



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

AVIS D'EFFICIENCE

Gazyvaro®
(obinutuzumab)

ROCHE

Date de validation par la CEESP : 13 février 2018

Sommaire

Liste des tableaux.....	3
Liste des figures	4
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-résultat	6
1.2.2 Analyse d'impact budgétaire	8
1.3 Conclusion de la CEESP	9
2. Synthèse de l'analyse critique	10
3. Annexe 1 – Contexte de la demande	11
3.1 Objet de la demande	11
3.2 Produit et indication concernés par la demande	12
3.3 Documents support de l'analyse critique	13
4. Annexe 2 - Analyse critique détaillée de l'étude de coût-efficacité.....	14
4.1 Résumé de l'étude proposé par l'industriel	14
4.2 Résumé de l'analyse critique	14
4.3 Synthèse détaillée de la méthodologie proposée par l'industriel et de l'analyse critique de la HAS.....	16
4.4 Synthèse détaillée des résultats proposés par l'industriel et de l'analyse critique de la HAS (source : dossier industriel 07/10/2016)	25
4.5 Annexe 5 – Echange avec l'industriel	34

Liste des tableaux

Tableau 1. Synthèse de l'analyse critique de l'évaluation économique	10
Tableau 2. Score d'utilité par état de santé	20
Tableau 3. Comparaison des scores d'utilité par état de santé par rapport au précédent dossier déposé	20
Tableau 26 Coût de traitement par cycle de traitement (28 jours) de Gazyvaro®, rituximab et chlorambucil	21
Tableau 4. Frontière d'efficience de l'analyse coût-utilité	25
Tableau 5. Résultats de l'analyse probabiliste sur les ratios différentiels coût/QALY et coût/année de vie gagnée	29

Liste des figures

Figure 1. Structure du modèle de Markov de Gazyvaro®	18
Figure 2. Frontière d'efficience	25
Figure 3. Diagramme de Tornado de l'analyse de sensibilité déterministe univariée sur le ratio différentiel de coût/QALY de l'analyse Gazyvaro® + chlorambucil versus rituximab + bendamustine	26
Figure 4. Diagramme de Tornado de l'analyse de sensibilité déterministe univariée sur le ratio différentiel de coût/QALY de l'analyse Gazyvaro® + chlorambucil versus rituximab + chlorambucil	27
Figure 5. Diagramme de Tornado de l'analyse de sensibilité déterministe univariée sur le ratio différentiel de coût/QALY de l'analyse Gazyvaro® + chlorambucil versus chlorambucil	28
Figure 6. RDCR de G-Clb vs. R-Benda en fonction du prix de G-Clb	29
Figure 7. Plan coût-efficacité de l'analyse vs R-Benda	30
Figure 8. Courbe d'acceptabilité G-Clb vs. R-Benda	30
Figure 9. Plan coût-efficacité de l'analyse vs R-Clb	31
Figure 10. Courbe d'acceptabilité G-Clb vs. R-Clb	31
Figure 11. Plan coût-efficacité de l'analyse vs Clb	32
Figure 12. Courbe d'acceptabilité G-Clb vs. Clb	32
Figure 13. Courbe multi-acceptabilité	33

Liste des abréviations

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

1. Avis de la CEESP

1.1 Objectif et contexte de l'étude

Gazyvaro® est indiqué **en association avec la chlorambucil** chez des patients 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.

Une autorisation de mise sur le marché (AMM) a été obtenue le 23 juillet 2014 selon une procédure centralisée européenne.¹

L'examen de la réévaluation économique de Gazyvaro® (obinutuzumab 1 000 mg) fait suite au dépôt d'un nouveau dossier de la part du laboratoire Roche SAS souhaitant apporter des données complémentaires dont l'objectif est de lever certaines réserves (dont la réserve méthodologique majeure) émises lors de l'évaluation du dossier initial par la CEESP le 03 février 2015.

Lors de la Commission de la Transparence (CT) du 18 février 2015, Gazyvaro® a obtenu un service médical rendu (SMR) important et une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III).

Suite à ces évaluations, Gazyvaro® a obtenu son inscription sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics, et sur la liste des médicaments pris en charge en sus des prestations d'hospitalisation.

Gazyvaro® est remboursé en France à 100% au prix de 3 281,56€ TTC (3 214,06€ HT) pour une dose de 1 000 mg, soit un coût de traitement annuel de 25 712,48 € TTC par patient.²

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

1.2.1 Analyse coût-résultat

La CEESP rappelle les réserves émises lors du précédent dossier (déposé en 2014) :

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

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

Les deux réserves importantes portent sur :

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

¹ European Medicines Agency (EMA). Gazyvaro(r) (obinutuzumab). URL : http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002799/human_med_001780.jsp&mid=WC0b01ac058001d124

² Journal officiel de la République française (JORF). Gazyvaro(r) 1 000 mg (obinutuzumab), solution à diluer pour perfusion en flacon de 40ml. N° 0298 du 24 décembre 2015 p. 23983. URL : <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000031681213&categorieLien=id>

La CEESP rappelle également les données complémentaires attendues durant la dernière évaluation :

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

Compte tenu des nouveaux éléments apportés à la réévaluation de Gazyvaro®, à savoir :

- Une étude ad hoc de révélation des préférences de la population générale française pour différents stades de la maladie et pour différents effets indésirables associés aux traitements (dont la réaction à la perfusion). Les valeurs d'utilité par état de santé (vignettes) ont été obtenues en interrogeant 100 adultes en face-à-face en utilisant la méthode du « composite time trade off » (cTTO). Un score VAS (« visual analogue scale ») a également été obtenu ;
- L'intégration du comparateur rituximab-bendamustine (R-Benda) via de nouvelles données issues d'une méta-analyse ;
- Les nouvelles parts de marché estimées par l'industriel :
 - ▶ Dossier 2014 : R-Benda = 26% et R-FC lite = 22% ;
 - ▶ Dossier 2017 : R-Benda = 10% et R-FC lite = 4% ;
 ainsi, les 4 interventions présentent dans le dossier d'évaluation, à savoir obinutuzumab-chlorambucil (G-Clb), rituximab-chlorambucil (R-Clb), chlorambucil seul (Clb) et R-Benda représentent désormais, selon l'industriel³, environ 70% des prescriptions en première ligne pour le traitement de la LLC pour les patients présentant des comorbidités en France ;
- La prise en compte d'une baisse de 10% du prix TTC de rituximab (c.à.d. pour 500 mg, $1\,346,03\,€ \times 0,9 = 1\,211\,€$ TTC ou $1\,186\,€$ HT), soit l'équivalent de son prix au JO à compter du 1er janvier 2017⁴ ;

la CEESP lève la réserve majeure associée aux données d'utilité, ainsi que les deux réserves importantes.

La méthode sur laquelle repose la réévaluation médico-économique de Gazyvaro® soulève cependant toujours **plusieurs réserves importantes**. Ces réserves ne compromettent pas la validité de l'étude, mais elles augmentent l'incertitude attachée aux résultats. Ces réserves portent sur :

- Les erreurs de calcul des décrets d'utilité associés aux effets indésirables (EI) ;
- Le manque de discussion des résultats des analyses de sensibilités, en particulier pour les données d'utilité et pour la comparaison rituximab-bendamustine vs. Gazyvaro®-chlorambucil.

³ Source : mise à jour de l'étude d'analyse de prescription, Q4-Q1 2015/2016.

⁴ Le prix du rituximab (Mabthera) est passé à 1 186,515 € / 500 mg au 01/01/2017 (à noter que la dose de 100 mg passe de 269,21 € à 237,303 € HT) : LegiFrance. JORF n°0022. Mabthera 500 mg solution à diluer pour perfusion. 2017. URL : <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000031915527>

NB : Le prix de rituximab 500 mg est passé de 1 186€ HT à 830,56€ HT à compter du 02 janvier 2018 (baisse ne pouvant être prise en compte par l'industriel au moment du dépôt du dossier, mais incluse par la HAS au moment de sa révision). LegiFrance. JORF n°0298. URL :

<https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?dateTexte=&categorieLien=id&cidTexte=JORFTEXT000036246455&fastPos=1&fastReqId=1025131717&oldAction=rechExpTexteJorf>

De plus, le niveau d'incertitude autour des résultats est considéré comme majeur compte tenu du large intervalle de confiance à 95% ($IC_{95\%}$) du hasard ratio (HR) de la SSP de R-Benda vs. G-Clb (HR = 0.81, avec $IC_{95\%} = [0,49 ; 1,33]$), conduisant à une situation de dominance de R-Benda vs. G-Clb dans environ 35% dans cas en analyse de sensibilité probabiliste (ASP)⁵.

1.2.2 Analyse d'impact budgétaire

L'industriel n'a pas déposé d'analyse de l'impact budgétaire (AIB) sur l'argument que le chiffre d'affaire (CA) de Gazyvaro® en 2^{ème} année de commercialisation est inférieur à 50 millions d'euros, et ce suivant l'article 9 de l'accord cadre de décembre 2015 entre le Comité économique des produits de santé (CEPS) et les entreprises du médicament (LEEM).⁶

Le CA toutes indications confondues a été évalué par l'industriel à environ [REDACTED] d'euros TTC en 2^{ème} année commercialisation de Gazyvaro®, soit à la fin 2018.

Pour information, il avait été estimé entre [REDACTED] et [REDACTED] d'euros TTC dans le bordereau de dépôt du 1^{er} dossier de septembre 2014, et à [REDACTED] d'euros TTC dans le bordereau de dépôt du dossier de juillet 2016 dans le lymphome folliculaire (LF). Roche avait alors déposé une AIB pour le dossier en LF.

Roche précise que la différence entre le CA estimé dans le 1^{er} dossier de 2014 et celui estimé aujourd'hui provient principalement du fait [REDACTED]

Bien que Gazyvaro® dispose d'un prix au Journal Officiel, une AIB aurait pu éclairer utilement le décideur (p.ex. dans l'anticipation de futures modifications du prix).

⁵ Les analyses probabilistes ont été reconduites par la HAS suite aux erreurs de calcul des décrets d'utilité pour les EI dans le dossier de l'industriel.

⁶ Ministère des Solidarités et de la Santé. Accord cadre du 31/12/2015 entre le Comité économique des produits de santé et les entreprises du médicament (Leem) : « Les produits dont le chiffre d'affaires prévisionnel en deuxième année de commercialisation est supérieur à 50M€ doivent en outre avoir fourni à la CEESP et au Comité une analyse d'impact budgétaire en complément de l'étude médico-économique ». 2015. URL : http://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/accord_cadre_version_definitive_20151231.pdf

1.3 Conclusion de la CEESP

Les résultats du dossier fourni par l'industriel ne sont pas présentés dans cet avis car erronés (calcul des décréments d'utilité liés aux EI). La HAS a corrigé et reconduit les analyses qui conduisent aux résultats et conclusions suivants :

- Au prix obtenu de 3 281,56€ TTC par dose de 1 000 mg (soit 25 712€ TTC annuel par patient), en utilisant les prix du rituximab⁷ et de bendamustine⁸ de janvier 2018, le RDCR à 10 ans de Gazyvaro®/chlorambucil versus rituximab/bendamustine est estimé à 96 841€/QALY. Des variations fortes de ce résultat en analyses de sensibilité probabilistes sont observées, conduisant Gazyvaro®/chlorambucil à être dominé (donc plus coûteux et moins efficace) par rituximab/bendamustine dans environ 35% des simulations. Ceci est principalement dû au large intervalle de confiance du HR correspondant pour la survie sans progression (IC95% = [0,49 ; 1,33]) estimé dans la méta-analyse publiée par Roche en 2016.

- Compte tenu de l'incertitude majeure portant sur les données cliniques, la CEESP conclut que les conditions de l'efficience ne sont pas réunies. Dès lors, il est attendu de nouvelles données comparatives directes ou indirectes versus rituximab/bendamustine.

Il peut être noté que bien que Gazyvaro® dispose d'un prix au Journal Officiel, une AIB aurait pu éclairer utilement le décideur (p.ex. dans l'anticipation de futures modifications du prix).

⁷ LegiFrance. JORF n°0298. Le prix du rituximab (Mabthera 500 mg) est passé de 1 186€ HT à 830,56€ HT à compter du 02 janvier 2018. URL : <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?dateTexte=&categorieLien=id&cidTexte=JORFTEXT000036246455&fastPos=1&fastReqId=1025131717&oldAction=rechExpTexteJorf>

⁸ LegiFrance. JORF n°0014. Le prix de bendamustine (Levact 60 mL) est passé de 273,81€ HT à 164,29€ HT à compter du 22 janvier 2018. URL : https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do;jsessionid=A2B1DFDA8967020F9719E63048123D2D.tplgfr22s_2?cidTexte=JORFTEXT000036505429&dateTexte=&oldAction=rechJO&categorieLien=id&idJO=JORFCONT000036504562

2. Synthèse de l'analyse critique

Les points de critique identifiés dans l'analyse détaillée sont hiérarchisés selon trois niveaux (voir Tableau 1).

- Réserve mineure (-) : élément non conforme aux recommandations en vigueur, mais qui est justifié ou dont l'impact attendu sur les conclusions est négligeable.
- Réserve importante (+) : élément non conforme aux recommandations en vigueur, avec un impact attendu important sur les conclusions (en particulier en termes d'incertitude).
- Réserve majeure (++) : élément non conforme aux recommandations en vigueur qui invalide tout ou partie de l'étude économique.

Tableau 1. Synthèse de l'analyse critique de l'évaluation économique

Libellé de la réserve	-	+	++
Estimation des probabilités			
Manque de transparence sur la méthode utilisée pour dériver le HR de la survie post-progression pour rituximab-bendamustine	-		
Mesure et valorisation de la qualité de vie			
Erreurs de calcul des décréments d'utilité associés aux événements indésirables		+	
Présentation des résultats et analyses de sensibilité			
Présentation et discussion des résultats des analyses de sensibilités, en particulier pour les valeurs d'utilité et la comparaison rituximab-bendamustine vs. Gazyvaro®		+	

3. Annexe 1 – Contexte de la demande

3.1 Objet de la demande

Objet	Description
Traitement	Gazyvaro® (obinutuzumab), 1000 mg en solution à diluer pour perfusion, flacon de 40 mL (boîte de 1 flacon)
Laboratoire	Roche SAS
Domaine thérapeutique	Hématologie : leucémie lymphoïde chronique Classification ATC : L01XC15
Motif de l'examen	Réévaluation
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités et divers services publics (CSP L.5123-2)
Indication concernée	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
SMR obtenu	Important
ASMR obtenue	III
Statut particulier	Médicament orphelin, 12/06/2014
ATU	Nominative, a été délivrée pour un patient en rechute d'un lymphome non-hodgkinien agressif diffus à grandes cellules B (CD20 positif)
AMM	centralisée obtenue le 23/07/2014
Prix obtenu	Coût pour une dose de 1 000 mg : 3 281,56 € TTC (3 214,06 € HT) Coût de traitement annuel : 25 712 € TTC
Population estimée de l'indication	Population cible : 1 028 à 1 230 patients
Population rejointe et montant remboursable annuel attendu à 5 ans	- Population rejointe à 5 ans : 1 929 patients - Montant remboursable annuel attendu à 5 ans : ████████ € TTC
Chiffre d'affaire (CA) toutes indications confondues en 2 ^{ème} année de commercialisation	- Année 2017 : ████████ d'euros TTC (██████ d'euros HT) - Année 2018 : ████████ d'euros TTC (██████ d'euros HT) pour l'année 2018, pour la 2 ^{ème} année pleine de commercialisation post re-soumission du dossier (décembre 2016) - CA indiqué dans le bordereau de dépôt du 1 ^{er} dossier de septembre 2014 : entre ██████ et ██████ d'euros TTC - CA indiqué le bordereau de dépôt du dossier en lymphome folliculaire (LF) de juillet 2016 : ████████ d'euros TTC
Historique du remboursement	Remboursement à 100%, prix HT par flacon de 1000 mg : - France : 3 214,06 € ; - Allemagne : 3 214,06 € ; - Royaume-Uni : 3 312,00 £ (soit environ 3 700€) ; - Espagne : 3 970,00 € ; - Italie : Non remboursé.

AMM : autorisation de mise sur le marché ; ATU : autorisation temporaires d'utilisation ; HT : hors taxe ; TTC : toutes taxes comprises

3.2 Produit et indication concernés par la demande

Demande	Description
Pathologie concernée	La LLC est une hémopathie maligne, chronique et grave qui se caractérise par l'accumulation dans le sang, la moelle osseuse et les organes lymphoïdes secondaires (ganglions lymphatiques et rate) de petits lymphocytes monoclonaux de type B, de morphologie mature mais d'immuno-phénotype caractéristique.
Population concernée	- <u>Incidence</u> : avec 4 464 nouveaux cas incidents estimés en France en 2012, la LLC est la plus fréquente des leucémies de l'adulte. - <u>Age</u> : L'âge moyen, au moment du diagnostic, est de 70 ans chez les hommes et de 72 ans chez les femmes. La LLC est très rare avant 40 ans. L'incidence de la maladie augmente avec l'âge : plus de 44% des nouveaux cas de LLC sont observés chez les patients de plus de 75 ans. - <u>Stade de la maladie</u> : En France, l'évaluation du pronostic des patients repose sur la classification de Binet qui distingue 3 stades : • stade A : forme de bon pronostic qui, si elle reste asymptomatique, ne nécessite pas de traitement et dont l'évolution est lente avec une médiane de survie de plus de 10 ans, représentant 60% des patients atteints de LLC au moment du diagnostic. Entre 10% (avis d'experts) et 25% des cas de LLC à ce stade présentent des signes de maladie active nécessitant un traitement ; • stade B : forme de pronostic intermédiaire, avec une survie médiane entre 5 et 7 ans, représentant 30% des cas de LLC ; • stade C : forme de mauvais pronostic avec une survie médiane réduite comprise entre 2 et 3,5 ans, représentant 10% des cas de LLC. - <u>Décès</u> : En 2011, le nombre de décès attribuables à la LLC était de 1 057. - <u>Symptomatologie</u> : La LLC donne lieu à des complications qui sont de trois types : infections, auto-immunité, et transformation tumorale. Les infections constituent la complication la plus fréquente et majeure de la LLC : plus de 70% des patients ayant une LLC développent des infections, et plus de 50% des décès dus à la LLC sont liés à une infection.
Prise en charge thérapeutique	Le choix du traitement s'établit, quel que soit le stade Binet, selon des critères objectifs de maladie active et dépend en outre de plusieurs facteurs : - l'état général du patient : son âge et/ou la présence de comorbidités. Les comorbidités correspondent à des pathologies sous-jacentes non liées à la maladie. Elles sont évaluées de façon globale à l'aide du calcul d'un indice de comorbidité (recommandations de la Société Française d'Hématologie 2012, le score CIRS (cf. annexe) et l'indice de Charlson sont les plus utilisés). Les principales comorbidités rencontrées chez les patients atteints de LLC sont les maladies cardiovasculaires, le diabète, l'insuffisance rénale et les troubles cognitifs. - la présence de facteurs biologiques de mauvais pronostic (temps de doublement des lymphocytes périphériques inférieur à 12 mois, β2-microglobuline élevée, mutation p53,...) et particulièrement, la recherche d'une délétion 17p qui doit être réalisée avant tout traitement.

Produit évalué	L'obinutuzumab 1 000 mg solution à diluer pour perfusion (GAZYVARO®™) est un nouvel anticorps monoclonal anti-CD20 recombinant humanisé de type II, modifié par glyco-ingénierie. Il se présente sous la forme d'un dosage unique de 1 000 mg en solution à diluer pour perfusion, flacon de 40 mL (boîte de 1 flacon). La durée du traitement est 6 cycles de 28 jours chacun. La dose recommandée est de 1 000 mg administrée à J1 de chaque cycle de. La posologie du 1^{er} cycle est toutefois différente (100 mg à J1 puis 900 mg soit, le même jour s'il n'y aucune modification de la vitesse ni d'interruption de la perfusion soit, à J2 dans le cas contraire puis 1 000 mg à J8 et 1 000 mg à J15).
-----------------------	--

3.3 Documents support de l'analyse critique

L'analyse critique est fondée sur 3 documents transmis par l'industriel à la HAS :

- rapport de présentation en vue d'une soumission à la CEESP;
- rapports techniques d'analyse de l'efficience rédigés en français;
- version électronique d'un modèle d'efficience au format Excel;

Des documents complémentaires ont également été fournis :

- le dossier soumis à la Commission de la transparence;
- un rapport en anglais présentant l'étude d'élicitation des valeurs d'utilités pour la LLC conduite en France
- une annexe bibliographique contenant les sources citées par les auteurs.

Une liste de questions techniques a été adressée à l'industriel le 06/12/2017. Une réponse écrite a été fournie le 21/12/2017. L'analyse critique tient compte de ces réponses.

L'industriel n'a pas déposé d'analyse d'impact budgétaire.

L'industriel n'a pas sollicité d'échange technique avec la HAS.

L'analyse critique détaillée est jointe en annexe (annexe 1 : contexte de l'analyse, annexe 2 : évaluation coût-efficacité).

L'analyse critique évalue la recevabilité de l'évaluation économique au regard du guide méthodologique en vigueur (HAS, 2011).

4. Annexe 2 - Analyse critique détaillée de l'étude de coût-efficacité.

4.1 Résumé de l'étude proposé par l'industriel

Contexte : L'examen de la réévaluation économique de Gazyvaro® (obinutuzumab 1 000 mg) fait suite au dépôt d'un nouveau dossier de la part du laboratoire Roche souhaitant apporter des données complémentaires dont l'objectif est de lever certaines réserves (dont la réserve méthodologique majeure) émises lors de l'évaluation du dossier initial par la CEESP le 03 février 2015.

Objectif : Ré-évaluer l'efficience de Gazyvaro® en association avec la chlorambucil par rapport aux interventions disponibles sur le marché français, dans le prise en charge des patients adultes atteints de LLC non précédemment traités, et présentant des comorbidités les rendant inéligibles à un traitement à base de fludarabine à pleine dose.

Méthodologie : Un modèle de Markov a été développé afin de simuler la progression d'une cohorte de patients atteints de LLC en première ligne de traitement à travers 3 états de santé (« survie sans progression », « progression » et « décès »). Les patients pouvaient arrêter leur traitement dans l'état « survie sans progression ». L'association obinutuzumab-chlorambucil a été comparée aux associations rituximab-chlorambucil et rituximab-bendamustine, et à la chlorambucil en monothérapie. Les coûts, les QALY et le nombre d'année de vie ont été estimés sur un horizon de 10 ans avec des cycles hebdomadaires, avec un taux d'actualisation de 4% et d'un point de vue de l'assurance maladie obligatoire. Les patients étaient supposés entrer dans le modèle en phase de non-progression, et éventuellement progresser ou décéder en fonction des données de survie sans progression extrapolées de l'étude de phase III CLL11. La R-Benda n'étant pas incluse dans l'essai CLL11, un hasard ratio (HR) a été utilisé pour simuler la progression ou le décès des patients sous R-Benda. En cas de progression de la maladie, les patients passaient dans l'état « progression » et leur probabilité de décès post-progression était estimée à partir des données de l'essai CLL5 (les données de survie globale de l'étude CLL11 étant trop immatures pour être utilisées). Les données d'utilité et de décréments d'utilité liés aux effets indésirables (EI) ont été dérivées d'une étude ad hoc développée par Roche afin de révéler les préférences de la population française en utilisant la méthode de « time trade off » (TTO). Les coûts et ressources ont été estimés à partir de données françaises (guide ALD LLC de la HAS, ENCC MCP 2012, PMSI, bases CCAM 2014, NGAP 2014 et Médic'am 2014), ainsi qu'à partir d'avis d'experts français (hématologues). Des analyses de sensibilité déterministes et probabilistes ont été conduites afin de se rendre compte du niveau d'incertitude autour des résultats.

Résultats (suite à l'échange technique) : Au prix obtenu de 3 281,56€ TTC par dose de 1 000 mg (soit 25 712€ TTC par patient), en utilisant les prix du rituximab et de bendamustine de janvier 2018, et sous les hypothèses et choix méthodologiques proposés par l'industriel, le RDCR à 10 ans⁹ de Gazyvaro®/chlorambucil versus rituximab/bendamustine est estimé à 96 841€/QALY. Gazyvaro®/chlorambucil est dominé par rituximab/bendamustine dans environ 35% des simulations de Monte-Carlo.

4.2 Résumé de l'analyse critique

La formulation de l'objectif de l'analyse médico-économique est acceptable et cohérente avec l'indication revendiquée.

Le type d'analyse, l'horizon temporel et l'actualisation sont conformes aux recommandations méthodologiques de la HAS. Il peut être noté que l'industriel utilise une perspective de l'assurance maladie obligatoire plutôt que collective (ou tous payeurs). Cependant, l'impact de ce choix sur les

⁹ NB : Les résultats ont été recalculés par la HAS suite aux erreurs dans les calculs des décréments d'utilité des EI.

résultats devrait être limité étant donné que les patients concernés sont en affections de longue durée (ALD) et la plupart de leurs dépenses sont prises en charge à 100%.

Le choix des comparateurs est conforme d'un point de vue réglementaire (AMM) et acceptable compte tenu des données disponibles. Il peut être noté que, bien que ceci n'ait pas pu être pris en compte dans le dossier au moment de son dépôt, le prix de rituximab est passé de 1 186€ HT à 830,56 € HT pour 500 mg à compter du 02 janvier 2018, soit une baisse d'environ 40%.¹⁰ De même, le prix de la bendamustine (Levact 60 mL) est passé de 273,81€ HT à 164,29€ HT à compter du 22 janvier 2018, soit une baisse également d'environ 40%.¹¹

Le choix du modèle, les états de santé modélisés, et la prise en compte de la dimension temporelle et des événements (arrêt de traitement et EI) semblent justifiés compte tenu de l'évolution de la pathologie.

En l'absence de données de survie globale suffisamment mature dans l'essai CLL11, l'industriel a utilisé les données de l'essai CLL5 pour dériver les probabilités de décès post-progression. Comme précisé dans le précédent avis, « *l'estimation de la survie post progression à partir de l'étude CLL5 ne représente pas forcément un choix conservateur* ». L'industriel fait l'hypothèse d'une survie globale post-progression stable. Le suivi post-progression n'était pas un critère d'évaluation de l'essai clinique, aucune donnée de type courbes de Kaplan-Meier (KM) était disponible à ce stade, cependant suite à l'échange technique, l'industriel a présenté un calcul d'air sous la courbe des données de survie sans-progression (SSP) et de survie globales (SG) au cut-off de mai 2015, pour recalculer la SPP ($SPP = SG - SSP$). Ces résultats montrent une certaine stabilité de la SPP ainsi calculée entre le premier cut off d'avril 2014 et celui de mai 2015. L'industriel en conclut que la survie globale post-progression est stable, et ne teste plus cette hypothèse en analyse de sensibilité.

Compte tenu des données disponibles, l'approche méthodologique globale pour la valorisation des utilités est acceptable, bien que l'impact sur l'incertitude associée aux résultats du modèle de l'absence de scores d'utilité issus du questionnaire générique EQ-5D (recommandé par le guide HAS) n'ait pas été explicité.

L'approche méthodologique pour la valorisation des coûts est acceptable.

Le processus de validation dans son ensemble semble conforme aux recommandations méthodologiques de la HAS, cependant la validation interne ne semble pas avoir été correctement effectuée puisque des erreurs dans les calculs des décrets d'utilité associés aux EI ont été retrouvées dans les 2 versions du modèle Excel soumises à la HAS (avant et après l'échange technique).

De manière générale, la méthodologie des résultats de l'analyse de référence et des analyses de sensibilité sont conformes aux recommandations de la HAS, cependant une présentation et une discussion plus claires des résultats des analyses de sensibilités, en particulier pour les valeurs d'utilité et la comparaison rituximab-bendamustine vs. Gazyvaro® auraient été souhaitables.

Le niveau d'incertitude autour des résultats est considéré comme majeur compte tenu du large intervalle de confiance à 95% (IC95%) du hazard ratio (HR) de la SSP de R-Benda vs. G-Clb ($HR = 0.81$, avec $IC95\% = [0,49 ; 1,33]$), conduisant à une variation du RDCR entre -300 000 (dominé dans 30% des cas) et 200 000€ par QALY en analyse de sensibilité probabiliste.

En termes de résultats probabilistes, il peut être également noté qu'au-delà d'une disponibilité à payer d'environ 40 000 €, G-Clb maximise le bénéfice net monétaire (BNM) dans environ 70% des simulations vs. environ 30% pour R-benda.

Les erreurs dans les calculs des décrets d'utilité associés aux EI, ainsi que le manque de discussion sur les résultats des analyses de sensibilité soulèvent des réserves importantes.

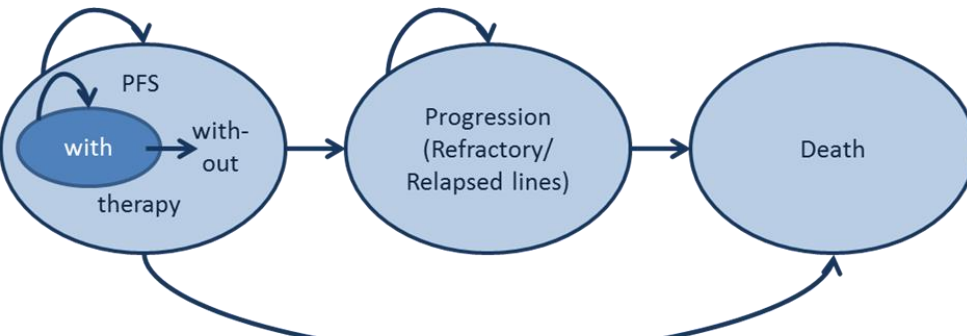
¹⁰ LegiFrance. JORF n°0298. Mabthera 500 mg solution à diluer pour perfusion. 2018.

¹¹ LegiFrance. JORF n°0014. Levact 60 mL solution à diluer pour perfusion. 2018.

4.3 Synthèse détaillée de la méthodologie proposée par l'industriel et de l'analyse critique de la HAS

Evaluation proposée par l'industriel	Analyse critique HAS
Objectif	
Afin de documenter la demande de réévaluation de Gazyvaro® dans son indication et le niveau de prix revendiqué, l'évaluation a pour but d'analyser l'efficience du produit par rapport aux stratégies thérapeutiques pertinentes disponibles sur le marché, dans la prise en charge : - des 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.	Conforme
Choix structurants	
Type d'analyse : analyses coût-utilité (QALY) et coût-efficacité (année de vie)	Conforme
Perspective : Collective	La critique du précédent dossier émise par la CEESP reste vraie : « La perspective retenue présentée comme une perspective collective ne correspond pas à celle recommandée par la HAS (tous financeurs). La perspective effectivement retenue pour l'analyse des coûts est celle de l'assurance maladie obligatoire. Une analyse des restes à charge pour les patients ou les assurances complémentaires n'a pas été menée. Même si patients concernés sont en ALD et la plupart de leurs dépenses sont prises en charge à 100%, il pourrait exister des dépassements d'honoraires ou des traitements non pris en charge par la sécurité sociale. »
Horizon temporel (HT) : 10 ans	L'approche est conservatrice et à un faible impact sur les résultats. En effet, le taux de survie globale à 10 ans est d'environ 18% sous G-Clb et de respectivement, 12% et 14% sous Clb et R-Clb. A 15 ans, ces taux passent à 5% pour G-Clb et 4% pour Clb et R-Clb (quasiment plus d'effet traitement sur la survie globale à 15 ans). → Avec un HT de 15 ans plutôt que 10 ans, le RDCR vs. R-Benda passe de 96 841€ à 89 852€/QALY.
Actualisation : 4%	Conforme
Population d'analyse (analyse de référence) : Patients adultes atteints de	Conforme

leucémie lymphoïde chronique (LLC) non précédemment traités, et présentant des comorbidités les rendant inéligibles à un traitement à base de fludarabine à pleine dose.	
Options comparées - obinutuzumab + chlorambucil (G-Clb) (8,5% des prescriptions) - chlorambucil seul (Clb) (12,5% des prescriptions) - rituximab + chlorambucil (R-Clb) (39% des prescriptions) - rituximab + bendamustine [R-Benda] (10% des prescriptions) Source pour les parts de marchés : Etude d'analyse de prescription, Q4-Q1 2015/2016	Le choix de ne pas inclure la RFC-Lite est justifié par l'industriel : « <i>Comparaison indirecte versus obinutuzumab + chlorambucil ne permettant pas de tirer une conclusion à haut niveau de preuves (données issues d'un abstract et données de survie sans progression estimées car non disponibles, pas de consensus sur la dose de fludarabine à employer).</i> » Le choix de ne pas inclure la bendamustine seule ou l'ofatumumab en association avec le chlorambucil ou la bendamustine est également justifié par leur « <i>utilisation très marginale en France</i> ».
Modélisation	
Population simulée Caractéristiques identiques pour tous les patients d'une même analyse (modèle de cohorte) : - Age moyen : 71,68 ans - Poids moyens : 73,68 kg - Surface corporelle moyenne : 1,85 m² Population : en ligne avec la population de l'étude CLL11 qui est un essai clinique de phase III comprenant 2 étapes : - Etape 1 : ▪ 1a : G-Clb (n=238) vs. Clb (n=118) ; ▪ 1b : R-Clb (n=233) vs. Clb (n=118) ; - Etape 2 : O-Clb (n=333) vs. R-Clb (n=333). A noter que les données de l'étape 2 (« stage 2») sont utilisées dans la modélisation pour G-Clb et R-Clb, et celles de l'étape 1 pour Clb seule. Aucune analyse en sous-population n'est proposée.	Conforme

Modèle : - Markov avec cohorte et cycles hebdomadaires Etats du modèle : - 3 états de santé ; - « survie sans progression (avec ou sans traitement) » ; - « progression » ; - « décès ». Figure 1. Structure du modèle de Markov de Gazyvaro® 	Le modèle et les états de santé sont cohérents.
Estimation des probabilités : Les sources et données utilisées pour dérivées les probabilités dans l'analyse de référence (AR) étaient : - Pour la survie sans progression (SSP) : Etude CLL11 ou méta-analyse au cut-off de mai 2015 : ▪ G-Clb : essai CL11 (étape 2), Gamma, Médiane SSP = 29,2 mois ; ▪ R-Clb : essai CL11 (étape 2), Gamma, Médiane SSP = 15,4 mois ; ▪ Clb seul : essai CL11 (étape 1), Gamma, Médiane SSP = 11,1 mois ; ▪ R-Benda : méta-analyse (Städler 2016¹²), HR vs. G-Clb = 0,81 ; IC95% = [0,49 ; 1,33]. - Pour la survie post-progression (SPP) : Etude CLL5 ajusté sur l'âge : essai clinique comparatif évaluant les stratégies fludarabine et chlorambucil en 1^{ère} ligne de la LLC ; - Pour la mortalité : INED (2012) portant sur les taux de mortalité toutes causes, en fonction de l'âge et du genre dans la population générale française.	La projection des SSP dans le modèle semble cohérente et conservatrice. La fonction log-logistic est associée à un meilleur AIC, cependant l'industriel justifie son choix d'une fonction gamma sur l'argument suivant : « <i>L'extrapolation par la fonction paramétrique log-logistic conduit à une queue longue de distribution notamment pour Gazyvaro® + chlorambucil [...]. De plus, l'extrapolation par cette fonction indique qu'à 10 ans, 7% des patients n'auraient pas présenté d'événements sous Gazyvaro® + chlorambucil pour l'étape 1 et 2. Ce qui semble peu réaliste pour les experts hématologues français interrogés</i> » Suite à l'échange technique, l'industriel a utilisé le HR de la publication de Städler et al. 2016¹² dans le modèle Excel, cependant ceci n'est pas clair dans la mise à jour du rapport : « <i>Le nouveau hazard ratio pour la comparaison indirect (basé sur une méta-analyse en réseau de type Bayesienne) est de 0,79 vs R-benda (Rituximab + bendamustine). La différence de résultats entre la publication (Stadler 2016) et le HR utilisé</i> »

¹² Städler N, Shang A, Bosch F, et al. A Systematic Review and Network Meta-Analysis to Evaluate the Comparative Efficacy of Interventions for Unfit Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia. 2016. Adv Ther (2016) 33:1814–1830

	dans le modèle est due à la différence des dates de cut-off ». Malgré une demande de la HAS durant l'échange technique aucune information supplémentaire sur la méta-analyse en réseau conduite par l'industriel n'a été fournie. Le suivi post-progression n'étant pas un critère d'évaluation de l'essai clinique CLL11, aucune donnée nouvelle de survie post-progression n'est disponible. La critique du précédent dossier émise par la CEESP reste vraie « <i>Selon l'industriel, l'estimation de la survie post-progression à partir de l'étude CLL5 pourrait sous-estimer celle de l'étude CLL11 si l'on prend en compte les bénéfices cliniques d'obinutuzumab (survie sans progression et taux de maladie résiduelle indétectable) par rapport à ces comparateurs et les améliorations de prise en charge de la LLC depuis 1999 (date d'initiation de l'étude CLL5). Ce raisonnement est discutable car on peut aussi penser que les différences entre les populations des deux études CLL11 et CLL5 pourraient mésestimer la survie post progression. En effet, les patients de l'étude CLL5 étaient plus jeunes que ceux de l'étude CLL11 et surtout étaient éligibles à un traitement à pleine dose de fludarabine. In fine, l'estimation de la survie post progression à partir de l'étude CLL5 ne représente pas forcément un choix conservateur.</i> »
Effets indésirables Les proportions d'effets indésirables observées dans l'essai CLL11 sont les suivantes : - G-Clb vs. R-Clb (étape 2) : ▪ EIG lié au traitement : 70 (21%) vs. 43 (13%) ▪ EI relié au traitement : 290 (86%) vs. 223 (69%) ▪ EI lié au traitement conduisant à un arrêt du traitement : 56 (17%) vs. 38 (12%) ▪ EI lié au traitement conduisant à une interruption /modification de la dose : 199 (59%) vs. 140 (44%) - G-Clb vs. (Clb) (étape 1) : ▪ EIG lié au traitement : 52 (22%) vs. 14 (12%) ▪ EI relié au traitement : 209 (87%) vs. 63 (54%) ▪ EI lié au traitement conduisant à un arrêt du traitement : 40 (17%) vs. 13 (11%) ▪ EI lié au traitement conduisant à une interruption /modification de la dose : 140 (58%) vs. 18 (16%)	Une proportion plus élevée d'EI grave (stade 3 et 4) est associée à G-Clb par rapport à R-Clb et Clb. Les résultats du modèle semblent cohérents avec ces données, en effet le nombre de QALY perdus dû aux EI dans le modèle sont les suivantes : - G-Clb = - 0,008 ; - R-Clb = - 0.005 ; - Clb = - 0,003.

Identification, mesure et valorisation des résultats de santé

Une étude ad hoc de révélation des préférences de la population générale française pour différents stades de la maladie et pour différents effets indésirables associés aux traitements (dont la réaction à la perfusion) a été conduite par l'industriel. Les valeurs d'utilité par état de santé (vignettes) ont été obtenues en interrogeant 100 adultes en face-à-face en utilisant la méthode du « composite time trade off » (CTTO). Un score VAS (« visual analogue scale ») a également été obtenu.

Tableau 2. Score d'utilité par état de santé

Etats de santé		Score d'utilité	
		Moyenne	Ecart-type
SSP	Traitement oral (Clb)	0,822	0,221
	Traitement IV (R-Clb, G-Clb, R-Benda)	0,803	0,219
	Sans traitement	0,818	0,219
Progression (hypothèse)		0,700	0,339

Les décréments de désutilité associés aux EI sont (source : étude ad hoc) :

- Réactions à la perfusion : -0,1590 (cette désutilité ne survient qu'au premier cycle)
- Thrombocytopénie : -0,2420
- Anémie : -0,3550
- Neutropénie : -0,2710
- Infection : -0,2730.

Sur demande de la HAS, les décréments d'utilité ont été appliqués sur la durée moyenne de l'EI (plutôt que sur une journée comme supposé avant l'échange technique), à savoir :

- Réactions à la perfusion : 1 jour
- Thrombocytopénie : 23,2 jours
- Anémie : 16,07 jours
- Neutropénie : 15,10 jours
- Infection : 18,12 (moyenne de neutropénie, thrombocitopénie et anémie faute de données disponibles).

A noter que les valeurs des écarts types présentées dans le rapport étaient fausses. De plus, les durées moyennes des EI ne sont pas reprises dans le rapport technique.

La critique du précédent dossier émise par la CEESP reste vraie : « *L'impact sur l'incertitude associée aux résultats du modèle de l'absence de scores d'utilité issus du questionnaire générique EQ-5D (recommandé par le guide HAS) n'est pas explicité.* »

Des erreurs dans les calculs des décréments d'utilité associés aux EI ont été retrouvées dans modèle Excel soumises à la HAS. La HAS a corrigé le modèle et reconduit l'ensemble des analyses.

Il peut être noté que l'impact du nouveau jeu de données sur les résultats reste faible ; à savoir une augmentation d'environ 6% du RDCR de G-Clb vs. R-Benda en utilisant les nouvelles données françaises par rapport aux données anglaises dans le nouveau modèle (voir Tableau 3).

Tableau 3. Comparaison des scores d'utilité par état de santé par rapport au précédent dossier déposé

Etats de santé		Score d'utilité	
		France	GB
SSP	Traitement oral (Clb)	0,822	0,710
	Traitement IV (R-Clb, G-Clb, R-Benda)	0,803	0,670
	Sans traitement	0,818	0,820
Progression (hypothèse)		0,700	0,612
RDCR (€/QALY G-Clb vs. R-Benda)		96 841€	91 124€

Identification, mesure et valorisation des coûts**Coûts inclus dans la modélisation:**

- Coût d'administration des chimiothérapies ;
- Coût des transports ;
- Coût des traitements de support médicamenteux ;
- Coût des examens médicaux de suivi.

Coût des molécules :

- Gazyvaro® : 3214 € HT pour une dose de 1000mg ;
- Rituximab : 830,56 € HT une dose de 500mg¹³ ;
- Bendamustine 164,29€ pour une dose de 60mL¹⁴ ;
- Chlorambucil : 20€ pour une dose de 2mg par boîte de 30.

Tableau 4. Coût de traitement par cycle de traitement (28 jours) de Gazyvaro®, rituximab et chlorambucil

Traitements	Prix TTC (€)	Source	Posologie (RCP Gazyvaro®)	Coût du cycle 1 (€)	Coût des cycles 2 à 6 (€)	Coût total (6 cycles) (€)
Gazyvaro® 1 000 mg	3 281,49	JO 24/12/15	1 000 mg à J1 ou J1-J2, à J8 et J15 du cycle 1 puis 1 000 mg à J1 des cycles 2-6	9 844 €	16 408€ (3 282€/cycle)	26 252 €
rituximab 100 mg	169,64	JO 22/12/17	375 mg/m ² à J1 du cycle 1 puis 500 mg/m ² à J1 des cycles 2 - 6	1 175€	7 832€ (1 566€/cycle)	9 006€
rituximab 500 mg	848,19					
Bendamustine 25mg	43,58	JO 22/01/2018	70-90mg à J1J2 du cycle 1 - 6	558 €	2 788 € (558€/cycle)	3 346 €
Bendamustine 100mg	167,74					
chlorambucil 2 mg, B/30	20,96	JO 01/01/12	0,5 mg/kg à J1 et J15 de chaque cycle (6)	26 €	133 € (26€/cycle)	159€

Poids = 73,68 kg / Surface corporelle : 1,85 m² (Etude CLL11)

Le prix du rituximab (Mabthera 500 mg solution à diluer pour perfusion) est passé de 1 186€ HT à 830,56€ HT à compter du 02 janvier 2018.

Le prix de bendamustine est passé à 164,29€ HT à compter du 22 janvier 2018.

Suite aux erreurs dans les calculs des décrets d'utilité des EI, la HAS a intégré ce nouveau coût lors des nouvelles analyses.

Les hospitalisations ont été valorisées selon l'échelle nationale de coûts.

Pour les autres consommations de soins, elles ont été valorisées selon les référentiels de remboursement en vigueur. (Voir commentaire sur la perspective).

¹³ LegiFrance. JORF n°0298. Le prix du rituximab (Mabthera 500 mg solution à diluer pour perfusion) est passé de 1 186€ HT à 830,56€ HT à compter du 02 janvier 2018. URL <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?dateTexte=&categorieLien=id&cidTexte=JORFTEXT000036246455&fastPos=1&fastReqId=1025131717&oldAction=rechExpTexteJorf>

¹⁴ LegiFrance. JORF n°0014. Le prix de bendamustine (Levact 60 mL) est passé de 273,81€ HT à 164,29€ HT à compter du 22 janvier 2018. URL : https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do;jsessionid=A2B1DFDA8967020F9719E63048123D2D.tplgfr22s_2?cidTexte=JORFTEXT000036505429&dateTexte=&oldAction=rechJO&categorieLien=id&idJO=JORFCONT000036504562

Coût administrations : Principales hypothèses

- Les effets indésirables provoquent un changement de la trace PMSI de « séance » à « hospitalisation complète » de niveau 1 ou de très courte durée.
- L'analyse PMSI sur une population équivalente n'était pas possible due au nombre insuffisant de patients pour l'algorithme. L'analyse des données PMSI porte donc sur la totalité des patients LLC.
- Il y a une faible activité du secteur privé pour la prise en charge de la LLC (92% des séjours en public).
- La perte de reliquat n'est pas prise en compte du fait du temps de conservation, ainsi le coût est évalué en mg.

Tableau 5. Coût moyen pondéré de la première administration de Gazyvaro® et rituximab

Produit	GHM	Coût (€)	Répartition (%)	Coût moyen pondéré (€)
Gazyvaro	GHM 28Z07Z Administration en séance	385,58	35%	1 006,04€
	GHM 17M06T & GHM 17M061 Administration en hospitalisation complète	1 340,13*	65%	
rituximab	GHM 28Z07Z Administration en séance	385,58	63%	604,75€
	GHM 17M06T & GHM 17M061 Administration en hospitalisation complète	1 340,13*	27%	

Coût de transport :

- Les données utilisées ont été dérivées :
 - du rapport de la Cour des Comptes sur l'application des lois de financement de la sécurité sociale en 2012 a été utilisé;
 - des prix de TAP indifférenciés actualisés ;
- Il a été fait les hypothèses de :
 - 37% de patients par ambulance, soit un prix de 84,4€ par trajet ;
 - 54% de patients par Transport Assis Professionnalisés (TAP) soit 36,77€ par trajet.

Tableau 6. Coût d'administration de Gazyvaro(r) et rituximab

Produit	GHM	Coût (€)	Répartition (%)	Coût moyen pondéré
Gazyvaro ou rituximab	GHM 28Z07Z Administration en séance	385,58	89,4%	486,76 €
	GHM17M06T Administration en hospitalisation complète	875,76	7,4 %	
	GHM17M06I Administration en hospitalisation complète	2 413,99	3,2%	

Validation

Selon l'industriel peu de données publiées ou de registres sont disponibles pour aider à la validation de l'extrapolation de la SSP, seule une étude a été présentée :

- Etude Knauf 2009¹⁵ compare en 1^{ère} ligne la bendamustine vs. Clb pour des patients avec un âge médian de 63 ans et en bon état, avec un suivi médian de 5 ans :
 - SSP à 5 ans pour les patients sans événement pour Clb :
 - Knauf : 7-8%
 - Modèle : 0%
 - Médiane de SG pour Clb :
 - Knauf : 64 mois
 - Etude CLL5 : 78,8 mois, et 65,4 mois dans le sous-groupe >65 ans
 - Etude CLL11 : 67,4 mois avec ajustement de l'âge et 70,1 mois sans ajustement.
 - Les populations n'étaient pas directement comparables

La validation interne ne semble pas avoir été correctement effectuée puisque des erreurs dans les calculs des décrets d'utilité associés aux EI ont été retrouvées dans les 2 versions du modèles Excel soumises à la HAS (avant et après l'échange technique).

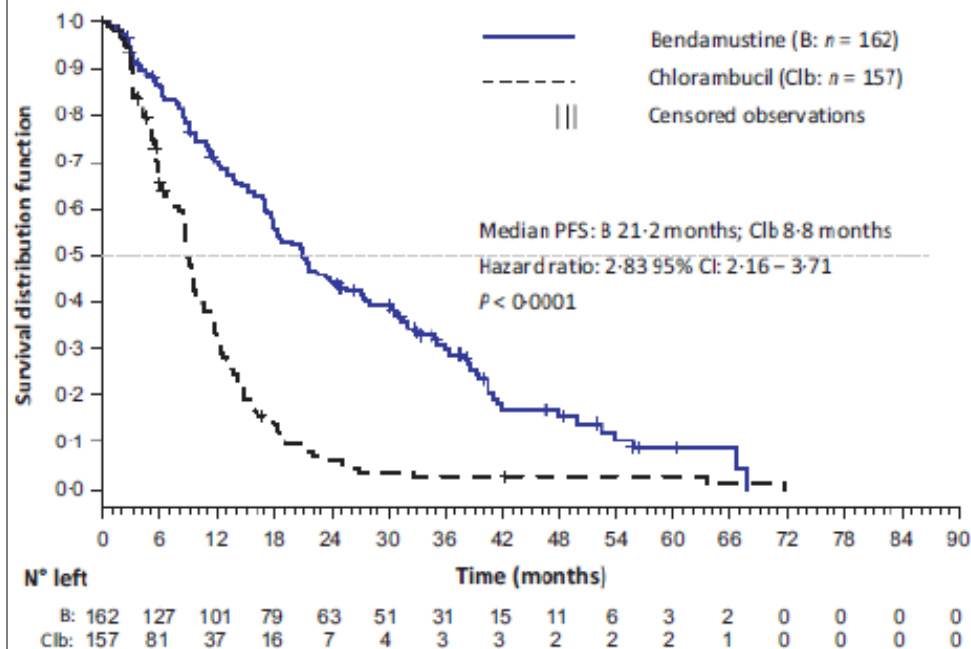
L'industriel précise que les médianes de SSP du modèle sont proches de celles de l'essai CLL11

Tableau 7. Comparaison des médianes de survie sans progression issues de l'essai CL11 et du modèle

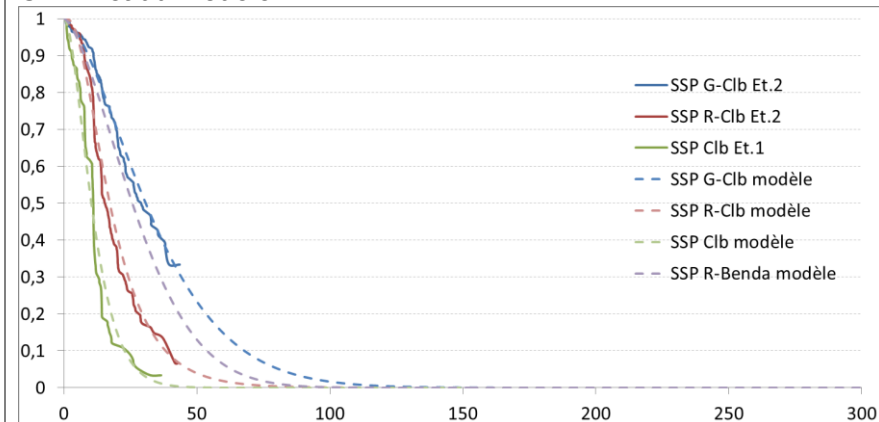
Médiane de survie sans progression (mois) (cut-off mars 2014)	Etape 1 a		Etape 2	
	G-Clb	Clb	G-Clb	R-Clb
CLL11	29,9	11,1	29,2	15,4
Modèle (fonction gamma)	30,8	10,6	29,9	16,9

Les projections des SSP semblent visuellement plutôt cohérentes au

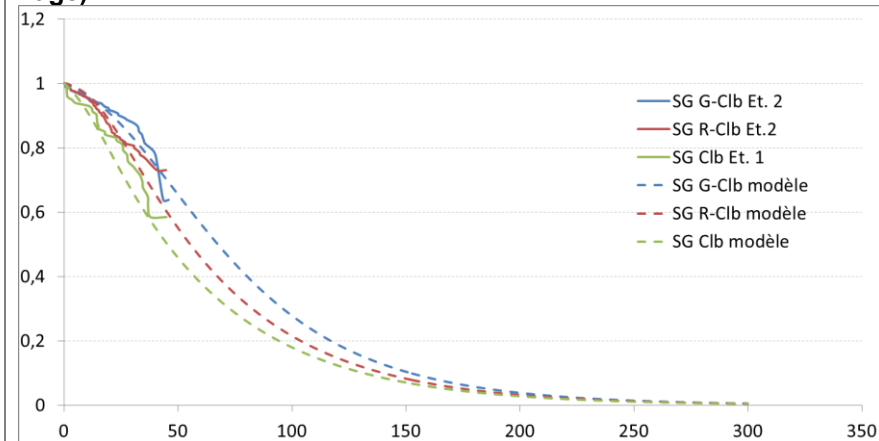
¹⁵ Knauf WU, Lissichkov T, Aldaoud A, Liberati A, Loscertales J et al. Phase III randomized study of bendamustine compared with chlorambucil in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia. J Clin Oncol. 2009;27(26):4378-84.

Figure 2. Données de survie sans progression de l'étude de Knauf

vue des données de KM à 43 mois issues de l'essai CLL11 (voir Figure ci-dessous).

Figure 3. Comparaisons des courbes de SSP issues de l'essai CLL11 et du modèle

L'immatunité des données de SG dans CLL11 conduise à un certain niveau d'incertitude difficile à estimer quant à l'utilisation des données de SPP issues de l'essai CLL5.

Figure 4. Comparaisons des courbes de SG issues de l'essai CLL11 et du modèle (dérivées de l'essai CLL5 avec ajustement de l'âge)

4.4 Synthèse détaillée des résultats et de l'analyse critique de la HAS

Les résultats présentés dans les tableaux ci-dessous sont à interpréter dans le cadre strict des choix méthodologiques et analyses critiques associées présentées ci-dessus, et en prenant compte :

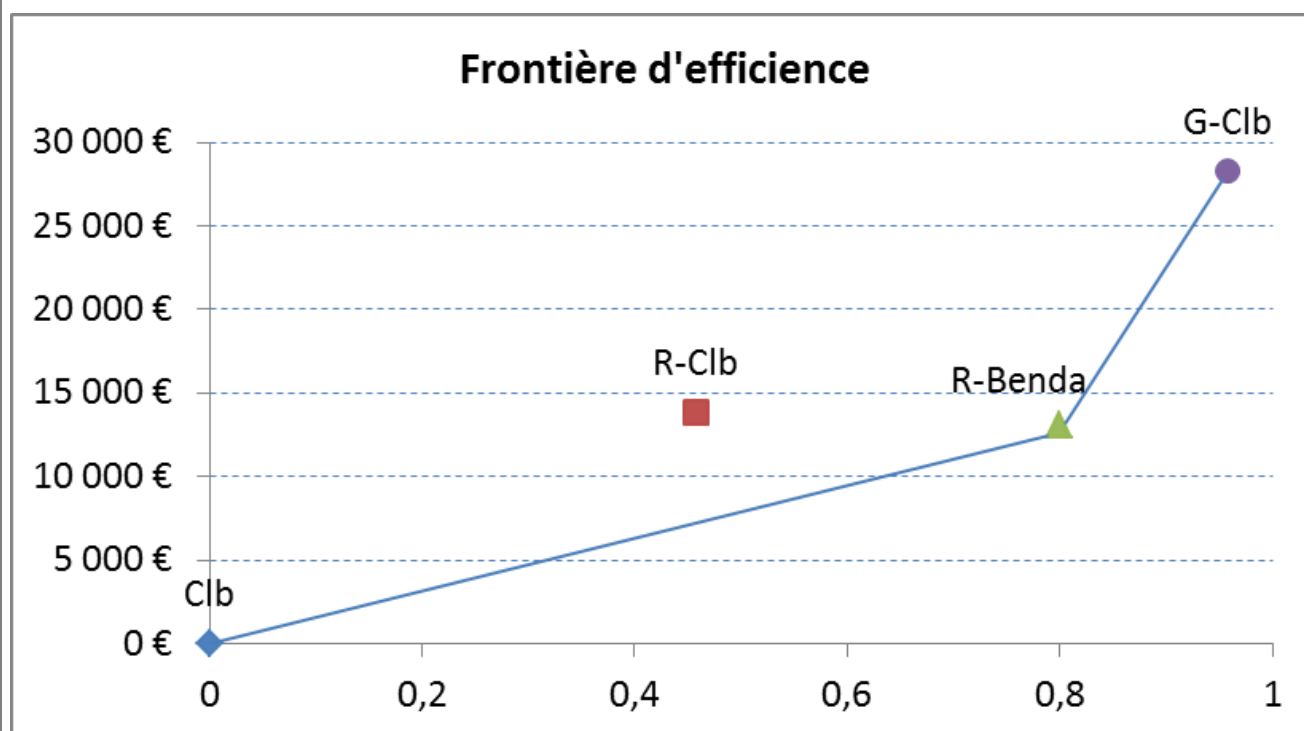
- Des corrections dans les calculs des décrets d'utilité associés aux EI ;
- De la mise à jour des coûts du rituximab et de bendamustine en 2018.

Résultats de l'analyse de référence

Tableau 8. Frontière d'efficience de l'analyse coût-utilité

	QALY	Coût	Δ QALY	Δ Coût	RDCR
Clb	2,98	14 333 €			
R-Clb	3,44	28 195 €			Dominé par ext.
R-Benda	3,78	27 359 €	0,80	13 027 €	16 286 €
G-Clb	3,94	€	0,16	€	96 841 €

Figure 5. Frontière d'efficience



→ Paramètres et hypothèses clefs de l'incertitude / analyse déterministe et en scénario

Figure 6. Diagramme de Tornado de l'analyse de sensibilité déterministe univariée sur le ratio différentiel de coût/QALY de l'analyse Gazyvaro® + chlorambucil versus rituximab + bendamustine

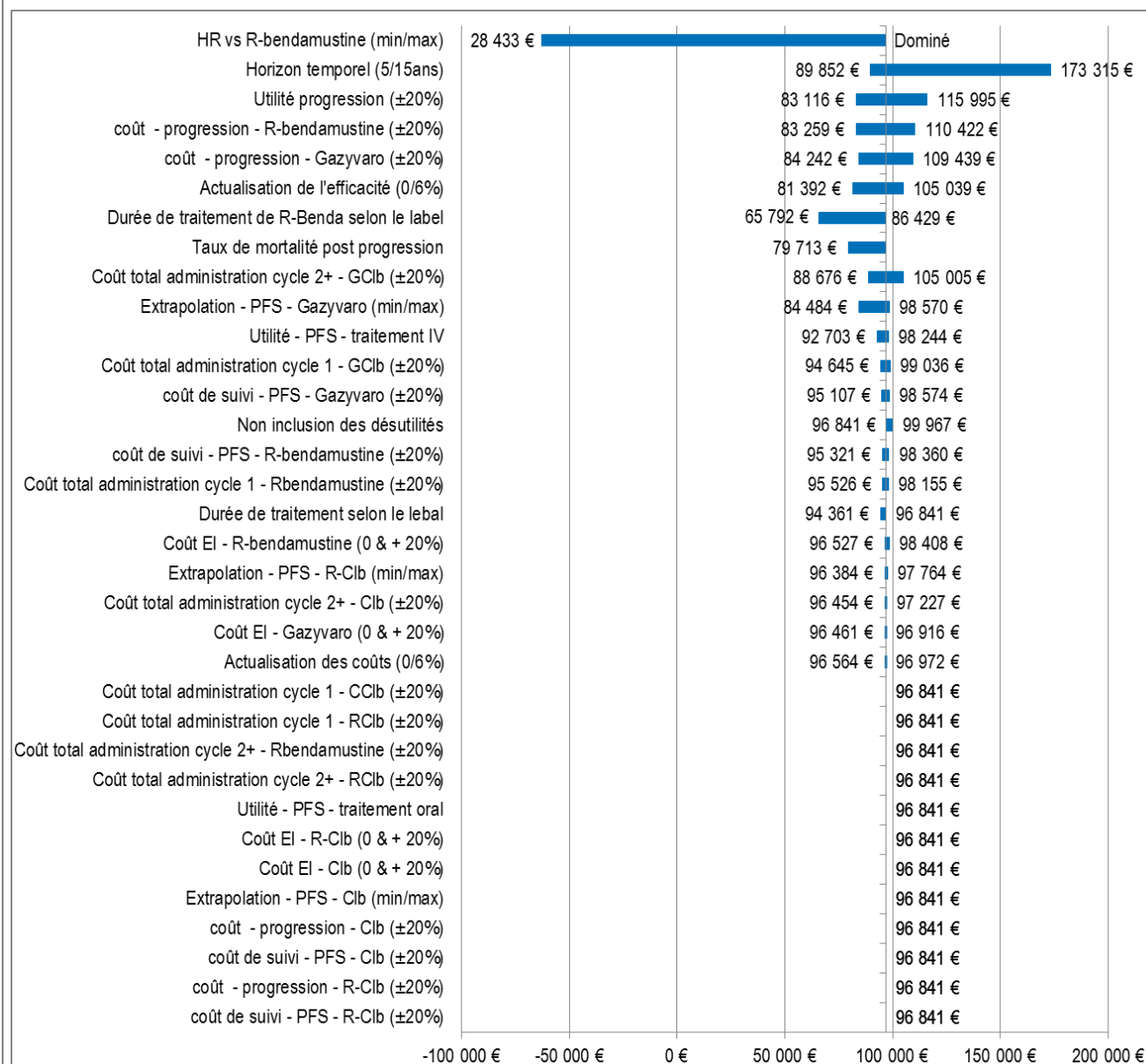


Figure 7. Diagramme de Tornado de l'analyse de sensibilité déterministe univariée sur le ratio différentiel de coût/QALY de l'analyse Gazyvaro® + chlorambucil versus rituximab + chlorambucil

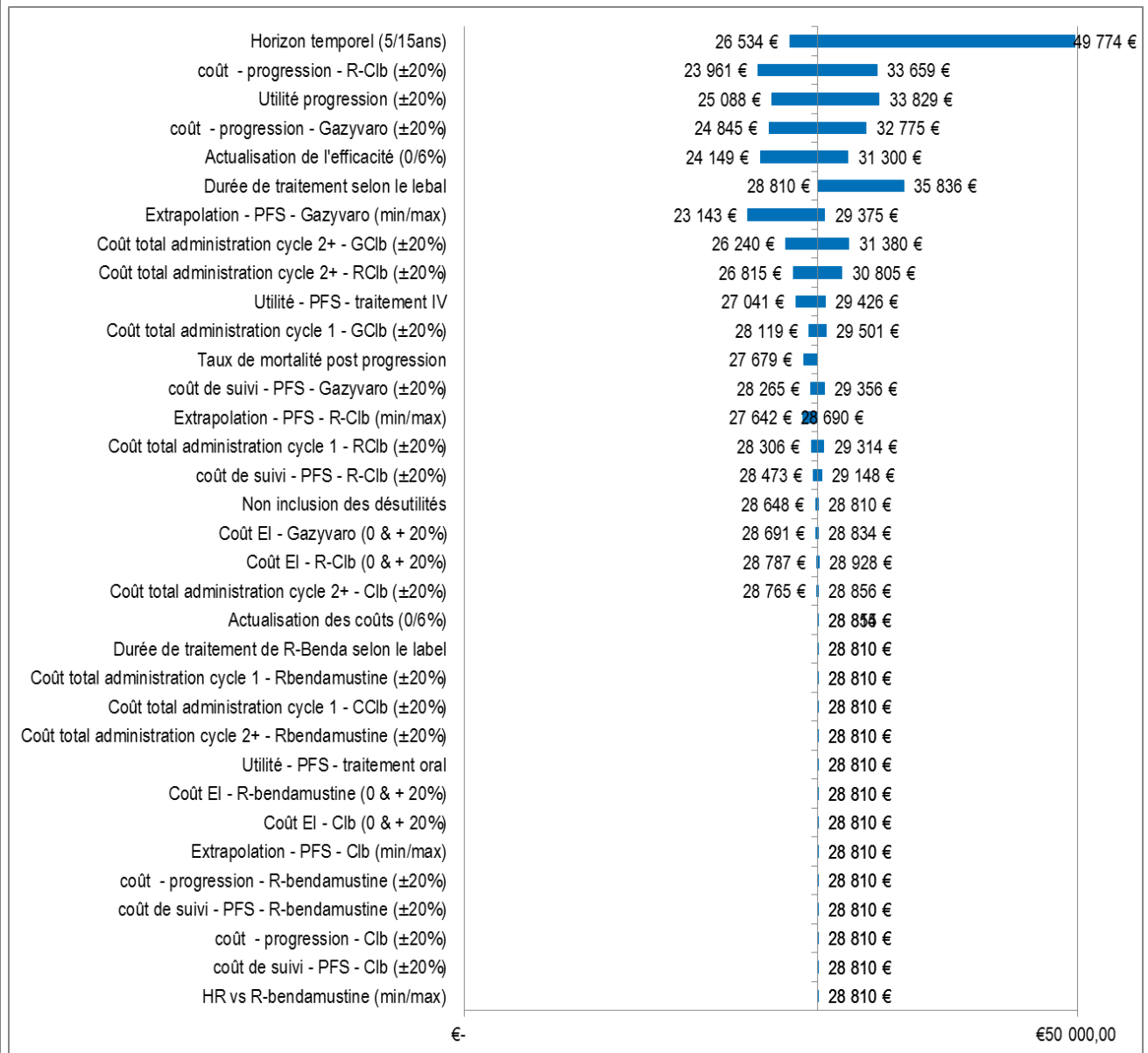
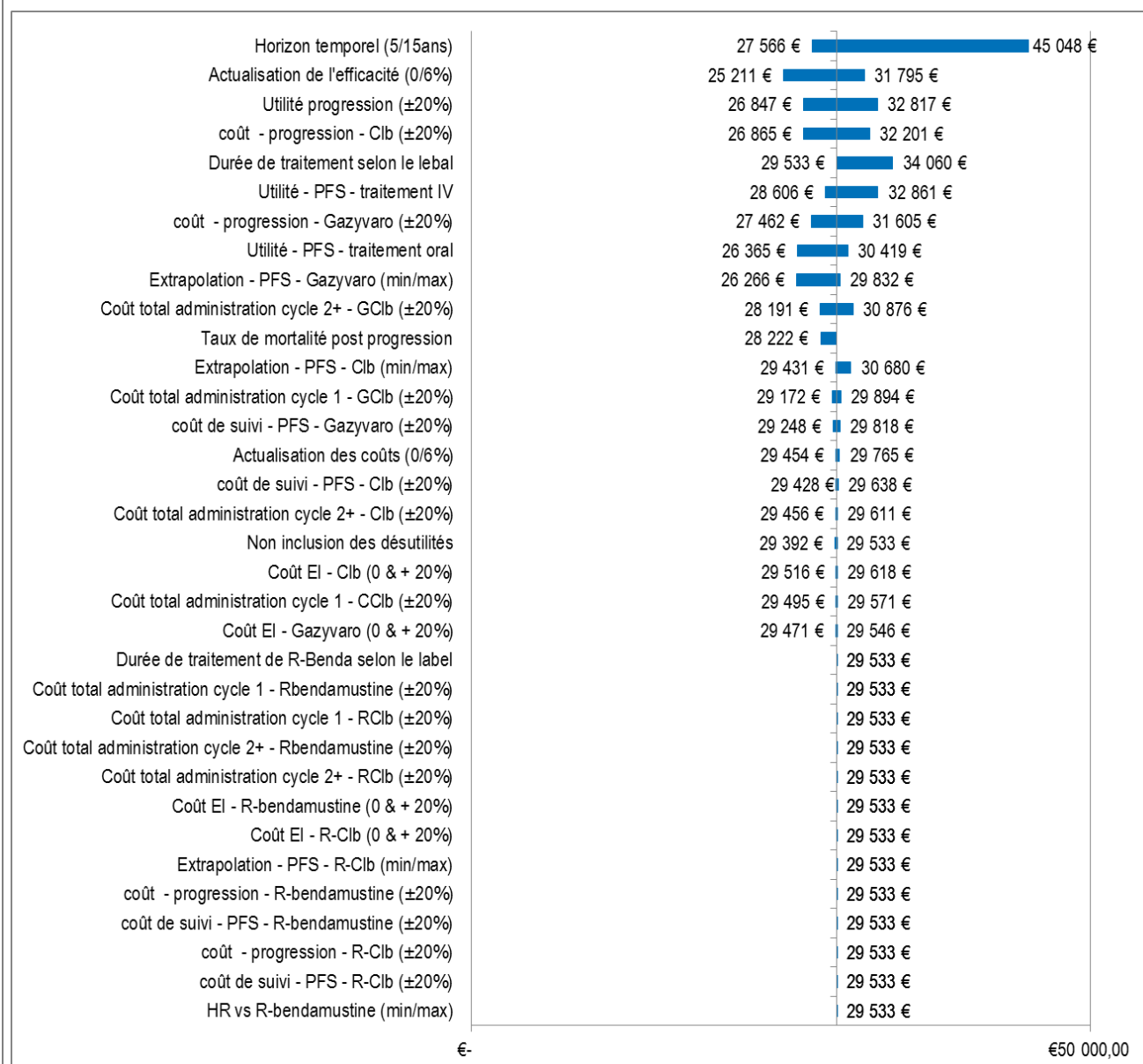
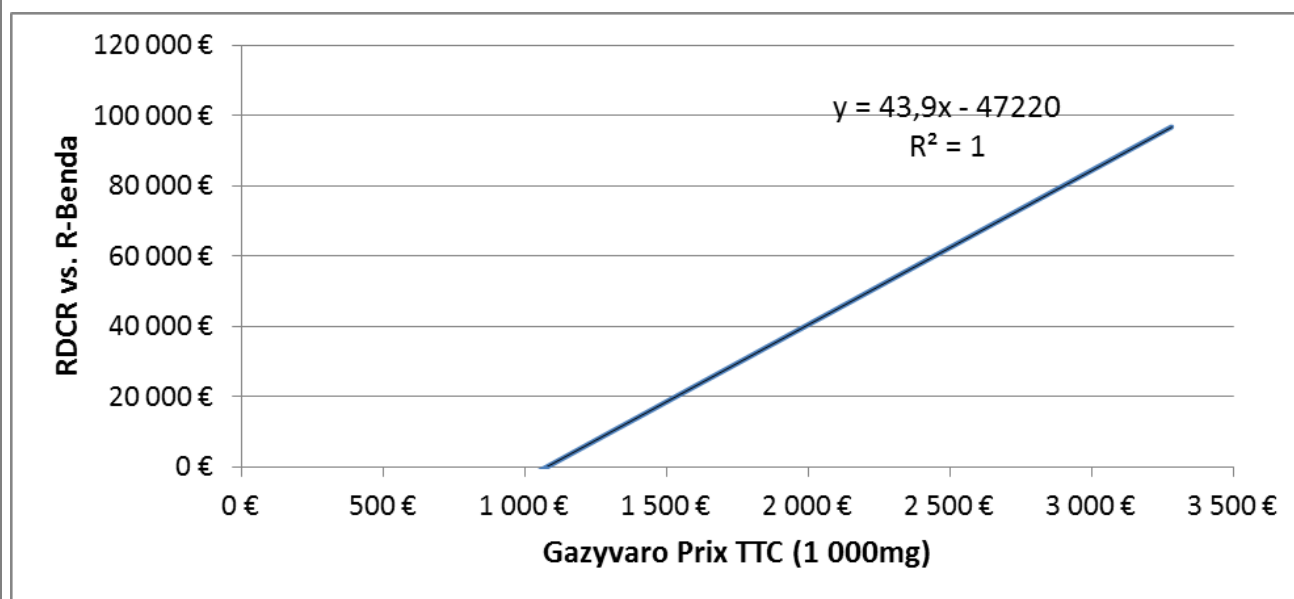


Figure 8. Diagramme de Tornado de l'analyse de sensibilité déterministe univariée sur le ratio différentiel de coût/QALY de l'analyse Gazyvaro® + chlorambucil versus chlorambucil



Autre paramètre clef de l'incertitude : le prix de Gazyvaro®

Figure 9. RDCR de G-Clb vs. R-Benda en fonction du prix de G-Clb


→ Analyse probabiliste associée

Tableau 9. Résultats de l'analyse probabiliste sur les ratios différentiels coût/QALY et coût/année de vie gagnée

Analyse probabiliste 1000 simulations	Gazyvaro® + chlo-rambucil versus rituximab + chlo-rambucil	Gazyvaro® + chlo-rambucil versus chlorambucil	Gazyvaro® + chlo-rambucil versus Rituximab + Bendamustine
Δ coût total moyen € [IC95%]	14 496€ (9 359 ; 19 467)	28 521€ (23 525 ; 33 401)	13 981€ (8 023,08 ; 21 153,44)
Δ QALYs [IC95%]	0,502 (0,34 ; 0,61)	0,961 (0,78 ; 1,17)	0,36 (-1,03 ; 1,38)
Ratio différentiel coût/QALY [IC95%]	30 115€ (17 649 ; 48 334)	29 950€ (22 732 ; 38 440)	43 393€ (-314 740 ; 298 374)

On peut observer sur le plan coût-efficacité (Figure 10) et la courbe d'acceptabilité correspondante (Figure 11) que la stratégie G-Clb est dominée par la stratégie R-benda dans environ 35% des cas.

Figure 10. Plan coût-efficacité de l'analyse vs R-Benda

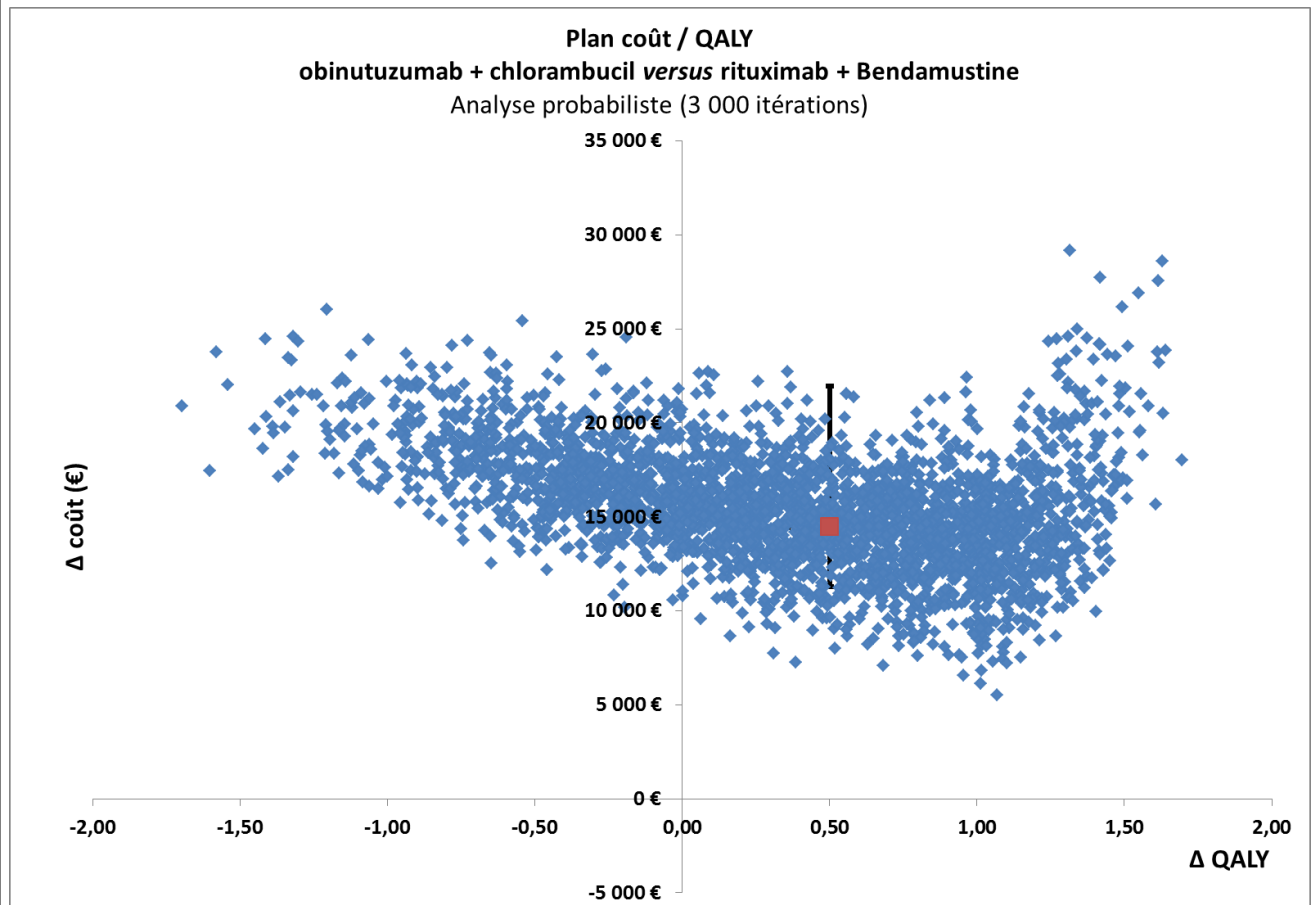


Figure 11. Courbe d'acceptabilité G-Clb vs. R-Benda

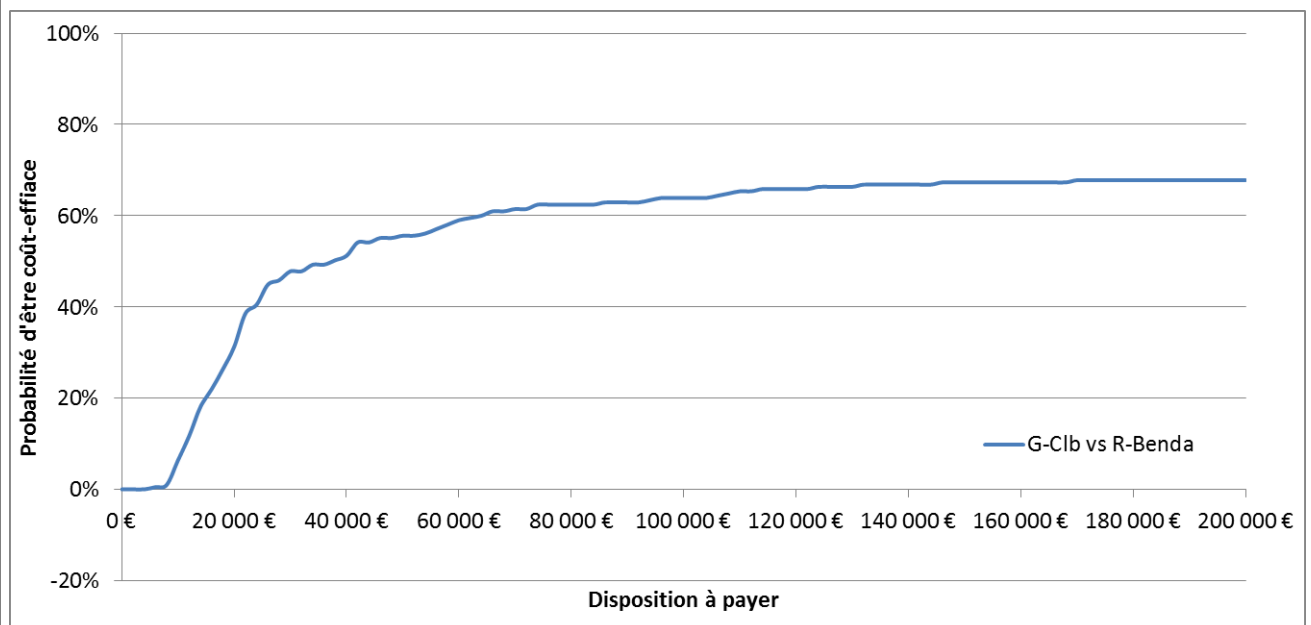


Figure 12. Plan coût-efficacité de l'analyse vs R-Clb

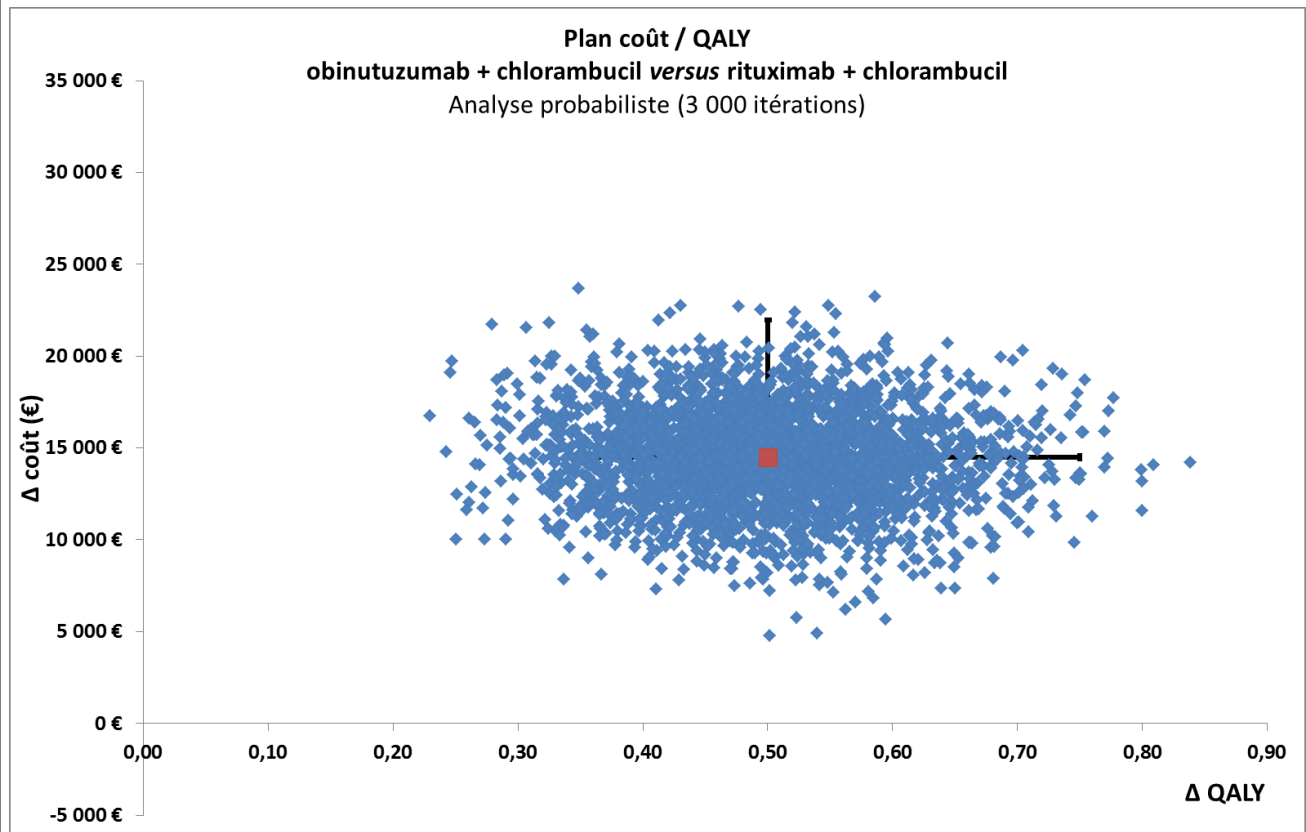


Figure 13. Courbe d'acceptabilité G-Clb vs. R-Clb

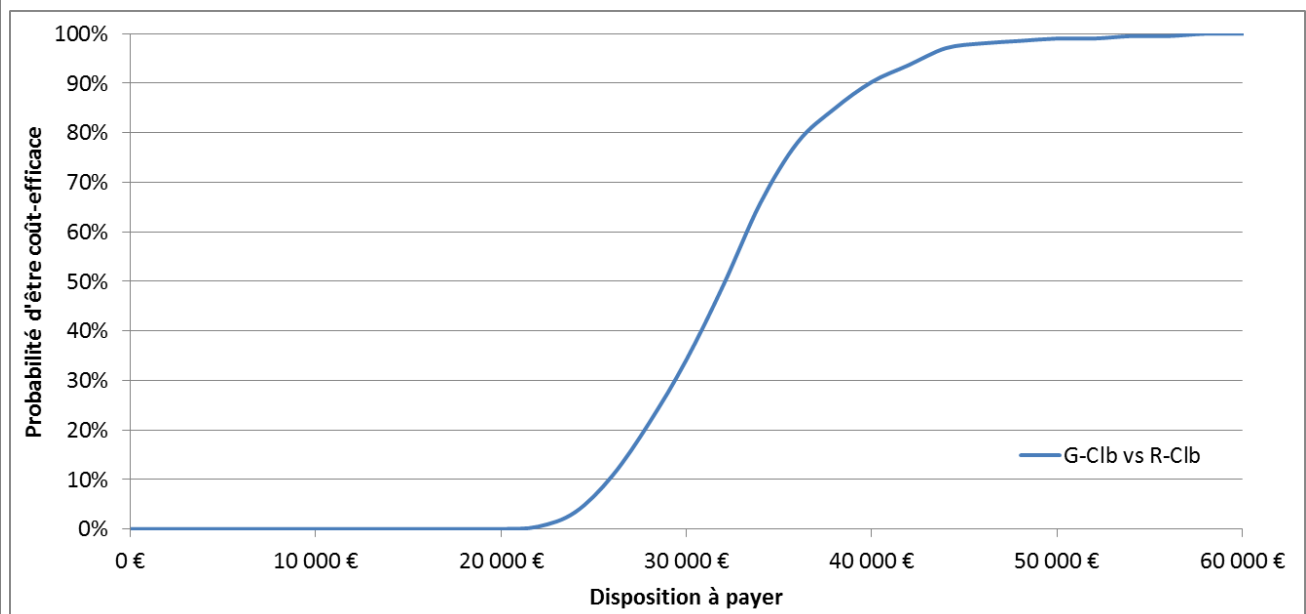


Figure 14. Plan coût-efficacité de l'analyse vs Clb

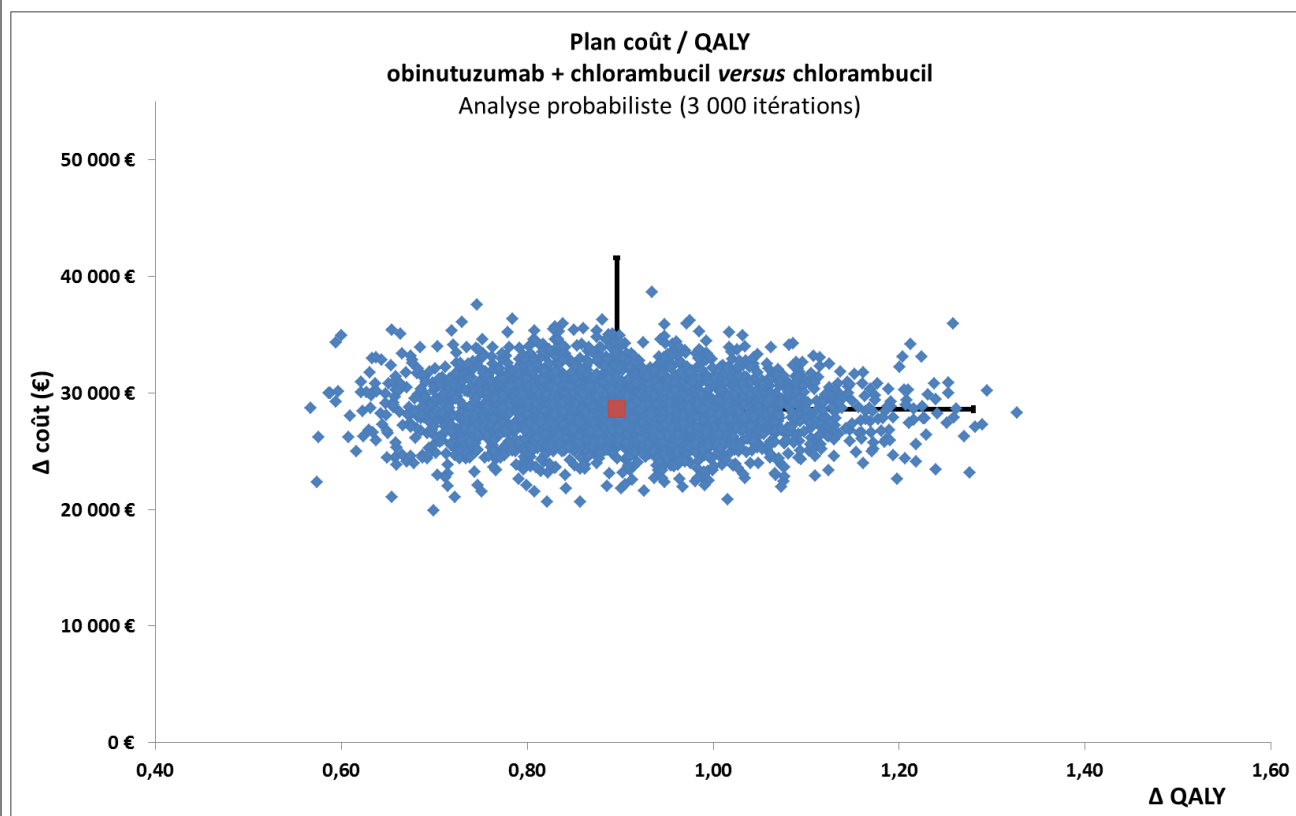
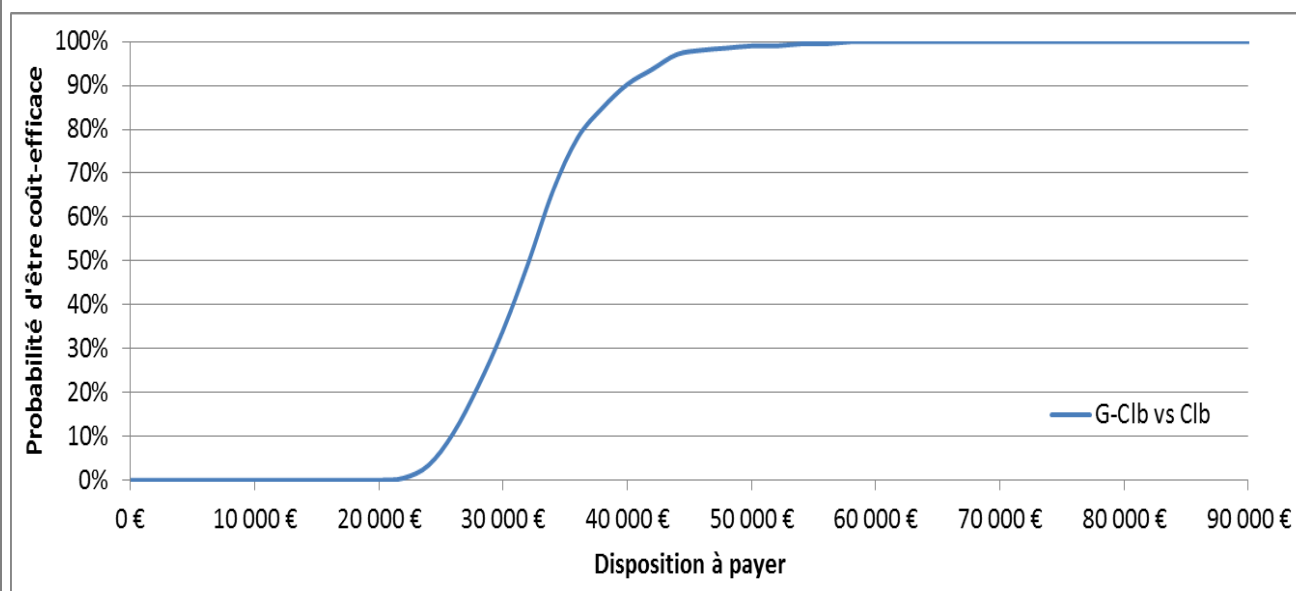


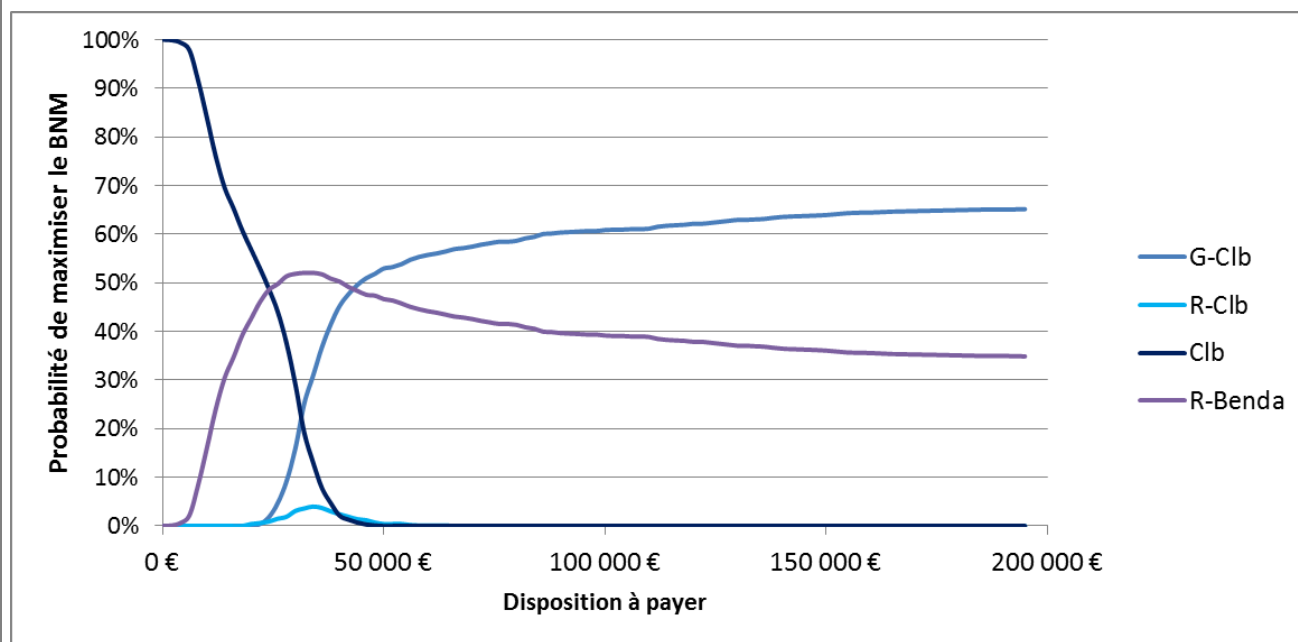
Figure 15. Courbe d'acceptabilité G-Clb vs. Clb



Au vu des courbes d'acceptabilité multi-options, il peut être dit que :

- R-Clb ne maximise jamais le bénéfice net monétaire (BNM) au-delà de 4% des simulations peu importe la disposition à payer (avec un pic à 4% atteint autour des 35 000€);
- Au-delà d'une disposition à payer d'environ 20 000€, Clb n'a plus la plus grande probabilité de maximiser le BNM;
- Pour une disposition à payer d'environ 100 000€, G-Clb maximise le BNM dans environ 60% des simulations vs. environ 40% pour R-benda. Ces probabilités convergent, respectivement, vers 65% et 35% au-delà d'une disposition à payer de 200 000€ (Figure 16).

Figure 16. Courbe multi-acceptabilité



4.5 Annexe 5 – Echange avec l'industriel

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

Le SEESP souligne la qualité rédactionnelle des dossiers techniques déposés. Lors de cet échange technique, les auteurs sont invités à expliquer ou justifier certains choix, et fautes d'arguments solides, à les modifier dans l'analyse de référence.

Les éléments en gras doivent être traités en priorité. Lorsque des modifications de l'analyse de référence sont demandées dans le modèle d'efficience, l'ensemble des analyses de sensibilité doivent être mises à jour ainsi que le modèle d'impact budgétaire si applicable. Les rapports techniques mis à jour suite à l'échange technique doivent être fournis, en identifiant clairement les éléments modifiés, ainsi que les modèles Excel®.

Comparateurs

1. De nouvelles données associées au RFC-Lite sont-elles désormais disponibles? Si oui, pouvez-vous en discuter en les mettant en perspective avec l'analyse actuelle ?
2. Pouvez-vous discuter les écarts de parts de marché des différents comparateurs entre le dossier actuel et le dossier soumis en 2014 ?

Explication de la question :

- Dossier actuel :
 - o « L'association R-Bendamustine (10% des prescriptions) » ;
 - o « L'association R-FC Lite (4,5% des prescriptions) » ;
 - Dossier 2014 :
 - o « 26% pour le protocole rituximab + bendamustine » ;
 - o « (R-FC lite, R-PC) représente 22% des prescriptions ».
-

Modélisation - Données implémentées dans le modèle

3. Pouvez-vous fournir plus de détails concernant la méta-analyse en réseau utilisée pour dériver le HR de rituximab-bendamustine (R-benda) vs. obinutuzumab-chlorambucil (G-clb) (0,79) (ex : rapport de la méta-analyse)?
 4. Pouvez-vous justifier de ne pas avoir utilisé le dernier cut-off dans le modèle (l'argument que le précédent dossier examiné par la CEESP utilisait le cut-off de mars 2014 ne semble a priori pas recevable). Il est attendu que les dernières données disponibles soient utilisées, et ce d'autant plus si le choix d'utiliser des données antérieures n'est pas conservateur.
 5. Quels sont les arguments pour ne pas utiliser le RDCR (en QALY gagnés) de G-Clb vs. R-benda en résultat principal plutôt qu'en analyse complémentaire ?
 6. De nouvelles données de suivi post-progression sont-elles désormais disponibles ? Si oui, pouvez-vous en discuter en les mettant en perspective avec l'analyse actuelle ?
-

Identification, mesure et valorisation des états de santé

7. Pouvez-vous détailler le calcul des désutilités associées aux EI dans le modèle ?

Explication de la question : par exemple dans la feuille de calcul (FdC) « G-Clb Stage 2 », cellule AW9, le décrétement d'utilité total associé aux réactions aux infusions pour G-clb est

calculé comme la valeur de désutilité journalière, tel que :

37,54% [fréquence des réactions à la perfusion associée au G-Clb sur la période de l'essai LLC11 → Qui correspond aux données de **la neutropénie** dans la FdC « Adverse Events »]
x -0,1590 [Désutilité associée aux réactions liées aux infusions]
/ 30,4375 [nombre de jours moyens par mois] = -0,002.

Pouvez-vous discuter le fait d'avoir utilisé une désutilité unique et **journalière** pour l'ensemble des EI inclus dans l'analyse ?

Aussi pouvez discuter le fait d'avoir utilisé le nombre de patients plutôt que le nombre d'EI pour le calcul de la fréquence ?

Pouvez-vous également confirmer que la fréquence pour l'ensemble des EI associés à R-benda (dérivée de l'essai CLL10) est de 1 EI par patient (ex : neutropénie : 158 occurrences pour 158 patients), contrairement aux autres traitements pour lesquels, par exemple, la fréquence associée à la neutropénie pour G-clb (stage 2) est de $96/61 = 1,57$, ou pour R-clb de $91/66 = 1,38$?

Finalement, merci de vérifier les liens des cellules dans le fichier Excel et corriger si nécessaire pour l'ensemble des EI, ou de justifier le cas échéant.

Identification, mesure et valorisation des coûts

8. Pourriez-vous justifier le choix des GHM retenu (Z, T et 1) pour calculer les coûts de la stratégie G-Clb ainsi que pour la stratégie R-Benda dans l'analyse du PMSI ? Pouvez-vous justifier une différence de choix de GHM entre G-Clb et R-Benda le cas échéant ?

Résultats et analyses de sensibilité

Présentation des résultats

9. Merci de discuter les résultats des analyses de sensibilité probabilistes (ASP) en termes d'intervalle de confiance sur le niveau d'incertitude autour des résultats de l'analyse, et ce en particuliers pour le RDCR par QALY de G-Clb vs. R-Benda (c.à.d. [-205 728€ ; +228 884€] ?
10. Si des modifications sont apportées à l'analyse de référence, pourriez-vous représenter à nouveau la relation entre le prix revendiqué de Gazyvaro® et le RDCR de G-Clb vs. R-Benda ?
Précision de la question : Merci de présenter cette relation sous la forme d'un graphique avec en abscisse le prix de Gazyvaro® en valeur absolue en partant de 0 et le RDCR en ordonnée, en précisant l'équation (ex : si équation linéaire, $y = ax+b$) et le coefficient de corrélation R^2 .

Impact budgétaire

11. Pouvez-vous fournir le chiffre d'affaire (CA) en 2^{ème} année de commercialisation de Gazyvaro® ? Une analyse d'impact budgétaire est attendue en cas de CA supérieur ou égal à 50 millions d'euros.



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