de coût d'administration et de transport						
Différence de coût de suivi médical						
Différence de coût de						

prise en charge des EI						
Différence de coût total par patient éligible						

► Analyse de sensibilité

Les paramètres des analyses de sensibilité déterministes réalisées sur l'impact budgétaire cumulé à 5 ans de Gazyvaro + bendamustine, sont présentés dans le **Tableau 13** et le **Graphique 1** représentant le diagramme de Tornado.

Les parts de marché de GB-G constituent le paramètre le plus important qui affecte l'impact budgétaire.

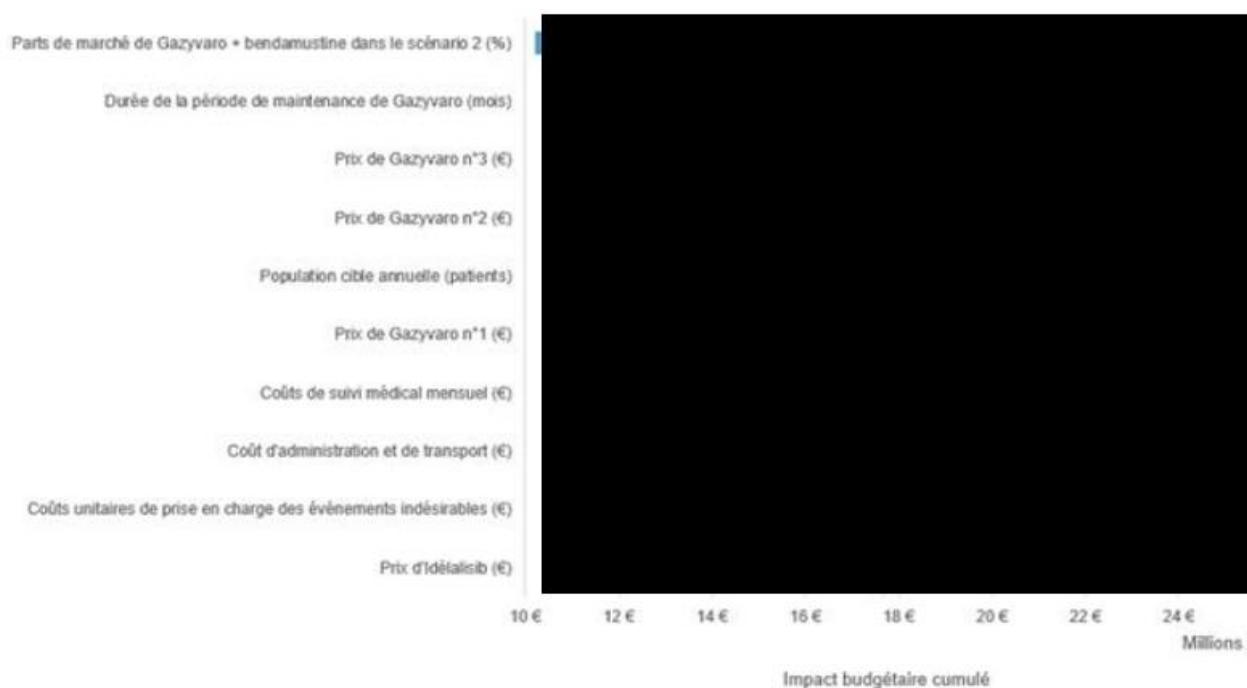
La durée d'entretien de Gazyvaro est le second paramètre qui explique la variabilité de l'impact budgétaire. A titre indicatif, la borne inférieure de ce paramètre est associée à une diminution de ■% de l'impact budgétaire.

Les autres paramètres pris en compte dans l'AIB semblent avoir une influence modérée sur l'impact budgétaire de GB-G entraînant des variations contenues entre ■■■■■.

Tableau 13 : Paramètres des analyses de sensibilité – Source : industriel : échange technique - Novembre 2016

Paramètre	Valeur basse	Valeur haute	Résultat valeur basse	Résultat valeur haute
Parts de marché de Gazyvaro + bendamustine dans le scénario 2				
Durée de la période de maintenance de Gazyvaro				
Prix de Gazyvaro n°3				
Prix de Gazyvaro n°2				
Population cible annuelle				
Prix de Gazyvaro n°1				
Coût de suivi médical mensuel				
Coût d'administration et de transport				
Coût unitaire des EI				
Prix d'Idéalisis				

Graphique 2 : Diagramme de Tornado – Source : industriel :échange technique – Novembre 2016



5.2.4 Analyse critique des résultats et des analyses de sensibilité de l'AIB

► Populations d'intérêt

La population rejointe totale (correspondant à chaque scénario de traitements) n'est pas explicitée même si l'industriel décrit la population cible et le nombre de patients traités par GB-G.

► Présentation des résultats sur les coûts et l'impact budgétaire

Les présentations des résultats sur les postes des coûts et l'impact budgétaire sont claires. En plus du calcul cumulé à 5 ans, l'industriel aurait pu présenter aussi l'impact budgétaire calculé en termes de différentiel annuel par rapport à 2017.

► Analyse des analyses de sensibilité.

L'analyse de sensibilité déterministe est sujette aux critiques suivantes :

- Parts de marché :
 - Les bornes inférieure et supérieure de la variable part de marché sont arbitrairement définies (exemple : la valeur de borne inférieure est définie en divisant la part de marché associée à GB-G par 2) ;
 - Les parts de marché des autres traitements ne sont pas intégrées (exemple : l'idéalisisib) ;
- Population cible/ pourcentage des patients non répondeurs ou en progression après le traitement de 1^{ère} ligne :
 - Les bornes inférieure et supérieure des deux variables auraient dû être intégrées dans l'analyse de sensibilité.
- Coût de suivi médical /coûts des événements indésirables :
 - L'industriel n'explique pas pourquoi il affecte une valeur égale à 0 pour les bornes inférieures relatives à ces deux variables. Ce choix est discutable.

Annexe 5 – Echange avec l'industriel

PARTIE I

Les informations fournies actuellement dans le dossier de l'évaluation économique ne paraissent pas être suffisantes pour satisfaire les prérequis nécessaires à l'établissement des conditions de l'efficacité de Gazyvaro. Les réponses aux questions suivantes portant sur le choix des comparateurs et de la population d'analyse constituent donc un prérequis à l'analyse de la conformité de l'évaluation économique proposée.

Contexte : une ASMR de niveau III est revendiquée pour Gazyvaro® (obinutuzumab 1000 mg) en association à la bendamustine en induction, puis en traitement d'entretien, chez des patients atteints de lymphome folliculaire (LF) en cas de non-réponse ou de progression, pendant ou dans les 6 mois suivant un traitement incluant du rituximab.

Questions:

- 1- *Le comparateur retenu (bendamustine en monothérapie) dans l'essai clinique GADOLIN et dans l'analyse de référence n'est pas représentatif de l'ensemble des alternatives thérapeutiques en pratique clinique en France. En effet, il ne représente que 7% des parts de marché des stratégies de traitements correspondant à la pratique clinique en France (Tableau 5 du rapport technique, version du 7 juillet 2016). Ce choix restreint très fortement le périmètre des résultats de l'analyse de l'efficacité et ne permet pas, par conséquent, leur généralisation à l'ensemble des alternatives thérapeutiques en vie réelle (exemple de stratégies alternatives : la greffe de cellule souches, les divers schémas de chimiothérapie (CHOP, CVP, etc.), les soins de support, etc.). Ainsi, les comparateurs retenus dans l'analyse de référence du dossier déposé semblent insuffisants pour évaluer l'efficacité de l'association obinutuzumab+bendamustine dans l'extension de l'indication pour laquelle une ASMR III est revendiquée. Disposez-vous de nouvelles données comparatives permettant d'analyser l'efficacité par rapport à un ensemble de stratégies plus représentatif des pratiques de prise en charge en France?*
- 2- *Dans l'étude GADOLIN, 100% des patients ont reçu au moins un traitement antérieur avec rituximab, soit en monothérapie (25%), soit en association (91%). Parmi ces patients, plus de 55% ont reçu au moins deux traitements antérieurs et se situent donc au moins en 3ème ligne de traitement (34% ont reçu 2 traitements antérieurs et 21% plus de 2 traitements antérieurs). Selon les recommandations françaises, la bendamustine correspond à un traitement de 2ème ligne. Elle n'est pas recommandée en 3ème ligne et plus, a fortiori en monothérapie (SFH 2009). Ainsi, pour une majorité de la population de l'essai clinique à partir de laquelle les données d'efficacité, d'utilité et de tolérance ont été dérivées pour alimenter le modèle, la bendamustine n'est pas recommandée, alors que l'idelalisib est indiqué. Au vu de ces données, l'idelalisib semble être un comparateur plus pertinent que la bendamustine en monothérapie. Vous précisez dans le dossier soumis que les données actuellement disponibles ne permettent pas une analyse comparative méthodologiquement recevable pour être présentée en analyse de référence. Ceci semble limiter considérablement la portée de l'évaluation. S'il s'avère que cette limite ne peut être levée, il est attendu qu'une analyse ne portant que sur les patients ayant eu un seul traitement antérieur soit présentée ou au minimum discutée (population pour laquelle la bendamustine, entre autre, semble être un choix thérapeutique plus pertinent).*
- 3- *Dans l'étude GADOLIN, les patients ont un âge moyen de 62 ans, avec une médiane de 63 ans. Plus de 55% des patients ont moins de 65 ans. Pour ces patients (<65 ans), la greffe de cellules souches hématopoïétiques (autogreffe) représente un comparateur cliniquement pertinent. Comme au point précédent, en raison d'un manque de données comparatives, ce comparateur n'a pas pu être inclus dans l'analyse de référence. S'il s'avère que*

cette limite ne peut être levée, il est attendu qu'une analyse ne portant que sur les patients âgés de plus de 65 ans soit présentée ou au minimum discutée (population pour laquelle la bendamustine, entre autre, semble être un choix thérapeutique plus pertinent).

- 4- *Les soins de support et la stratégie « Watch and Wait » représentent 21 % des parts de marché parmi les 459 patients inclus dans l'étude rétrospective, mais ne constituent pas selon l'industriel une stratégie thérapeutique pertinente pour la population cible de l'analyse⁴. Pouvez-vous clarifier si ces patients ont bien été exclus dans le calcul de la population cible pour les patients ayant reçu du rituximab (entre 280 et 360 dans le dossier). Dans le cas contraire, il est attendu que ce comparateur soit intégré à l'analyse. Sinon, pouvez-vous fournir les caractéristiques de la population cible d'après l'étude rétrospective (en retirant donc les patients non traités) ?*
- 5- *Seulement 81% de la population d'analyse (population de l'essai GADOLIN) correspond à l'indication de l'association obinutuzumab+bendamustine (c.à.d. lymphome folliculaire). Pouvez-vous justifier le fait d'avoir intégré des patients ne présentant pas un LF dans l'essai clinique GADOLIN et a fortiori dans la population de l'analyse économique déposée à la HAS ? Il est attendu qu'une analyse de l'efficience portant uniquement sur les patients avec un LF soit présentée en utilisant les données correspondantes dans l'essai. Dans le cas contraire, veuillez justifier ce choix et discuter les éventuels impacts sur les résultats.*
- 6- *Les caractéristiques de l'étude GADOLIN ne sont pas en ligne avec les résultats de l'étude épidémiologique rétrospective et ce particulièrement concernant :*
 - *L'âge moyen : 62 ans dans l'étude GADOLIN vs. 67 ans dans l'étude épidémiologique ;*
 - *Le score FLIPI ;*
 - *Les proportions des patients réfractaires au rituximab ;*
 - *Le poids et l'indice de masse corporelle (IMC).*

Une discussion approfondie ainsi que les résultats statistiques (ex. p-value) sur la comparabilité des caractéristiques des patients entre les différentes sources sont attendus. Le cas échéant, l'analyse de l'impact d'éventuelle(s) discordances entre les caractéristiques des données de l'essai clinique et des données épidémiologiques sur les résultats du modèle est attendue.

Si une nouvelle analyse d'efficience palliant les limites liées aux comparateurs et à la population d'étude peut être proposée auprès de la CEESP, la liste des questions faisant l'objet de la Partie II devra également être prise en considération. Dans le cas contraire, il est inutile de répondre aux questions de la Partie II.

PARTIE II

Résultats des études cliniques considérées dans l'analyse médico-économique

1. L'étude GADOLIN a été réalisée en ouvert. Pouvez-vous expliquer pourquoi un essai en aveugle n'a pas été utilisé ?
2. L'étude GADOLIN a été conçue pour démontrer le bénéfice clinique en termes de survie sans progression de la stratégie thérapeutique obinutuzumab (G) administré en induction en association à la bendamustine (B) suivi d'un traitement d'entretien G (bras GB-G) versus un traitement par bendamustine pendant 6 cycles (bras B) chez les patients avec un lymphome non hodgkinien indolent (LBHi) en cas de non réponse ou de progression, pendant ou dans les 6 mois suivant un traitement incluant du rituximab.

⁴ L'industriel justifie le choix de ne pas inclure ce comparateur avec l'argument suivant « Ces stratégies ne représentent pas des alternatives pertinentes à Gazyvaro dans la mesure où les patients n'ont pas besoin de recevoir un traitement dans l'immédiat (« Watch and Wait »), soit ne pourraient pas recevoir de traitement actif du stade avancé de la maladie. Cette hypothèse était en accord avec les dires d'experts hématologues. » [Rapport technique de l'étude de l'efficience].

Serait-il possible de discuter la contribution relative de chaque phase de traitement dans le bénéfice clinique démontré par l'étude ?

Population cible

3. Pouvez-vous préciser si l'inclusion des stades I/II dans GADOLIN est conforme aux bonnes pratiques définies par les recommandations françaises ?
4. Pouvez-vous documenter la raison pour laquelle le diagnostic de 6% (24 patients) de la population ITT de l'essai GADOLIN est associé à un stade inconnu du lymphome folliculaire ?
5. Dans l'essai GADOLIN, le sous-groupe Europe occidentale représente 45% de la population ITT (180 patients) et 47% du sous-groupe représentant un lymphome folliculaire. Pouvez-vous fournir les tables et les Forest plot de la survie sans progression stratifiés sur les facteurs suivants : lymphome folliculaire, nombre de traitements antérieurs (≤ 2 et > 2), type de patients réfractaires (rituximab + chimiothérapie, Rituximab monothérapie) et région géographique (Europe de l'est, Europe occidentale, Amérique du nord) ?
6. Pouvez-vous fournir une comparaison des caractéristiques du sous-groupe de la population française à celle de la population globale de l'étude GADOLIN ?

Les choix structurants de l'évaluation économique

- L'horizon temporel :
- 7. Un horizon temporel vie entière a été retenu. Un horizon temporel de 20 ans a été choisi dans l'analyse de référence. Compte tenu des connaissances actuelles sur l'histoire de la pathologie et de l'âge médian qui varie entre 60 et 65 ans, un horizon temporel de 15 ans est retenu par la HAS. Pouvez-vous :
 - présenter les résultats de l'analyse de référence en considérant un horizon temporel de 15 ans, ainsi que l'ensemble des analyses de sensibilité déterministes et probabilistes attendues correspondantes ?
 - présenter des analyses de sensibilité correspondant à des horizons de 5 ans ?

Modélisation

8. Concernant la modélisation de la survie post-progression (SPP), vous indiquez que l'utilisation d'une distribution gamma serait l'approche la plus conservatrice. D'après le Tableau 30 du rapport technique, il semblerait que la distribution log-logistique soit la plus conservatrice (temps incrémental de survie globale entre les stratégies, inférieur pour la log-logistique vs. gamma), et qu'à contrario la distribution de Weibull soit le plus favorable à Gazyvaro. De plus, comme vous le soulignez, la distribution de Weibull apparaît apporter le plus mauvais ajustement des distributions paramétriques aux données cliniques de la population d'après l'AIC. Malgré ces deux constats (distribution avec le moins bon ajustement et la moins conservatrice), la loi de Weibull a été choisie pour extrapoler la SPP dans l'analyse de référence (« jugée la plus appropriée sur le plan clinique [...] après consultation d'un panel d'experts »). Pouvez-vous préciser qui étaient les experts et quels étaient leur rationnel et arguments pour défendre ce point de vue ?

Estimation des utilités

9. Une présentation et une interprétation des résultats de qualité de vie de l'étude GADOLIN) sont attendues. Pouvez-vous documenter l'éventuelle existence de données manquantes notamment après la progression de la maladie ?
10. Les utilités appliquées aux états de santé de survie du modèle ont été estimées à partir des résultats des questionnaires EQ-5D3L pour les 82 patients français de l'étude GADOLIN après application de la matrice des préférences de la population française. Pouvez-vous argumenter si ce nombre de sujets est suffisant pour estimer les scores d'utilité ? Pouvez-vous préciser si ces patients sont atteints de LF ?
11. Dans l'évaluation médico-économique de Gazyvaro portant sur l'indication 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, la CEESP a souligné l'importance de la prise en compte de la perte d'utilité associée aux réactions liées à la perfusion. Pouvez-vous préciser si ce type d'événements indésirables concerne aussi la présente extension d'indication de Gazyvaro ? Si oui, pouvez-vous introduire des pertes d'utilité associées à cet événement indésirable dans le modèle ?
12. Avez-vous ajusté les scores d'utilité sur l'âge ? Si non, pouvez-vous l'intégrer comme variable d'ajustement dans l'estimation des scores d'utilité, ou le cas échéant justifier ce choix et discuter son impact sur les résultats du modèle ?
13. Les désutilités ne sont renseignées que pour 5 événements indésirables (EI) alors que les coûts couvrent un périmètre plus large (ex. hypoxie, réaction liée à l'infusion). Pouvez-vous renseigner les désutilités pour l'ensemble des EI pris en compte dans les données de coût ou justifier l'absence de désutilités les concernant ?
14. Les scores d'utilité associés aux états sans progression (traitement en cours et traitement terminé) ne semblent pas statistiquement différents (0,8585 [0,8222-0,8949] vs 0,8572 [0,8145-0,9000]). Il est attendu une utilité commune entre ces deux états. Le cas échéant, pouvez-vous justifier ce choix et discuter son impact sur les résultats ?

L'évaluation des coûts

15. Bien qu'actuellement l'idelalisib soit exclusivement rétrocédé en PUI, sa dispensation ne devrait pas être restreinte à l'hôpital (inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux). Pouvez-vous justifier le choix d'avoir conservé la marge de rétrocession de son coût d'acquisition ou le cas échéant la retirer ?
16. Le calcul des coûts d'administration n'est pas suffisamment explicité. Une présentation claire et détaillée est attendue.
17. Il est attendu que les coûts soient ajustés sur l'indice des prix à la consommation des produits de santé.
18. Pouvez-vous fournir les coûts moyens par cycle des traitements actifs de rechute ?
19. Pouvez-vous discuter la représentativité des trois experts sollicités dans le calcul des coûts ?
20. Concernant les coûts de suivi médical, les coûts mensuels ne correspondent pas au produit de la consommation mensuelle multipliée par les tarifs unitaires. Pouvez-vous justifier cette différence ou modifier ces données d'entrée (par exemple, le ionogramme sanguin) ?

Résultats et analyses de sensibilité

21. La cohorte sous bendamustine reste plus longtemps dans l'état survie post progression (SPP) qu'avec l'association obinutuzumab+bendamustine. Or, il a été fait l'hypothèse d'une relation entre le risque de décès post progression et le délai de la progression de la maladie. Ces résultats semblent *a priori* contradictoires avec cette hypothèse. Pouvez expliquer ces résultats ?
22. Pourriez-vous fournir les pourcentages de patients dans les 4 états du modèle (vivants sans progression avec traitement et sans traitement, en progression, décédés) à 1 an, 2 ans, 3 ans, 4 ans, 5 ans, 10 ans et 15 ans pour tous les traitements comparés ? Ces résultats sont attendus être présentés dans un tableau (cf. exemple Tableau 12 ci-dessous).

Tableau 12. Exemple de présentation des résultats

	obinutuzumab - bendamustine				bendamustine				Idelalisib				Greffe de cellules souches			
An	SSP avec Ttt	SSP sans Ttt	PP	DCD	SSP avec Ttt	SSP sans Ttt	PP	DCD	SSP avec Ttt	SSP sans Ttt	PP	DCD	SSP avec Ttt	SSP sans Ttt	PP	DCD
1																
2																
3																
4																
5																
10																
15																

Notes. SSP : vivants ne survie sans progression, PP : vivants en post-progression, DCD: décédés, Ttt : Traitement

PARTIE III : ANALYSE DE L'IMPACT BUDGETAIRE**Population cible**

1. Les caractéristiques de la population cible sont issues d'une étude épidémiologique rétrospective. Pouvez-vous utiliser les caractéristiques des patients atteints de lymphome folliculaire de l'essai GADOLIN pour être en cohérence avec l'analyse de l'efficacité (cf. Q5 Partie II)? Ou sinon, justifier votre choix et discuter son impact sur les résultats.
2. Pouvez-vous présenter le nombre de patients traités pour chaque traitement considéré dans l'analyse (chacune des populations rejointes) : c.à.d. les patients continuant le traitement + les patients incidents pour chacune des 5 années considérées ?
Explication de la question : le modèle ne semble pas prendre en compte la prévalence et les durées de traitement dans les résultats épidémiologiques. Pouvez-vous fournir plus de détails sur les calculs des populations chaque année.
3. Votre calcul de population cible ne semble pas prendre en compte les patients entrant dans le cas de la stratégie « Wait and Watch ». Pouvez le confirmer ou le cas échéant corriger ou justifier ce choix ?

Parts de marché

4. Les tableaux 7 et 8 du rapport technique de l'étude d'impact budgétaire sont incomplets (la somme des parts de marché n'est pas égale à 100%). Les parts de marché pour l'ensemble des comparateurs ne sont pas présentées. Une mise à jour des tableaux est attendue.
Explication de la question : Rituximab + bendamustine n'est pas présenté.

5. Pouvez-vous justifier les parts de marché de l'ensemble des comparateurs retenus dans les 2 scénarios, notamment de l'association obinutuzumab+bendamustine ?
6. Les parts de marché dans les scénarios sans et avec la nouvelle intervention (obinutuzumab) sont identiques pour les stratégies idélalisib plus rituximab et greffes de cellules souches. Pouvez-vous justifier ces hypothèses de parts de marché ?

Durée de traitement

7. Pouvez-vous détailler les calculs effectués pour estimer les coûts de suivi médical à partir des moyennes des durées de survie sans progression utilisées?

Coûts

8. Bien qu'actuellement l'idélalisib soit exclusivement rétrocédé en PUI, sa dispensation ne devrait pas être restreinte à l'hôpital (inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux). Pouvez-vous justifier ce choix ou le cas échéant retirer la marge de rétrocession de son coût d'acquisition?
9. Le tableau 9 présenté dans le rapport technique de l'analyse d'impact budgétaire ne donne pas le coût des médicaments pour l'ensemble des comparateurs inclus (rituximab n'est pas fourni). Pouvez-vous présenter l'ensemble des coûts d'acquisition de l'ensemble des comparateurs retenus ?
10. Le calcul des coûts d'administration n'est pas explicitement présenté. Une présentation claire et détaillée est attendue.
11. Pouvez-vous présenter les coûts de suivi médical par traitement ?
12. Pouvez-vous détailler les coûts de consommation de facteurs de croissance hématopoïétique dans le protocole de greffe ?

Analyses de sensibilité

13. Pouvez-vous rajouter les scénarios sur les variations du prix revendiqué de l'association obinutuzumab+bendamustine et celles du prix d'idélalisib dans les analyses de sensibilité déterministes ?
14. Pouvez-vous expliciter les hypothèses utilisées pour redistribuer les parts de marché dans le scénario où les parts de marché de l'association obinutuzumab+bendamustine sont divisées par 2 ?
15. Pouvez-vous présenter un scénario où l'idélalisib n'est pas inclus ?

A la suite du projet d'avis validé le 14 mars 2017 l'industriel a souhaité présenter ses commentaires lors d'une audition qui a eu lieu le 16 mai 2017.

Bibliographie

- [1] Estimation nationale de l'incidence des cancers en France entre 1980 et 2012. Etude à partir des registres des cancers du réseau Francim. Partie 2 – Hémopathies malignes]. Institut National du Cancer (InCa) ; 2013
- [2] Monnereau A., Uhry Z., Bossard N. et al Survie des personnes atteintes de cancer en France métropolitaine, 1989-2013. Partie 2 – Hémopathies malignes. Février 2016. INVS
- [3] Casulo C, Byrtek M, Dawson KL, et al. Early Relapse of Follicular Lymphoma After Rituximab Plus Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, and Prednisone Defines Patients at High Risk for Death: An Analysis From the National Lympho Care Study. J Clin Oncol 2015;33(23):2516-22.
- [4] Rituximab + cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine, prednisone. Société Française d'Hématologie. Référentiels 2009.
- [5] Dreyling M, Ghielmini M, Marcus R, et al; ESMO Guidelines Working Group. Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2014;25(Suppl 3):iii76-82
- [6] United Nations Statistics Division. United Nations Population Statistics Division, 2012 Revision. Disponible sur: <http://esa.un.org/wpp/index.htm>
- [7] Sant M, Allemani C, Tereanu C, De Angelis R, Capocaccia R, Visser O, et al. Incidence of hematologic malignancies in Europe by morphologic subtype: results of the HAEMACARE project. Blood. 11 nov 2010;116(19):3724- 34.
- [8] INSEE. Taux de mortalité par sexe et groupe d'âges, table T67 [Internet]. 2014. Disponible sur: http://www.insee.fr/fr/themes/detail.asp?reg_id=0&ref_id=ir-irsocsd2012&page=irweb/irsocsd2012/dd/irsocsd2012_mortalite.htm



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