



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

AVIS D'EFFICIENCE

Venclyxto[®] (Vénétoclax) en association au rituximab

Dans la leucémie lymphoïde chronique (en 2^e ligne ou plus)
AbbVie France

Date de validation par la CEESP : 14 mai 2019

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

Sommaire

1.	Avis de la CEESP	4
1.1	Sur le contexte.....	4
1.2	Sur l'analyse de l'efficience	5
1.2.1	En ce qui concerne la conformité méthodologique.....	5
1.2.2	En ce qui concerne l'efficience	5
1.3	Sur l'analyse d'impact budgétaire	5
1.3.1	En ce qui concerne la conformité méthodologique.....	5
1.3.2	En ce qui concerne l'impact budgétaire.....	5
1.4	Conclusion de la commission.....	5
1.5	Données complémentaires attendues.....	6
2.	Synthèse des réserves émises par la CEESP	7
3.	Annexe 1 – Contexte de la demande	8
3.1	Contexte administratif.....	8
3.2	Contexte clinique	10
4.	Annexe 3 – Analyse critique de l'étude d'efficience.....	12
4.1	Objectif de l'étude d'efficience.....	12
4.2	Éléments soulevant une réserve méthodologique majeure.....	12
4.2.1	Données disponibles pour documenter la survie globale associée au produit évalué	12
4.2.2	Comparaisons deux à deux à travers la MAIC	13
4.2.3	Construction de la frontière d'efficience	16
5.	Annexe 5 – Analyse critique détaillée du modèle d'impact budgétaire	17
5.1	Objectif de l'analyse proposée	17
5.2	Élément soulevant une réserve méthodologique majeure.....	17
6.	Annexe 6 – Echange avec l'industriel	18
	Bibliographie	19

1. Avis de la CEESP

1.1 Sur le contexte

L'évaluation, présentée par le laboratoire AbbVie France, soutient une demande d'extension d'indication de Venclyxto® (vénétoclax) sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics.

La demande de remboursement concerne l'association du vénétoclax au rituximab dans le traitement des patients adultes atteints d'une leucémie lymphoïde chronique (LLC) ayant reçu au moins un traitement antérieur.

Pour cette extension, l'industriel revendique un service médical rendu (SMR) important, une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III), un RDCR de 59 384€/QALY versus bendamustine + rituximab – invalidé par la CEESP – et un impact budgétaire de 34 201 604 euros cumulés sur trois ans – invalidé par la CEESP – au moment du dépôt du dossier.

Au moment de l'évaluation, le vénétoclax est aussi indiqué en monothérapie dans la prise en charge de la leucémie lymphoïde chronique pour les patients inéligibles ou en échec à un inhibiteur du récepteur antigénique des cellules B en cas de présence de la délétion 17p ou de la mutation TP53 et en échec à la fois à une chimiothérapie et à un BCRi en l'absence de la délétion 17p ou de la mutation TP53.

D'autres extensions d'indication sont à prévoir ; l'industriel mentionne quatre études cliniques en cours qui sont susceptibles de donner lieu à une demande d'extension dans les trois années à venir.

Dans le cadre de ce dossier, la contribution de l'association Soutien, Information à la Leucémie Lymphoïde Chronique et à la Maladie de Waldenström (SILLC) a été reçue par la HAS. La synthèse de cette contribution s'articule autour de trois axes liés à l'information des patients :

- Le premier concerne la prise en compte de l'impact d'une thérapie orale sur l'information et le suivi des patients. *« Les thérapies orales en général et le vénétoclax en particulier, exposent le malade à des dangers trop souvent peu expliqués. S'y ajoute une méconnaissance du secteur ambulatoire sur ces traitements exceptionnels et peu fréquents eu égard à leurs indications. »* L'association met en avant l'intérêt de développer des liaisons ville/hôpital pour pallier les difficultés engendrées par le virage ambulatoire. Elle rappelle également qu' *« à cet égard, en collaboration avec France Lymphome Espoir (FLE) et Force Hémato, SILLC a lancé le dispositif ALLIAMCE de suivi des thérapies orales. »* Il s'agit d'un dispositif *« offert aux services d'hématologie qui souhaitent suivre leurs patients pendant les six premiers mois d'un traitement ambulatoire en y associant le médecin généraliste et le pharmacien d'officine. »*
- Le second souligne que l' *« annonce du diagnostic ou de la rechute avec leurs conséquences thérapeutiques sont des moments de sidération du patient. La fréquente doléance du patient (et du proche) est la trop grande rapidité des explications, mal assimilées [...] »*. *« A cet égard, SILLC a développé des supports d'information (papier, video, numérique, réunion) qui nécessitent un gros investissement en temps et en coût, sans grande reconnaissance de notre « utilité sociale » »*.
- Le troisième axe souligne qu'en lien avec le système de santé, *« le patient est un consommateur pratiquement aveugle du coût réel du traitement. [...] Une information budgétaire du patient serait souhaitable au regard des choix économiques à venir. »*

Concernant le produit, l'association souligne l'intérêt d'envisager le vénétoclax en polythérapie et pas seulement en monothérapie.

1.2 Sur l'analyse de l'efficacité

L'objectif de cette évaluation médico-économique est d'évaluer le rapport coût-utilité de vénétoclax en association au rituximab dans le traitement de la LLC chez les patients ayant reçu au moins une ligne de traitement antérieur, considérant toutes les options thérapeutiques cliniquement pertinentes.

1.2.1 En ce qui concerne la conformité méthodologique

La méthode sur laquelle repose l'analyse coût-utilité du produit dans la population de l'indication soulève trois réserves majeures (cf. annexe) :

- Les données de survie globale disponibles ne permettent pas de modéliser la survie à long terme tel que le nécessite le modèle d'efficacité retenu.
- Les données disponibles ne permettent pas d'estimer l'effet relatif des traitements intégrés dans la modélisation sur la base de la comparaison indirecte non ancrée. L'hétérogénéité des essais conduit à considérablement réduire la taille des échantillons sélectionnés dans l'essai pivot.
- La frontière d'efficacité fondée sur la production de comparaisons multiples à partir de comparaisons deux à deux ne peut pas être validée dès lors que la cohérence des populations, nécessaire à cette construction, n'est pas démontrée.

L'avis est limité à la présentation de ces réserves.

1.2.2 En ce qui concerne l'efficacité

Compte-tenu des réserves majeures émises, l'analyse déposée par l'industriel ne peut être validée et l'efficacité ne peut pas être démontrée.

1.3 Sur l'analyse d'impact budgétaire

1.3.1 En ce qui concerne la conformité méthodologique

La méthode sur laquelle repose l'analyse de l'impact budgétaire se fonde sur l'analyse coût-utilité et soulève donc des réserves majeures l'invalidant.

1.3.2 En ce qui concerne l'impact budgétaire

Compte-tenu du fait que l'analyse coût-utilité sur laquelle se fonde l'analyse de l'impact budgétaire est invalidée, l'évaluation de l'impact budgétaire déposée par l'industriel ne peut être validée.

1.4 Conclusion de la commission

La Commission de l'évaluation économique et de santé publique souligne que les données cliniques disponibles sont insuffisantes pour conduire une évaluation médico-économique tenant compte de la prise en charge actuelle des patients. Il n'est pas possible d'estimer l'efficacité du vénétoclax en association au rituximab ou d'apporter des informations médico-économiques pertinentes pour éclairer la décision.

Le prix sera négocié dans un contexte dans lequel l'effet relatif du traitement évalué par rapport aux autres traitements envisageables, en particulier sur le gain de survie globale, ne peut pas être estimé et aucun élément robuste ne permet de positionner le produit par rapport à ses comparateurs en termes d'efficacité.

1.5 Données complémentaires attendues

Des données permettant de documenter l'effet attendu du produit sur la survie globale et des données comparatives sont nécessaires à la mise en œuvre d'une évaluation de l'efficience qui en l'état des connaissances ne peut être faite.

2. Synthèse des réserves émises par la CEESP

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

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

Tableau 1 Synthèse des réserves sur l'analyse d'efficience*

Libellé de la réserve	-	+	++
Modélisation			
Données de survie globale disponibles ne permettant pas de modéliser la survie à long terme tel que le nécessite le modèle d'efficience retenu			++
Données disponibles ne permettant pas d'estimer l'effet relatif des traitements intégrés dans la modélisation sur la base de la comparaison indirecte non ancrée (hétérogénéité des essais conduisant à considérablement réduire la taille des échantillons sélectionnés dans l'essai pivot).			++
Frontière d'efficience fondée sur la production de comparaisons multiples à partir de comparaisons deux à deux non validée (cohérence des pseudo-populations, nécessaire à cette construction non démontrée).			++

Tableau 2 synthèse des réserves sur l'étude d'impact budgétaire*

Libellé de la réserve	-	+	++
Modélisation			
Analyse d'impact budgétaire fondée sur l'analyse coût utilité qui est invalidée méthodologiquement			++

***Seules les réserves majeures sont présentées.**

3. Annexe 1 – Contexte de la demande

3.1 Contexte administratif

Objet	Description															
Traitement	Venclyxto® (vénétoclax), thérapie ciblée, classe des inhibiteurs sélectifs de la protéine anti-apoptotique Bcl-2 (B-cell lymphoma 2), surexprimée dans les cellules leucémiques dans la LLC.															
Laboratoire	AbbVie France															
Domaine thérapeutique	Oncologie															
Motif de l'examen	Extension d'indication															
Listes concernées	Liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics.															
Indication AMM	AMM centralisée 29 octobre 2018 En association au rituximab dans le traitement des patients adultes atteints d'une leucémie lymphoïde chronique (LLC) ayant reçu au moins un traitement antérieur.															
Indication revendiquée au remboursement	Identique à l'indication de l'AMM															
SMR revendiqué	Important															
ASMR revendiquée	III															
Statut particulier	Aucun															
Prix revendiqué	De █████€ à █████€ PPTTC par mg selon le conditionnement															
Historique du remboursement	5/12/2016 1^{ère} AMM <u>conditionnelle</u>, modifiée entière le 20/11/2018, en monothérapie pour le traitement de la LLC: - en l'absence de dél7p ou de mutation TP53 chez les patients adultes en échec à la fois à une chimio-immunothérapie et à un inhibiteur du récepteur antigénique des cellules B ; - en présence de dél17p ou de mutation TP53 chez les patients adultes inéligibles ou en échec à un inhibiteur du récepteur antigénique des cellules B JO du 12/06/2018 : <table><tr><th>Présentation</th><th>Prix public TTC</th><th>Date prix SS et COLL</th></tr><tr><td>100 mg B/7</td><td>379,08</td><td>06-déc-18</td></tr><tr><td>100 mg B/14</td><td>742,50</td><td>06-déc-18</td></tr><tr><td>100 mg B/112</td><td>5490,54</td><td>06-déc-18</td></tr><tr><td>50 mg B/7</td><td>190,33</td><td>06-déc-18</td></tr></table>	Présentation	Prix public TTC	Date prix SS et COLL	100 mg B/7	379,08	06-déc-18	100 mg B/14	742,50	06-déc-18	100 mg B/112	5490,54	06-déc-18	50 mg B/7	190,33	06-déc-18
Présentation	Prix public TTC	Date prix SS et COLL														
100 mg B/7	379,08	06-déc-18														
100 mg B/14	742,50	06-déc-18														
100 mg B/112	5490,54	06-déc-18														
50 mg B/7	190,33	06-déc-18														

	Libellé de l'indication	SMR	ASMR obtenue
	LLC en présence d'une délétion 17p ou de mutation TP53 chez les patients inéligibles à un inhibiteur du récepteur antigénique des cellules B	Insuffisant	NA
	LLC en présence de délétion 17p ou de mutation TP53 chez les patients adultes en échec à un inhibiteur du récepteur antigénique des cellules B	Important	V
	LLC en l'absence de délétion 17p ou de mutation TP53 chez les patients adultes en échec à la fois à une chimio-immunothérapie et à un inhibiteur du récepteur antigénique des cellules B	Important	
Estimations (selon l'industriel) - Population cible - Dépense moyenne / patient - Montant remboursable - CA annuel	- 1 400 patients par an - ████████ € par an* - ████████ € TTC annuels à 3 ans - ████████ d'€ annuels en 2^e et 3^{ème} années, toutes indications confondues		

SMR : service médical rendu ; ASMR : amélioration du service médical rendu ; CA : chiffre d'affaires ; HT : hors taxe; TTC : toutes taxes comprises.

* ce montant est indiqué par l'industriel ; son calcul n'est pas détaillé et ne correspond pas aux informations données.

3.2 Contexte clinique

Objet	Description (source : industriel)												
Mécanisme d'action du produit évalué	Venclyxto® (vénétoclax) se lie directement à la protéine Bcl-2, afin d'inhiber son activité et provoquer l'apoptose (mort) des cellules tumorales.												
Pathologie concernée	La LLC est une hémopathie maligne chronique définie par l'envahissement du sang, de la moelle osseuse et parfois des organes lymphoïdes secondaires par des petits lymphocytes B monoclonaux d'aspect mature et à l'immunophénotype caractéristique. La LLC est généralement initiée par des altérations génomiques spécifiques qui provoquent une délétion de gènes de micro-ARN et une augmentation de la résistance de la cellule à l'apoptose. Il s'agit de la plus fréquente des leucémies chez l'adulte (≈ 30% des cas de leucémies). La LLC affecte plus majoritairement les hommes (56,5% des cas). L'âge médian des patients au diagnostic est de 71 ans chez l'homme et de 74 ans chez la femme. Chaque année, un peu plus de 1 000 décès sont imputables à la LLC en France (tous stades et toutes lignes confondus). Le pronostic de la LLC est très hétérogène. Les médianes de survie évaluées selon le stade Binet au diagnostic, distinguant 3 stades pronostiques, varient de 4 ans à plus de 10 ans. Les patients porteurs d'une del17p/mTP53 ont une survie globale médiane comprise entre 2 et 5 ans.												
Prise en charge thérapeutique	Les options thérapeutiques disponibles en 2^{ème} ligne de traitement, telles que mentionnées dans les recommandations de l'ESMO (European Society for Medical Oncology) et du NCCN (National Comprehensive Cancer Network 2017, recommandations simplifiées), sont l'immuno-chimiothérapie et plus récemment les thérapies ciblées avec les inhibiteurs du récepteur des cellules B ou BCR (les BCRi). <table><tr><th></th><th>Pas de mutation del17p/TP 53</th><th>Mutation del17p / TP 53</th></tr><tr><td>1^{ère} ligne</td><td>B+R ; FCR ; C+R ; C+G</td><td>Ibrutinib ; idelalisib</td></tr><tr><td>2^{ème} ligne</td><td colspan="2">Ibrutinib ; idelalisib ; B+R ; FCR ; vénétoclax + rituximab ; vénétoclax monothérapie Envisager ASCT en rémission</td></tr><tr><td>3^{ème} ligne et +</td><td colspan="2">vénétoclax monothérapie ; ibrutinib ; idelalisib ; vénétoclax + rituximab</td></tr></table> C : chlorambucil, R : rituximab, G : gazyvaro, ASCT : autologous stem cell transplantation, FCR : fludarabine+cytophosphamide+rituximab		Pas de mutation del17p/TP 53	Mutation del17p / TP 53	1 ^{ère} ligne	B+R ; FCR ; C+R ; C+G	Ibrutinib ; idelalisib	2 ^{ème} ligne	Ibrutinib ; idelalisib ; B+R ; FCR ; vénétoclax + rituximab ; vénétoclax monothérapie Envisager ASCT en rémission		3 ^{ème} ligne et +	vénétoclax monothérapie ; ibrutinib ; idelalisib ; vénétoclax + rituximab	
	Pas de mutation del17p/TP 53	Mutation del17p / TP 53											
1 ^{ère} ligne	B+R ; FCR ; C+R ; C+G	Ibrutinib ; idelalisib											
2 ^{ème} ligne	Ibrutinib ; idelalisib ; B+R ; FCR ; vénétoclax + rituximab ; vénétoclax monothérapie Envisager ASCT en rémission												
3 ^{ème} ligne et +	vénétoclax monothérapie ; ibrutinib ; idelalisib ; vénétoclax + rituximab												
Place revendiquée dans la stratégie thérapeutique	Venclyxto® en association au rituximab représente une nouvelle stratégie thérapeutique pour les patients adultes atteints de LLC ayant reçu au moins un traitement antérieur.												

Posologie	Schéma de titration de dose La dose initiale est de 20 mg de vénétoclax une fois par jour pendant 7 jours. La dose doit être augmentée progressivement sur une période de 5 semaines jusqu'à la dose quotidienne de 400 mg.	
	Semaine	Dose quotidienne de vénétoclax
	1	20 mg
	2	50 mg
	3	100 mg
	4	200 mg
	5	400 mg

3.3 Essais cliniques en cours

En avril 2019, 17 essais de phase III financés par AbbVie ou par d'autres sponsors sont enregistrés dans la base *clinicaltrials.gov*.

De son côté, l'industriel mentionne 4 études cliniques en cours qui sont susceptibles de donner lieu à une demande d'extension dans les 3 années à venir.

Une étude concerne la LLC (CLL14) en 1^{ère} ligne. Il s'agit d'une étude académique randomisée de phase III qui compare vénétoclax+obinutuzumab à chlorambucil+obinutuzumab en 1^{ère} ligne chez des patients atteints de LLC et présentant des comorbidités. Trois autres concernent d'autres hémopathies malignes : la leucémie aigüe myéloïde et le myélome multiple.

- **L'étude M15-656:** étude randomisée de phase III, multicentrique, en double aveugle, évaluant l'efficacité et la tolérance de vénétoclax en association à l'azacitidine versus azacitidine chez des patients adultes atteints de leucémie aigüe myéloïde, naïfs de traitement et inéligibles au traitement d'induction standard.
- **L'étude M16-043:** étude randomisée de phase III, multicentrique, en double aveugle, évaluant l'efficacité et la tolérance de vénétoclax en association à la cytarabine à faible dose versus la cytarabine à faible dose seule chez les patients adultes atteints de leucémie aigüe myéloïde, naïfs de traitement et inéligibles à une chimiothérapie intensive.
- **L'étude M14-031¹:** étude randomisée de phase III, multicentrique, en double aveugle, évaluant l'efficacité et la tolérance de vénétoclax en association à bortezomib et dexaméthasone versus bortezomib et dexaméthasone chez les patients atteints de myélome multiple, en rechute ou réfractaires et qui sont naïfs ou répondeurs aux inhibiteurs du protéasome.

¹ Le site *clinicaltrials.gov* indique que cette étude est suspendue.

4. Annexe 3 – Analyse critique de l'étude d'efficience

4.1 Objectif de l'étude d'efficience

L'analyse médico-économique a pour objectif d'évaluer le rapport coût-utilité de vénétoclax en association au rituximab dans le traitement de la LLC chez les patients ayant reçu au moins un traitement antérieur, considérant toutes les options thérapeutiques cliniquement pertinentes.

Analyse HAS

L'objectif est cohérent avec la demande de remboursement.

4.2 Eléments soulevant une réserve méthodologique majeure

Venclyxto® (vénétoclax) en association au rituximab (V+R) est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'une leucémie lymphoïde chronique (LLC) ayant reçu au moins un traitement antérieur. L'industriel a réalisé une analyse médico-économique de V+R sur la base d'un essai clinique comparatif MURANO (V+R vs bendamustine + rituximab (B+R)) et d'une comparaison indirecte de type MAIC (matching adjusted indirect comparison) non ancrée vs ibrutinib en monothérapie (Ibr), vénétoclax en monothérapie (V) et idelalisib en association au rituximab (I+R). La population d'analyse comprend la population globale de l'essai pivot et deux sous-populations pour lesquelles les options thérapeutiques diffèrent en fonction de la présence ou non de la délétion 17p ou de la mutation TP53².

Dans cette indication, plusieurs traitements ont été mis à disposition ces dernières années et la stratégie thérapeutique a considérablement évolué. Les données cliniques disponibles sont insuffisantes pour répondre à l'objectif de l'industriel qui est d'évaluer l'efficience de V+R par rapport à l'ensemble des options cliniquement pertinentes pour apporter des éléments d'information en termes de coût-utilité susceptibles d'éclairer la décision.

4.2.1 Données disponibles pour documenter la survie globale associée au produit évalué

Dans l'essai pivot MURANO, V+R est comparé à B+R. Il s'agit d'une étude de phase III, multicentrique (20 pays et 109 centres dont 13 français), randomisée en ouvert en groupes parallèles. Le critère de jugement principal était la survie sans progression (SSP), évaluée en analyse principale par les investigateurs. La SSP évaluée par le comité de revue indépendant (CRI) selon les mêmes critères et la SSP chez les patients ayant une mutation del17p (évaluation par le CRI et par l'investigateur) étaient des critères secondaires non hiérarchisés. Les critères secondaires hiérarchisés étaient dans l'ordre :

- Le taux de meilleure réponse complète évaluée par le CRI, défini par le pourcentage de patients ayant pour meilleure réponse une réponse complète ou une réponse complète avec récupération incomplète de la moelle osseuse au cours de l'étude (RC/RCi).
- Le taux de meilleure réponse globale évaluée par le CRI, défini par le pourcentage de patients ayant pour meilleure réponse une réponse complète, une réponse complète avec récupération incomplète de la moelle osseuse, une réponse partielle nodulaire ou une réponse partielle au cours de l'étude.
- La survie globale (SG), définie par le délai entre la date de randomisation et la date de décès quelle que soit la cause.

² En cas de mutation del17p, le comparateur bendamustine + rituximab est exclu.

Au total, 389 patients sélectionnés ont été randomisés (selon un ratio 1:1) incluant 195 patients dans le groupe V+R et 194 patients dans le groupe B+R. Le 1^{er} patient a été randomisé le 31 mars 2014 et la date de l'analyse principale était le 8 mai 2017. Une analyse de suivi avec un gel des données au 8 mai 2018 a été faite.

Lors de l'analyse principale, avec un suivi médian de 23,8 mois, le risque de progression ou de décès était significativement réduit de 83% dans le bras V+R comparativement au bras B+R (HR=0,17 ; IC95% [0,11 ; 0,25] ; p<0,0001).

Les résultats de l'analyse de suivi avec un suivi médian de 36 mois (min-max : [0 ; 48,6 mois]), utilisés pour la modélisation, ne sont disponibles que sur le critère d'évaluation par l'investigateur. Ils indiquaient un risque de progression ou de décès significativement réduit de 84% dans le bras V+R par rapport à B+R (HR=0,16 IC95% [0,12 ; 0,23]). La médiane de survie sans progression n'était pas atteinte dans le bras V+R. Un taux numériquement supérieur a été observé chez les patients du bras V+R comparativement au bras B+R pour la survie globale (SG) avec un hazard-ratio (HR) de 0,50 IC95% [0,30 ; 0,85]. **Cependant, ce HR ne peut être considéré comme significatif car le premier critère hiérarchique à savoir le taux de meilleure Réponse Complète n'a pas été atteint³. En outre, la médiane de survie globale n'était atteinte dans aucun des deux bras à 36 mois.**

En conclusion, l'essai clinique MURANO ne semble pas suffisamment informatif pour alimenter une modélisation en coût par QALY, compte-tenu de l'impossibilité d'estimer de façon robuste et a fortiori d'extrapoler une durée de survie globale pour les deux bras. Or, le modèle d'aire sous la courbe à 3 états proposé par l'industriel repose structurellement sur l'estimation et l'extrapolation de la survie globale.

4.2.2 Comparaisons deux à deux à travers la MAIC

La revue systématique de la littérature mise en œuvre par l'industriel pour identifier les études disponibles pour documenter l'effet relatif des traitements a conduit à identifier six essais non tous connectés entre eux. Seuls les essais portant sur les comparateurs retenus pour l'analyse économique sont utilisés, soit deux essais autres que MURANO : STUDY 116 (Furman 2014) et RESONATE (Byrd 2014). En outre, l'industriel se compare au vénétoclax en monothérapie, à partir des données des essais cliniques mono-bras pour lesquels il dispose des données individuelles.

Figure 1. Réseau des études cliniques incluant les comparateurs potentiels de V+R (source : industriel)



IDE : idelalisib, IBR : ibrutinib, BR : Bendamustine+Rituximab, OFA : Ofatumumab, FCR : fludarabine+Cyclophosphamide+Rituximab

³ La proportion de patients avec une réponse complète (RC/RCi) évaluée au cours de l'étude par le CRI était numériquement plus importante dans le bras V+R (16/194, 8,2%) par rapport au bras B+R (7/195, 3,6%). La différence (4,7%) entre les deux bras n'était pas significative (IC95% [-0,3% ; 9,6%], p = 0,0814).

La méthode de comparaison indirecte « MAIC » (Signorovitch JE 2012) (W. E. Signorovitch JE 2010) utilise les données individuelles issues de l'essai MURANO et les données individuelles simulées des comparateurs (Ibr et I+R), reconstruites via la méthode de Guyot (Guyot P 2012) par digitalisation de leurs courbes de Kaplan-Meier respectives.

En l'absence de comparateur commun avec les alternatives retenues dans l'analyse de référence (Ibr et I+R), la MAIC est réalisée en ajustant les données sur l'ensemble des facteurs pronostiques et modificateurs de l'effet traitement. Plus de 10 facteurs pronostiques et modificateurs de l'effet traitement ont été définis (âge, nombre de thérapies antérieures, délétions 11q et 17p, résistance à la chimiothérapie antérieure, score ECOG, taux de *bulky disease*, statut IgVH, taux de beta-2 microglobuline, taille de la masse, durée de réponse au traitement précédent, nombre de traitements antérieurs, taux de lymphocytes et le RAI III-IV). Un HR a été calculé pour mesurer l'interaction de chacune des variables pertinentes avec le traitement dans l'essai MURANO.

Une fois les facteurs pronostiques et ceux modificateurs de l'effet traitement identifiés, les étapes pour conduire la MAIC ont été les suivantes :

- Exclusion des patients MURANO dont le statut del17p était non renseigné (12% des patients),
- Exclusion des patients traités dans le bras V+R qui auraient été exclus des essais des comparateurs,
- Association d'un poids à chaque patient traité dans le bras V+R par ajustement à l'aide du score de propension qui aboutit à la constitution d'une pseudo-population ayant des caractéristiques comparables à celles du groupe traité par Ibr ou I+R.

Les essais cliniques sont très hétérogènes entre eux que ce soit au regard de ces facteurs ou même de leur design. A titre d'exemple peuvent être citées les sources d'hétérogénéité suivantes :

- Le design de l'étude (essai comparatif ou non, étude ouverte ou en double-aveugle),
- La durée de suivi (de 12,5 à 44 mois),
- le critère de jugement (progression définie par l'investigateur ou par un comité indépendant),
- Les caractéristiques des patients (âge moyen de 60 ans à 71 ans, taux de *bulky disease* de 45,7 à 63,6%, nombre moyen de traitements antérieurs de 1 à 3...)

Le tableau ci-dessous reprend les caractéristiques des essais.

Tableau 3. Caractéristiques des patients inclus dans l'étude d'efficience et principaux résultats (source : industriel)

	MURANO trial (May 2018)	RESONATE trial Byrd 2017	STUDY 116 Sharman 2014
Type of ITC conducted	-	Unanchored	Unanchored
Treatment	V+R	Ibrutinib	I+R
Main treatment	B+R	Ofatumumab	R
N	194	195	110
Trial design	OL, ph.3	OL, ph.3	DB, ph.3
Main patient selection criteria	≥1 prior LOT	≥1 prior therapy for CLL/SLL ECOG ≤1	R/R CLL with an indication for treatment
Median follow-up, mo	34.3	44	12.5
Median PFS, mo (IRC)	Not reached	-	19.4
Median PFS, mo (Investigator)	Not reached	Not reached	-
Comparator in trial	B+R	Ofatumumab	Rituximab

HR (SSP)	0.193 (0.141 – .266)	0.133 (0.099 – 0.178)	0.250 (0.160 – 0.390)
Outcome definition	Investigator	Investigator	IRC
Median OS, mo	Not reached	Not reached	Not reached
HR for OS for main treatment in trial	0.509 (0.302 – 0.858)	0.361 (0.208 – 0.628)	0.340 (0.190 – 0.600)
Median age (year)	64.5	67	71
Bulky disease (≥5cm), %	45.7	63.6	N/A
Unmutated IGVH, %	68.3	73.1	82.7
β 2 -Microglobulin > 3.5 mg/L, %	64.8	83.7	85.5
N of prior treatments (range)	1 (1 to 5)	3 (1-12)	3 (1-12)
1 prior Tx, %	57.2	18.0	25
>1 prior Tx, %	42.8	82.0	75
ECOG=0, %	57.2	40.5	-
ECOG=1, %	42.3	59.5	-
ECOG=2, %	0.5	0.0	-
RAI 0-II, %	73.2	44.1	32.6
RAI III-IV, %	26.8	55.9	67.4
Del(17p)	26.6	32.3	23.6
Del(11q)	35.3	33.2	34.0

OL: open label; DB: double-blind; LOT: line of treatment, mo: month

Les nombreux ajustements pris en compte lors de la MAIC conduisent à des tailles réduites des pseudo-populations du bras V+R de l'essai MURANO correspondant aux patients des essais des comparateurs. De surcroît, certains facteurs d'ajustements ne sont pas pris en compte dans l'ajustement (design des études par exemple).

- **V+R vs Ibr** : après exclusion des patients de MURANO ne répondant pas aux critères d'inclusion de ceux de l'étude RESONATE, 169 patients traités sur les 194 initialement inclus par V+R dans MURANO ont été retenus. Après pondération des effectifs pour rendre les populations des deux essais comparables, la taille d'échantillon effective obtenue dans le bras V+R est de 62 patients. Cela correspond à une diminution de 68% de la taille initiale (de 194 patients à 62).
- **V+R vs I+R** : après exclusion des patients de MURANO ne répondant pas aux critères d'inclusion de ceux de l'étude STUDY 116, 170 patients traités sur les 194 initialement inclus par V+R dans MURANO ont été retenus. La repondération des patients de l'essai MURANO a conduit à une taille d'échantillon effective dans le bras V+R de 53 patients et correspond à une diminution de 73% de la taille initiale (de 194 patients à 53).
- **V+R vs V** : les données individuelles des patients des essais non comparatifs conduits par Abbvie pour le développement clinique de vénétoclax en monothérapie étant disponibles, les données ont été regroupées pour effectuer la comparaison indirecte (M12-175 et M13-982 poolées) (Roberts AW 2016) (Stilgenbauer S 2016). Toutefois, la CEESP avait conclu dans son avis du 13 juin 2017 que ces données n'étaient pas robustes pour conduire une évaluation médico-économique.

L'hétérogénéité des études remet en cause la possibilité de conduire des comparaisons indirectes valides. Cette impossibilité est confirmée par les résultats en termes de HR issus de ces comparaisons, qui ne sont pas cohérents avec les données disponibles (versus Ibr, l'écart entre le HR de la survie sans progression et celui de la survie globale n'est pas plausible cliniquement ; versus I+R, les valeurs des HR de la SSP ne sont pas cohérentes avec les résultats observés dans les essais cliniques).

En définitive, comme le montrent à titre d'illustration les tableaux suivants, les HR estimés à partir de la MAIC sont pour la plupart non significatifs ou non interprétables eu égard à l'ensemble des données cliniques disponibles.

Tableau 4. HR estimés via les comparaisons indirectes (cut off 2018)⁴

	V+R vs Ibr HR (95% CI)	V+R vs I+R HR (95% CI)	V+R vs V HR (95% CI)
SSP (IC95%)	0.797 (0.505 – 1.258)	0.171 (0.089 – 0.329)	0.54 (0.30-0.96)
SG (IC95%)	0.445 (0.218 – 0.909)	0.193 (0.075 – 0.494)	0.55 (0.24-1.26)

La démarche méthodologique des comparaisons deux à deux est donc fortement remise en cause par l'absence de données suffisamment robustes.

4.2.3 Construction de la frontière d'efficience

En outre, puisque les pseudo-populations sont constituées pour chaque comparaison, rien ne garantit que les différentes pseudo-populations de l'essai MURANO soient homogènes entre elles.

En définitive, le passage des comparaisons deux à deux à une frontière d'efficience multi-option ne peut être validé et aucune comparaison indirecte fondée sur la MAIC ne semble susceptible de produire un résultat suffisamment étayé pour éclairer la décision sur un critère d'efficience documenté.

⁴ Ces HR ont été obtenus en appliquant aux données issues de l'essai MURANO du cut-off de mai 2018 la sélection et l'estimation de l'impact des facteurs pronostics et les effets modificateurs de traitement fondées sur les données issues du cut-off de mai 2017.

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

5.1 Objectif de l'analyse proposée

L'objectif de l'analyse est de mesurer les conséquences budgétaires sur les trois ou cinq prochaines années de la commercialisation de Venclyxto®.

Analyse HAS

L'objectif de l'analyse est adapté au cadre de la demande de remboursement.

5.2 Élément soulevant une réserve méthodologique majeure

L'analyse d'impact budgétaire est fondée principalement sur l'estimation de l'efficacité des traitements issue de la modélisation coût-utilité. Compte-tenu des limites présentées dans les paragraphes précédents, les hypothèses sur lesquelles repose l'analyse d'impact budgétaire ne sont pas validées.

Cette approche ne peut pas être retenue pour renseigner l'impact budgétaire de l'extension d'indication de Venclyxto®.

6. Annexe 6 – Echange avec l'industriel

Ce dossier n'a pas fait l'objet d'un échange technique.

Bibliographie

- Byrd, J. C. et al. « Ibrutinib versus ofatumumab in previously treated chronic lymphoid leukemia. » *N. Engl. J. Med.* , 2014: 371, 213–23.
- Byrd JC, Hillmen P, O'Brien SM, et al. Long-term efficacy and safety with ibrutinib (ibr) in previously treated chronic lymphocytic leukemia (CLL): Up to four years follow-up of the RESONATE study. *Journal of Clinical Oncology*. 2017;35(15_suppl):7510-7510.
- Furman, R. R., Sharman, J. P., Coutre, S. E., Cheson, B. D., Pagel, J. M., Hillmen, P., ... O'Brien, S. M. « Idelalisib and rituximab in relapsed chronic lymphocytic leukemia. » *The New England Journal of Medicine*, 2014: 370(11), 997–1007.
- HAS. Choix méthodologiques pour l'évaluation économique à la HAS. Saint-Denis la Plaine 2011: HAS. Disponible sur : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-11/guide_methodo_vf.pdf
- HAS. Choix méthodologique pour l'analyse d'impact budgétaire à la HAS. Saint-Denis la Plaine 2016 : HAS. Disponible sur : HAS. Choix méthodologiques pour l'évaluation économique à la HAS. Saint-Denis la Plaine 2011: HAS. Disponible sur : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-11/guide_methodo_vf.pdf
- Guyot P, Ades A, Ouwers MJ, Welton NJ. « Enhanced secondary analysis of survival data: reconstructing the data from published Kaplan-Meier survival curves. » *BMC medical research methodology*. , 2012: 12(1):9.
- Roberts AW, Davids MS, Pagel JM, et al. « Targeting BCL2 with Vénétoclax in Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia. » *The New England journal of medicine*, 2016: 374(4):311-322.
- Signorovitch JE, Sikirica V, Erder MH, et al. « Matching-adjusted indirect comparisons: a new tool for timely comparative effectiveness research. » *Value in Health*. , 2012: 15(6):940-947.
- Signorovitch JE, Wu EQ, Andrew PY, et al. « Comparative effectiveness without head-to-head trials. *Pharmacoeconomics*. » 2010: 28(10):935-945.
- Stilgenbauer S, Eichhorst B, Schetelig J, et al. « Vénétoclax in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia with 17p deletion: a multicentre, open-label, phase 2 study. » *The Lancet Oncology*, 2016: 17(6):768-778.

~



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