



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

AVIS D'EFFICIENCE

POLIVY (Polatuzumab vedotin)

en association avec bendamustine et rituximab
dans le traitement des adultes présentant un lymphome diffus à
grandes cellules B (LDGCB) en rechute ou réfractaire, non
candidats à une greffe de cellules souches hématopoïétiques

ROCHE

CEESP : 16 juillet 2020

Ce produit est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Sommaire

1. Avis de la CEESP	4
1.1. Sur le contexte	4
1.1.1. Indication du produit	4
1.1.2. Revendications de l'industriel	4
1.1.3. Autres indications et extensions à venir	4
1.1.4. Contribution d'association de patients ou d'usagers	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	6
1.3.2. En ce qui concerne l'impact budgétaire	6
1.4. Conclusion de la commission	6
1.5. Données complémentaires	7
2. Synthèse des réserves émises par la CEESP	8
3. Annexe 1 – Contexte de la demande	10
3.1. Contexte administratif	10
3.2. Contexte clinique	11
3.3. Essais cliniques en cours	12
4. Annexe 2 – Synthèse de l'analyse critique de l'étude d'efficience	13
5. Annexe 3 - Synthèse des résultats et des principales sources d'incertitude de l'efficience	24
6. Annexe 4 - Synthèse de l'analyse critique de l'analyse d'impact budgétaire.....	26
7. Annexe 5 – Données cliniques issues de l'étude GO29365 utilisées dans l'analyse....	32
7.1. Caractéristiques des patients et analyse de la représentativité de la population simulée	32
7.2. Validité interne de l'étude GO29365	34
8. Annexe 6 - Analyse détaillée des comparateurs retenus	35
8.1. Le choix des comparateurs en 2 ^e ligne de traitement	35
8.2. Comparateurs en 3 ^e ligne de traitement et validité des MAIC	36
9. Annexe 7 – Les traitements post-progression.....	38
10. Annexe 8 – Méthode d'extrapolation des données de survie	39
11. Annexe 9 – Les utilités liées aux états de santé	45
12. Annexe 10 – Échange technique avec l'industriel.....	48
Documents support de l'analyse critique	54
Bibliographie	54

1. Avis de la CEESP

1.1. Sur le contexte

1.1.1. Indication du produit

L'évaluation, présentée par le laboratoire Roche, soutient une demande d'inscription de polatuzumab vedotin (POLIVY) sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics.

La demande de remboursement concerne la population des patients adultes présentant un lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) en rechute ou réfractaire (R/R), non candidats à une greffe de cellules souches hématopoïétiques. L'indication de remboursement est identique à l'indication de l'AMM obtenue le 16/01/2020 par procédure centralisée.

POLIVY est un médicament orphelin qui a obtenu sa désignation en avril 2018 et fait l'objet d'une évaluation commune dans le cadre du réseau européen des agences HTA (EUNetHTA). Une désignation de médicament prioritaire (PRIME, *Priority medicines*) lui a été également attribué en 2017 par l'EMA et la FDA.

L'industriel estime la population cible entre 1 148 à 1 530 patients par an.

1.1.2. Revendications de l'industriel

L'industriel revendique :

- Un service médical rendu important et une amélioration du service médical rendu importante (ASMR III) ;
- Un prix de [REDACTED] € (HT).

Au prix revendiqué, l'industriel estime :

- Un RDCR – **non retenu par la CEESP** – de 43 104 €/QALY *versus* les chimiothérapies standards.
- Un impact budgétaire – **non retenu par la CEESP** – de [REDACTED] d'euros sur trois ans.

Au prix revendiqué, le chiffre d'affaires prévisionnel de POLIVY pour l'ensemble de ses indications est estimé par l'industriel à [REDACTED] d'euros TTC sur la période correspondant à la 2^e année pleine de commercialisation.

Aucun impact sur l'organisation des soins, sur les pratiques professionnelles ou les conditions de prise en charge des patients n'est revendiqué.

1.1.3. Autres indications et extensions à venir

Une étude de phase III, POLARGO, est en cours.

Elle vise à évaluer la tolérance et l'efficacité de polatuzumab vedotin en association au rituximab, gemcitabine et oxaliplatine (R-GemOx) *versus* R-GemOx seul, chez les patients atteints de LDGCB en rechute ou réfractaire inéligible à une greffe de CSH.

1.1.4. Contribution d'association de patients ou d'usagers

Aucune contribution d'association de patients n'a été transmise dans le cadre de ce dossier.

1.2. Sur l'analyse de l'efficience

L'objectif, tel que défini par l'industriel, est d'établir l'efficience de polatuzumab vedotin en association à la bendamustine et au rituximab (POLIVY-BR) dans le traitement des patients adultes atteints de lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) réfractaire ou en rechute, non candidats à une greffe de cellules souches hématopoïétiques.

1.2.1. En ce qui concerne la conformité méthodologique

La méthode sur laquelle repose l'analyse coût-utilité du produit soulève 7 réserves importantes, générant une incertitude telle sur le résultat de l'évaluation proposé par l'industriel qu'elle ne permet pas de l'interpréter avec un degré de confiance acceptable :

- Le choix d'un comparateur unique regroupant l'ensemble des immunoconjugés et reposant sur les données d'efficacité et de tolérance du bras BR de l'essai GO29365, sans analyse de sensibilité recevable sur ce choix.
- Deux MAIC indépendantes ont été conduites ; elles ne permettent pas de construire une frontière d'efficience intégrant l'ensemble des comparateurs en 3^e ligne de traitement.
- Les études fournies ne permettent pas de vérifier la transposabilité de la population simulée à la population de l'indication revendiquée de POLIVY-BR.
- La prise en compte des CAR-T *cells* en traitement post-progression (en 3^e ligne de traitement).
- La source des utilités associées aux états de santé, provenant de l'essai ZUMA-1 évaluant YESCARTA.
- L'estimation des courbes de survie, pour lesquelles il manque des informations permettant d'apprécier l'utilisation d'un « *mixture cure model* ».
- L'absence d'analyse recevable permettant d'explorer l'incertitude de l'utilisation du bras BR pour renseigner l'efficacité et la tolérance des autres chimiothérapies.

L'ensemble des réserves est détaillé en annexe et présenté dans le tableau de synthèse des réserves de la CEESP.

1.2.2. En ce qui concerne l'efficience

Compte-tenu des données disponibles sur la place de POLIVY dans la stratégie thérapeutique actuelle en France, des caractéristiques des patients inclus dans l'essai GO29365 sur lequel repose l'analyse menée et de sa faiblesse méthodologique, les conditions de l'efficience de POLIVY ne peuvent pas être établies dans l'indication revendiquée. La CEESP n'est donc pas en mesure de conclure sur l'efficience de POLIVY dans le traitement des patients adultes présentant un lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) en rechute ou réfractaire (R/R), non candidats à une greffe de cellules souches hématopoïétiques.

1.3. Sur l'analyse d'impact budgétaire

Selon les termes de l'accord cadre du 31 décembre 2015 conclu entre le CEPS et le Leem, lorsque le CA prévisionnel en 2^e année de commercialisation est estimé inférieur à 50 millions d'euros, le choix d'intégrer dans le dossier une analyse d'impact budgétaire est laissé à la libre appréciation de l'industriel. Dans le cadre de ce dossier, une analyse d'impact budgétaire a été fournie par l'industriel.

Son objectif, tel que défini par l'industriel, est d'évaluer l'impact budgétaire de POLIVY-BR indiqué dans le traitement des patients adultes présentant un lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) en rechute ou réfractaire (R/R), non candidats à une greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH), correspondant à l'indication de l'AMM obtenue le 16 Janvier 2020. Le modèle développé doit permettre d'évaluer les dépenses associées à la prise en charge actuelle et future de la 2^e et de

la 3^e ligne de traitement des patients atteints de LDGCB R/R non-candidats à une greffe de cellules souches hématopoïétiques.

1.3.1. En ce qui concerne la conformité méthodologique

Le modèle d'impact budgétaire proposé par l'industriel est fondé sur les données de sorties du modèle coût-efficacité. Les remarques formulées dans le cadre de l'analyse critique de l'analyse coût-efficacité et leur impact potentiel sur les conclusions affectant les données ou paramètres repris dans l'analyse d'impact budgétaire restent donc valables.

L'industriel a modélisé une deuxième et une troisième ligne de traitement.

Concernant la deuxième ligne de traitement, la méthode soulève 2 réserves importantes :

- Les scénarios comparés sont soumis à une incertitude en raison de la difficulté à situer POLIVY dans la stratégie thérapeutique, notamment en 2^e ligne.
- Une incertitude non quantifiable existe sur la manière de modéliser la prise en charge des patients : l'industriel n'est pas en mesure d'estimer correctement l'impact budgétaire de son produit en raison de l'absence de données fiables et robustes (switch de la 2^e vers la 3^e ligne et données exploratoires pour la 3^e ligne).

La méthode sur laquelle repose l'AIB en troisième ligne, et plus précisément l'approche de modélisation et l'intégration des données cliniques, n'est pas recevable : la modélisation des données cliniques repose sur des comparaisons naïves entre POLIVY-BR et BR (issus de l'essai GO29365) et les CAR-T *cells* YESCARTA et KYMRIA (issus de MAIC indépendantes *versus* POLIVY-BR).

1.3.2. En ce qui concerne l'impact budgétaire

Compte-tenu des données disponibles et des réserves formulées sur la méthode, l'analyse d'impact budgétaire proposée est peu informative en 2^e ligne et non recevable en 3^e ligne de traitement.

1.4. Conclusion de la commission

Compte tenu de ce qui précède, la Commission évaluation économique et de santé publique est d'avis que l'efficience du polatuzumab vedotin (POLIVY) en association avec bendamustine et rituximab (BR) n'est pas démontrée dans le traitement des patients adultes atteints de lymphomes diffus à grandes cellules B (LDGCB) réfractaire ou en rechute, non candidats à une greffe de cellules souches hématopoïétiques (indication pour laquelle une ASMR III est revendiquée). La détermination des conditions de son efficience en conditions réelles d'utilisation est rendue trop incertaine pour les raisons ci-dessous :

- Les données d'un seul essai de phase II, en ouvert, de faible effectif, dans lequel les caractéristiques des patients à l'inclusion diffèrent entre les bras et non transposables à la population de l'indication revendiquée sont utilisées.
- L'état des connaissances et la difficulté à positionner POLIVY dans la stratégie thérapeutique actuelle en France ne permettent pas de connaître le profil des patients qui seront traités en vie réelle.
- La transposabilité de la comparaison de POLIVY-BR par rapport à BR à l'ensemble des chimiothérapies en 2^e ligne de traitement n'est pas démontrée de manière robuste.

1.5. Données complémentaires

Considérant les données d'efficacité et les sources d'incertitude identifiées, pour documenter l'efficience de POLIVY il est attendu :

- une clarification de la place de POLIVY dans la stratégie thérapeutique,
- une définition du profil des patients qui seront effectivement traités par POLIVY en vie réelle,
- la production de données cliniques comparatives robustes,
- des données de qualité de vie spécifiques à la population d'analyse.

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'étude d'efficience

Libellé de la réserve	-	+	++
Choix structurants			
Choix d'un comparateur unique regroupant l'ensemble des chimiothérapies, reposant sur les données d'efficacité et de tolérance du bras BR de l'essai GO29365.		+	
Deux MAIC indépendantes conduites qui ne permettent pas de construire une frontière d'efficience intégrant l'ensemble des comparateurs en 3 ^e ligne de traitement.		+	
Transposabilité de la population simulée à l'indication de POLIVY-BR insuffisamment documentée par les études fournies.		+	
Modélisation			
Prise en compte des CAR-T cells en traitement post-progression (en 3 ^e ligne de traitement).		+	
Manque d'informations permettant d'apprécier l'utilisation d'un « <i>mixture cure model</i> » dans l'estimation des courbes de survie.		+	
Mesure et valorisation des états de santé			
Données d'utilité associées aux états de santé provenant de l'essai ZUMA-1, évaluant YESCARTA.		+	
Validité externe : surestimation des données de survie modélisées en faveur de POLIVY-BR.	-		
Analyse de l'incertitude			
Aucune analyse recevable permettant d'explorer l'incertitude de l'utilisation du bras BR pour renseigner l'efficacité et la tolérance des autres chimiothérapies.		+	

Tableau 2. Synthèse des réserves sur l'étude d'impact budgétaire

Libellé de la réserve	-	+	++
Choix structurants			
Choix de l'HT court au regard de l'incertitude sur la diffusion de POLIVY	-		
Incertitude sur l'estimation de la population cible	-		
Modélisation			
Scénarios comparés soumis à incertitude en raison de la difficulté à situer POLIVY dans la stratégie thérapeutique, notamment en 2 ^e ligne		+	
Estimation des parts de marché reposant sur un rationnel peu convaincant	-		
Incertitude non quantifiable sur la manière de modéliser la prise en charge des patients		+	

3. Annexe 1 – Contexte de la demande

3.1. Contexte administratif

Tableau 3. Contexte administratif de la demande

Objet	Description
Traitement	POLIVY (polatuzumab vedotin) en association à la bendamustine et au rituximab, injection intraveineuse toutes les 3 semaines
Laboratoire	Roche
Domaine thérapeutique	Onco-hématologie
Motif de l'examen	Primo-inscription
Listes concernées	Collectivités et divers services publics (CSP L.5123-2)
Indication de l'AMM	AMM centralisé conditionnelle en date du 16/01/2020 POLIVY, en association à la bendamustine et au rituximab dans le traitement des patients adultes présentant un lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) en rechute ou réfractaire (R/R), non candidats à une greffe de cellules souches hématopoïétiques.
Indication demandée au remboursement	POLIVY, en association à la bendamustine et au rituximab dans le traitement des patients adultes présentant un lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) en rechute ou réfractaire (R/R), non candidats à une greffe de cellules souches hématopoïétiques.
SMR revendiqué	Important
ASMR revendiquée	III
Statut particulier	Médicament orphelin, 16/04/2018
ATU	ATU nominative depuis le 12/07/2019 (51 patients traités au 14/02/2020). ATU de cohorte depuis le 24/12/2019 (37 patients traités au 14/02/2020). Indication : Traitement des patients adultes présentant un lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) en rechute ou réfractaire, non candidats à une greffe de cellules souches hématopoïétiques
Prix revendiqué	Coût pour un flacon de 140 mg : ████████ € TTC (12 740 € HT)
Estimations (industriel)	
Population cible	Population cible : 1 148 à 1 530 patients
Dépense moyenne/patient	Dépense moyenne : ████████ € par an
Montants remboursables	Montants remboursables : ████████ € par an (à 3 ans)
CA annuel	CA : ████████ € par an (à 2 ans)
Prise en charge à l'étranger	La spécialité est en cours de prise en charge Allemagne, Pays-Bas, Belgique, Espagne et Italie. Elle est commercialisée en Allemagne, et aux Etats-Unis dans en association avec la bendamustine et le rituximab dans le traitement de <u>troisième ligne</u> du lymphome diffus à grandes cellules B en rechute ou réfractaire de l'adulte.

3.2. Contexte clinique

Tableau 4. Contexte clinique de la demande

Objet	Description (source industrielle)
Mécanisme d'action du produit évalué	Le principe actif de POLIVY est le polatuzumab vedotin. Il est administré par injection intraveineuse toutes les 3 semaines. POLIVY est un anticorps conjugué anti-CD79b, protéine exprimée spécifiquement dans une majorité de cellules B.
Pathologie Concernée	Le lymphome non hodgkinien (LNH) est un cancer du système lymphatique. Il se caractérise par une prolifération anormale des lymphocytes B ou T, entraînant une baisse globale de l'immunité. Le type de LNH le plus courant est le lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB), il s'agit également d'un LNH agressif avec une survie médiane de 1 an chez les patients qui ne reçoivent pas de traitement approprié. L'âge médian lors du diagnostic est de 70 ans et on estime que 2/3 des malades ont 65 ans ou plus. L'incidence annuelle du LDGCB est estimée à 5 071 nouveaux cas en France en 2018, le classant ainsi au 5^e rang des cancers les plus fréquents.
Prise en charge Thérapeutique	Les patients atteints de LDGCB en R/R inéligibles à une greffe de CSH sont actuellement traités par chimiothérapie en association au rituximab. Toutes ces associations n'ont pas d'AMM dans cette indication. Les recommandations européennes préconisent un traitement à base de platines et/ou à base de gemcitabine utilisé hors AMM, tandis que les recommandations américaines mentionnent toutes les immunochimiothérapies, dont la bendamustine en association au rituximab. Les recommandations françaises ne citent aucune stratégie thérapeutique particulière. .
Place revendiquée dans la stratégie thérapeutique	POLIVY en association à la bendamustine et au rituximab représente un nouveau traitement disposant d'une AMM pour la prise en charge des patients adultes atteints de LDGCB précédemment traités et non éligibles à une greffe de cellules souches hématopoïétiques.

3.3. Essais cliniques en cours

A la date du 23 juin 2020, sur le site clinicaltrials.gov, 13 essais cliniques sont enregistrés concernant polatuzumab vedotin, dont 5 de phase 1, 6 de phase 2 et 4 de phase 3.

Les essais de phase 3 sont présentés dans le Tableau 5.

Tableau 5. Développement clinique en cours pour polatuzumab vedotin : essais de phase 3

NCT N°	Title	Status, study results	Interventions	Spon-sors/collo-borators
NCT04182204	A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Polatuzumab Vedotin in Combination With Rituximab, Gemcitabine and Oxaliplatin Compared to Rituximab, Gemcitabine and Oxaliplatin Alone in Participants With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma (POLARGO)	Recruiting	• Polatuzumab Vedotin • Rituximab • Gemcitabine • Oxaliplatin	Hoffmann-La Roche
NCT04236141	A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Polatuzumab Vedotin in Combination With Bendamustine and Rituximab Compared With Bendamustine and Rituximab Alone in Chinese Patients With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma (R/R DLBCL).	Not yet recruiting	• Polatuzumab Vedotin • Bendamustine • Rituximab • Placebo	Hoffmann-La Roche
NCT03274492	A Study Comparing the Efficacy and Safety of Polatuzumab Vedotin With Rituximab-Cyclophosphamide, Doxorubicin, and Prednisone (R-CHP) Versus Rituximab-Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, and Prednisone (R-CHOP) in Participants With Diffuse Large B-Cell Lymphoma (POLARIX)	Recruiting	• Polatuzumab Vedotin • Rituximab • Cyclophosphamide • and 5 more...	Hoffmann-La Roche
NCT03671018	A Randomized, Multicenter, Phase III Trial Comparing Treatment With R-mini-CHOP With R-mini-CHP + Polatuzumab Vedotin in Patients With Diffuse Large Cell B Cell Lymphoma (POLAR BEAR)	Recruiting	• Mo-sunetuzumab • Polatuzumab vedotin • Rituximab • Bendamustine • Tocilizumab	Hoffmann-La Roche

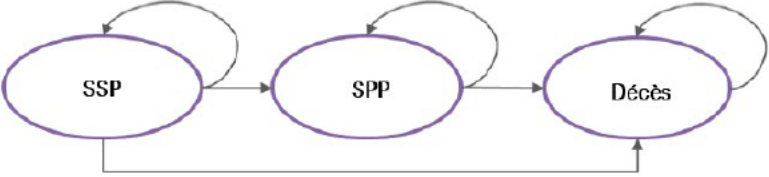
4. Annexe 2 – Synthèse de l'analyse critique de l'étude d'efficience

Contexte : Demande d'inscription de POLIVY® (polatuzumab vedotin), en association avec bendamustine et rituximab (BR), dans le traitement des adultes présentant un lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) en rechute ou réfractaire, non candidats à une greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH). L'industriel revendique un SMR important et une ASMR III.

Evaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP	Réserve
Objectif		
Évaluer l'efficience de polatuzumab vedotin en association avec bendamustine et rituximab par rapport à la stratégie thérapeutique en vie réelle dans le traitement des adultes présentant LDGCB en rechute ou réfractaire, non candidats à une GCSH.	L'objectif correspond avec la demande de remboursement et l'AMM obtenue. Cependant, les données cliniques disponibles ne permettent pas de renseigner l'objectif proposé par l'industriel.	Pas de réserve
Choix structurants		
Type d'analyse : ACU complétée par une ACE, exprimée en coût par année de vie gagnée.	Conforme	Pas de réserve
Perspective : Collective, tous payeurs incluant l'assurance maladie et le reste à charge patient. <u>Analyse en scénario</u> : aucune	Conforme	Pas de réserve
Horizon temporel : durée déterminée de 10 ans, correspondant à la vie entière <u>Analyse en scénario</u> : 20 ans	Acceptable	Pas de réserve
Actualisation : 2,5% <u>Analyse en scénario</u> : 0% et 4%	Conforme au guide méthodologique à paraître	Pas de réserve
Population d'analyse : Patients adultes présentant un lymphome diffus à grandes cellules (LDGCB) en rechute ou réfractaire, non candidats à une greffe de cellules souches hématopoïétiques. <u>Analyse en sous-population</u> : aucune	Conforme	Pas de réserve

<u>Intervention évaluée</u> : POLIVY-BR • <u>En 2^e ligne (analyse principale)</u> <u>Comparateurs</u> : - R-ICE (Rituximab, Ifosfamide, Carboplatin, Etoposide) - BR (Bendamustine, Rituximab) - R-GemOX (Rituximab, Gemcitabine, Oxaliplatine) - R-DHAP (Rituximab, Dexaméthasone, High-dose Ara-cytarabine, Platinol) - R-EPOCH (Rituximab, Etoposide, Cyclophosphamide, Hydroxydaunorubicine, Vincristine, Prednisone) - R-CHOP (Rituximab, Cyclophosphamide, Hydroxydaunorubicine, Vincristine, Prednisone) - R-CHP (Rituximab, Cyclophosphamide, Hydroxydaunorubicine, Prednisone) Le comparateur est un regroupement de ces chimiothérapies, se fondant sur une hypothèse d'équivalence d'efficacité et de tolérance et reposant sur les seules données du bras BR de l'essai GO29365. Le comparateur BR est mentionné dans les recommandations de l'ESMO (<i>European society for medical oncology</i>), chez les patients âgés, avec un niveau de preuves II et un grade C. <u>Analyse de sensibilité</u> : - Deux analyses exploratoires utilisant les données de survie globale de l'étude multicentrique SCHOLAR-1 ont été effectuées (à partir de t0 et à partir de 24 mois) afin de tester l'incertitude générée par l'utilisation des seules données de l'essai GO29365 pour l'extrapolation de la survie à long terme des chimiothérapies standards. - Une analyse intégrant R-GemOx a été réalisée afin de tenir compte de l'impact des différents schémas d'administration sur les résultats et permettant ainsi de constituer une frontière d'efficience. R-GemOx et BR reposent sur une hypothèse d'équivalence d'efficacité, de tolérance et de qualité de vie, seuls les coûts diffèrent. • <u>En 3^e ligne (analyse exploratoire)</u> <u>Comparateurs</u> : - KYMRIA (tisagenlecleucel) - YESCARTA (Axi-cel) Deux MAIC (Match Adjusted Indirect Comparison) ont été réalisées afin de comparer l'efficacité de POLIVY-BR <i>versus</i> KYMRIA d'une part, et <i>versus</i> YESCARTA d'autre part.	Les comparateurs identifiés par l'industriel en 2^e et 3^e ligne de traitement des adultes présentant un LDGCB en rechute ou réfractaire, non candidats à une GCSH sont acceptables. <u>En 2^e ligne (analyse de référence)</u> : Il n'existe aucun consensus quant à l'utilisation d'un traitement de référence en 2^e ligne dans l'indication revendiquée, comme le montrent les référentiels français régionaux cités par l'industriel. Le regroupement des différentes chimiothérapies et donc recevable. Cependant, l'utilisation des données d'efficacité et de tolérance du bras BR pour représenter l'ensemble des autres chimiothérapies est discutable. En effet, BR ne figure pas dans ces mêmes référentiels. L'analyse en scénario intégrant le comparateur R-GemOx proposée par l'industriel n'est pas informative : elle repose sur une hypothèse d'équivalence d'efficacité, de tolérance et de qualité de vie entre le bras R-GemOx et le bras BR sans aucune justification de la part de l'industriel. De plus, l'utilisation des données SCHOLAR-1 utilisées pour tester l'incertitude des données de survie du bras chimiothérapies de l'essai GO29365 est incomplète. En effet, lorsque ces données sont incorporées à partir de 2 ans, cette analyse permet seulement de tester l'incertitude liée à la queue de distribution observée dans l'étude GO29365, et non à l'incertitude sur l'hypothèse d'équivalence d'efficacité entre les chimiothérapies. Lorsque ces données sont incorporées dès le début de la simulation, cette analyse s'apparente à une comparaison naïve de bras actifs issus d'études différentes. L'industriel n'a pas fourni d'analyse de sensibilité permettant de tester l'incertitude autour du regroupement de chimiothérapie en un bras unique. L'incertitude n'est pas suffisamment explorée ni conduite de manière robuste. L'argumentation de l'industriel justifiant le choix de ne retenir que le comparateur BR en se fondant sur une hypothèse d'équivalence d'efficacité et de tolérance entre les différentes immunochimiothérapies identifiées n'est pas recevable.	Réserve importante sur le choix d'un comparateur unique « chimiothérapies standards » représenté par BR Réserve importante sur l'analyse exploratoire, comparant POLIVY-BR aux CAR-T en 3^e ligne, ne permettant pas de construire une frontière d'efficience.
---	---	--

Evaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP	Réserve
	En 3^e ligne (analyse exploratoire) : Deux scénarios indépendants ont été conduits : une MAIC intégrant KYMRIA et une MAIC intégrant YESCARTA. Ces deux scénarios indépendants ne permettent pas de construire une frontière d'efficience intégrant l'ensemble des comparateurs de traitement et donc de fournir un résultat informatif en 3^e ligne.	
Modélisation		
Population simulée : Population de l'essai de phase II GO29365 (incluant 80 patients) D'après l'industriel, la transposabilité de la population de l'essai à la population française semble assurée. Elle a été évaluée à partir de l'étude SCHOLAR-1, CORAL et du registre de Lyon. <u>Analyse en scénario</u> : Aucune	La transposabilité de la population simulée (fondée sur les caractéristiques des patients inclus dans l'essai GO29365) par rapport à la population de l'indication est discutable. La comparaison des caractéristiques des patients de GO29365 avec celles de patients inclus dans SCHOLAR, CORAL, des essais évaluant les CAR-T et le registre de Lyon, met des différences en évidence. En effet, les patients de l'essai GO20365 sont plus âgés, avec un stade de la maladie plus avancé et un score IPI plus élevé. Une incertitude persiste sur le profil des patients qui seront traités en vie réelle. Cette incertitude rejoint celle sur la place de POLIVY-BR dans la stratégie thérapeutique, qui est incertaine et ne semble pas claire.	Réserve importante sur la transposabilité de la population simulée à la population qui sera traitée en vie réelle qui n'est pas assurée

Evaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP	Réserve
Modèle : modèle de type « aire sous la courbe » (modèle de survie partitionnée) à 3 états mutuellement exclusifs : - Survie sans progression - Survie post-progression - Décès 	Le modèle retenu par l'industriel est classique en oncologie. Les états de santé sont cohérents avec l'évolution de la pathologie. Le modèle médico-économique est centré sur la 2^e ligne de traitement en analyse de référence, contrairement à l'AIB qui intègre la 2^e et 3^e ligne de traitement en analyse de référence	Pas de réserve
Évènements intercurrents <u>Effets indésirables</u> : Évènements indésirables de grade 3-4 observés dans l'essai clinique GO29365 au cut-off de 2018. Lors du cut-off de mars 2019, aucun évènement supplémentaire de grade 3-5 n'a été observée en comparaison au cut-off d'Avril 2018. <u>Arrêt de traitement</u> : Les arrêts de traitement sont modélisés via les courbes de durée de traitement (TTOT) <u>Instauration d'un traitement actif post-progression</u> : Une ligne de traitement post-progression est considérée, en modélisant seulement les coûts des traitements.	<u>Effets indésirables</u> : Acceptable <u>Arrêt de traitement</u> : Acceptable <u>Instauration d'un traitement actif post-progression</u> : Pour les traitements en post-progression, il est attendu une intégration cohérente de l'efficacité de ces traitements, de leur profil de tolérance, de leur impact sur la qualité de vie et de leurs coûts.	Pas de réserve

Evaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP	Réserve
Gestion de la dimension temporelle Durée de simulation : 10 ans Durée des cycles : 1 semaine Hypothèses d'extrapolation Hypothèse d'équivalence d'efficacité et de tolérance entre les immunochimiothérapies reposant sur les données du bras BR de l'essai GO29365, afin de constituer un bras unique. Extrapolation des courbes de survie (SG et SSP) observées dans l'essai GO29365. Les données sont issues du dernier <i>cut-off</i> de mars 2019. <u>La survie sans progression</u> : Un « <i>mixture cure model</i> » est appliqué en utilisant une distribution statistique pour les deux bras de traitement. Au-delà de 2 ans, la population suit la mortalité de la population générale, prenant en compte un surrisque de mortalité (introduction d'un HR) <u>La survie globale</u> : Un « <i>mixture cure model</i> » est appliqué, pour lequel la fraction survivant à long terme est informée par la SSP (afin d'exclure les patients en SPP), utilisant une distribution statistique pour les deux bras. Au-delà de 2 ans, la population suit la mortalité de la population générale, prenant en compte un surrisque de mortalité (introduction d'un HR)	La gestion de la dimension temporelle est acceptable. Le recours à un modèle de type « <i>mixture-cure model</i> » est acceptable au regard de l'histoire naturelle du LDGCB en rechute ou réfractaire. Cette démonstration se fonde sur une source externe, l'étude SCHOLAR-1. Des plateaux sont observés avec un effectif important de patients, à partir d'un certain temps. Il est cependant difficile de conclure à une fraction de patient guérie sur la base de l'essai GO29365. L'observation de plateau a été surinterprétée.	Pas de réserve

Evaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP	Réserve
Méthode d'estimation des courbes de survie <u>Sources de données</u> : Données de l'essai GO29365 (Phase II, n=80) • SSP (critère secondaire) : HR = 0,38 (IC95% [0,31 ; 0,65]) Médiane : 9,2 mois (IC95% [6,0 ; 13,9]) dans le bras POLIVY + BR <i>versus</i> 3,7 mois (IC95% [2,1 ; 4,5]) dans le bras BR • SG (critère exploratoire) : HR = 0,41 (IC95% [0,24 ; 0,71]) Médiane : 12,4 (IC95% [9,0 ; 32,0]) dans le bras POLIVY + BR <i>versus</i> 4,7 mois (IC95% [3,7 ; 8,3]) dans le bras BR <u>Construction des courbes de survie</u> : La fonction exponentielle a été utilisée pour extrapoler les données de SSP et de SG pour les deux bras de traitement.	La méthode de sélection des modèles paramétriques pour l'extrapolation des courbes de survie est correctement décrite, avec des fonctions paramétriques standards testées sur les deux types de modèle (modèle standard et mixture cure model). Cependant, l'éventail des distributions de survie testées pour les modèles classiques aurait pu être élargie, notamment aux modèles utilisant des Splines, qui sont des modèles flexibles, avec des risques instantanés de décès variant d'une période à une autre De plus, la pertinence de l'utilisation d'un tel modèle par rapport à un modèle standard n'a en revanche pas été démontrée. En effet, il était difficile de comparer un « <i>mixture cure model</i> » à un traitement standard, puisque les critères AIC/BIC ont été fournis mais n'étaient pas comparables. En effet, ces critères ont été calculés séparément entre les deux bras de traitement pour le « <i>mixture cure model</i> » alors qu'une estimation globale pour deux bras a été effectuée pour le modèle standard. La prise en compte de ces critères aurait permis une comparaison plus formelle de la qualité des modèles, au lieu de se limiter à l'évaluation visuelle.	Réserve importante sur l'absence de prise en compte de certaines lois de distributions pour les modèles standards, permettant d'apprécier la pertinence de l'utilisation d'un « <i>mixture cure model</i> »
Sources de données et méthode pour estimer les proportions sur les événements intercurrents <u>Effets indésirables</u> : EI de grade 3-4 observés dans l'étude GO29365, documentés par leur incidence pour chaque bras et leur durée. <u>Arrêts de traitements</u> : L'estimation de la survie par la méthode de Kaplan-Meier a été utilisé pour estimer la durée du traitement dans le modèle <u>Traitements ultérieurs</u> : Aucune donnée d'efficacité des traitements ultérieurs n'est considérée dans le modèle. Seuls les coûts ont été pris en compte.	Acceptable Acceptable La prise en compte des traitements après progression générale de l'incertitude. En effet, au regard de l'âge et de l'état de santé dégradé des patients de l'essai GO29365, la	Pas de réserve Pas de réserve Réserve importante pour la prise en compte des CAR-T

Evaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP	Réserve																																	
<i>Une analyse en scénario a été réalisée en excluant les CAR-T en tant que traitements ultérieurs après une progression</i>	possibilité que des CAR-T cells post-progression leur soient administrés est peu probable. De plus, la proportion des patients recevant un traitement ultérieur n'est pas explicitement définie.	cells en traitement post-progression																																	
Validation <u>Validation interne</u> : Contrôle de la cohérence des différents paramètres et des résultats, vérification par un statisticien. <u>Validation externe</u> : Comparaison des prédictions des modèles effectuées entre les résultats de GO29365 et les données de littératures : - Comparaison de la SG du modèle avec celle de l'étude ROMULUS (caractéristiques similaires à celles de GO29365). - Comparaison des données de survie du bras BR du modèle avec les données de SCHOLAR-1 et CORAL : <table><tr><th>BR</th><th>GO29365</th><th>SCHOLAR-1</th><th>CORAL</th></tr><tr><td>SG à 1 an</td><td>24%</td><td>-</td><td>23%</td></tr><tr><td>SG à 2 an</td><td>17%</td><td>11%</td><td>-</td></tr><tr><td>SG médiane (mois)</td><td>4,7</td><td>5,1</td><td>4,4</td></tr></table> - Comparaison des données de l'essai GO29365 aux données prédites par le modèle (tableau non inclus dans la partie validation, retrouvé dans une autre partie du modèle technique) : <table><tr><th></th><th></th><th>Essai GO29365</th><th>Modèle</th></tr><tr><td rowspan="4">PO-LIVY-BR</td><td>SG, médiane (mois)</td><td>12,4 [9,0 ; 32,0]</td><td>14,7</td></tr><tr><td>SSP, médiane (mois)</td><td>9,2 [6,0 ; 13,9]</td><td>10,8</td></tr><tr><td>SG, médiane (mois)</td><td>4,7 [3,7 ; 8,3]</td><td>5,7</td></tr><tr><td>SSP, médiane (mois)</td><td>3,7 [2,1 ; 4,5]</td><td>3,9</td></tr></table>	BR	GO29365	SCHOLAR-1	CORAL	SG à 1 an	24%	-	23%	SG à 2 an	17%	11%	-	SG médiane (mois)	4,7	5,1	4,4			Essai GO29365	Modèle	PO-LIVY-BR	SG, médiane (mois)	12,4 [9,0 ; 32,0]	14,7	SSP, médiane (mois)	9,2 [6,0 ; 13,9]	10,8	SG, médiane (mois)	4,7 [3,7 ; 8,3]	5,7	SSP, médiane (mois)	3,7 [2,1 ; 4,5]	3,9	Acceptable La SG est certes meilleure dans l'essai ROMULUS, mais la dose administrée de POLIVY-BR différente (2,4 mg/kg dans l'essai ROMULUS vs 1,8 mg/kg dans l'essai GO29365). La différence des résultats, bien que marginale, restent meilleurs dans le bras BR de l'essai GO29365, par rapport à ceux issus de l'étude SCHOLAR-1 et CORAL On observe une surestimation des données de survie modélisées par rapport aux données observées issues de l'essai GO29365. Si cette surestimation est présente dans les deux bras (POLIVY-BR et BR), celle-ci est plus marquée pour le bras POLIVY-BR.	Réserve mineure portant sur la surestimation des données de survie modélisées en faveur de POLIVY-BR
BR	GO29365	SCHOLAR-1	CORAL																																
SG à 1 an	24%	-	23%																																
SG à 2 an	17%	11%	-																																
SG médiane (mois)	4,7	5,1	4,4																																
		Essai GO29365	Modèle																																
PO-LIVY-BR	SG, médiane (mois)	12,4 [9,0 ; 32,0]	14,7																																
	SSP, médiane (mois)	9,2 [6,0 ; 13,9]	10,8																																
	SG, médiane (mois)	4,7 [3,7 ; 8,3]	5,7																																
	SSP, médiane (mois)	3,7 [2,1 ; 4,5]	3,9																																

Evaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP	Réserve																													
Valorisation de l'utilité <u>Source de données</u> : Aucune donnée de qualité de vie collectée durant l'essai clinique GO29365. Les données d'utilités les plus récentes et cohérentes avec la population d'analyse sont celles recueillies dans les essais ZUMA-1 et JULIET, évaluant Yescarta et Kymriah respectivement <u>Synthèse des données d'utilités</u> : <table><tr><th>Libellé</th><th>Score d'utilité</th><th>Référence</th></tr><tr><td colspan="3">Utilité associée aux états de santé</td></tr><tr><td>Survie pré-progression</td><td>0,78</td><td rowspan="2">Essai ZUMA-1 évaluant Yescarta</td></tr><tr><td>Survie post-progression</td><td>0,65</td></tr><tr><td colspan="3">Utilité pour les patients survivants à long terme</td></tr><tr><td>Age 18-24</td><td>0,948</td><td rowspan="7">Szende et al.</td></tr><tr><td>Age 25-34</td><td>0,946</td></tr><tr><td>Age 35-44</td><td>0,913</td></tr><tr><td>Age 45-54</td><td>0,822</td></tr><tr><td>Age 55-64</td><td>0,853</td></tr><tr><td>Age 65-74</td><td>0,810</td></tr><tr><td>>75</td><td>0,735</td></tr></table> <u>Analyse en scénario</u> : les données d'utilité issues de JULIET, évaluant Kymriah pour renseigner les scores d'utilité associées aux états de santé (-3% sur le RDCR) Des désutilités liées aux événements indésirables sont appliquées et aucun gain d'utilité n'est associé aux traitements.	Libellé	Score d'utilité	Référence	Utilité associée aux états de santé			Survie pré-progression	0,78	Essai ZUMA-1 évaluant Yescarta	Survie post-progression	0,65	Utilité pour les patients survivants à long terme			Age 18-24	0,948	Szende et al.	Age 25-34	0,946	Age 35-44	0,913	Age 45-54	0,822	Age 55-64	0,853	Age 65-74	0,810	>75	0,735	L'industriel a fait le choix d'intégrer les utilités recueillies dans l'essai ZUMA-1 recueillies via l'EQ-5D-3L. La transposabilité des données d'utilité de patients traités par des CAR-T cells à ceux traités par POLIVY n'est pas suffisamment discutée en raison des limites identifiées. Il s'agit en effet de deux classes pharmacothérapeutiques, avec des mécanismes d'action, des profils de traitement et des modes d'administrations différents (injection unique pour les CAR-T par exemple). Par conséquent, la transposabilité des données d'utilité utilisées aux patients traités par POLIVY-BR est discutable.	Réserve importante sur l'utilisation des données de l'essai ZUMA-1, évaluant YESCARTA, pour documenter les utilités des états de santé associés à POLIVY.
Libellé	Score d'utilité	Référence																													
Utilité associée aux états de santé																															
Survie pré-progression	0,78	Essai ZUMA-1 évaluant Yescarta																													
Survie post-progression	0,65																														
Utilité pour les patients survivants à long terme																															
Age 18-24	0,948	Szende et al.																													
Age 25-34	0,946																														
Age 35-44	0,913																														
Age 45-54	0,822																														
Age 55-64	0,853																														
Age 65-74	0,810																														
>75	0,735																														

Evaluation déposée par l'industriel			Analyse critique SEESP	Réserve
Valorisation des coûts				
	Coûts	Sources, hypothèses	L'étude GO29365 a comparé POLIVY-BR à BR. Le coût d'acquisition associé aux chimiothérapies représente un coût pondéré par les parts de marchés de ces chimiothérapies. Ces parts de marché proviennent d'une étude réalisée par Roche auprès de 50 médecins en 2017. La validité de cette étude et la pertinence de ce choix posent question.	Pas de réserve
Coût d'acquisition du traitement				
Polatuzumab vedotin		Prix revendiqué		
Chimiothérapies	Intra-GHS	Coûts des traitements délivrés en ville et à l'hôpital		
rituximab	144,16 € (100 mg)			
Yescarta	333 867 € TTC			
Kymriah	303 917 € TTC			
Coût d'administration				
Chimiothérapies	422,93 € + transport	ENC MCO 2017		
CAR-T	40 751,23 €	Prise en compte de la leucaphérèse, des chimiothérapies de conditionnements, de l'injection des CAR-T, l'hébergement et transport		
Coûts de transport	103,51 € A/R	Appliqué aux patients hospitalisés en lien avec l'administration des traitements à l'hôpital, aux soins palliatifs		
Coût de suivi des patients				
Consultations médicales*	Oncologue : 30,87 € Hématologue : 34,69 € Généraliste : 29,40 €	Prise en compte des dépassements d'honoraires (Ameli)		
Actes médicaux*	Scanner : 88,72 €	CCAM		
Examens biologiques*	-	NABM/TNB		
Evènements indésirables	-	Coûts hospitaliers des EI de grades 3-4 (ENC MCO)		
Fin de vie	7 181,56 €	ENC MCO-SSR-HAD Proportion des décès par hémopathie maligne		
*Type et fréquence estimée par des experts et les recommandations				
Le coût total du bras comparateur a été considéré comme égal au coût moyen des immuno-chimiothérapies pondéré par leurs taux de prescription observés dans la pratique française afin de tenir compte de la pratique réelle.				

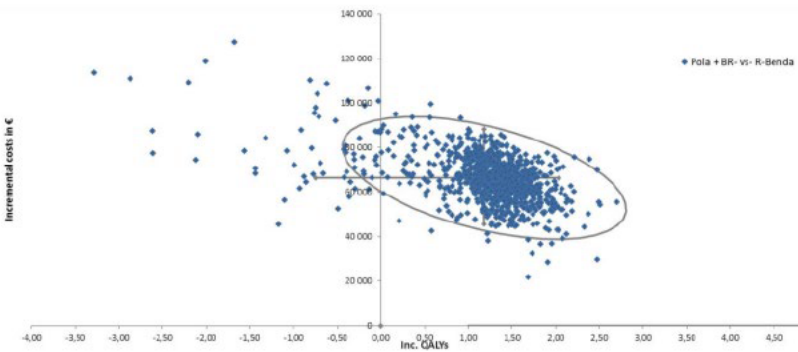
Evaluation déposée par l'industriel		Analyse critique SEESP	Réserve
Analyse de l'incertitude			
Analyse de référence		L'ensemble des paramètres testés est acceptable. Cependant, aucune analyse fournie ne permet d'explorer l'incertitude autour de la source retenue (bras BR de l'essai GO29365) en analyse de référence pour représenter l'ensemble des chimiothérapies. L'analyse en scénario intégrant le comparateur R-GemOx proposée par l'industriel n'est pas informative : elle repose sur une hypothèse d'équivalence de l'efficacité, la tolérance et la qualité de vie entre le bras R-GemOx et le bras BR sans aucune justification de la part de l'industriel. De plus, l'utilisation des données SCHOLAR-1 utilisées pour tester l'incertitude des données de survie du bras chimiothérapies de l'essai GO29365 est incomplète. En effet, lorsque ces données sont incorporées à partir de 2 ans, cette analyse permet seulement de tester l'incertitude liée à la queue de distribution observée dans l'étude GO29365, et non à l'incertitude sur l'hypothèse d'équivalence d'efficacité entre les chimiothérapies. Lorsque ces données sont incorporées dès le début de la simulation, cette analyse s'apparente à une comparaison naïve de bras actifs issus d'études différentes Aucune analyse de sensibilité n'est fournie permettant de tester l'équivalence de tolérance entre les chimiothérapies. L'industriel n'a pas fourni d'analyse de sensibilité permettant de tester l'incertitude autour de ce regroupement de chimiothérapie en un bras unique. L'incertitude n'est pas suffisamment explorée ni conduire de manière robuste.	Réserve importante sur l'absence d'analyse recevable permettant d'explorer l'incertitude de l'utilisation du bras BR pour renseigner l'efficacité et la tolérance des autres chimiothérapies.
Paramètres	Analyse de référence		
Type de modèle	Mix cure rate model		
Horizon temporel	10 ans		
Cycle	1 semaine		
Comparateur	Immunochimiothérapies standards		
Prix POLIVY (FORME ET DOSAGE)	██████ € pour 140 mg IV		
Données d'efficacité POLOVY	GO29365		
Données d'efficacité Comparateur	GO29365		
Extrapolation SSP	MCM Exponentielle		
Extrapolation SG	MCM Exponentielle, informé par la SSG		
Arrêt de traitement	TTOT (GO29365)		
Risque de décès	Ajustement sur la probabilité de mortalité de la population générale après 2 ans		
Utilité état survie sans progression	Yescarta®		
Utilité états survie post-progression	Yescarta®		
Ajustement des utilités sur la population générale (source)	Oui (Szende et al.)		
Coût de prise en charge	Poste de coûts selon l'état de santé sur la base de recommandations et avis d'experts		
Coût des traitements post-progression CAR-T	Inclus		
Analyses en scénario			
- Horizon temporel : 20 ans - Taux d'actualisation : 0% et 4% - Source de données des utilités : Avis d'efficience Kymriah® jusqu'à 2 ans, puis utilité de la population générale après 2 ans value set anglais - Fonction d'extrapolation : Mixture Cure Modèle à partir des autres distributions - Choix du modèle : Modèle standard extrapolation log-normale - Temps jusqu'à absence de risque de progression : 5 ans - Surrisque de mortalité en comparaison à la population générale - Prise en compte des données de SCHOLAR-1 pour extrapoler les données de survie globale - Efficacité des chimiothérapies sur le critère de la survie sans progression - Exclusion des coûts d'acquisition des CAR-T dans les traitements en progression - Inclusion de R-GemOx comme comparateur sur la base de données d'efficacité de GO29365			

Evaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP	Réserve
Analyse déterministe et probabiliste sur les paramètres du modèle (efficacité relative, coûts et ressources consommées, qualité de vie, caractéristiques des patients) à partir des bornes supérieures et inférieures (IC95%, calculé à partir d'une distribution adaptée et de la dispersion observée ou +/- 20%)		

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

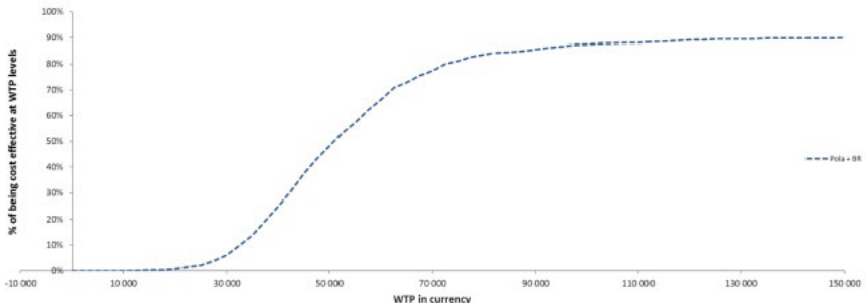
Les résultats présentés ci-dessous sont à interpréter dans le cadre strict des choix méthodologiques présentés en annexe 2.

Résultats				Analyse probabiliste associée	
Les résultats ci-dessous sont ceux présentés par l'industriel :				Analyse de sensibilité probabiliste	
L'analyse de référence comparant POLIVY-BR aux chimiothérapies standards conduit à un RDCR de 43 104 €/QALY et de 32 035 €/LY sur un horizon temporel de 10 ans.				Plan coût-efficacité pour POLIVY-BR versus BR (1000 simulations)	
				- Le RDCR moyen POLIVY-BR versus BR est estimé à 42 562 €/QALY; 85% simulations sont situées dans le quadrant Nord-Ouest	
Dans cette analyse, une hypothèse d'équivalence entre le bras BR de l'essai GO29365 et les immunochimiothérapies a été faite.					
Résultats de l'analyse de référence					
Intervention	Coûts totaux	QALY	RDCR / QALY		
POLIVY-BR	189 959 €	2,044	43 104 €/ QALY		
Chimiothérapies standards	127 004 €	0,583			
Incrémental	62 955 €	1,461			
Résultats de l'analyse exploratoire					
MAIC vs YESCARTA					
Intervention	Coûts totaux	QALY	RDCR / QALY		
POLIVY-BR	182 700 €	2,091	POLIVY est moins efficace et moins cher		
YESCARTA	394 105 €	2,558			
MAIC vs KYMRIAH					
Intervention	Coûts totaux	QALY	RDCR / QALY		
POLIVY-BR	165 340 €	3,268	POLIVY est dominant		
KYMRIAH	365 180 €	2,056			



Courbe d'acceptabilité

POLIVY-BR maximise le bénéfice net à partir de 43 104€/QALY



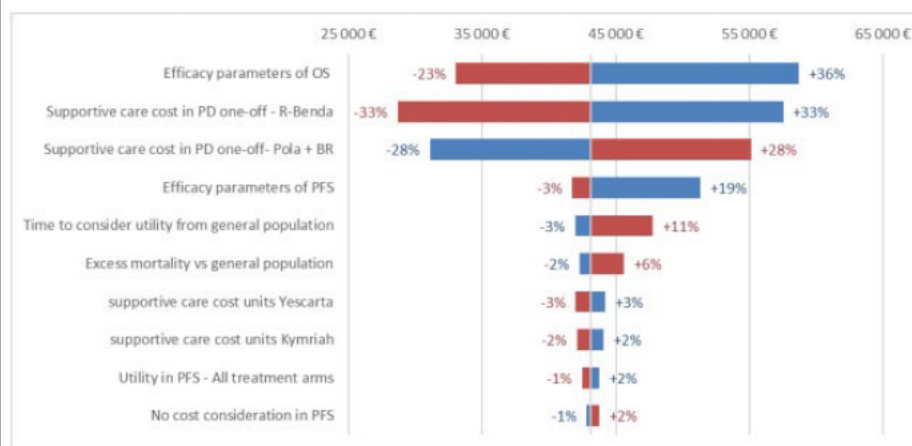
Analyse de l'incertitude paramétrique

Paramètres influençant le plus le RDCR

Analyse de référence (POLIVY-BR vs BR) 43 104 €/QALY	RDCR (€/QALY) associé	
	Borne basse	Borne haute
Données de survie globale	33 042	58 712
Coût de traitement post progression BR	28 676	57 532
Coût de traitement post-progression pour bras POLIVY-BR	55 108	31 100

Diagramme de Tornado :

Pour l'analyse de sensibilité déterministe sur le RDCR de POLIVY-BR vs BR



Analyses de sensibilité en scénario

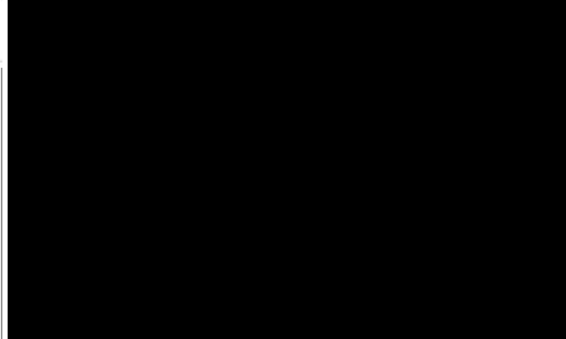
Analyses de scénarios

Scénario	RDCR (€/QALY)	Δ (%) vs. AR
Analyse de référence : RDCR = 43 104 €/QALY		
Modèle d'extrapolation standard (SSP Lognormal SG Lognormal)	87 340	+103 %
Prise en compte des données SCHOLAR-1 pour extrapoler les données de survie globale à partir de t0 (Δ comparaison naïve)	74 913	+74 %
Non prise en compte des coûts des CAR-T (traitements ultérieurs)	54 959	+28 %
Prise en compte des données SCHOLAR-1 pour extrapoler les données de survie globale à partir de 2 ans	47 153	+9 %
Survie de la population générale à partir de 5 ans	46 011	+7 %
Source des données d'utilité des états de santé	41 898	-3 %

Variation du RDCR en fonction du prix de POLIVY

Variation, % (prix, € TTC)	Variation du RDCR, % (RDCR, €/QALY)
-20 % (soit [REDACTED])	-26 % (soit 31 990 €/QALY)
-10 % ([REDACTED] €)	-13 % (37 547 €/QALY)
+10 % ([REDACTED] €)	+13 % (48 560 €/QALY)

• Relation entre le prix de POLIVY (€ TTC) et le RDCR (€/QALY)



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

Si l'analyse d'impact budgétaire diffère d'une analyse coût-efficacité dans ses objectifs, de nombreux éléments sont communs aux deux analyses. Dans le cas du présent dossier, le modèle d'impact budgétaire est fondé sur les données de sorties du modèle coût-efficacité. Les remarques formulées dans le cadre de l'analyse critique de l'analyse coût-efficacité et leur impact potentiel sur les conclusions affectant les données ou paramètres repris dans l'analyse d'impact budgétaire restent valables. Seuls les éléments propres à l'analyse d'impact budgétaire sont présentés et discutés dans cette section.

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP	Réserve
Objectif		
L'objectif est d'évaluer l'impact économique sur les dépenses de l'Assurance Maladie obligatoire de POLIVY (polatuzumab vedotin) en association à la bendamustine et au rituximab chez les adultes présentant un lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) en rechute ou réfractaire (R/R), non candidats à une greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH).	L'objectif de l'AIB est cohérent avec l'indication d'AMM et la demande de remboursement. Néanmoins, les données sur lesquelles se fonde l'analyse ne permettront pas de répondre à cet objectif. Par ailleurs, des précisions sur les lignes de traitement dont il est question seraient utiles (comparateurs différents selon la ligne concernée et substituabilité partielle avec les CAR-T en 3^e ligne seulement).	À l'image de l'analyse de l'efficience, les données cliniques disponibles ne permettent pas de répondre à l'objectif formulé
Choix structurants		
Perspective : Assurance Maladie obligatoire Analyse de sensibilité : Aucune	Choix conforme aux recommandations méthodologiques de la HAS	Pas de réserve
Horizon temporel : 3 ans (2021 à 2023) Analyse de sensibilité : Aucune	Le choix d'un horizon temporel court (3 ans sur une fourchette de 3 à 5 ans proposée dans les recommandations méthodologiques de la HAS) a été justifié par l'industriel au regard de la forte dynamique que présente le secteur des médicaments utilisés en traitement du LDGCB, avec de nombreuses études et des nouveaux médicaments dont l'arrivée sur le marché est prévue dans les années à venir. Cet argument est peu convaincant. L'horizon temporel proposé doit permettre de tenir compte de la durée pendant laquelle l'utilisation de POLIVY est supposée avoir atteint un pic	Réserve mineure. Le choix de l'HT est court au regard de l'incertitude sur la diffusion de POLIVY

				ou un état stable de diffusion sur le marché. Une durée plus longue aurait été souhaitable.																	
Actualisation : Pas d'actualisation				Choix conforme aux recommandations méthodologiques de la HAS	Pas de réserve																
Population cible : patients adultes atteints de LDGCB en R/R non-candidats à une greffe de CSH : 1 148 à 1 530 patients				Le libellé de la population cible est cohérent avec l'indication de demande de remboursement. En l'absence de données de prévalence disponible, l'estimation de la population cible repose sur les données d'incidence. La stabilité du nombre de nouveaux cas annuels de LDGCB ainsi que le délai moyen théorique de plusieurs années entre le diagnostic et l'éligibilité de POLIVY permettent d'accepter l'utilisation des données d'incidence pour cette estimation. Dans l'estimation de la population cible proposée par l'industriel, il paraît néanmoins important de déduire des LDGCB les cas de lymphome médiastinal à grandes cellules B puisque POLIVY ne dispose pas de cette indication mais d'ajouter les cas correspondant à la transformation du lymphome indolent. Après diagnostic du LDGCB, certains patients ne pourront recevoir le traitement de première ligne (en raison de facteurs de mauvais pronostic, de la rapidité d'évolution du lymphome, aboutissant à la survenue de décès précoces) : il convient donc de ne pas les prendre en compte. En se fondant sur ces éléments ainsi que sur des sources non retenues par l'industriel, la population cible de POLIVY serait d'environ 892 patients par an (au lieu de 1 148 à 1 530 patients estimés par l'industriel). Il existe donc une incertitude sur la population cible qui s'avère probablement surestimée.	Réserve mineure. Incertitude sur l'estimation de la population cible (probable surestimation)																
Incidence																					
<table><tr><th>Population</th><th>Valeur</th><th>Nb patients</th><th>Source</th></tr><tr><td>Cas incidents rapportés de LDGCB</td><td>-</td><td>5 071</td><td>Santé publique France</td></tr><tr><td>Patients susceptibles d'être traités en 1ère ligne</td><td>86%</td><td>4 361</td><td>Santé publique France</td></tr><tr><td>Taux de guérison après tt de 1ère ligne</td><td>60-70%</td><td>2 617 à 1 744</td><td>Société Française d'Hématologie et rapport NHS</td></tr></table>				Population	Valeur	Nb patients	Source	Cas incidents rapportés de LDGCB	-	5 071	Santé publique France	Patients susceptibles d'être traités en 1ère ligne	86%	4 361	Santé publique France	Taux de guérison après tt de 1ère ligne	60-70%	2 617 à 1 744	Société Française d'Hématologie et rapport NHS		
Population	Valeur	Nb patients	Source																		
Cas incidents rapportés de LDGCB	-	5 071	Santé publique France																		
Patients susceptibles d'être traités en 1ère ligne	86%	4 361	Santé publique France																		
Taux de guérison après tt de 1ère ligne	60-70%	2 617 à 1 744	Société Française d'Hématologie et rapport NHS																		
Modélisation																					
Modèle à cohorte incidente dans lequel les patients peuvent : - rentrer en 2e ligne de traitement puis progresser en 3e ligne et plus de traitement pour les patients non éligibles à la greffe de CSH - rentrer en 3e ligne et plus de traitement pour les patients ayant rechuté après une				Le modèle proposé doit permettre de rendre compte de la prise en charge actuelle et future des patients atteints de LDGCB R/R non-candidats à une greffe de cellules souches hématopoïétiques en 2e et 3e ligne de traitement.	Réserve importante. Incertitude non quantifiable sur la manière de modéliser la prise																

greffe de CSH

Paramètres cliniques (survie sans progression, survie globale et durée de traitement) :
 Issus de l'analyse principale de l'analyse coût-efficacité pour les chimiothérapies standards
 et des analyses en scénario exploratoires pour les CAR-T Yescarta et Kymriah.

Le modèle proposé n'est pas spécifié en termes de séquences de traitement mais intègre les 2^e et 3^e ligne de traitement de manière indépendante (ce qui ne correspond pas à l'approche de la pathologie en vie réelle). Des données robustes de « switch » entre la 2^e et 3^e ligne font défaut ou *a minima*, des hypothèses permettant de l'envisager.

3^e ligne : données cliniques intégrées pour simuler la 3^e ligne (en mois)

	Analyse de réf. (mixture-cure modèle vs BR)		Analyse exploratoire (MAIC vs YES-CARTA)		Analyse exploratoire (MAIC vs KY-MRIAH)	
	POL-BR	Chi-mio	POL-BR	YESC.	POL-BR	KYM.
SSP	10,8	3,9	3,9	7,8	28,7	3,2
SG	14,7	5,7	8,0	20,5	28,7	9,4

Les données retenues dans l'analyse de référence de l'AIB sont encadrées en rouge

La méthode sur laquelle repose l'AIB en 3^e ligne, et plus précisément l'approche de modélisation et l'intégration des données cliniques, n'est pas recevable

- La modélisation des données cliniques repose sur des comparaisons naïves entre POLIVY-BR et BR (issus de l'essai GO29365) et les CAR-T *cells* YESCARTA et KY-MRIAH (issus de MAIC indépendantes *versus* POLIVY-BR)
- En comparant le bras commun POLIVY-BR au sein des 3 analyses indépendantes (1/ issue de GO29365, 2/ issue de MAIC vs YESCARTA, 3/ issue de MAIC vs KYMRIAH), on observe des résultats incohérents renforçant l'irrecevabilité de l'analyse proposé en 3^e ligne.

en charge des patients

Approche de la modélisation et intégration des données cliniques non recevables en 3^e ligne

		Données cliniques pour le bras POLIVY-BR <table> <tr> <th></th><th>Analyse de réf. (mix-ture-cure modèle)</th><th>Analyse ex-plo. (MAIC vs YES-CARTA)</th><th>Analyse ex-plo. (MAIC vs KY-MRIAH)</th></tr> <tr> <th></th><th>POL-BR</th><th>POL-BR</th><th>POL-BR</th></tr> <tr> <th>SSP</th><td>10,8</td><td>3,9</td><td>28,7</td></tr> <tr> <th>SG</th><td>14,7</td><td>8,0</td><td>28,7</td></tr> </table> Une incertitude non quantifiable existe sur la manière de modéliser la prise en charge des patients : l'industriel n'est pas en mesure d'estimer correctement l'impact budgétaire de son produit en raison de l'absence de données fiables et robustes (switch de la 2^e vers la 3^e ligne et données exploratoires pour la 3^e ligne).		Analyse de réf. (mix-ture-cure modèle)	Analyse ex-plo. (MAIC vs YES-CARTA)	Analyse ex-plo. (MAIC vs KY-MRIAH)		POL-BR	POL-BR	POL-BR	SSP	10,8	3,9	28,7	SG	14,7	8,0	28,7					
	Analyse de réf. (mix-ture-cure modèle)	Analyse ex-plo. (MAIC vs YES-CARTA)	Analyse ex-plo. (MAIC vs KY-MRIAH)																				
	POL-BR	POL-BR	POL-BR																				
SSP	10,8	3,9	28,7																				
SG	14,7	8,0	28,7																				
Scénarios comparés, parts de marché et population rejointe																							
Scénarios : L'AIB compare 2 scénarios : - SANS l'association POLIVY, bendamustine et rituximab sur le marché - AVEC l'association POLIVY, bendamustine et rituximab sur le marché <u>Les interventions incluses dans les deux scénarios :</u> En 2^e ligne de traitement : - Ensemble des chimiothérapies standards SANS l'association POLIVY-BR <table> <tr> <th></th><th>2021</th><th>2022</th><th>2023</th></tr> <tr> <td>POLIVY-BR</td><td>-</td><td>-</td><td>-</td></tr> <tr> <td>Chimio standards</td><td>■</td><td>■</td><td>■</td></tr> <tr> <td>YESCARTA</td><td>-</td><td>-</td><td>-</td></tr> <tr> <td>KYMRIAH</td><td>-</td><td>-</td><td>-</td></tr> </table>			2021	2022	2023	POLIVY-BR	-	-	-	Chimio standards	■	■	■	YESCARTA	-	-	-	KYMRIAH	-	-	-	Une incertitude persiste sur la place de POLIVY-BR dans la stratégie thérapeutique pour identifier les stratégies pertinentes à inclure dans les scénarios de l'AIB. D'après le guide méthodologique, l'analyse d'impact budgétaire compare des ensembles d'interventions (scénarios) plutôt que des interventions individuelles. Le calcul de l'impact budgétaire résulte de la comparaison de deux scénarios : un scénario n'intégrant pas l'intervention étudiée est comparé au scénario intégrant l'intervention étudiée. Trois étapes sont à distinguer dans la définition des scénarios dont l'identification des interventions substituables à prendre en compte. - Scénarios acceptables prenant en compte l'association POLIVY-BR. - Choix des interventions prises en compte	Réserve importante. Les scénarios comparés sont soumis à incertitude en raison de la difficulté à situer POLIVY dans la stratégie thérapeutique, notamment en 2^e ligne.
	2021	2022	2023																				
POLIVY-BR	-	-	-																				
Chimio standards	■	■	■																				
YESCARTA	-	-	-																				
KYMRIAH	-	-	-																				

AVEC l'association POLIVY-BR

	2021	2022	2023
POLIVY-BR	■	■	■
Chimio standards	■	■	■
YESCARTA	-	-	-
KYMRIAH	-	-	-

En 3^e ligne de traitement et plus :

- Ensemble des chimiothérapies standards
- Deux CAR-T *cells* : KYMRIAH® et YESCARTA®

→ Hypothèse initiale effectuée par l'industriel supposant que ■■■■■

■■■■■
■■■■■
■■■■■

→ Arguments :

- ■■■■■
■■■■■
- ■■■■■
■■■■■
- ■■■■■
- ■■■■■

SANS l'association POLIVY-BR

	2021	2022	2023
POLIVY-BR	-	-	-
Chimio standards	■	■	■
YESCARTA	■	■	■
KYMRIAH	■	■	■

- L'hypothèse de substituabilité possible des CAR-T *cells* et de POLIVY en 3^e ligne est discutable au regard du profil de patients susceptibles d'être traités par l'un et l'autre de ces produits, de leur mécanisme d'action, etc.
- Deux analyses en scénario simulant une substitution de ■■■■■ respectivement. Ces scénarios faisaient diminuer l'impact budgétaire cumulé sur 3 ans de ■■■■■ % respectivement.

Réserve mineure

L'estimation des parts de marché repose sur un rationnel peu convaincant.

AVEC l'association POLIVY-BR					
	2021	2022	2023		
POLIVY-BR					
Chimio standards					
YESCARTA					
KYMRIAH					
Coûts pris en compte					
Les postes de coûts considérés sont identiques à ceux considérés dans l'analyse d'efficience. Les coûts ont été valorisés à partir des données de l'Assurance Maladie ou de la littérature, conformément à la perspective Assurance Maladie de l'AIB.				Acceptable	Pas de réserve
Analyses de sensibilité					
Analyses de sensibilité déterministes - Variation des données épidémiologiques et démographiques (population cible en fonction des lignes de traitement) : +/- 20% - Variation de l'ensemble des coûts : +/- 20% - Variation du nombre de cycle de traitement : +/- 20% - Variation des données cliniques introduites dans le modèle (SSP SG, durée de traitement) : +/- 20% - Variation des parts de marché de POLIVY®-BR en seconde ligne : +/- 20% - Variation des parts de marché de POLIVY®-BR en troisième ligne : +/- 20% Analyses en scénarios - Parts de marché - Prix revendiqué de POLIVY - Taux de mortalité en 2^e ligne				Acceptable	Pas de réserve

Compte-tenu des données cliniques actuellement disponibles et de l'incertitude non quantifiable liée aux données de la 3^e ligne de traitement, l'AIB n'apporte pas d'éléments d'informations complémentaires.

7. Annexe 5 – Données cliniques issues de l'étude GO29365 utilisées dans l'analyse

La demande d'inscription de POLIVY (polatuzumab vedotin) en association à la bendamustine et au rituximab (BR) repose sur une étude clinique réalisée chez des patients ayant un lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) en rechute ou réfractaire (R/R), non candidats à une greffe de cellules souches hématopoïétiques : l'étude GO29365 de phase Ib/II, en ouvert, comprenant une partie randomisée et contrôlée *versus* l'association bendamustine plus rituximab, réalisée chez 80 patients (pour la partie phase II randomisée¹).

7.1. Caractéristiques des patients et analyse de la représentativité de la population simulée

Dans la phase II randomisée (réalisée avec une formulation galénique liquide n'ayant pas l'AMM) de l'étude GO29365 (groupes C et D), 80 patients atteints ont été inclus (40 patients dans le groupe POLIVY-BR et 40 patients dans le groupe BR).

Les caractéristiques des patients différaient entre les 2 groupes en termes d'âge des patients inclus (âge médian plus élevé dans le groupe BR : 71 *versus* 67 ans), d'état général des patients (le groupe BR présentait un pourcentage plus élevé de patients avec une maladie de Bulky : 37,5% *versus* 25,0%, un score IPI plus élevé : 42,5% *versus* 22,5% et un nombre plus élevé de patients avec une maladie réfractaire à la dernière ligne de traitement : 85,0% *versus* 75%).

Tous les patients étaient inéligibles à la greffe mais les motifs d'inéligibilité différaient entre les deux groupes : âge (47,5% dans le groupe BR *versus* 32,5% dans le groupe POLIVY- BR), rechute après greffe antérieure (15,0% *versus* 25,0%) ou réponse insuffisance au traitement de rattrapage (22,4% *versus* 30,0%).

Pour information, la cohorte additionnelle non randomisée (groupe G) traitée par POLIVY (formulation galénique lyophilisée ayant l'AMM) en association au BR n'a pas été présentée dans l'analyse d'efficacité déposée par l'industriel.

Si la population d'analyse est cohérente avec l'indication de l'AMM et l'indication de demande de remboursement, la transposabilité de la population simulée (fondée sur les caractéristiques des patients inclus dans l'essai GO29365) à la population de l'indication revendiquée (patients ayant un lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) en rechute ou réfractaire (R/R), non candidats à une greffe de cellules souches hématopoïétiques) semble discutable.

¹ Pour information, dans le groupe C de la partie randomisée sur lequel repose l'analyse de l'efficacité, le produit est administré à partir de sa forme soluble (liquide) qui ne dispose pas d'AMM. La forme lyophilisée, qui dispose d'une AMM, est utilisée dans la cohorte G de l'essai, non comparative et non prise en compte dans l'analyse de l'efficacité.

Tableau 6. Comparaison des caractéristiques de la population simulée à d'autres sources

Caractéristiques des patients à l'inclusion	BR (n=40)	POLIVY-BR (n=40)	Registre Lyon* (n=135)	CORAL** (n=170)	SCHOLAR 1 (n=636)
Age médian, année (min-max.)	71 (30-84)	67 (33-86)	63,0 (20-75)	54 (19-65)	55 (19-81)
Sexe, Homme (%)	62,5%	70,0%	59,3%	69%	64%
Score ECOG à l'inclusion, n (%)					
0-1	78%	83%	50%	84%	73%
2-4	20%	15%	19%	15%	14%
Manquant	3%	3%	30%	1%	13%
Maladie de stade III/IV, n (%)	90%	85%	-	67%	72%
IPI					
≤2 à l'inclusion, n (%)	27,5%	45,0%	74,1%	61%	49,0%
≥3 à l'inclusion, n (%)	72,5%	55,0%		34%	33,0%
Ligne de traitement antérieur, médiane (intervalle)	2 (1-5)	2 (1-7)	-	-	-
1 ligne	30%	27,5%	28% ³	-	-
2 lignes	22,5%	27,5	48% ³	100%	100%
≥ 3 lignes	47,5%	45%		-	-
ASCT antérieure, n (%)	15%	23%	20,7% ⁴	-	-
Précédemment traité par bendamustine, n (%)	-	3%	-	-	-
Précédemment traité par un anti-CD20, n (%)	100%	100%	-	-	-
Réfractaire, n (%)	-	-	48,9%	NA	-
Au premier traitement	70%	50%	-		28%
Au dernier traitement	83%	75%	-		-
A ≥2 lignes de traitement	-	-	-		50%
Rechute	17%	25%	50%		-
Rechute ≤ 12 mois post-ASCT	-	-	-		22%
Pas de progression	-	-	7%		-
Maladie bulky, n (%)	38%	25%	-	-	-
Maladie extranodale	73%	68%	-	-	-
Facteur de stratification, n (%)					
Durée de réponse au dernier traitement ≤ 12 mois	83%	80%	-	-	-

* d'après données publiées dans l'avis d'efficience Kymriah

** Sous population Française de l'étude SCHOLAR-1

³ Exclu les patients ayant rechuté après une GCSH⁴ Dont 4% d'allogreffe

7.2. Validité interne de l'étude GO29365

La validité interne de cette étude pose question. Il s'agit en effet d'un essai en ouvert, présentant des déséquilibres entre groupes à l'inclusion et une imprécision autour du bénéfice estimé du fait de la faible taille de l'échantillon.

Analyse de la HAS

Les données cliniques sur lesquelles repose l'analyse d'efficience sont issues d'une seule source, la partie randomisée de l'étude GO29365 de phase Ib/II, en ouvert. Les caractéristiques de la population simulée sont donc uniquement celles des patients de l'étude GO29365. Le faible effectif de cette étude, les différences de caractéristiques des patients relevées entre les groupes POLIVY-BR et BR ainsi qu'une validité interne de l'étude discutable entraînent une incertitude structurelle très importante sur l'analyse menée. Les données cliniques disponibles ne permettent pas de renseigner l'objectif proposé par l'industriel.

Les études fournies ne permettent pas de vérifier la transposabilité des caractéristiques de la population de l'étude GO29365 à la population française. Les patients de l'essai GO29365 sont plus âgés, avec un stade de la maladie plus avancé et un score IPI plus élevé.

8. Annexe 6 - Analyse détaillée des comparateurs retenus

8.1. Le choix des comparateurs en 2^e ligne de traitement

Dans le cadre de l'avis d'efficience déposé, les comparateurs cliniquement pertinents de POLIVY (polatuzumab vedotin) sont les protocoles d'immuno-chimiothérapies non suivis d'un conditionnement à la greffe ainsi que la pixantrone (PIXUVRI). Aujourd'hui, les CAR-T *cells* (YESCARTA et KYMRIAH) sont également des comparateurs dans certaines situations cliniques couvertes par l'AMM de POLIVY, cependant compte tenu d'un développement concomitant, il n'existe pas de donnée comparative entre POLIVY et ces médicaments.

Aucun traitement ne dispose d'une indication strictement superposable à celle de POLIVY.

Des données de prescription en France ont été renseignées en 2017 auprès de 50 hématologues dans le Tableau 7.

Tableau 7. Taux de prescription des différentes chimiothérapies chez les patients atteints d'un LDGCB R/R non éligibles à la greffe et ayant reçu au moins une ligne de traitement antérieure, réalisée en 2017

Traitements	Patients ayant reçu 1 ligne de traitement antérieur	Patients ayant reçu 2 lignes de traitement antérieur
R-DHAP	23%	7%
R-GemOx	22%	19%
R-B	15%	23%
R-CHOP	10%	7%
R-EPOCH	9%	2%
R-ICE	7%	18%
R-monothérapie	3%	2%
R-CHP	2%	1%
HyperCVAD	3%	2%
Meilleurs Soins de Support	2%	5%
Inclusion dans un essai clinique	2%	5%
Autres	2%	8%

R : rituximab ; GemOX : Gemcitabine, Oxaliplatine ; B : bendamustine ; CHOP : Cyclophosphamide, Hydroxydaunorubicin, Oncovin (vincristine), Prednisone ; EPOCH : Etoposide, Cyclophosphamide, Hydroxydaunorubicin, Oncovin (vincristine), Prednisone ; ICE : Ifosfamide, Carboplatin, Etoposide ; CHP : Cyclophosphamide, Hydroxydaunorubicin, Prednisone, DHAP : Dexaméthasone, High-dose Ara-cytarabine, Platinol ; CVAD : Cyclophosphamide, Vincristine, Doxorubicin, Dexaméthasone

Compte tenu de la diversité des traitements utilisées en pratique courante en France et de l'impossibilité de constituer un réseau de méta-analyse, le seul comparateur choisi pour l'analyse de référence est l'association bendamustine et rituximab (BR) issu de l'essai GO29365. Ce bras comparateur représente ainsi l'ensemble des immunochimiothérapies disponibles.

Une hypothèse d'équivalence d'efficacité et de tolérance entre ces différentes immunochimiothérapies a été utilisée, en s'appuyant sur l'avis d'experts.

PIXURVI®, utilisé à partir de la 2^e et 3^e ligne de traitement n'a pas été retenu.

Lors de l'échange technique, l'industriel a précisé que les référentiels régionaux ne permettaient pas de distinguer un traitement de référence et mettaient en avant l'hétérogénéité des pratiques de prise en charge des patients atteints de LDGCB R/R et non éligibles à une greffe en France.

Des remarques peuvent être formulées selon la ligne de traitement considérée :

- **En 2^e ligne**

Le comparateur BR considéré comme représentatif de l'ensemble des immunochimiothérapies et pertinent n'est mentionné que dans les recommandations de l'ESMO chez les patients âgés. Il n'existe en France aucun consensus quant à l'utilisation d'un traitement de référence mais BR n'est jamais indiqué dans les référentiels régionaux cités. La combinaison BR, très utilisée aux Etats-Unis, explique le design de l'étude GO29365. Les taux de réponse complète avec ce produit

sont en général faibles, mais restent incertains compte tenu des limites méthodologiques des études fournies :

- Les données du bras « immunochimiothérapies » retenu comme comparateur reposent uniquement sur les données du bras BR de l'essai G029365. Ce choix n'est pas acceptable.
- Des combinaisons de type R-Gemox sont plus utilisées en Europe et notamment en France. Ces combinaisons donnent des taux de réponse globale plus élevés (de l'ordre de 45%). L'analyse en scénario intégrant le comparateur R-GemOx proposée par l'industriel n'est pas informative car elle repose sur une hypothèse non justifiée d'équivalence d'efficacité, de tolérance et de qualité de vie entre BR et R-GemOx.
- **En 3^e ligne**, deux scénarios indépendants ont été conduits, une MAIC intégrant KYMRIA et une MAIC intégrant YESCARTA. La question de la pertinence de la comparaison de POLIVY-BR avec les CAR-T *cells* se pose au regard des caractéristiques des patients traités dans l'étude G029365 (patients âgés notamment) et du mécanisme d'action des produits comparés.

Analyse de la HAS

Au regard des modalités de prise en charge des patients atteints de LDGCB très variées, des référentiels actuellement disponibles en France, la pertinence de l'utilisation du comparateur BR seul en 2^e ligne de traitement et représentatif de l'ensemble des autres immunochimiothérapies disponibles est discutable.

Par ailleurs, l'analyse en scénario intégrant le comparateur R-GemOx proposée par l'industriel n'est pas informative : elle repose sur une hypothèse d'équivalence d'efficacité, de tolérance et de qualité de vie entre le bras R-GemOx et le bras BR sans aucune justification de la part de l'industriel. Pour ces raisons, l'incertitude permettant de tester l'utilisation d'un bras chimiothérapie unique n'est pas explorée.

8.2. Comparateurs en 3^e ligne de traitement et validité des MAIC

En complément de la partie randomisée de l'étude G029365 de phase Ib/II, des comparaisons indirectes *versus* traitements de référence à ce stade de la maladie ont été proposées. Aucun autre essai clinique randomisé ayant utilisé le traitement BR n'a en effet été identifié dans la littérature permettant la réalisation d'une méta-analyse de comparaison indirecte en réseau.

Les données relatives au traitement POLIVY-BR des deux phases (I et II) de l'étude G029315 ainsi que celles de la cohorte additionnelle G ont été groupées (n=88). La comparaison indirecte comprend donc les données de patients traités avec des formes galéniques qui diffèrent. Les patients de la phase II sont traités par une forme soluble, et ceux de la cohorte G par une forme lyophilisée.

Les caractéristiques sélectionnées pour ajuster la MAIC étaient l'âge à l'inclusion, le score ECOG à l'inclusion, le pourcentage de patients en rechute et le nombre de lignes antérieures de traitement reçues.

Les données (agrégées) relatives aux traitements de référence ont été extraites de l'étude clinique non comparative ZUMA-1 (n=81) réalisée chez des patients en rechute ou réfractaires après au moins deux lignes de traitement antérieures ou après greffe (pour YESCARTA), de l'étude clinique non comparative JULIET (n=165) réalisée chez des patients en rechute ou réfractaires après au moins deux lignes de traitement antérieures ou après greffe (pour KYMRIA), d'une étude clinique

non comparative (étude Mounier et al², n=49) réalisée chez des patients en première ou deuxième rechute ayant reçu un traitement antérieur par anthracycline avec ou sans rituximab (pour R-GemOX).

Les résultats de ces analyses indirectes proposées doivent être interprétés comme ceux d'une étude observationnelle, car la causalité ne peut en être déduite en raison de l'absence de randomisation.

De plus, ces méthodes indirectes ont été appliquées à plusieurs comparaisons fondées chacune sur un seul essai pour chaque traitement comparé, augmentant ainsi le risque d'hétérogénéité au sein de chaque groupe de traitement et de déséquilibres entre les groupes de traitement. L'absence de comparateur commun rend impossible la prise en compte de différences entre groupes de traitement sur les facteurs de confusion ou d'interaction qui ne soient pas expliquées par celles observées sur les facteurs pronostiques de ces essais.

Analyse de la HAS

Les deux scénarios indépendants proposés en 3^e ligne *versus* YESCARTA et *versus* KYMRIA ne permettent pas de construire une frontière d'efficience intégrant l'ensemble des comparateurs en 3^e ligne de traitement et donc de fournir un résultat informatif à ce stade du traitement.

Aucune estimation fiable de la différence d'effet de POLIVY-BR par rapport à la prise en charge actuelle ne peut être faite à partir de ces comparaisons indirectes. Les résultats de ces comparaisons indirectes doivent être interprétés comme ceux d'une étude observationnelle

² Mounier et al. Rituximab plus gemcitabine and oxaliplatin in patients with refractory/relapsed diffuse large B-cell lymphoma who are not candidates for high-dose therapy. A phase II Lymphoma Study Association trial. *Haematologica*. 2013; 98: 1726–31

9. Annexe 7 – Les traitements post-progression

Une ligne de traitement par CAR-T post-progression est considérée, en ne prenant en compte que les coûts. Les parts de marchés utilisées dans l'analyse d'impact budgétaire pour les patients en 3^e ligne et plus ont été considérées.

Tableau 8. Parts de marché des thérapies ultérieures

Resources	POLIVY-BR	R-Benda
Chimio standards		
Yescarta®		
Kymriah®		

Pour les patients recevant une chimiothérapie, un coût d'administration de chimiothérapie (+transport) est compté pour chaque cycle considéré. Quant aux patients recevant un CAR-T, l'ensemble des coûts associés à l'administration de celles-ci a été considéré.

Un nombre moins important de patients sous BR progresse, par rapport au bras POLIVY-BR.

Analyse de la HAS

La proportion des patients dans chaque bras de traitement recevant les CAR-T post-progression n'est pas clairement définie. S'ajoute à cette incertitude, l'interrogation portant sur les patients qui recevront effectivement des CAR-T après progression au regard de leur âge et de leur état de santé dégradé. En effet, les patients recevant les CAR-T sont relativement jeunes et ont un bon état de santé général.

La prise en compte de ces coûts est source d'incertitude et fait varier le RDCR de -33% à +33%. Un scénario sans prise en compte des coûts des CAR-T après progression a été réalisé suite à l'échange technique. Dans ce scénario, le RDCR augmente de 28% ; ceci est principalement dû à une baisse considérable des coûts du bras chimiothérapies standards (passant de 127 000 € à 23 936€).

Ces coûts ne sont par ailleurs pas négligeables puisqu'ils représentent le premier poste de dépense pour les deux bras de traitement (respectivement 46% et 83% pour le bras POLIVY-BR et BR).

10. Annexe 8 – Méthode d'extrapolation des données de survie

Dans l'analyse de référence, les données associées à la SSP et la SG des patients traités par POLIVY-BR *versus* BR sont issues de l'essai GO29365 et modélisées au-delà de la période de suivi.

- [Survie sans progression](#)

Mixture cure model

En plus du modèle standard, un autre type de modèle est utilisé pour extrapoler les données de survie dans les deux bras de traitement : le *mixture cure model*. Ce type de modèle est utilisé lorsqu'il est démontré qu'une proportion des patients traités « guérit » après un temps défini et rejoint une mortalité similaire à celle de la population générale.

On suppose donc deux sous populations :

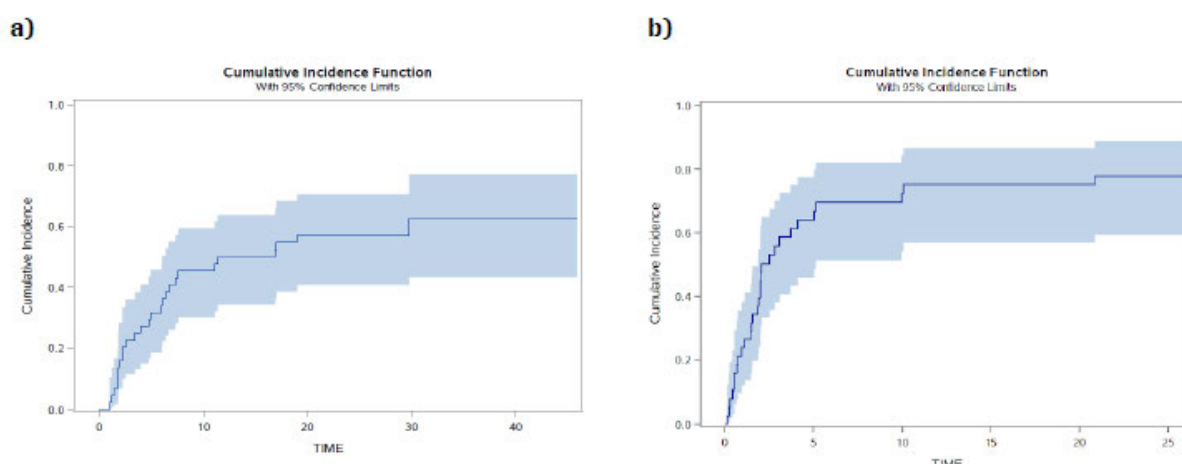
- une sous-population considérée comme présentant le même risque de présenter l'évènement que la population générale ajusté sur l'âge et le sexe,
- une sous-population pour laquelle ce risque est défini par la courbe de survie paramétrique standard.

Les arguments présentés pour justifier le recours d'un « *mixture cure model* » sont les suivants :

- Une étude portant sur l'histoire naturelle de la maladie (LDGCB), nouvellement diagnostiquée et traitée par immunochimiothérapie a montré que les patients qui n'avaient pas connu de progression au bout de deux ans avaient une survie équivalente à celle de la population générale ;
- Des experts, consultés dans le cadre de ce dossier ont confirmé que les patients qui atteignent une SSP de deux ans courent un très faible risque de progression ultérieure.
- L'observation dans l'étude SCHOLAR-1 d'un nombre d'événements qui se stabilise après 24 mois.

Selon l'industriel, des plateaux sont observés dans l'essai GO29365. La Figure 1 présente les progressions cumulatives par bras de traitement.

Figure 1. Incidence cumulée des progressions (INV) observée dans l'essai Go29365 a) POLIVY-BR b) BR



Choix de la fonction d'extrapolation

Un ensemble de fonctions paramétriques standards est testé sur les deux types de modèles présentés ci-dessus. Le choix de la méthode d'extrapolation la plus adéquate a été fondé sur

l'inspection visuelle de l'ajustement des courbes aux résultats de l'essai, l'analyse des critères statistiques d'ajustement de l'extrapolation (Critère d'Information d'Akaike : AIC, et Critère d'Information Bayésien : BIC) et sur la plausibilité clinique des résultats.

Tableau 9. Critère statistiques AIC/BIC des paramètres d'extrapolation pour la survie sans progression

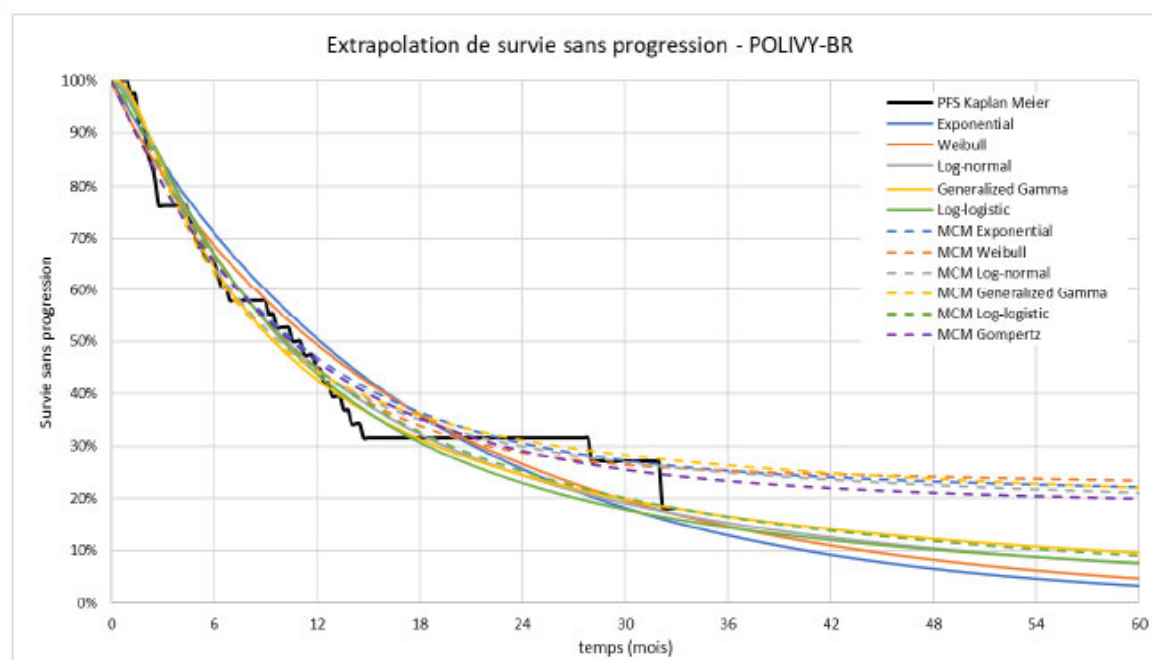
	AIC (rang)		BIC (rang)	
	POLIVY-BR	Chimio standards	POLIVY-BR	Chimio standards
Modèle standard - Exponentiel	400,0 (4)		404,7 (4)	
Modèle standard - Weibull	401,1 (5)		408,2 (5)	
Modèle standard - Log-normal	390,8 (1)		397,9 (1)	
Modèle standard - Gamma	391,73 (2)		401,3 (3)	
Modèle standard - Log-logistic	392,1 (3)		399,3 (2)	
MCM - Exponentiel	79,3 (2)	28,9 (4)	161,1 (1)	110,8 (1)
MCM - Weibull	82,4 (6)	31,1 (5)	185,3 (4)	134,0 (4)
MCM - Log-normal	77,7 (1)	25,9 (2)	180,6 (2)	128,8 (3)
MCM - Gamma	80,6 (4)	27,7 (3)	199,3 (5)	146,5 (5)
MCM - Log-logistic	80,0 (3)	25,4 (1)	182,9 (3)	128,3 (2)

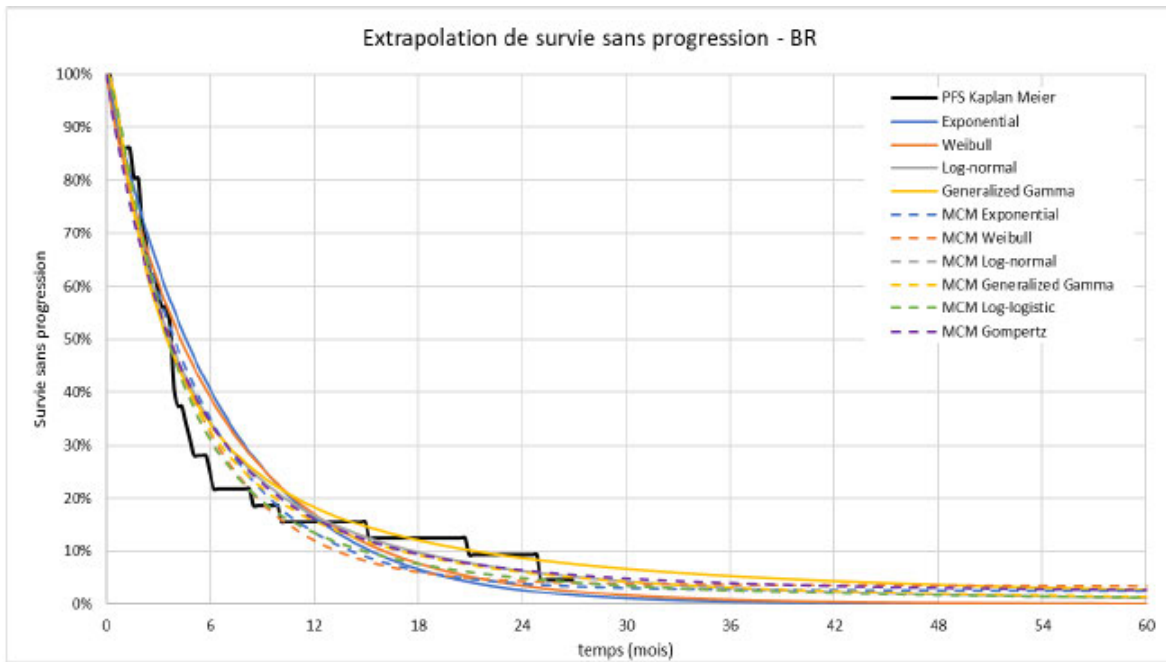
Key: AIC, Akaike Information Criterion; BIC, Bayesian Information Criterion.

L'impossibilité de comparer les critères AIC et BIC entre les deux types de modèle est souligné par l'industriel (les modèles standards ayant été estimés pour tous les patients en incluant le traitement comme covariable et les MCM ayant nécessité une estimation par bras).

La figure ci-dessous présente les extrapolations issues du modèle des différentes fonctions paramétriques testées des modèles standards et des *mixture cure model* :

Figure 2. Extrapolation de la survie sans progression évaluée par un comité indépendant à l'aide de modèles standards et mixture cure model





La fonction MCM exponentiel a été sélectionnée pour l'analyse de référence des deux bras de traitement.

Afin de tester l'incertitude entourant le choix de la fonction d'extrapolation, des extrapolations utilisant les fonctions MCM Weibull, MCM log-normal, et MCM Gamma sont utilisées en analyses en scénario déterministes. Le RDCR varie très peu entre ces différentes lois de distributions.

- [Survie globale](#)

Mixture cure model

De même que la SSP tend à se stabiliser après 24 mois chez les patients atteints de LDGCB en R/R, une stabilisation de la SG peut être observée chez les patients longs répondeurs à un traitement.

Afin de limiter la proportion de survivants à long terme à la proportion de patients en rémission à long terme, la proportion de patients est informée par la SSP, afin d'exclure les patients en survie post-progression.

Choix de la fonction d'extrapolation

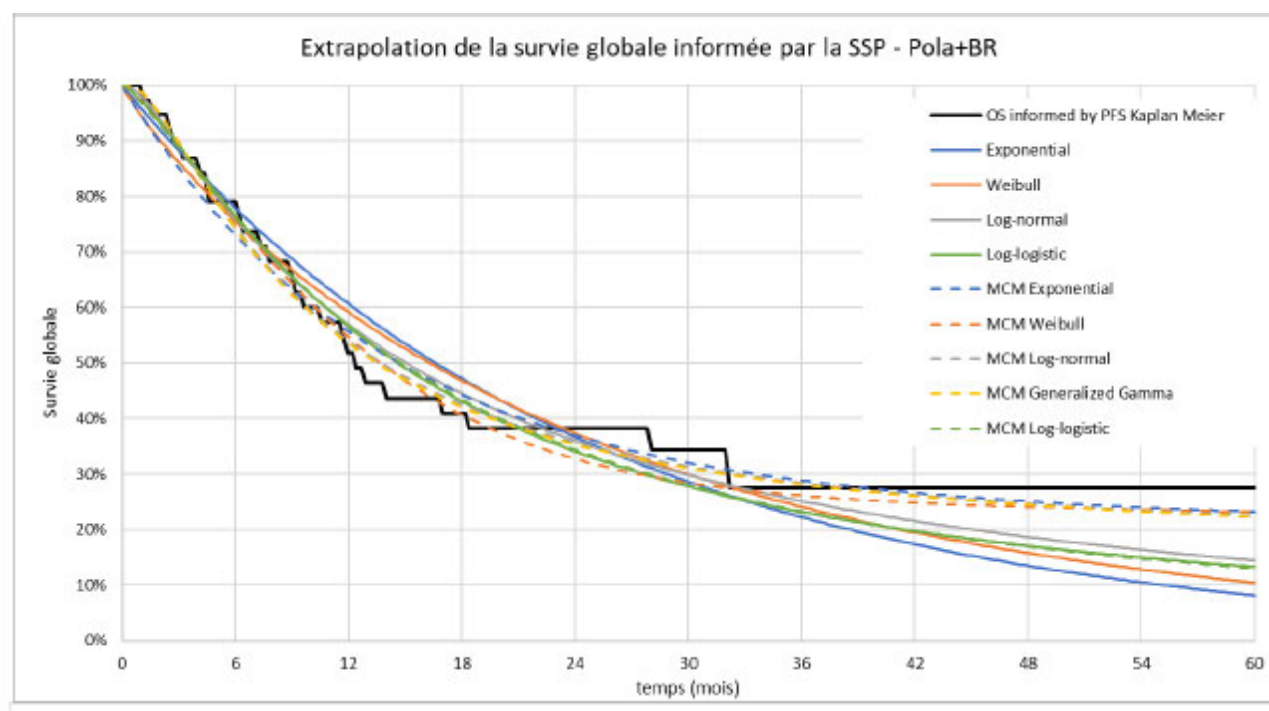
Un ensemble de fonctions paramétriques standards est testé sur les deux types de modèles présentés ci-dessus.

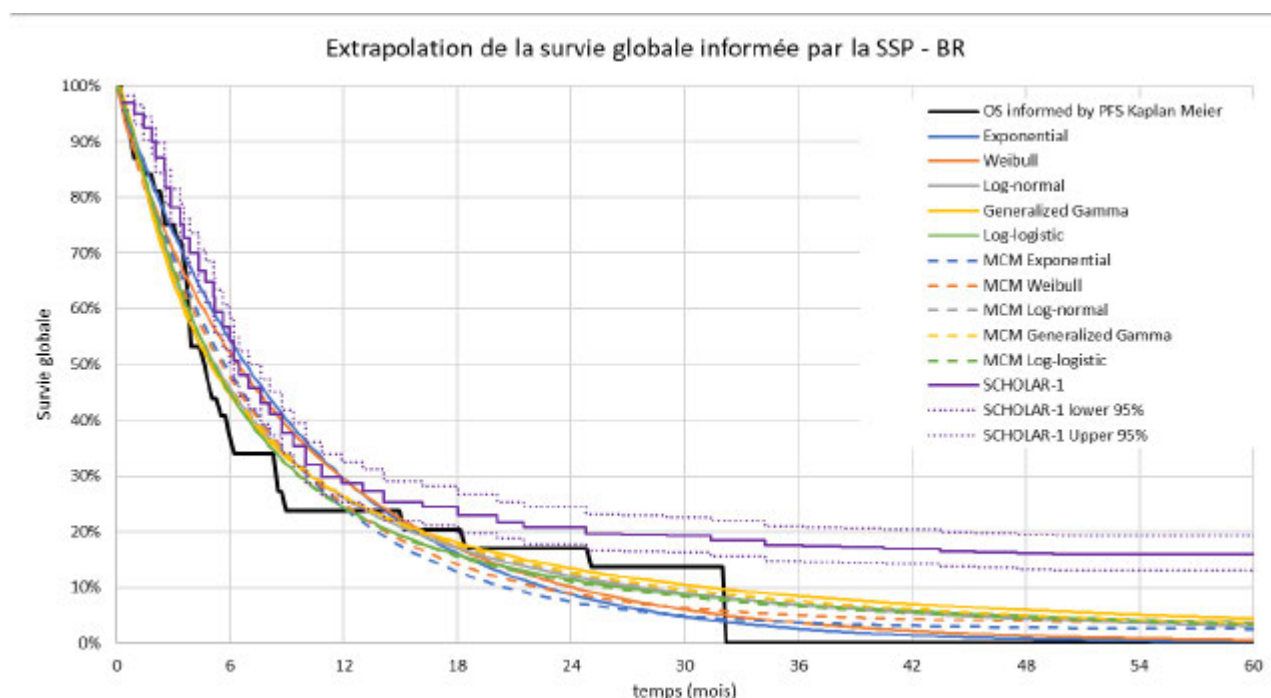
Tableau 10. Critère statistiques AIC/BIC des paramètres d'extrapolation pour la SG

Type d'approche		AIC (rang)		BIC (rang)	
		POLIVY-BR	BR	POLIVY-BR	BR
Modèle standard	Modèle standard - Exponentiel	403,5 (4)		408,3 (3)	
	Modèle standard - Weibull	404,6 (5)		411,8 (5)	
	Modèle standard - Log-normal	396,3 (1)		403,4 (1)	
	Modèle standard - Gamma	397,9 (3)		407,4 (4)	
	Modèle standard - Log-logistic	397,0 (2)		404,1 (2)	
MCM informée par SG	MCM - Exponentiel	87,2 (3)	48,9 (3)	169,0 (1)	130,7 (1)
	MCM - Weibull	87,3 (4)	50,6 (5)	190,2 (4)	153,5 (4)
	MCM - Log-normal	85,9 (1)	47,8 (2)	188,8 (2)	150,7 (3)
	MCM - Gamma	87,5 (5)	49,8 (4)	206,3 (5)	168,5 (5)
	MCM - Log-logistic	85,9 (2)	47,6 (1)	188,8 (3)	150,5 (2)
MCM informée par SSP	MCM - Exponentiel	86,9 (2)	50,6 (4)	168,8 (1)	132,5 (1)
	MCM - Weibull	87,5 (3)	51,0 (5)	190,4 (3)	153,9 (4)
	MCM - Log-normal	85,8 (1)	47,8 (2)	188,7 (2)	150,7 (3)
	MCM - Gamma	87,7 (5)	49,8 (3)	206,4 (5)	168,5 (5)
	MCM - Log-logistic	87,6 (4)	47,6 (1)	190,5 (4)	150,5 (2)

AIC, Akaike Information Criterion; BIC, Bayesian Information Criterion

Figure 3. Extrapolation de la survie globale (non informée par la SSP) à l'aide de modèles standards et mixture cure rate modèles





La fonction MCM exponentielle sur la SG informée par la SSP a été sélectionnée pour l'analyse de référence des deux bras de traitement.

Afin de tester l'incertitude autour de ce choix de fonction, sont testés en analyse en scénario les fonctions :

- MCM exponentielle sur la SG non informée par la SSP (-6% sur le RDCR)
- MCM Weibull sur la SG informée par la SSP (+5%)
- MCM Log-normale sur la SG informée par la SSP (+6%)
- MCM Gamma généralisée sur la SG informée par la SSP (+9%)

Analyse de la HAS

L'utilisation d'un *mixture cure model* dans le cadre de l'essai pivot GO29365 est justifiée par l'observation de plateau. Au regard du faible nombre de patients suivis à long terme, l'existence de ce plateau est néanmoins discutable.

Plusieurs autres études viennent étayer le recours à ce type de modèle, notamment une étude publiée en 2015 dans JCO montrant que la survie de patients atteints de LDGCB et n'ayant pas rechuté au bout de 24 mois présentent une survie similaire aux patients comparables (âge et sexe) de la population générale. Néanmoins, cela concerne une population de patients au diagnostic et non en R/R. Par ailleurs, l'étude SCHOLAR, portant sur l'histoire naturelle du LDGCB chez des patients en rechute ou réfractaires, met en évidence l'observation de plateaux. Cette étude tend à justifier le recours à un *mixture cure model*.

L'utilisation d'un modèle de type « *mixture cure model* » semble donc acceptable au regard de l'histoire naturelle du LDGCB. Cependant, sa programmation et sa validation sont floues. Plusieurs méthodes alternatives auraient pu être testées, permettant ainsi d'apprécier pleinement la pertinence du *mixture cure model* (par exemple, des modèles classiques utilisant notamment des *Splines*).

Les critères AIC/BIC ne permettent pas non plus d'identifier un modèle meilleur qu'un autre. Une comparaison de ces critères de qualité entre le modèle standard

et le *mixture cure model* aurait pu être possible rendant la discussion sur la qualité des modèles plus solide que la simple évaluation visuelle.

De plus, on constate sur la Figure 3 que les courbes de Kaplan Meier, pour les deux bras de traitement sont prolongés, même après la fin de suivi (33 mois). La courbe du bras POLIVY-BR est prolongée vers le haut, ce qui pourrait surestimer les données extrapolées, tandis que la courbe du bras BR est prolongée vers le bas, considérant aucun patient en vie, et donc pourrait avoir un impact sur la survie extrapolée, en la sous-estimant.

11. Annexe 9 – Les utilités liées aux états de santé

Aucune donnée de qualité de vie n'a été collectée dans l'essai GO29365. Une recherche des utilités dans la littérature a donc été effectuée afin d'identifier les valeurs d'utilité pouvant être utilisées dans le modèle. Au total, 9 études étaient éligibles, dont 7 ont rapporté des valeurs d'utilité chez les patients atteints de LDGCB en rechute ou réfractaire. Il s'agit d'études pour HTA et de modèles économiques.

Cependant, selon l'industriel, beaucoup des valeurs utilisées dans l'évaluation économique avaient une origine incertaine ou la population considérée dans ces études, principalement des patients traités en première ligne ou éligibles à une greffe de cellules souches hématopoïétiques, n'était pas transposable à la population cible de POLIVY.

Les données de qualité de vie de l'étude ZUMA-1 évaluant Yescarta étaient les seules recueillies *via* l'EQ-5D-3L. Dans cette étude, le questionnaire EQ-5D-5L a été recueilli dans la cohorte de tolérance ($n = 34$) aux semaines 3, 4 et 6. Les données EQ-5D-5L ont ensuite été converties en EQ-5D-3L. L'étude JULIET, évaluant KYMRIA, utilisait le questionnaire SF-36. Les résultats de ces questionnaires SF-36, collectés tout au long de l'essai JULIET (à 3, 6, 12 et 18 mois), ont été transformés en valeur EQ-5D *via* l'algorithme de mapping de Rowen, utilisant les préférences anglaises.

Plusieurs limites ont été identifiées dans ces études. Dans l'étude ZUMA-1, notamment, le recueil des données de qualité de vie portait sur un effectif faible (34 patients), avec une durée de suivi courte, ne permettant pas le recueil de l'ensemble des questionnaires, notamment pour l'état de santé post-progression, pour lequel seulement 5 questionnaires ont été utilisés.

D'après le Tableau 11, la population de l'essai clinique GO29365 est plus âgée (environ 69 ans *versus* 57 ans) et les patients ont une maladie plus avancée (87% de stade II/IV *versus* 77% ; score IPI ≥ 3 de 72% *versus* score IPI ≥ 2 69%) avec une majorité de patients réfractaires.

Tableau 11. Comparaison des populations incluse dans l'essai GO29365 et des études utilisées pour renseigner les utilités

Caractéristiques des patients à l'inclusion	BR (n=40)	POLIVY-BR (n=40)	JULIET (n=**)	ZUMA-1* (n=34)
Atteints de LDGCB	100%	100%	81%	62%
Age médian, année (min-max.)	71 (30-84)	67 (33-86)	57,0 (24-75)	-
Sexe, Homme (%)	25 (62,5%)	28 (70,0%)	52 (64,2%)	-
Score ECOG à l'inclusion, n (%)				
0-1	31 (78%)	33 (83%)	81 (100%)	-
2-4	8 (20%)	6 (15%)	-	-
Manquant	1 (3%)	1 (3%)	-	-
Maladie de stade III/IV, n (%)	36 (90%)	34 (85%)	62 (77%)	59%
IPI				
= <2 à l'inclusion, n (%)	11 (27,5%)	18 (45,0%)	[2] 25 (31%)	-
≥ 3 à l'inclusion, n (%)	29 (72,5%)	22 (55,0%)	[> = 2] 56 (69%)	-
Ligne de traitement antérieur, médiane (intervalle)	2 (1 - 5)	2 (1 - 7)	-	-
1 ligne	30,0%	27,5%	6,2%	-
2 lignes	22,5%	27,5%	44,4%	-
≥ 3 lignes	47,5%	45,0%	49,4%	-
ASCT antérieure, n (%)	6 (15%)	9 (23%)	38 (46,9%)	-
Précédemment traité par bendamustine, n (%)	-	1 (3%)	-	-
Précédemment traité par un anti-CD20, n (%)	40 (100%)	40 (100%)	-	-

Il a été fait le choix d'intégrer les utilités recueillies dans l'essai ZUMA-1 et utilisées dans l'évaluation CEESP de Yescarta. Afin de tester l'incertitude entourant ces données d'utilité les données d'utilités issues de l'évaluation CEESP de Kymriah sont testées en analyse en scénario déterministe (faible impact sur le RDCR).

Tableau 12. Utilités selon l'état de santé issues des évaluations Yescarta® et Kymriah®

	Yescarta®	Kymriah®
Survie pré-progression	0,673	0,830
Survie post-progression	0,602	0,710

Analyse de la HAS

Les données d'utilité utilisées dans l'analyse économique proviennent uniquement de l'étude ZUMA-1, portant sur une population plus jeune et avec une maladie moins avancée que celle de l'essai GO29365. Un problème de transposabilité se pose entraînant un risque de surestimation de la qualité de vie des patients simulée dans notre modèle.

Il y a une incohérence de la part de l'industriel sur le choix de ne pas prendre en compte les utilités des chimiothérapies documentées dans les études identifiées, ne serait-ce qu'en analyse de sensibilité, permettant ainsi de recueillir des utilités plus appropriées que celle des CAR-T pour renseigner les utilités de POLIVY-BR

12. Annexe 10 – Échange technique avec l'industriel

La liste de questions techniques ci-dessous a été adressée à l'industriel. L'industriel a adressé des réponses écrites à la HAS.

POLIVY® (Polatuzumab-vedotin), Laboratoire Roche
Echange technique

ECHANGE TECHNIQUE

**Analyse de l'efficience de POLIVY® (polatuzumab-vedotin),
en association à la bendamustine et au rituximab,
dans le traitement des patients présentant un lymphome diffus à
grandes cellules B en rechute ou réfractaire, non candidats à une
greffe de cellules souches hématopoïétiques.**

Les éléments en gras doivent être traités en priorité. Lorsque des modifications de la modélisation sont réalisées, une mise à jour de l'ensemble des analyses doit être fournie. Un rapport technique et une version du modèle mis à jour en conséquence sont attendus, permettant un suivi des modifications effectuées (modifications apparentes dans le rapport technique).

Les auteurs sont invités à justifier certains choix et, faute d'arguments solides, à les modifier dans l'analyse de référence.

POLIVY® (Polatuzumab-vedotin), Laboratoire Roche
Echange technique

Analyse de l'efficience

Objectif

1. Il est attendu que l'objectif de l'évaluation économique de POLIVY®, en association à la bendamustine et au rituximab (BR), soit cohérent avec les données cliniques disponibles, notamment au regard de leur capacité à renseigner l'efficience.

Explication de la question : Compte tenu des données disponibles et des éléments présentés, le dossier soumis ne permettra vraisemblablement pas d'évaluer l'efficience de polatuzumab-vedotin, en association à la bendamustine et au rituximab, dans la population d'analyse.

En effet, l'efficience ne peut être évaluée que s'il est possible de construire la frontière d'efficience sur l'ensemble des comparateurs pertinents dans le traitement des adultes présentant LDGCB en rechute ou réfractaire, non candidats à une GCSH. Les possibilités de comparaisons robustes de POLIVY-BR semblent être restreintes en termes de comparateurs et de ligne de traitement.

Il est attendu que vous analysiez dans quelle mesure il vous est possible de produire des comparaisons robustes avec tous les comparateurs justifiant ainsi l'objectif d'évaluation de l'efficience du produit sur l'indication.

Nous attirons votre attention sur le fait que l'impossibilité de déterminer la frontière d'efficience présentant tous les comparateurs n'empêche pas de produire une information économique pertinente, en matière de différentiel de coût et de différentiel d'efficacité versus des comparateurs présentant un intérêt particulier ; toute restriction de l'objectif de l'évaluation de l'efficience devant être justifiée.

Pathologie et produit évalué

2. Pouvez-vous définir les termes « réfractaires » et « rechutes » dans l'indication du lymphome diffus à grandes cellules B et dans votre essai clinique GO29365 ?
3. Pouvez-vous définir les termes « guérison » et « rémission à long terme » dans le cadre de cette indication ?
4. Le mécanisme d'action de la spécialité POLIVY, en association à la bendamustine et au rituximab, et l'histoire naturelle de la maladie permettent-ils de soutenir l'hypothèse de guérison des patients ?

Choix structurants

Horizon temporel

5. Pouvez-vous discuter la plausibilité d'une modélisation vie entière, correspondant à une durée de simulation de 20 ans, au regard de l'histoire naturelle de la pathologie et des données cliniques disponibles. Faute d'arguments robustes, il est attendu une diminution de l'horizon temporel à 10 ans.

Explication de la question : Au vu de l'âge médian des patients de l'étude GO29365 (environ 69 ans), du faible effectif de patients (n=80), de la durée de suivi dans l'essai clinique et de l'incertitude générée par un horizon temporel long, une durée de simulation de 20 ans, correspondant à l'horizon temporel vie entière, semble peu justifiée.

Taux d'actualisation

6. Il est attendu un taux d'actualisation à 2,5 % en analyse de référence, conformément au guide méthodologique mis à jour prochainement publié, et un taux d'actualisation à 4 % en analyse en scénario.

Comparateurs

7. Pouvez-vous davantage discuter de la place de POLIVY-BR dans la stratégie thérapeutique des patients présentant un lymphome diffus à grandes cellules B en rechute ou réfractaire, non candidats à une greffe de cellules souches hématopoïétiques, et ce par ligne de traitement.
Explication de la question : Quelle est la proportion attendue en vie réelle de patients traités par POLIVY-BR par ligne de traitement ? Dans l'étude pivot, environ 30 % des patients étaient en 2^{ème} ligne de traitement, environ 25 % des patients en 3^{ème} ligne et 45 % des patients étaient en 3L+.
8. Il est attendu une recherche approfondie sur les recommandations de prise en charge des patients atteints d'un lymphome diffus à grandes cellules B, prenant en compte les référentiels régionaux tels que le référentiel Onco-Occitanie sur le traitement des lymphomes de l'adulte (juillet 2018).
9. Pouvez-vous discuter de la pertinence du comparateur BR comme unique comparateur en analyse de référence pour évaluer l'efficience de POLIVY-BR en 2^{ème} ligne de traitement et plus ?
10. Il est attendu une discussion argumentée quant à l'utilisation d'un bras « chimiothérapies » unique utilisant les données d'efficacité de l'association bendamustine et rituximab de l'essai GO29365. Pour les sept traitements regroupés dans cette catégorie, l'hypothèse d'équivalence en termes d'efficacité, de tolérance et de profil des patients traités doit être documentée afin de valider cette approche.
Explication de la question : Les données de survie (SSP et SG) du bras BR dans l'essai GO29365 semblent inférieures aux données de survie des autres chimiothérapies. Appliquer les données de survie du bras BR pour modéliser un bras regroupant l'ensemble des chimiothérapies pourrait sous-estimer l'efficacité du comparateur « chimiothérapies ». Il est attendu que l'hypothèse d'équivalence soit soutenue par les données cliniques disponibles dans la littérature, notamment les données de survie de l'étude SCHOLAR (SG médiane de 6,1 mois pour l'ensemble de la population incluse dans l'étude SCHOLAR vs 4,7 mois dans le bras BR de l'essai GO29365). Faut d'arguments robustes, il est attendu que cette hypothèse soit revue.
11. Pouvez-vous étayer l'argumentaire selon lequel les résultats de SSP et de SG sont comparables entre le bras BR de l'étude GO29365 et le bras R-Gemox de l'étude Mounier et al. 2013 (cf. rapport technique p.80) ?
Explication de la question : L'essai GO29365 reporte une SG de 4,7 mois pour le bras BR versus 8,0 mois pour le bras R-Gemox dans l'étude Mounier et al. 2013.
12. L'enquête de prescriptions réalisée en 2017 ne permet pas d'établir un état des lieux des prescriptions au moment de l'inscription de POLIVY-BR étant donné l'évolution attendue des taux de prescriptions suite à l'arrivée des CAR-Ts. Il est attendu des données de prescriptions pertinentes dans le contexte actuel.
13. Pouvez-vous préciser l'argumentaire soutenant l'exclusion des comparateurs R-CHOP et R-CHP, pourtant prescrits chez les patients atteints d'un LDGCB en rechute ou réfractaire non éligibles à la greffe (Tableau 11 de l'avis d'efficience) et l'inclusion de R-DAHox et R-GDP ?

Modélisation

Données cliniques

14. Pour l'état 'survie sans progression', pouvez-vous présenter la définition du critère de jugement 'survie sans progression' dans l'essai GO29365 et son mode d'évaluation ? Ce critère de jugement est-il conforme à la SSP dans les autres essais cliniques dans le LDGCB, notamment ceux des CAR-Ts ?
15. Concernant les courbes de survie sans progression et de survie globale de l'essai GO29365, pouvez-vous discuter de la pertinence clinique des plateaux observés, et ensuite extrapolés dans l'analyse médico-économique, au regard du nombre de patients à risque (cf. Figure 8, RT p.48) ?

POLIVY® (Polatuzumab-vedotin), Laboratoire Roche
Echange technique

Population simulée

16. Pouvez-vous davantage discuter la représentativité de la population simulée par rapport à la population qui sera traitée en France et aux populations des essais CORAL et SCHOLAR 1, notamment en termes d'âge, de stade de la maladie et de nombre de lignes antérieures ?
17. Pouvez-vous présenter et discuter les données des patients traités en ATU par rapport aux patients simulés dans le modèle et aux caractéristiques patients des autres sources présentées dans le tableau 15 ?
18. Pouvez-vous indiquer si des centres français sont inclus dans l'essai multicentrique GO29365 et le nombre de patients français traités dans le cadre de l'essai clinique ?

Estimation et extrapolation des courbes de survie

19. Un mixture cure model est utilisé pour extrapoler les données de survie dans les deux bras de traitement. Une régression logistique est utilisée pour estimer la proportion de patients entrant dans la population considérée comme « guéris ».
 - a. Pouvez-vous nous fournir les détails concernant la programmation, l'estimation et la validation des résultats de la régression logistique ?
 - b. Pouvez-vous expliciter les étapes écrites dans la phrase suivante : « les extrapolations de chaque sous-population sont combinés via la fraction de guérison » page 84 du rapport technique ?
20. Pouvez-vous renseigner la répartition des patients dans les états de santé pour les deux bras de traitement et selon les différentes extrapolations en fonction du temps ?

Estimation des probabilités d'occurrence des événements indésirables

21. Il est attendu une présentation des EI de grades 3-4 et un argumentaire soutenant l'inclusion dans le modèle des EI « graves », et pas des EI de grades 3-4.
22. Pourriez-vous discuter du choix de ne pas inclure les EI du dernier cut-off, c'est-à-dire lors du cut-off de mars 2019 ?

Identification, mesure et valorisation des utilités

23. De nombreuses hypothèses ont été formulées pour la valorisation des EI en termes de désutilités (cf. tableau 154 du rapport technique) sans que celles-ci aient été détaillées. Il est attendu que l'ensemble des hypothèses relatives à la valorisation des EI soit présenté.

Identification, mesure et valorisation des coûts

24. Pouvez-vous expliquer comment le coût d'administration de POLIVY-BR est renseigné dans le modèle ?
25. Il est attendu que les CAR-Ts soient exclus des traitements ultérieurs pour valoriser les coûts de l'état progression en analyse de référence. La prise en compte des CAR-Ts dans le coût des traitements ultérieurs peut être proposée en analyse de scénario.
Explication de la question : En l'absence de prise en compte de l'efficacité des CAR-Ts dans les données de survie post-progression, il est attendu que les coûts des CAR-Ts soient également exclus.

Analyse de l'incertitude

26. Pour explorer l'incertitude entourant l'hypothèse d'une efficacité comparable des chimiothérapies sur le critère de la survie globale, il est attendu un scénario prenant en compte les données de survie globale issues de l'étude SCHOLAR dès le t0 (et non à partir de 24 mois) pour informer la survie à court et long terme des patients traités par chimiothérapies.

Explication de la question : L'analyse en scénario fondée sur les données de l'étude SCHOLAR-1 ne permet pas d'explorer l'incertitude entourant l'hypothèse d'une efficacité comparable des chimiothérapies. En effet, les données de survie globale de l'étude SCHOLAR-1 sont intégrées au modèle à partir de 24 mois, soit sur une faible proportion de patients encore en vie dans le bras BR dans la modélisation.

27. Aucune exploration de l'incertitude entourant l'hypothèse d'une efficacité comparable des chimiothérapies sur le critère de la survie sans progression n'a été fournie. Il est attendu que l'incertitude entourant cette hypothèse soit explorée.
28. Afin d'explorer l'incertitude sur le choix de modèle retenu en analyse de référence (mixture cure rate), il est attendu un scénario reposant sur une extrapolation via des modèles paramétriques standards.
- Une hypothèse selon laquelle les patients en SSP à un t temps rejoignent la mortalité de la population générale peut être proposée en analyse de référence si des arguments cliniques permettent de la soutenir, sinon dans le cadre d'une analyse de sensibilité.
29. Pour explorer l'incertitude entourant l'hypothèse selon laquelle les patients « guéris » / « rémission à long terme » rejoignent la mortalité de la population générale à partir d'un temps t, il est attendu *a minima* un scénario appliquant un surrisque de mortalité à ces patients.

Présentation des résultats et exploration de l'incertitude

30. Pouvez-vous discuter des sorties du modèle (SSP et SG) au regard des résultats de l'essai clinique GO29365 ?

		Essai GO29365 ^a	Modèle
POLIVY-BR	SG, médiane (mois)	12,4 [9,0 ; 32,0]	14,7
	SSP, médiane (mois)	9,2 [6,0 ; 13,9]	10,8
BR	SG, médiane (mois)	4,7 [3,7 ; 8,3]	5,7
	SSP, médiane (mois)	3,7 [2,1 ; 4,5]	3,9

^aCut-off du 15 mars 2019

31. Dans le tableau 109 du rapport technique, il est indiqué une durée médiane identique de SSP et de SG pour le bras POLIVY-BR. Il est attendu que ces données soient corrigées.

POLIVY® (Polatuzumab-vedotin), Laboratoire Roche
Echange technique

Analyse d'impact budgétaire

32.

POLIVY-BR), il est attendu que les CAR-Ts soient exclus des comparateurs en 3L et plus de l'analyse d'impact budgétaire.

Explication de la question : D'après le guide méthodologique, l'analyse d'impact budgétaire compare des ensembles d'interventions (scénarios) plutôt que des interventions individuelles. Le calcul de l'impact budgétaire résulte de la comparaison de deux scénarios : un scénario n'intégrant pas l'intervention étudiée est comparé au scénario intégrant l'intervention étudiée. Trois étapes sont à distinguer dans la définition des scénarios dont l'identification des interventions substituables à prendre en compte.

Documents support de l'analyse critique

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

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

- Rapport de présentation en vue d'une soumission à la CEESP (dépôt le 14/02/2020) ;
- Rapport technique (version 14/02/2020) ;
- Version électronique du modèle économique au format Excel (version 14/02/2020)
- Réponses aux questions techniques adressées le 13/05/2020.
- Rapport technique (version actualisée du 13/05/2020) ;
- Version électronique du modèle économique au format Excel (version du 13/05/2020) ;

Des documents complémentaires ont également été fournis dans le dossier :

- Rapport soumis à la Commission de la transparence ;
- Bibliographies du rapport de présentation et du rapport technique.

Bibliographie

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

~



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

N° ISBN : 978-2-11-155650-8