



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

ÉVALUER

LES TECHNOLOGIES DE SANTÉ

AVIS ECONOMIQUE

SARCLISA (isatuximab)

en association dans le traitement de myélome multiple en rechute et réfractaire

Validé par la CEESP - 15 décembre 2020

Sommaire

1. Avis de la CEESP relatif aux produits de santé	4
1.1. Avis de la CEESP	4
1.1.1. Sur le contexte	4
1.1.2. Sur l'analyse de l'efficience	5
1.1.3. Sur l'analyse d'impact budgétaire	7
1.1.4. Conclusion de la commission	7
1.1.5. Données complémentaires	8
1.2. Synthèse des réserves émises par la CEESP	8
2. Complément A. Contexte de la demande	10
3. Complément B. Tableaux de synthèse	13
3.1. Étude d'efficience : synthèse de l'analyse critique	13
3.2. Étude d'efficience : synthèse des résultats et de l'analyse de l'incertitude	20
4. Complément C. Analyse critique et résultats de l'étude d'efficience	24
4.1. Présentation et analyse critique de la méthodologie	24
4.1.1. Objectif de l'étude d'efficience	24
4.1.2. Choix structurant	24
4.1.3. Modélisation	30
4.1.4. Mesure et valorisation des états de santé en utilité	42
4.1.5. Mesure et valorisation des coûts	44
4.1.6. Validation	52
4.2. Présentation des résultats et exploration de l'incertitude	57
4.2.1. Résultats dans l'analyse de référence	57
4.2.2. Analyse de l'incertitude dans l'analyse de référence	58
4.2.3. Analyses exploratoires	63
4.3. Discussion et conclusion	65
4.3.1. Discussion et conclusion de l'industriel	65
4.3.2. Discussion et conclusion de la HAS	65
Table des annexes	68
Table des illustrations et des tableaux	77
Références bibliographiques	79
Abréviations et acronymes	80

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 

Haute Autorité de santé – Service communication information
5 avenue du Stade de France – 93218 Saint-Denis la Plaine Cedex. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00
© Haute Autorité de santé – décembre 2020 – ISBN :

1. Avis de la CEESP relatif aux produits de santé

1.1. Avis de la CEESP

1.1.1. Sur le contexte

1.1.1.1. Informations générales

L'évaluation, présentée par la société Sanofi Aventis France, soutient une demande d'inscription de SARCLISA (isatuximab) 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 atteints de myélome multiple en rechute et réfractaire, qui ont reçu au moins deux traitements antérieurs incluant le lénalidomide et un inhibiteur du protéasome et dont la maladie a progressé lors du dernier traitement. La demande de remboursement est superposable à l'indication de l'AMM obtenue le 30/05/2020 en procédure centralisée.

L'industriel estime la population cible au maximum à 2 320 patients par an.

L'isatuximab est utilisé dans le cadre d'une ATU de cohorte depuis la 23/12/2019. Le montant de l'indemnité maximale réclamée aux établissements de santé dans le cadre de l'ATU ne figurait pas dans le dernier tableau publié sur le site du CEPS au 27/04/2020.

1.1.1.2. Revendications de l'industriel

L'industriel revendique :

- un service médical rendu important (SMR) et une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) ;
- un RDCR de 568 465 €/QALY versus l'association pomalidomide et dexaméthasone aux prix de ████████ € le flacon de 500mg et ████████ € le flacon de 100mg retenus dans la modélisation.

Le chiffre d'affaires prévisionnel de SARCLISA (isatuximab) dans son indication est estimé par l'industriel à ████████ d'euros TTC sur la période correspondant à la 2^e année pleine de commercialisation.

L'industriel ne revendique pas d'impacts organisationnels.

1.1.1.3. Autre(s) indication(s) et extension(s) à venir

L'industriel mentionne quatre études en cours dans l'aire thérapeutique susceptibles de donner lieu à des extensions d'indication concernant le myélome multiple.

1.1.1.4. Contribution d'association(s) de patients ou d'usagers

Dans le cadre de ce dossier, la contribution de l'Association Française des Malades du Myélome Multiple (AF3M) a été transmise à la HAS. A travers une enquête menée sur 16 patients sous isatuximab (ATU ou essai clinique), cette contribution met en avant le vécu et l'expérience des malades sous ce traitement. En premier lieu, cette enquête souligne que « les 16 malades ayant répondu à l'enquête ont spontanément cité de nombreux points négatifs, notamment en termes d'impacts négatifs sur les conséquences de leur myélome et de ses traitements sur leur vie quotidienne ». En second lieu, il est

mentionné que l'isatuximab a été jugé comme acceptable ou facile à supporter pour la plupart des malades. Enfin, la synthèse souligne les attentes fortes des patients inclus dans les essais cliniques quant au :

- besoin d'une information régulière partagée et écrite sur les principaux résultats des essais en cours, notamment en matière d'effets indésirables ;
- besoin de partager, par exemple, en permettant aux malades qui le souhaitent d'échanger au travers de groupes de parole afin de mieux prendre en compte leur vécu et leur expérience ;
- recours aux soins de support pouvant être difficile au cours des essais cliniques. L'association suggère que ce point puisse être abordé lors de l'entretien préalable à l'obtention du consentement éclairé.

1.1.2. Sur l'analyse de l'efficience

L'objectif est d'analyser l'efficience de l'isatuximab en association au pomalidomide et à la dexaméthasone (Isa-Pd), par rapport aux stratégies thérapeutiques disponibles en France dans la même indication, dans la prise en charge des patients traités pour un myélome multiple en rechute et réfractaire qui ont reçu au moins deux traitements antérieurs incluant le lénalidomide et un inhibiteur du protéasome (IP) et dont la maladie a progressé lors du dernier traitement.

La population d'analyse intègre plusieurs possibilités en matière de séquence de traitement, lesquelles pourraient ne pas être homogènes quant aux comparateurs pertinents. Les données disponibles suggèrent que les traitements disponibles sont sélectionnés en fonction des options antérieures (classe thérapeutique) proposées et des options restantes disponibles. Répondre à l'objectif, tel que défini par l'industriel, aurait nécessité de comparer des séquences de traitements.

L'analyse proposée évalue l'efficience de l'introduction d'isatuximab dans une population de patients ayant reçu du lénalidomide et un IP auxquels est proposé un traitement par pomalidomide associé à de la dexaméthasone (Pd) **avec ou sans** isatuximab (Isa-Pd). Ainsi, l'objectif est de documenter l'efficience de l'adjonction d'isatuximab à Pd par rapport à un traitement par Pd seul, indépendamment de la place de Pd dans la séquence de traitement sous réserve d'avoir reçu au moins une ligne avec du lénalidomide et une avec un IP.

Les données disponibles montrent que Pd est l'option la plus représentative des traitements proposés après échec du lénalidomide et d'un IP parmi les différentes alternatives envisagées. Le daratumumab en monothérapie, option répondant à la même indication qu'Isa-Pd, semble vraisemblablement davantage utilisé lorsque Pd n'est plus une option. En outre, le daratumumab en monothérapie devrait être de moins en moins utilisé dans la stratégie thérapeutique, notamment considérant la possibilité d'une utilisation en association à un stade plus précoce de la maladie.

1.1.2.1. En ce qui concerne la conformité méthodologique

La méthode sur laquelle repose l'analyse coût-résultat du produit dans la population de l'indication est acceptable, bien qu'elle soulève 3 réserves importantes (cf. tableau de synthèse des réserves) portant sur :

- L'objectif de l'analyse est plus restreint que celui présenté par l'industriel qui aurait nécessité une modélisation des séquences de traitements, non réalisable compte tenu des données disponibles.
- L'absence de données matures de survie globale générant une forte incertitude sur les résultats du modèle d'autant plus importante considérant le choix du modèle.
- La construction des courbes de survie fondée sur l'hypothèse de risque proportionnel en retenant Isa-Pd comme traitement de référence (choix non cohérent avec les données disponibles)

pour valider les extrapolations, non conservateur et attendu augmenter les gains absolus de survie globale associés aux différents traitements).

1.1.2.2. En ce qui concerne l'efficience

Le RDCR de l'analyse de référence d'Isa-Pd versus Pd est de 568 465€ par QALY gagné et de 518 381€ par année de vie gagnée.

Globalement, l'analyse probabiliste met en évidence une incertitude paramétrique importante. Pour atteindre un degré de confiance de 80% qu'Isa-Pd soit efficient, le seuil de disposition à payer est environ 1 127 500€ /QALY soit une augmentation de 98% par rapport au RDCR de l'analyse principale.

Les données cliniques sur la survie globale sont immatures et imposent de recourir à des hypothèses fortes en matière d'extrapolation. Les analyses de sensibilité montrent que le choix de retenir la tendance observée sur la durée de l'essai clinique a un impact majeur sur les résultats (un RDCR augmenté de 570% sans prise en compte de la tendance sur les 15 premiers mois de la modélisation et un RDCR diminué de 48% en extrapolant la tendance sur toute la durée de simulation).

L'incertitude générée par l'extrapolation de la survie globale transparait également, dans une moindre mesure, au travers des analyses de sensibilité portant sur les choix d'extrapolation d'Isa-Pd versus Pd. Or, l'hypothèse de risque proportionnel avec Isa-Pd comme traitement de référence ne permet pas de valider les résultats du modèle quant à la survie globale et n'est pas conservateur.

Les analyses de sensibilités déterministes montrent également que l'impact sur le RDCR est plus important pour une baisse du prix d'isatuximab que du prix de pomalidomide. Une baisse de ■■■% du prix du pomalidomide entraîne une diminution du RDCR de 5%. En effet, ce dernier est présent à la fois dans la stratégie à l'étude et celle comparée. En comparaison, une baisse du prix d'isatuximab de ■■■% fait diminuer le RDCR de 14%. Ainsi, une baisse de prix de l'isatuximab a davantage d'impact sur le RDCR qu'une baisse du prix du pomalidomide. Toutefois, pour un prix d'isatuximab nul, le RDCR d'Isa-Pd vs Pd seul reste élevé, ■■■■ €/QALY. Un tel RDCR montre que les gains de survie attendus sous Isa-Pd engendrent un allongement de la durée de traitement dont les gains d'utilité ne sont pas compensés par les surcoûts associés à l'acquisition de Pd, l'administration de l'isatuximab et la prise en charge des événements indésirables.

De plus, il est noté que l'isatuximab (anti-CD38) est susceptible de générer des événements indésirables supplémentaires par rapport au Pd seul. Or, leur prise en compte dans le modèle présente des limites. En outre, l'adjonction d'un traitement par voie intraveineuse à un traitement per os pourrait être à l'origine d'une désutilité associée au mode d'administration, cela n'est pas discuté dans le rapport technique.

Les analyses de sensibilité ne permettent pas de capter toutes les sources d'incertitude. L'une des autres sources d'incertitude – non quantifiable – est associée à l'impossibilité de conduire une analyse en séquence de traitement. Ceci soulève deux difficultés pour interpréter les résultats :

- L'un des arguments limitant l'importance à accorder à daratumumab en tant que comparateur est la possibilité de son utilisation à un stade plus précoce. Daratumumab, comme isatuximab, est un anti-CD38. Le fait d'utiliser un anti-CD38 plus tôt dans la séquence de traitement pourrait limiter l'utilisation d'un autre anti-CD38 dans les lignes ultérieures. Aucune donnée ne permet de documenter cet impact. Par ailleurs, bien que Pd soit le comparateur le plus pertinent, l'analyse de sensibilité ne permet pas de confirmer l'exclusion de daratumumab en monothérapie de la frontière d'efficience. Si les données sont trop fragiles pour en tirer une conclusion, cela reste une limite de ne pas pouvoir intégrer l'ensemble des comparateurs.

- Les analyses de sensibilité réalisées par l'industriel sur la ligne de traitement suggèrent que la variabilité des résultats peut être très forte. Bien qu'exploratoire, l'analyse portant sur la 3^e ligne modifie les conclusions (Isa-Pd est dominé) et l'analyse sur la 4^e ligne et plus met en évidence un RDCR diminué de 51%. Ces analyses alertent sur le fait que le nombre de lignes serait susceptible d'affecter grandement les résultats de l'efficacité. Les lignes pouvant refléter la séquence de traitements quant au nombre d'options précédemment utilisées, ces résultats tendent à conforter l'intérêt d'une approche en termes de séquences de traitement.

La prise en charge du myélome multiple s'inscrit dans un contexte évolutif marquée par une utilisation des différents traitements déjà disponibles plus précoce dans la séquence avec des options thérapeutiques combinant dès les premières lignes des molécules issues de différentes classes thérapeutiques. Les conclusions quant à l'analyse de l'efficacité évaluée ont donc une portée limitée. Ces dernières ne sont pas applicables dans la perspective d'un changement de contexte à prévoir à moyen terme, notamment avec l'utilisation plus précoce de Pd (avis CT, février 2020¹).

1.1.3. 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, aucune analyse d'impact budgétaire n'a été fournie par l'industriel.

Une analyse d'impact budgétaire aurait été utile pour documenter les impacts financiers attendus de l'introduction du produit sur le marché pour l'Assurance Maladie, notamment considérant le chiffre d'affaires estimé par l'industriel [REDACTED] d'euros.

1.1.4. Conclusion de la commission

Compte tenu de ce qui précède, la Commission d'évaluation économique et de santé publique conclut que :

- Sous les hypothèses retenues par l'industriel, l'adjonction d'isatuximab à Pd (Isa-Pd) versus Pd seul est associée à un RDCR de 568 465 € par QALY gagné sur 15 ans.
- La portée de ce résultat est limitée par la non prise en compte dans l'analyse de l'ensemble des interventions disponibles dans le cadre de séquences de traitement.
- Si l'intégration du seul comparateur Pd au moment de cette évaluation apporte une information utile pour la décision, la prise en charge du myélome multiple s'inscrit dans un contexte évolutif limitant la portée des conclusions dans le temps.
- En effet, l'utilisation plus précoce du daratumumab ou du pomalidomide, à plus long terme, dans le cadre d'associations pourrait avoir un impact sur l'efficacité de l'Isa-Pd dans son indication.
- S'ajoute à la portée limitée des conclusions, l'immaturité des données de survie globale qui génère une incertitude forte quant à l'extrapolation des données.
- L'absence d'une analyse d'impact budgétaire est regrettable.

La CEESP rappelle qu'un besoin médical non couvert ne préjuge pas du caractère acceptable par la collectivité d'un tel niveau de RDCR. Ce RDCR, extrêmement élevé, est à mettre en relation avec une demande de remboursement ne reposant pas sur l'analyse finale des résultats de la survie globale de

¹ IMNOVID en association à la dexaméthasone (Pd). Avis de la Commission de la transparence du 19/02/2020

l'essai clinique. Ce RDCR est également expliqué par l'association de la molécule évaluée avec une seconde molécule onéreuse. Sous l'hypothèse d'un prix d'acquisition du flacon d'isatuximab nul, le RDCR de l'Isa-Pd versus Pd serait de [REDACTED] €/QALY. Le déploiement massif des associations de molécules onéreuses dans le traitement du cancer souligne l'intérêt d'une régulation des prix des traitements sur l'ensemble des associations. Une régulation du prix de l'association évaluée est particulièrement attendue au vu du niveau de RDCR.

1.1.5. Données complémentaires

Considérant les sources d'incertitude identifiées, les résultats de l'analyse de l'efficacité ont besoin d'être corroborés par des données recueillies en vie réelle, visant notamment à documenter :

- les résultats cliniques et d'efficacité avec des données de survie globale matures ,
- le positionnement d'Isa-Pd dans la séquence de traitement ;
- l'utilisation du daratumumab et de l'isatuximab en séquence de traitement et l'absence d'impact attendu sur l'efficacité entre anti-CD38.

1.2. 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'efficacité

Libellé de la réserve	-	+	++
Objectif			
Analyse répondant à un objectif plus restreint que celui présenté qui aurait nécessité une modélisation des séquences de traitements, non réalisable compte tenu des données disponibles. Et, étude de vie réelle ne permettant pas de documenter la place des traitements comparateurs au sein de la séquence considérée après du lénalidomide et un inhibiteur du protéasome (telle que définie dans l'AMM) ce qui génère une incertitude sur la part d'utilisation du pomalidomide en association à la dexaméthasone (Pd) dans l'indication.		+	
Choix structurants			
Comparateurs : Données disponibles ne permettant pas d'inclure l'ensemble des comparateurs dans une analyse robuste. Considérant la place du daratumumab en monothérapie, sa non prise en compte est attendu avoir un impact limité sur la portée de la conclusion dans le cadre d'une analyse ne portant pas sur les séquences de traitements (données cliniques de faible qualité, prise en charge plu précoce dans la stratégie du daratumumab alors qu'il n'est pas remboursé dans l'indication).	-		
Modélisation			
Représentativité : analyse de la représentativité de la population simulée limitée par manque de données de comparaison sur les caractéristiques des patients en vie réelle en France.	-		

Libellé de la réserve	-	+	++
Source de données : absence de données matures de survie globale générant une forte incertitude sur les résultats du modèle d'autant plus importante considérant le choix du modèle et la durée de simulation.		+	
Construction des courbes de survie : extrapolations fondées sur l'hypothèse de risque proportionnel en retenant Isa-Pd comme traitement de référence non cohérent avec les données disponibles pour valider les extrapolations et non conservateur.		+	
Mesure et valorisation des états de santé			
Non prise en compte de l'impact négatif de l'adjonction d'isatuximab, administré par voie intraveineuse, au Pd, administrés par voie orale, sur l'utilité des patients.	-		
Présentation des sources utilisées dans le modèle pour estimer les désutilités associées aux événements indésirables non suffisante pour expliciter la méthode et valider les choix.	-		
Résultats et analyses de sensibilité			
Méthode retenue pour conduire les analyses de sensibilité probabiliste et déterministe sur les paramètres insuffisamment décrite (lois et variabilité des paramètres testées ni présentées ni justifiées dans le rapport technique, disponible seulement dans le modèle Excel sans justification).	-		

2. Complément A. Contexte de la demande

Tableau 2. Contexte administratif

Objet	Description
Traitement	SARCLISA 20 mg/ml (isatuximab), solution à diluer pour perfusion se présente en flacon de 5 ml (contenant 100 mg d'isatuximab) ou de 25 ml (contenant 500 mg d'isatuximab). Posologie : 10mg/kg en IV 1 fois par semaine au 1 ^{er} cycle de 28 jours puis une fois toutes les 2 semaines à partir du 2 ^e cycle.
Laboratoire	Sanofi-Aventis France
Domaine thérapeutique	Cancer hématologie
Motif de l'examen	Primo-inscription
Listes concernées	Spécialités remboursables aux assurés sociaux Collectivités et divers services publics (CSP L.5123-2)
Indication de l'AMM	AMM centralisée en date du 30/05/2020 SARCLISA (isatuximab) est indiqué en association avec le pomalidomide et la dexaméthasone pour le traitement des patients adultes atteints de myélome multiple (MM) en rechute et réfractaire, qui ont reçu au moins deux traitements antérieurs incluant le lénalidomide et un inhibiteur du protéasome (IP) et dont la maladie a progressé lors du dernier traitement.
Indication demandée au remboursement	SARCLISA (isatuximab) est indiqué en association avec le pomalidomide et la dexaméthasone pour le traitement des patients adultes atteints de MM en rechute et réfractaire, qui ont reçu au moins deux traitements antérieurs incluant le lénalidomide et un IP et dont la maladie a progressé lors du dernier traitement.
SMR revendiqué	Important
ASMR revendiquée	III
Statut particulier	N/A
ATU ou RTU	ATU nominative depuis le 29/07/2019 (195 patients traités). ATU de cohorte depuis le 23/12/2019 (201 patients traités dont 127 ayant initié le traitement en ATU nominative). Indication : « en association avec le pomalidomide et la dexaméthasone pour le traitement des patients adultes atteints de MM en rechute et réfractaire, qui ont reçu au moins deux traitements antérieurs incluant le lénalidomide et un IP et dont la maladie a progressé lors du dernier traitement ».
Indemnité maximale	Indemnité maximale d'ATU : non renseigné à la date du 07/12/2020.
Population cible	Population cible : au maximum à 2 320 patients.
Dépense moyenne/patient	Dépense moyenne : [REDACTED] euros TTC par an sur la base des durées de traitement observée dans l'étude ICARIA (9,15 cycles en moyenne) et sur une hypothèse d'un poids moyen des français de 70 kg.
Montants remboursables	Montants remboursables : [REDACTED] d'euros par an (à 5 ans)
CA annuel	CA [REDACTED] d'euros par an (à 2 ans)
Prise en charge à l'étranger	Non

AMM : autorisation de mise sur le marché ; ASMR : amélioration du service médical rendu ; ATU : autorisation temporaire d'utilisation ; CA : chiffre d'affaire ; HT : hors taxe ; SMR : service médical rendu ; TTC : toutes taxes comprises

Tableau 3. Contexte clinique

Objet	Description (source industrielle)
Mécanisme d'action du produit évalué	Le principe actif de SARCLISA est l'isatuximab, anticorps monoclonal humain de type IgG1κ, 2 ^e représentant de la classe des anticorps monoclonaux ciblant le récepteur CD38 après le daratumumab.
Pathologie concernée	Le myélome multiple est une maladie rare, hétérogène, caractérisée par la prolifération tumorale de plasmocytes monoclonaux dans la moelle osseuse, ayant pour conséquence la sécrétion en quantité importante de tout ou partie d'une immunoglobuline (Ig) monoclonale dans le sang et/ou les urines. Il s'agit de la 2^e hémopathie maligne, en termes de fréquence (~10%) avec 5 442 nouveaux cas en 2018 en France métropolitaine, avec une incidence en constante augmentation sur les dernières années. Maladie incurable, progressive, qui tend à devenir chronique avec une succession inéluctable de phases de rémissions et de rechutes. A chaque nouvelle rechute, les patients deviennent de plus en plus difficiles à traiter. Le myélome en rechute et réfractaire est une maladie qui devient réfractaire à un moment donné de la prise en charge thérapeutique, après une 1^{re} rechute, alors qu'au moins une réponse minimale avait été atteinte.
Prise en charge thérapeutique	Les dernières années, une évolution importante de la pratique clinique a été observée, notamment en 1^{re} ligne avec une utilisation croissante du lénalidomide chez les patients naïfs de tout traitement, en association ou non au bortézomib. Ainsi, un nombre croissant de patients se retrouvent réfractaires au lénalidomide (et/ou au bortézomib) tôt dans l'histoire de leur maladie. A partir de la 2^e rechute, les options thérapeutiques sont limitées et les patients sont le plus souvent en situation d'impasse thérapeutique. Peuvent être proposés : - le pomalidomide en association avec la dexaméthasone (traitement de référence), - le daratumumab en monothérapie ; - le panobinostat, en association avec le bortézomib et la dexaméthasone.
Place revendiquée dans la stratégie thérapeutique	L'isatuximab en association avec le pomalidomide et la dexaméthasone (Isa-Pd), constitue une nouvelle alternative pour les patients adultes souffrants d'un MM en rechute et réfractaire, ayant reçu au moins deux traitements antérieurs, dont le lénalidomide et un IP.

Tableau 4. Essais cliniques en cours

Essai	Intitulé
IKEMA Recrutement terminé 1^{er} résultats obtenus en mai 2020. Résultats finaux attendus en novembre 2023.	Etude de phase III, en ouvert, multicentrique, randomisée évaluant l'efficacité et la tolérance de l'isatuximab en association au carfilzomib et à la dexaméthasone versus carfilzomib + dexaméthasone chez des patients souffrant d'un MM en rechute et/ou réfractaires ayant reçu entre 1 et 3 traitements antérieurs
IMR07 Recrutement en cours 1^{er} résultats attendus en décembre 2022. Résultats finaux attendus en janvier 2025.	Etude de phase III, en ouvert, multicentrique, randomisée évaluant l'efficacité et la tolérance de l'isatuximab en association au Velcade+Revlimid+dexaméthasone (VRd) versus VRd chez des patients souffrant d'un MM nouvellement diagnostiqué non éligibles à une autogreffe des cellules souches périphériques (ASCP).
GMMG HD7 Recrutement en cours 1^{er} résultats attendus en mai 2025. Résultats finaux attendus en décembre 2025.	Etude de phase III, en ouvert, multicentrique, randomisée évaluant l'efficacité et la tolérance de l'isatuximab en association VRd versus VRd en traitement d'induction d'un MM nouvellement diagnostiqué chez des patients éligibles à une ASCP.

EFC 15992

Recrutement non débuté 1^{er} résultats attendus en décembre 2027.

Résultats finaux attendus en avril 2033.

Etude de phase III, en ouvert, multicentrique, randomisée évaluant l'efficacité et la tolérance de l'isatuximab en association Revlimid+dexaméthasone (Rd) versus Rd chez des patients souffrant d'un MM indolent à haut risque.

Dans le dossier déposé auprès de la Commission de la transparence, l'industriel déclare 4 études cliniques en cours concernant l'aire thérapeutique. Des demandes d'extension sont susceptibles dans les 3 années à venir.

3. Complément B. Tableaux de synthèse

3.1. Étude d'efficacité : synthèse de l'analyse critique

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP	Réserve
Objectif		
L'analyse médico-économique a pour objectif d'évaluer l'efficacité d'isatuximab en association au pomalidomide et à la dexaméthasone (Isa-Pd), par rapport aux stratégies thérapeutiques disponibles en France dans la prise en charge des patients traités pour un myélome multiple (MM) en rechute et réfractaire qui ont reçu au moins deux traitements antérieurs incluant le lénalidomide et un inhibiteur du protéasome (IP) et dont la maladie a progressé lors du dernier traitement.	L'analyse produite ne répond pas à l'objectif tel que présenté. Cet objectif, large, implique une modélisation des séquences de traitement. L'objectif, considérant l'analyse soumise, est de documenter l'efficacité de l'adjonction d'isatuximab à Pd par rapport à un traitement par au Pd seul, indépendamment de la place de Pd dans la séquence de traitement. Une étude de vie réelle est présentée, mais elle est non représentative de l'indication AMM (estimation par ligne de traitement indépendamment du statut réfractaire et des traitements anciennement reçus). Aucune donnée n'est disponible pour définir de façon précise la portée de la conclusion de l'analyse produite quant à l'utilisation des traitements en vie réelle.	Réserve importante
Choix structurant		
Type d'analyse : ACE + ACU	Conforme	Pas de réserve
Perspective : caractérisée de collective incluant principalement l'assurance maladie, pathologie au titre d'une ALD et les restes à charge.	Acceptable	Pas de réserve
Horizon temporel : vie entière (15 ans) Analyse de sensibilité : 5, 10 et 30 ans (RDCR + 26,4%, + 3,8% et - 0,6% respectivement).	Un horizon temporel vie entière génère une forte incertitude compte tenu : - Des données disponibles (médiane non atteinte) dans un contexte de pathologie grave en 3^e ligne de traitement ou plus ; d'un suivi médian court (11,6 mois) - Du manque de données externes pour justifier de l'espérance de vie de la population d'analyse (rechute et réfractaire) et valider les extrapolations y compris pour le bras comparateur. Cependant, le choix de ne pas introduire de différentiel de survie globale au-delà des essais limite l'incertitude générée par le choix de l'horizon temporel.	Pas de réserve
Actualisation : 2,5%	Conforme	Pas de réserve

Analyse de sensibilité : 0% et 4% (RCDR - 7,3% et + 9,8% respectivement).		
Population d'analyse : Patients adultes présentant un MM en rechute et réfractaire qui ont reçu au moins deux traitements antérieurs incluant le lénalidomide et un IP et dont la maladie a progressé lors du dernier traitement. Pour l'industriel, il n'est pas attendu que les comparateurs diffèrent drastiquement selon la ligne de traitement, selon les résultats de l'analyse en sous-groupe la survie sans progression ne sont pas différents de manière significative. Analyses exploratoires en sous population selon la ligne de traitement 3^e ligne et 4^e ligne et + (Isa-Pd dominé, RDCR -51% respectivement)	Conforme à la population d'AMM. Acceptable en réponse à l'objectif restreint redéfini. En effet, arguments pour exclure l'intérêt des analyses en sous population insuffisants dans une perspective plus large : - absence de donnée concernant l'historique des traitements reçus par les patients dans les sous-groupes selon la ligne de traitement, - forest plot montrant une absence d'effet portant uniquement sur la survie sans progression et ne portant pas sur les mêmes population (2-3 lignes vs 3 ligne et +) - données de vie réelle n'excluant pas une différence sur la place des comparateurs potentiels entre les 3^e et au-delà de la 4^e ligne. Les analyse en sous-populations sont réalisées à titre exploratoire compte tenu des données disponibles et n'excluent pas l'intérêt d'une analyse en termes de séquences de traitements.	Pas de réserve
Options comparées Intervention évaluée : Isatuximab + pomalidomide + dexaméthasone (Isa-Pd) Comparateurs : pomalidomide + dexaméthasone (Pd) Le daratumumab (dara) a été pris en compte en analyse exploratoire Sources/justifications : recommandations, AMM et décisions de remboursement, étude IPSOS, estimation de données de marché auprès de 200 médecins comptabilisant 464 patients atteints de myélome multiple sur l'année 2019.	Le choix d'exclure le daratumumab en analyse de référence des options comparées est justifié compte tenu de la faiblesse méthodologique de la MAIC et de la forte incertitude sur l'importance du positionnement de ce produit dans la population de l'analyse. L'intérêt du daratumumab dans l'indication de l'Isa-Pd pourrait être limité compte tenu de son utilisation en association plus précoce dans les stratégies thérapeutiques du MM. Cette évolution est néanmoins susceptible d'avoir un impact sur l'efficacité d'Isa-Pd. Les options thérapeutiques du traitement du MM sont en constante évolution, il est difficile de connaître la répartition des comparateurs de l'isatuximab en vie réelle et la place de Pd, une étude actualisée des parts de marché des différents traitements dans cette pathologie serait utile lors des prochaines évaluations. Compte tenu des données disponibles au moment de l'évaluation, il est considéré que l'analyse de référence retenant comme seul comparateur Pd est acceptable. Le pomalidomide étant le comparateur principal, cette analyse restreinte sur ce comparateur est attendue apportée une information utile à la décision.	Réserve mineure.

Modélisation

Population simulée : population ITT de l'essai ICARIA-MM (N=307) comprenant 49 patients français et comparaison aux caractéristiques des patients dans l'ATU de cohorte. Représentativité des patients : les caractéristiques de la population de l'essai clinique ont été comparées à celles des patients inclus dans l'ATU de cohorte d'isatuximab et de l'étude MIROIR. Les variables comparées sont les suivantes : l'âge, le poids, le genre, l'intervalle de temps depuis le diagnostic, le nombre de ligne de traitement. Analyse de la représentativité : Selon l'industriel la population ICARIA-MM présente des caractéristiques proches de celles de La population française de l'ATU et de l'étude MIROIR.	Peu de données sur les caractéristiques des patients de l'ATU sont disponibles, ne permettant pas d'analyser correctement la représentativité de la population simulée. Les données disponibles montrent que les patients inclus dans l'essai ICARIA-MM sont plus jeunes que les patients de l'ATU française. De plus, en moyenne, les patients sous ATU ont reçu l'isatuximab lors d'une ligne plus antérieure que des patients de l'étude ICARIA-MM. En ATU, les patients semblent avoir reçu moins de lignes antérieures de traitement. La majorité des patients (51,2%) entrait en 3^e ligne versus 29% dans l'essai ICARIA-MM.	Réserve mineure
Modèle : Modèle de type « aire sous la courbe » ou « modèle de survie partitionnée » Etats du modèle : Survie sans progression, survie post-progression, décès	Le modèle et les états de santé sont standards en oncologie et cohérents avec l'histoire naturelle de la pathologie. Cependant, le modèle est alimenté avec des données de survie globale issues de l'analyse intermédiaire de l'essai pivot, la durée de suivi de cette analyse n'a pas permis d'obtenir des données matures ce qui limite la justification du choix d'un modèle à survie partitionnée. Le choix aurait pu être discuté considérant l'incertitude générée par les différentes options de modèle.	Pas de réserve
Événements intercurrents Effets indésirables : EI de grade 3 et 4 observés avec une fréquence supérieure ou égale à 3% dans ICARIA-MM. Arrêts de traitement : arrêts observés dans l'essai ICARIA-MM. Traitement post-progression : pris en compte en se fondant sur les données de l'essai et la littérature. Analyse de sensibilité : Absence de coûts de traitement post-progression (RDCR : -1%)	Acceptable.	Pas de réserve
Gestion de la dimension temporelle Durée de simulation : 15 ans Cycles : 1 semaine, sans correction Hypothèses d'extrapolation : – Les données observées peuvent être ajustées par une fonction paramétrique permettant leur extrapolation au-delà du suivi de l'essai. – L'effet sur la survie globale n'est pas extrapolé après 15 mois.	Durée de simulation : acceptable considérant les hypothèses d'extrapolation. Durée de cycle : cohérente avec les différentes posologies. Hypothèses d'extrapolation : acceptable considérant les données disponibles. L'hypothèse d'une absence d'effet traitement sur la survie globale au-delà du suivi de l'essai est cohérente avec l'immatunité des données. Cette hypothèse est attendue conservatrice considérant la tendance observée sur les 15	Pas de réserve

- L'effet traitement relatif est supposé maintenu dans le temps pour la SSP.

Analyse de sensibilité sur la SG : absence d'effet traitement (RDCR +570%), utilisation du HR sur toute la durée de simulation (RDCR : -48%)

Méthodes d'estimation des courbes de survie

Sources de données : Isa-Pd vs Pd, données de l'essai ICARIA-MM

Comparateurs	Hazard ratio (vs Isa-Pd)		
	SSP	DdT	SG
Pd	1,661 [1,220 ; 2,263]	1,744 [1,322 ; 2,300]	1,454 [0,980 ; 2,157]

Méthode d'extrapolation

Bras	SSP	SG	DdT
Pd	HR* (hypothèse risques proportionnels)	HR* jusqu'à 15 mois puis application d'un HR=1 (hypothèse d'équivalence)	HR* (hypothèse risques proportionnels)
Isa-Pd	Log-logistique	Exponentielle	Exponentielle

* les HRs sont appliquées aux données d'Isa-Pd

L'extrapolation des données, l'effet traitement a été étudié afin de vérifier l'hypothèse des risques proportionnels (courbes de fonctions de risques cumulés + tests des résidus de Schoenfeld).

Méthode d'ajustement par une fonction paramétrique – hypothèse de proportionnalité des risques + application d'un HR au bras intervention.

Analyses de sensibilité :

SSP, SG et DdT : bras Pd extrapolé de manière indépendante (RDCR +7,5 %)

SSP : modification des lois paramétriques (RDCR compris entre -0.6% et 8%)

SG : modification des lois paramétriques (RDCR compris entre -18% et 24%).

premiers mois et les analyses de sensibilité sur l'ensemble de la population ITT. Cela reste cependant à confirmer par des données matures.

Analyse de référence :

Source de données :

Les données de survie globale de l'essai ICARIA-MM sont celles d'une analyse intermédiaire avec des médianes de survie non atteintes générant de l'incertitude quant à l'extrapolation de ces données. Les résultats finaux n'étaient pas disponibles au moment du dépôt.

Méthode d'extrapolation :

Le choix de la fonction d'extrapolation après la durée de suivi de l'essai à partir des courbes de survies ajustées sur les données issues de ICARIA-MM pour Isa-Pd est conforme méthodologiquement.

Cependant, le fait d'appliquer l'hypothèse des risques proportionnel en retenant Isa-Pd comme courbe de référence ne permet pas une validation des sorties du modèle quant à la survie globale. Les choix d'extrapolation ne sont pas conservateurs et augmentent artificiellement la survie globale en valeur absolue. Il aurait été préférable d'extrapoler de manière indépendante les deux bras de traitement, en effet la méthode des hazard ratio limite l'utilisation des données brutes disponibles. L'industriel a proposé une méthode alternative en analyse de sensibilité faisant varier le RDCR de + 7,5%.

De plus, les HR sont appliqués au bras intervention. Afin de bénéficier d'une extrapolation plus robuste il est recommandé d'appliquer le HR sur le bras détenant le plus d'événements.

Réserve importante

Réserve importante

Méthodes d'estimation des événements intercurrents

Effets indésirables de grade 3 ou 4 : sélection sur la fréquence (>3%) dans l'essai ICARIA-MM. Certains événements indésirables, jugés similaires, ont été regroupés.

Le seuil sélectionné permet de modéliser 86,6% des événements du bras Isa-Pd et 88,5% du bras Pd.

Analyse de sensibilité : application d'un facteur correcteur aux probabilités d'occurrence afin de modéliser 100% des événements reportés dans l'essai ICARIA-MM (RDCR + 0,3%)

Durée de traitement :

- En SSP : extrapolation de la courbe Kaplan Meier (KM) d'Isa-Pd et application d'un HR sur le bras Isa-Pd pour construire la courbe du bras Pd.
- En SPP : limiter à 5 mois (littérature, validé par un expert), la répartition des traitements post-progression est issue de l'essai clinique ICARIA-MM.

Analyse de sensibilité : Extrapolation de manière indépendante des courbes de KM des DdT, SSP et DG observées dans l'essai ICARIA-MM (RDCR : + 7,5%).

Traitements post-progression : traitements, par molécule, observés dans l'essai ICARIA-MM appliqués sur une durée moyenne de ces traitements (estimée via la littérature).

Non prise en compte des traitements post-progression (RDCR : - 1%).

Acceptable

Événements indésirables : L'impact des critères de sélection a été testé. Ils ont un impact négligeable considérant les données disponibles et sous l'hypothèse que les événements non pris en compte sont de même nature que ceux sélectionnés. Le regroupement de certains événements indésirables jugés similaires semble acceptable.

Durée de traitement : les choix d'extrapolation soulèvent les mêmes limites que pour la SSP (non-utilisation des données disponibles et ajustement sur le bras ayant le moins d'événements).

Traitements post-progression : les simplifications concernant la prise en compte des traitements (assimilés à des monothérapies) et l'hypothèse de durée de traitement fixe (5 mois) sont acceptables. La prise en compte d'une séquence de traitement supplémentaire a un impact mineur sur le RDCR.

Pas de réserve

Validation

Vérification technique : oui

Validation interne : oui (données d'entrée comparées aux données de sortie du modèle).

Validation externe : Les résultats du modèle ont été comparés aux données de 2 études issues de la littérature.

Variable	Simulation		Littérature	
	Isa-Pd	Pd	Wilenbacker et al. (2015)	Verelst et al. (2018)

Acceptable

La démarche mise en œuvre pour la vérification technique est bien décrite.

La validité interne indique la cohérence entre les données d'entrée et les données simulées sur la période de suivi des essais. Les écarts observés ne semblent pas favorables au produit évalué.

Les validations externes et croisées ont été réalisées. Cependant, peu de données permettent de discuter la validité externe. Concernant Pd, les données disponibles semblent indiquer que le modèle surestime les résultats en termes de survie globale. Cette surestimation pourrait être associée au choix de modélisation d'avoir retenu la courbe Isa-Pd en tant que référence faisant l'objet d'une réserve importante.

L'absence de données disponibles ne permet pas d'évaluer correctement la validité des résultats concernant Isa-Pd. Seul l'avis des experts a pu être mobilisé.

Pas de réserve

Durée moyenne de survie globale à partir de la 3 ^{ème} ligne de traitement	34 mois	24 mois	27 mois (médiane)	13,9 mois (médiane)	Or, il est noté que sur les 2 experts interrogés quant à la plausibilité des extrapolations, un seul se prononçait en faveur de la plausibilité des extrapolations sur les courbes de survie.
---	---------	---------	-------------------	---------------------	---

Validation croisée : autres analyses déposées auprès d'agences HTA (NICE et TLV).

Estimation de l'utilité

Sources de données : recueil de données au cours de l'essai ICARIA-MM via le questionnaire EQ-5D-5L. 274 patients ont répondu au questionnaire.

Application de la matrice de pondération française (Andrade, Ludwig, Goni, Oppe, & de Pourville, 2020).

Hypothèse : les scores d'utilité sont invariants dans le temps.

Scores d'utilité introduits dans le modèle

États de santé	Nombre d'observations	Valeur d'utilité moyenne	Intervalle de confiance (95%)
Survie sans progression	1 913	0,844	[0,824 ; 0,863]
Survie post-progression	394	0,778	[0,746 ; 0,809]

Des désutilités attribuables aux événements indésirables ont été considérées, Sources : ICARIA-MM (fréquences), littératures (valeurs de désutilités)

Analyses de sensibilité : Application d'utilités issues de la littérature, (Borg, et al., 2016)(RDCR +34,8%), Algorithme de valorisation pour le questionnaire 3L (RDCR +23,7 %)

La méthode de valorisation de la qualité de vie est conforme.

Les sources et la méthode retenues pour quantifier les scores d'utilité associés aux états pré et post progression sont bien décrits.

Les valeurs des désutilités sont issues d'une évaluation soumise au NICE pour le daratumumab en monothérapie. Les données présentées dans le rapport ne sont pas suffisantes : les différentes sources utilisées dans cet avis et les différentes méthodes ne sont pas explicitées. Il est fait référence dans l'avis mis en bibliographie aux données de la littérature et aux avis d'experts. Cela laisse supposer des sources et méthodes hétérogènes. L'absence de référencement et de discussion sur les sources utilisées dans l'avis utilisé ne permet pas d'évaluer correctement l'acceptabilité des choix. Par ailleurs, l'hétérogénéité des sources de désutilités génère une incertitude non mesurable.

L'impact de l'adjonction d'isatuximab, administré par voie intraveineuse au pomalidomide n'a pas été pris en compte ni discuté.

Réserve mineure

Réserve mineure

Estimation des coûts

Poste de coûts	Isa-Pd	Pd	Source	
				Acceptable.
				Les sources et la méthode retenues pour quantifier et valoriser les ressources consommées sont bien décrites.
				Il est noté qu'une même valorisation est proposée pour les neutropénies fébriles ou non sans discussion de la sévérité de ces deux événements.

Acquisition des traitements (avec les co-médications)	■	■	Prix public TTC Isatuximab : hypothèse industrielle + Marge forfaitaire de rétrocession ou honoraire de dispensation
Administration	■	■	En IV : hospitalisation de jour GHM 28Z07Z privé et public (incluant les coûts de prémédication)
Prise en charge de la pathologie	■	■	Suivi médical : Consultations, examens biologiques Complications du myélome multiple. Transport sanitaire (aller-retour) (Les Comptes de la Sécurité Sociale, 2016)
Prise en charge des événements indésirables	■	■	Valorisation des séjours hospitaliers (ENCC) ou littérature (Chouaid, et al., 2017) ou avis d'experts.
Soins de fin de vie	■	■	GHM 23Z02
Coût total (actualisé)	330 607€	126 469€	€2020

Analyses de sensibilité :

- Prix d'isatuximab ■ (RDCR ■%), - ■ (RCDR -13,8%), ■ (RDCR -6,9%), + ■ (RDCR +13,8%)
- Prix de Pd : ■ (RDCR -12,04%), ■ (RDCR -4,8%), ■ (RDCR +4,8%)

- Hypothèse de partage de flacon, pas de perte de produit considérée (RDCR -13.0%).

Analyse de l'incertitude

Choix structurant : horizon temporel (5, 15 et 30 ans), taux d'actualisation (0% et 4%)

Hypothèses et choix méthodologiques de modélisation : durée de simulation, hypothèses d'extrapolation, sources d'estimation des scores d'utilité, variation du prix.

Analyse déterministe sur les paramètres : bornes arbitraires (+/- 20%) ou bornes des IC95%. Variables testées : poids des patients, hazards ratio, scores d'utilité, coûts d'acquisition.

Analyse probabiliste :

- Caractéristiques patients (âge, poids, sexe) : distribution empirique
- HR (DdT, SSP et OS) : fonction lognormal
- Probabilité des EI : fonction beta
- Coûts de traitements : fonction normal
- Coûts des EI : fonction lognormal
- Utilités / désutilités : fonction normal / lognormal

Analyses exploratoires

Analyse en sous-population : 3^e ligne / 4^e ligne et plus.

Intégration du daratumumab dans les comparateurs (3^e ligne et plus / 4^e ligne et plus).

Méthode retenue pour conduire les analyses de sensibilités probabilistes et déterministes sur les paramètres insuffisamment décrites (lois et variabilité des paramètres testé ni présentées ni justifiées dans le rapport technique, indiqué seulement dans le modèle Excel).

L'analyse de sensibilité déterministe n'est pas discutée et celle présentée dans le rapport technique n'est pas tout à fait la même que celle présente dans le modèle.

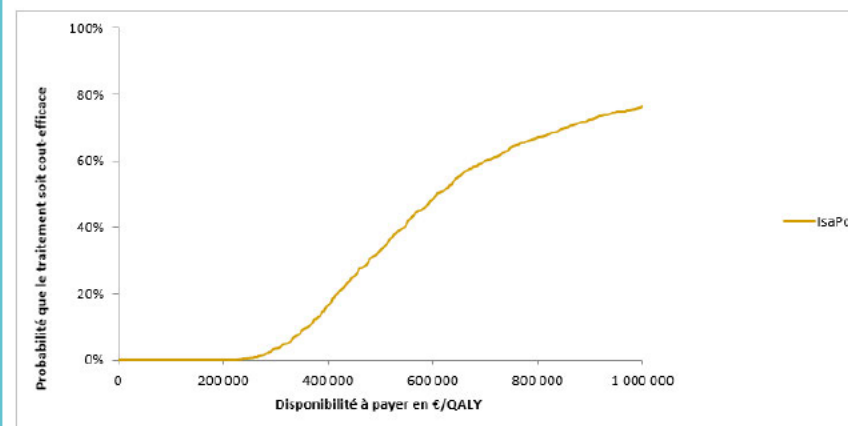
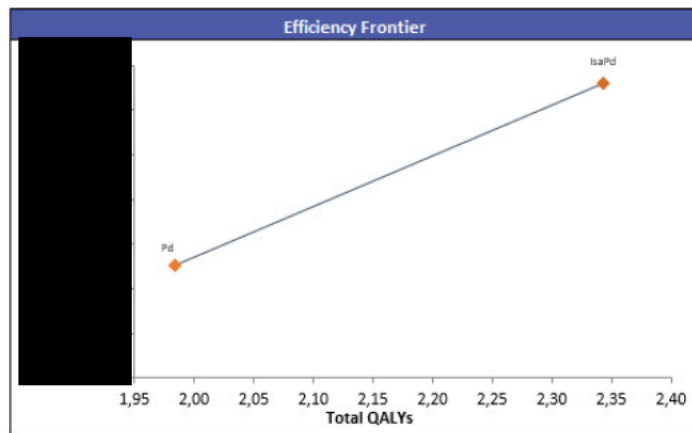
Dans le rapport technique, l'industriel n'a pas précisé quelles variables et quelles distributions ont été sélectionnées pour la PSA. Le choix des distributions « a priori » utilisées dans l'analyse de sensibilité probabiliste n'est pas expliqué ni discuté alors que certaines des lois choisies ne sont pas les plus conventionnelles (ex. la loi gamma est généralement retenue pour les coûts et bêta pour les utilités).

L'équation Prix/ RDCR n'a pas été présentée.

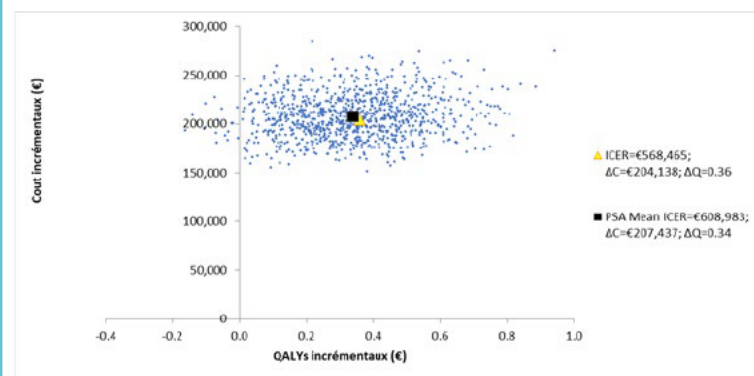
Réserve mineure

3.2. Étude d'efficience : synthèse des résultats et de l'analyse de l'incertitude

Résultats de l'analyse de référence						Analyse de sensibilité probabiliste associée	
Résultats						La probabilité de 80% pour Isa-Pd d'être efficient est atteinte pour une disposition à payer de 1 127 500 €/QALY.	
Stratégie	Coûts (€)	QALYs	AV	RDCR (€/AV)	RDCR (€/QALY)	Courbe d'acceptabilité	
Pd	126 469	1,984	2,483				
Isa-Pd	330 607	2,343	2,877	518 381	568 465		
Frontière d'efficience							



Plan coût-efficacité



RDCR analyse probabiliste : 608 983€/QALY (+7,1%)

Variation du RDCR en fonction du prix

RDCR = [REDACTED]

*Calculé par la HAS

Analyse de l'incertitude

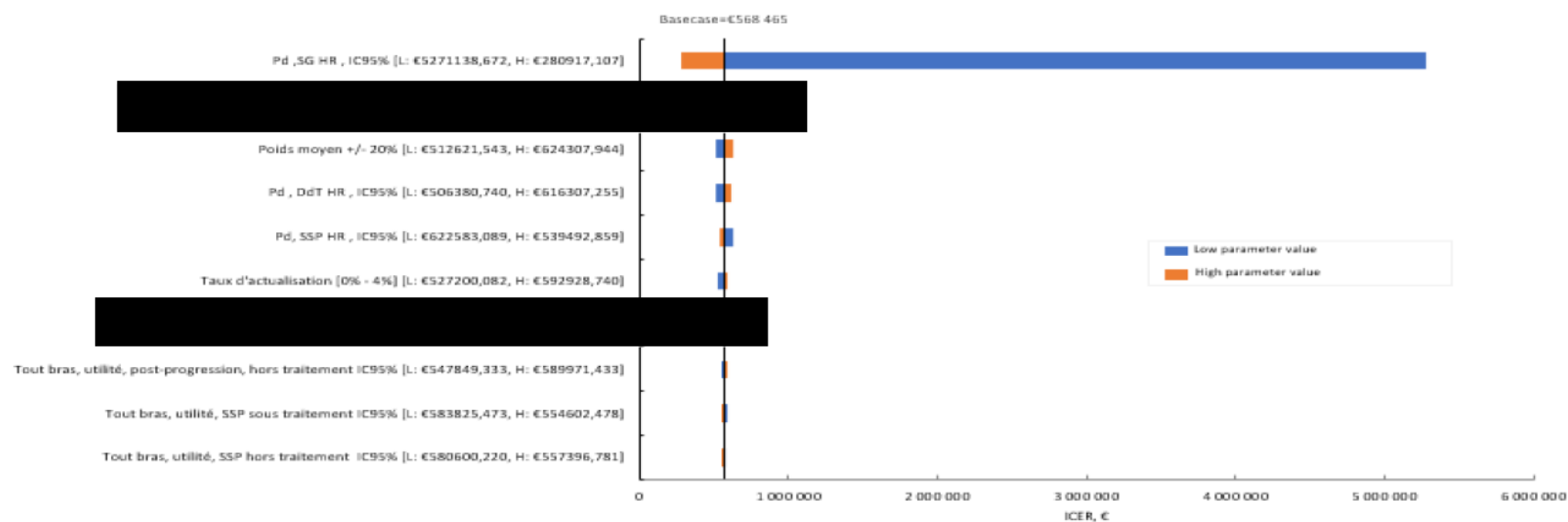
Principales hypothèses sources d'incertitude

Analyse principale : 568 465 €/QALY	RDCR (€/QALY)	Variation
Extrapolation des courbes SSP, SG et DT de manière indépendante du bras de traitement	611 307 €	+7,5%
Absence d'effet traitement sur la mortalité (HR=1 sur toute la durée de simulation)	3 806 325 €	+ 569,6%
Maintien de l'effet traitement sur la mortalité observé dans l'essai ICARIA sur l'ensemble de la durée de simulation (HR=1,45 non significatif)	293 807 €	- 48,3%
Utilités de la SSP et, SPP valorisées en EQ-5D-3L	703 058 €	+ 23,7%
Prix de l'isatuximab :		
■	■	- 68,8%
■	■	- 13,8%
■	■	+ 13,8%
Horizon temporel :		
5 ans	718 474 €	+ 26 ;4%
20 ans	565 103 €	- 0,6%
Sous-population :		
3 ^e ligne	Dominé	NA
4 ^e ligne	293 757 €	- 51,2%
Comparaison (2 à 2) vs Dara	740 649 €	(Comparaison vs Dara)

Principales variables sources d'incertitude statistique

Analyse principale RDCR €/QALY			RDCR associé à la		Pourcentage de variation du RDCR	
	Valeur de référence	Variation	valeur basse	valeur haute	min	Max
HR de la SG	1,45	0,98-2,15	280 917 €	5 271 138 €	-61,9%	+ 827%
HR du DdT	1,74	1,32 – 2,30	506 381 €	616 307 €	-10,9%	+8,4%
Poids moyen (Kg)	71,82	57,46 – 86,18	512 622 €	624 308 €	-9,8%	+9,8%
Utilité de l'état SPP	0,778	0,746 – 0,809	547 849 €	589 971 €	-3,6%	+3,8%
HR de la SSP	1,58	1,18 – 2,12	539 493 €	622 583 €	-5,1%	+9,5%

Diagramme de Tornado



4. Complément C. Analyse critique et résultats de l'étude d'efficience

4.1. Présentation et analyse critique de la méthodologie

4.1.1. Objectif de l'étude d'efficience

L'analyse médico-économique a pour objectif d'évaluer l'efficience d'isatuximab en association au pomalidomide et à la dexaméthasone (Isa-Pd), par rapport aux stratégies thérapeutiques disponibles en France dans la même indication, dans la prise en charge des patients traités pour un myélome multiple en rechute et réfractaire qui ont reçu au moins deux traitements antérieurs incluant le lénalidomide et un inhibiteur du protéasome (IP) et dont la maladie a progressé lors du dernier traitement.

Analyse HAS

L'objectif est cohérent avec la revendication de remboursement ainsi qu'avec l'AMM obtenue, mais l'analyse proposée n'y répond pas. L'objectif auquel répond l'analyse soumise est de documenter l'efficience de l'adjonction d'isatuximab à Pd par rapport à un traitement par Pd seul.

Répondre à l'objectif, tel que défini par l'industriel, aurait nécessité de comparer des séquences de traitements. La population d'analyse intègre plusieurs possibilités en matière de séquences de traitements, lesquelles pourraient ne pas être homogènes quant aux comparateurs pertinents. Les données disponibles suggèrent que les traitements disponibles sont sélectionnés en fonction des options antérieures proposées et des options restantes disponibles.

La modélisation du myélome multiple présente une difficulté en lien avec l'évolution constante et rapide de sa prise en charge. Cette évolution se joue à plusieurs niveaux : l'arrivée de nouveaux traitements, la remontée des traitements de manière plus précoce dans la stratégie thérapeutique et le passage de traitements en monothérapie à de multiples associations. Cette évolution se traduit par l'absence de données de vie réelle permettant de savoir précisément l'environnement dans lequel va s'introduire Isa-Pd. L'industriel a fourni une étude de vie réelle mais elle n'est pas représentative de l'indication de l'AMM et elle ne permet pas de rendre compte des séquences de traitements. De ce fait, la portée de la conclusion de l'analyse proposée par l'industriel est difficile à établir.

4.1.2. Choix structurant

Tableau 5. Choix structurant de l'analyse de référence

Choix structurant	Analyse principale	Analyses de sensibilité
Type d'analyse	Analyse coût-utilité (QALY) Analyse coût par année de vie gagnée (AVG)	-
Perspective	Collective L'industriel précise que cela correspond à l'Assurance Maladie (ALD 30 « Tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoïétique » ainsi qu'au reste à charge des	-

Choix structurant	Analyse principale	Analyses de sensibilité
	patients incluant les frais de transport et les dépassements d'honoraires.	
Horizon temporel	Vie entière (15 ans). L'âge moyen des patients de l'essai ICARIA-MM i.e. 65,9 ans. Une étude de l'Institut National du Cancer effectuée à partir des registres des cancers du réseau Francim entre 1995 et 2010 montre qu'à 15 ans, 26% des patients atteints d'hémopathies malignes diagnostiqués entre 65 et 75 ans étaient toujours en vie. Les conclusions d'une récente étude évaluant les résultats à long terme d'une population comparable à celle d'ICARIA a montré que la médiane de survie était de 139 mois (11,6 ans). Cette médiane n'était pas atteinte pour certains groupes de patients notamment les patients de stade I selon l'échelle pronostique révisée ISS (International Staging System). En comparaison, 37,5% des patients d'ICARIA-MM étaient de stade I à l'entrée dans l'étude. Les patients avaient 60,6 ans en moyenne au diagnostic.	5 ans, 10 ans et 30 ans
Actualisation	2,5%	0% et 4%
Population d'analyse	Patients traités pour un MM en rechute et réfractaire qui ont reçu au moins deux traitements antérieurs incluant le lénalidomide et un IP et dont la maladie a progressé lors du dernier traitement.	Analyses exploratoires en sous populations : 3 ^e ligne et 4 ^e ligne et +.
Comparateurs	Inclus : pomalidomide en association avec la dexaméthasone (Pd) Exclus : — elotuzumab en association à la combinaison Pd (ePd) — panobinostat en association avec le bortézomib et la dexaméthasone ; — carfilzomib seul ou en association à la dexaméthasone ; — daratumumab en monothérapie.	Analyse exploratoire incluant daratumumab en monothérapie en 3 ^e ligne et plus (population en ITT d'ICARIA-MM) et en 4 ^e ligne et plus.

Tableau 6. Sélection des comparateurs

Options thérapeutiques	Statut	Taux d'utilisation en pratique courante ²	Justification	Inclusion
Imnovid (pomalidomide) en association avec la dexaméthasone	AMM (08/2013)	Utilisation 43% en 3L+ et 13% en 4L+	Inclus dans le bras comparateur de l'essai pivot	Oui

² Les taux d'utilisation proviennent d'une étude IPSOS conduite auprès de 200 médecins a permis de recueillir des taux d'utilisation de traitement chez 464 patients atteints de myélome multiple sur l'année 2019. Sont récapitulés dans le tableau seulement les traitements dont le taux de recours est supérieur à 5% en 3^e ligne et 4^e ligne est plus confondues. D'autres traitements sont utilisés dans des proportions plus faibles comme ne carfilzomib en monothérapie ou en association ou la cyclophosphamide en association.

Options thérapeutiques	Statut	Taux d'utilisation en pratique courante ²	Justification	Inclusion
Darzalex (daratumumab) en monothérapie	AMM (05/2016)	Utilisation (+/- dexaméthasone) 10% en 3L+ et 41% en 4L+	Absence de données cliniques permettant son intégration à l'analyse de référence. Traitement pris en charge en association avec le lénalidomide ou le bortézomib à un stade plus précoce de la maladie limitant l'intérêt clinique dans la population d'analyse. Les données de marché (fin 2019) pourraient ne pas capter le changement de pratique induit par la mise à disposition du daratumumab en association en 2^e ligne de traitement du MM. Le daratumumab en monothérapie n'est pas sur la liste en sus dans cette indication. Au vu de son prix, il est attendu que son utilisation (jusqu'à récemment financée dans le cadre de son ATU de cohorte puis du régime post-ATU) diminue dans le temps.	Non
Emplicit (elotuzumab) en association avec la pomalidomide et la dexaméthasone	AMM (08/2009)	—	Aucune demande d'évaluation par la HAS, non pris en charge par l'assurance maladie en France.	Non
Farydak (panobinostat) avec le bortézomib et la dexaméthasone	AMM (08/2015)	Aucune utilisation reportée dans l'étude IPSOS. Panobinostat bénéficie du dispositif post-ATU depuis septembre 2015 dans une population plus large que celle des patients d'ICARIA (« Farydak, en association avec le bortézomib et la dexaméthasone, est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints de MM en rechute et/ou réfractaire ayant déjà reçu au moins deux lignes de traitement antérieur incluant du bortézomib et un agent immunomodulateur »). La base de données Retroced-AM reporte une baisse de son utilisation entre 2017 et 2019. Considérant les doses prescrites, Le nombre de patients traités par panobinostat en 2019 a été estimé entre 10 et 20 patients en 2019 sur l'ensemble de	Prise en charge dérogatoire post-ATU, pas de prise en charge de droit commun. ASMR V en avril 2016. Population plus large que la population d'analyse (et/ou réfractaire). Population d'analyse majoritairement à un traitement par bortézomib.	Non

Options thérapeutiques	Statut	Taux d'utilisation en pratique courante ²	Justification	Inclusion
		son indication, ce qui est négligeable au regard de la taille de la population cible.		
Bortézomib en monothérapie ou en association à daratumumab/dexaméthasone	AMM non superposable 20 avril 2005 (monothérapie) 20 mai 2016 (association au daratumumab)	Utilisation en monothérapie 9% en 3L+ et 6% en 4L+ ; en association 5% en 3L+ et 8% en 4L+	Population ayant déjà reçu du bortézomib et majoritairement réfractaire à ce traitement. Dans la pratique, le caractère réfractaire de la maladie à un traitement donné est un critère majeur de la décision thérapeutique. En dehors de la situation d'impasse thérapeutique, un traitement déjà utilisé ne sera pas prescrit si le patient est réfractaire.	Non
Bendamustine	AMM non superposable 15/07/2010	Utilisation 4% en 3L+ et 7% en 4L+	Usage de la bendamustine en 3L+ réservé à une catégorie de patients ne correspondant pas à la population cible d'Isa-Pd. Non recommandée par les sociétés savantes.	Non
Carfilzomib seul ou en association à la dexaméthasone	AMM 19/11/2015 29/06/2016	Utilisation 8% en 3L et 4% sur les lignes suivantes	Traitement très peu utilisé en pratique dans la population d'intérêt pour différentes raisons : 1) Des données cliniques très limitées dans la population d'analyse. 2) Une toxicité cardiovasculaire connue limitant son usage chez les patients fragiles. 3) Une utilisation plus précoce dans la stratégie thérapeutique.	Non

Analyse HAS

Type d'analyse

Le choix d'une analyse principale de type coût-utilité complétée par une analyse coût-efficacité prenant l'année de vie gagnée comme critère de résultat est conforme aux recommandations méthodologiques de la HAS.

Perspective

Le guide HAS définit la perspective collective comme suffisamment large pour tenir compte de l'ensemble des parties prenantes concernées par les interventions, que ce soit en termes d'effets de santé ou de financement.

La perspective adoptée est qualifiée de collective sans lien véritable avec cette définition, puisqu'elle n'est justifiée qu'en référence aux coûts inclus dans l'analyse.

Le choix d'une perspective restreinte est acceptable dans le cadre de ce dossier.

Horizon temporel et actualisation

Le choix de l'horizon temporel doit être cohérent avec la durée des impacts attendus de l'intervention de santé tout en limitant autant que possible l'incertitude générée par un allongement de la durée de simulation. Le choix d'un horizon temporel caractérisé de vie entière avec une durée de simulation de 15 ans en analyse de référence est acceptable. Si les connaissances sur l'histoire naturelle de la maladie à ce stade de la maladie (3^e ligne et plus) semblent limitées, elles semblent toutefois conforter que certains patients peuvent avoir une espérance de vie relativement longue et qu'un horizon temporel à 15 ans est cohérent avec les connaissances de la maladie. Considérant les données cliniques disponibles, notamment l'absence de données significatives sur la survie globale en raison du suivi court, l'allongement de la durée de simulation augmente l'incertitude associée à l'extrapolation de la survie globale. Si le choix de ne pas introduire de différentiel de survie globale au-delà des essais limite l'incertitude générée par l'extrapolation de la survie globale, l'allongement de l'horizon temporel reste favorable au produit évalué avec un impact limité lorsque l'horizon temporel est de 10 ans (augmentation du RDCR inférieure à 4%) et plus important lorsqu'il est restreint à 5 ans (augmentation du RDCR de plus de 26%).

Le taux d'actualisation retenu est conforme au guide HAS.

Population d'analyse

La population d'analyse est conforme à l'indication pour laquelle une ASMR III est revendiquée.

A titre exploratoire, l'industriel a réalisé des analyses sur les lignes de traitement à la demande de la HAS au cours de l'échange technique. Dans la sous-population 3^e ligne, les résultats ne sont pas en accord avec ceux de la population ITT (Isa-Pd est dominé). En 4^e ligne et +, les durées de traitement sont plus faibles, les résultats sur la survie globale sont meilleurs et le RDCR est donc diminué de près de 50%. Selon l'industriel, la portée de ces analyses est limitée en raison du manque de robustesse des données disponibles et de la non-pertinence d'un raisonnement en ligne de traitement. L'analyse conduite sur les sous-population 3^e ligne, en particulier, est fragile car cette population constitue moins de 30% des patients de l'essai, soit 45 patients dans chaque bras et porte sur peu d'événements de décès. Le forest plot n'a pas mis en évidence un effet du traitement sur la SSP en fonction de la ligne de traitement. Néanmoins, dans l'essai clinique, pour cette population un décès supplémentaire a été observé dans le bras Isa-Pd (13 vs 14) qui explique le résultat défavorable au produit.

Si la robustesse de ces analyses est faible, les arguments pour exclure l'intérêt d'analyses en sous population sont insuffisants. Les résultats ne permettent pas d'exclure la possibilité d'une forte variabilité en fonction du moment où le traitement est introduit. Si les lignes de traitements ne sont pas une approche pertinente pour évaluer l'efficacité dans la prise en charge du myélome multiple, les séquences de traitement le sont, et aucune des analyses produites ne permet d'exclure l'impact des séquences sur les résultats. Or, aucune information n'est fournie pour connaître les différences concernant l'historique de séquences de traitement reçues par les patients dans les sous-groupes.

Par ailleurs, il est noté que l'argument concernant l'absence d'effet de la ligne de traitement se fonde uniquement sur le critère SSP.

L'absence de sous-populations d'analyse en fonction de l'éligibilité au bortézomib a été discutée dans le cadre de l'échange technique. Ce choix est justifié considérant que la population de patients non réfractaires au lénalidomide ne représente que 7% de la population et ceux non réfractaires aux IP 15% de la population dans l'essai ICARIA-MM, ce qui aurait rendu les analyses très fragiles.

Comparateurs

Les comparateurs inclus ont été identifiés à partir des données d'utilisation, des autorisations de mise sur le marché et des recommandations.

L'exclusion de comparateurs potentiels est correctement justifiée. Il est toutefois noté que la faible utilisation en pratique n'est pas à elle seule un argument suffisant pour exclure un comparateur de l'analyse et qu'en outre, ces données d'utilisation sont fondées sur une étude de vie réelle non représentative de l'indication AMM. Il y a donc une incertitude sur la distribution des traitements donnés chez les patients en rechute ou réfractaires au lénalidomide ou à un IP et une incertitude sur la place réelle de Pd dans la population d'analyse.

Contrairement aux autres alternatives exclues, la place de carfilzomib n'est pas clairement décrite. Il n'a pas été précisé le libellé de son AMM ou sa place dans les recommandations.

Le choix de ne pas considérer daratumumab en analyse principale est acceptable compte tenu des données disponibles et de la robustesse de la MAIC. Les arguments présentés par l'industriel tendent à confirmer que sa non-inclusion pourrait être limitée sur la portée des conclusions considérant l'évolution des prescriptions attendues par l'obtention d'une prise en charge du daratumumab en association en 2^e ligne.

Toutefois l'utilisation plus précoce du daratumumab dans le traitement du MM interroge sur la pertinence de l'utilisation de l'isatuximab dans les séquences ultérieures. Ces deux traitements sont des anti-CD38 et les patients de l'essai ICARIA-MM n'avaient pas préalablement reçu un anti-CD38. Dans le cadre de l'échange technique, l'industriel a confirmé qu'il n'existe pas de donnée clinique relative à l'efficacité de l'isatuximab chez des patients réfractaires, ou exposés à un autre anti-CD38 au moment de l'évaluation. Il indique néanmoins qu'un patient peut être réfractaire à un représentant d'une classe sans être nécessairement réfractaire à toute la classe. Et cela d'autant plus dans le cadre des immunothérapies pour lesquelles les voies de signalisation et les mécanismes de résistance potentiellement mis en jeu sont complexes. Il précise également que les patients exposés au daratumumab ne deviendront pas nécessairement réfractaire à ce dernier. L'interaction potentielle entre les deux anti-CD38 disponibles sur leur efficacité respective en cas d'exposition préalable reste à évaluer en vie réelle afin de considérer l'efficacité des séquences de traitements en tenant compte de la mise à disposition de daratumumab en association dès la 2^e ligne de traitement.

4.1.3. Modélisation

4.1.3.1. Population simulée

Description de la population simulée

Les caractéristiques des patients à l'entrée du modèle correspondent à celles des patients de l'essai clinique ICARIA-MM incluant au total 307 patients, dont 49 patients français répartis dans 15 centres.

Les patients éligibles étaient des adultes (hommes ou femmes âgés de 18 ans et plus) :

- présentant un diagnostic de myélome multiple documenté avec maladie mesurable (protéine M sérique $\geq 0,5$ g/dL et/ou protéine M urinaire ≥ 200 mg/24H) ;
- ayant reçu au moins 2 lignes de traitement incluant au moins 2 cycles consécutifs de lénalidomide et d'un IP (bortézomib, carfilzomib ou ixazomib) seuls ou en association ;
- en échec du lénalidomide et d'un IP (bortézomib, carfilzomib ou ixazomib), utilisés seuls ou en association, à n'importe quelle ligne de traitement ;
- ayant progressé au cours du traitement précédant l'inclusion ou dans les 60 jours suivant la fin de ce traitement (patients réfractaires au dernier traitement).

La population simulée correspond à la population totale ITT incluse dans l'étude ICARIA-MM, avec un âge moyen à l'inclusion de 65,9 ans et 48,2% de femmes.

Analyse de la représentativité de la population simulée

Afin d'analyser la représentativité des patients, les caractéristiques de la population de l'essai clinique ont été comparées à celles des patients inclus dans l'ATU de cohorte d'isatuximab et de l'étude MIROIR (Avis). Cette étude a été présentée dans l'avis de transparence d'IMNOVID. Elle comporte un suivi longitudinal rétrospectif mis en place à partir des dossiers médicaux des patients traités par d'IMNOVID (pomalidomide) afin de fournir au CEPS des données d'efficacité en vie réelle.

Tableau 7. Analyse de la représentativité de la population simulée

Variable		Patients de l'essai ICARIA-MM			Patients de l'ATU de cohorte (=201)	Miroir
		Pd (=153)	Isa-Pd (=154)	Total (=307)		
Age, Années	Moy (SD)	65,2 (9,5)	66,6 (9,1)	65,9 (9,1)	69,9 (9,25)	Médiane 70 [34-96]
Poids	Moy (SD)	72,84 (17,25)	73,81 (14,09)	73,33 (15,72)	71,82 (16,10)	NR
Genre	femme n (%)	83 (54,2%)	65 (42,2%)	148 (48,2%)	85 (42,3%)	46,5%
Statut ECOG	0 n (%)	69 (45,1%)	55 (35,7%)	124 (40,4%)	NR	NR
	1 n (%)	68 (44,4%)	83 (53,9%)	151 (49,2%)	NR	NR
	2 n (%)	16 (10,5%)	16 (10,4%)	32 (10,4%)	NR	NR
Intervalle de temps depuis le diagnostic, années	Moy (SD)	5,29 (3,69)	5,23 (3,24)	5,26 (3,46)	5,48 (3,30)	NR
Clairance de la créatinine * n (%)	Normale	61,4%	67,1%	183 (63,8%)	128 (66,7)	NR
	Anormale**	38,6%	32,9%	104 (36,2%)	64 (33,3)	

Caractère réfractaire	Réfractaire et rechute n(%)	153 (100%)	154 (100%)	307 (100%)	NR	NR
	Réfractaire au lénalidomide n(%)	140 (91,5%)	144 (93,5%)	284 (92,5%)	NR	NR
	Réfractaire au bortézomid n(%)	89 (58,2%)	95 (61,7%)	184 (59,9%)	NR	NR
	Réfractaire au carfilzomib n(%)	40 (26,1%)	28 (18,2%)	68 (22,1%)	NR	NR
	Réfractaire à l'ixazomid n(%)	13 (8,5%)	17 (11,0%)	30 (9,8%)	NR	NR
Stade d'après le système international de stadification (à la randomisation)	Stade I n(%)	51 (33,3%)	64 (41,6%)	115 (37,5%)	NR	NR
	Stade II n(%)	56 (36,6%)	53 (34,4%)	109 (35,5%)	NR	NR
	Stade III n(%)	43 (28,1%)	34 (22,1%)	77 (25,1%)	NR	NR
	Inconnu n(%)	3 (2,0%)	3 (1,9%)	6 (2,0%)	NR	NR
Nombre de lignes de traitement	Moy (SD)	3,33 (1,39)	3,52 (1,73)	3,42 (1,57)	2,88 (1,33)	NR
	Médian	3,0	3,0	3,0	2,00	3
	Min-Max	2,0 ; 10,0	2,0 ; 11,0	2,0 ; 11,0	ND	2-NR
	% patients en 3 ^e ligne	45 (29,4%)	45 (29,2%)	90 (29,3%)	103 (51,2%)	NR

NR : non reporté ; ND : non disponible, *sur 287 patients de l'étude ICARIA-MM, **<60ml/mn/1,73m²,

Analyse HAS

Les données disponibles ne permettent pas de conclure sur la représentativité de la population simulée. En effet, les études françaises disponibles permettent de comparer qu'un faible nombre de caractéristiques et aucune information n'est disponible relative à la répartition du score ECOG, au score ISS ou au caractère réfractaire.

L'impact des différences observées entre la population simulée et la population ATU n'a pas été discuté. Les patients ATU ainsi que les patients de l'étude MIROIR semblent plus âgés. L'industriel a précisé dans le cadre de l'échange technique qu'il existe peu d'essais thérapeutiques recrutant des patients âgés de plus de 75 ans. Dans ICARIA-MM, les patients ayant plus de 75 ans représentent environ 20% (contre 8% dans l'étude pivot du pomalidomide MM-003). Cependant, selon l'avis d'expert, l'âge n'aurait pas d'influence sur l'efficacité des traitements dans le myélome multiple. Les données en sous-groupe d'ICARIA-MM confirment une absence d'impact sur les résultats d'efficacité de l'isatuximab selon l'âge (test d'interaction $p=0,5952$). Selon l'âge, la toxicité et la durée de traitement pourraient influencer la prise en charge.

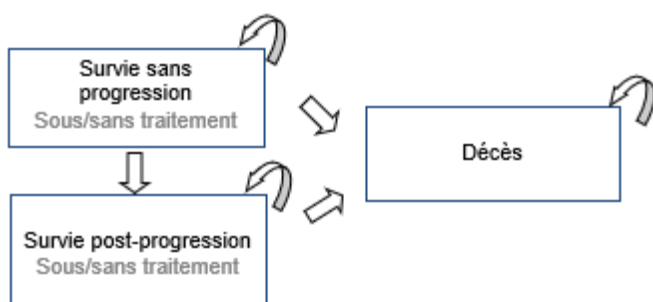
Par ailleurs, les patients en vie réelle semblent avoir reçu moins de ligne de traitement d'après les données de l'ATU (2 vs 3 en médiane). Si les analyses en sous-groupes sur les données de survie sans progression montraient que l'effet de traitement n'était pas impacté par le nombre de lignes de traitement reçu (test d'interaction $p=0,9583$), le fait d'avoir reçu moins de ligne de traitement pourrait avoir un impact sur le caractère réfractaire aux différents traitements et donc sur les options de traitements aux lignes suivantes. Les séquences de traitement antérieures ne sont pas décrites (combinaison vs monothérapie).

4.1.3.2. Structure du modèle

Type de modèle et états modélisés

Le modèle développé pour l'évaluation économique est un modèle de cohorte de survie partitionnée (dit modèle d'aire sous la courbe), incluant trois états : « Sans progression », « Post-progression » et « Décès ».

Figure 1. Structure du modèle



Événements intercurrents du modèle

- Événements indésirables (EI)

Les EI pris en compte sont ceux de grades ≥ 3 , avec un seuil d'incidence supérieur ou égal à 3% pour l'un des comparateurs.

Les EI ont un impact sur les coûts et les utilités.

- Arrêts de traitement

Les arrêts de traitements correspondent aux arrêts prévus et observés dans l'essai ICARIA-MM (ex. progression documentée de la maladie, apparition d'un EI non acceptable).

Les coûts de traitement (acquisition et administration) sont appliqués à la durée de traitement.

L'observance aux traitements est également prise en compte.

- Instauration d'un traitement consécutif

Dans l'état post-progression, les patients peuvent, ou non, recevoir un traitement. Le pourcentage de patients recevant un traitement après progression est issu de l'essai ICARIA-MM.

Les traitements post-progression ont un impact sur les coûts. Les coûts moyens par cycle sont appliqués au nombre moyen de cycles de traitement reçus.

Analyse HAS

La structure du modèle

Un modèle d'aire sous la courbe à 3 états de santé est retenu en référence à d'autres évaluations dans la pathologie. Ces trois états sont cohérents avec la modélisation de l'histoire de la pathologie et, considérant les séquences de traitements modélisés, il n'est pas attendu que l'introduction de l'isatuximab en association à Pd génère un différentiel de prise en charge sur les séquences suivantes.

Néanmoins, le choix du modèle doit également se fonder sur les données disponibles qui sont dans le cas présent immatures pour la survie globale. Si les choix concernant l'extrapolation de la survie globale sont cohérents avec l'immaturité des données, le choix du modèle aurait pu être davantage discuté au regard à l'incertitude associées aux différentes structures de modèle considérant les données indisponibles.

Les événements intercurrents

Les événements intercurrents retenus sont cohérents avec la pathologie et les effets des traitements attendus.

4.1.3.3. Prise en compte de la dimension temporelle

Durée de simulation

La durée de simulation est de 15 ans en cohérence avec un horizon temporel vie entière. A 15 ans, 0,7% des patients du bras Isa-Pd sont en vie, aucun dans le bras Pd.

Durée des cycles du modèle

La durée de chaque cycle est fixée à 1 semaine pour tenir compte des séquences d'administration des stratégies comparées.

Hypothèses d'extrapolation des données disponibles

Les données observées à partir de données de survie observées dans l'essai ICARIA-MM sont utilisées pour extrapoler les données au-delà de la période de suivi. Les données relatives à Isa-Pd sont ajustées en faisant l'hypothèse qu'elles suivent une distribution statistique théorique, permettant leur extrapolation au-delà de la période de suivi (11,6 mois de suivi médian).

L'extrapolation des courbes de survie sans progression et de la courbe de survie globale, sur les 15 premiers mois, et la courbe de durée de traitement de Pd est réalisée en supposant un HR constant par rapport à Isa-Pd.

En l'absence de données de survie globale mature, il est fait l'hypothèse d'une absence d'effet du traitement au-delà de 15 mois sur la survie globale.

Analyse HAS

La durée de simulation

Une durée de simulation vie entière est longue compte tenu de l'incertitude générée par l'extrapolation de données de survie globale immature. Cependant, elle est acceptable considérant le choix d'une absence d'effet d'isatuximab sur la survie globale au-delà de la durée des essais cliniques. (cf. horizon temporel).

La durée des cycles

Les durées de cycles sont courtes mais adaptées aux stratégies de prises en charge.

Les hypothèses d'extrapolation

L'extrapolation après la durée de suivi de l'essai à partir des courbes de survies ajustées sur les données issues de ICARIA-MM pour Isa-Pd est conforme méthodologiquement.

L'hypothèse de proportionnalité des risques est discutée dans le paragraphe concernant l'extrapolation des courbes de survie.

L'hypothèse d'une absence d'effet traitement sur la survie globale au-delà du suivi de l'essai est cohérente avec l'immaturité des données. Cette hypothèse est attendue conservatrice considérant la tendance observée sur les 15 premiers mois et les résultats de l'analyse de sensibilité extrapolant les données sur toute la durée de simulation, mais cela reste à conforter par des données matures.

4.1.3.4. Estimation des courbes de survies

Sources de données

Essai clinique ICARIA-MM

ICARIA-MM est une phase III de supériorité, prospective, multicentrique, randomisée, en ouvert et en groupe parallèle, comparative versus l'association pomalidomide + faibles doses de dexaméthasone. L'étude a été conduite dans 102 centres dans 24 pays en Europe, en Amérique du Nord et en Asie (dont 15 centres en France).

Cette étude a pour objectif d'évaluer la supériorité d'Isa-Pd versus Pd seuls chez des patients présentant un myélome multiple réfractaire ou en rechute et réfractaire.

Les patients ont été stratifiés en fonction de l'âge (<75 ans versus ≥ 75 ans) et du nombre de lignes de traitement antérieures (2 ou 3 versus > 3), critères de mauvais pronostic connus du myélome multiple.

La survie sans progression (SSP), critère de jugement principal, a été analysée sur la base des données de laboratoire central et de la revue centrale de l'imagerie radiologique, évaluées par un CRI.

Parmi les 307 patients randomisés, 154 ont reçu Isa-Pd et 153 Pd. Parmi eux, 2 patients du groupe Isa-Pd (1,3%) et 4 du groupe Pd n'ont pas reçu le traitement de l'étude.

Les résultats sur lesquels s'appuient l'évaluation économique sont issus de l'extraction des données du 11 octobre 2018. Le suivi médian était de 11,6 mois.

A cette date l'analyse finale pour la survie sans progression a pu être conduite. L'étude est toujours en cours pour l'évaluation de la survie globale et de la tolérance. L'analyse finale de la survie globale est prévue après au moins 220 décès. 162 événements de progression ou de décès prévus ont été atteints, 99 sont survenus avant le *cut off* du 11 octobre 2018. Aucun résultat plus récent n'était disponible au moment de l'évaluation.

Concernant la survie sans progression, au 11 octobre 2018, 47,4% des patients du groupe Isa-Pd avaient progressé ou étaient décédés versus 58,2% des patients du groupe Pd. Le HR de Isa-Pd vs Pd est de 0,596, (IC95% [0,436 ; 0,814] ; $p=0,001$). La médiane de survie sans progression était de 11,53 mois dans le groupe Isa-Pd versus 6,47 mois dans le groupe Pd, soit une différence absolue de 5,06 mois. L'analyse de Kaplan-Meier montre une séparation des courbes de survie sans progression entre les groupes de traitement à partir du 2^e mois de traitement.

L'analyse de la survie sans progression évaluée par les investigateurs a donné des résultats comparables (HR=0,602, IC95% [0,444 ; 0,816] ; $p=0,009$), avec des médianes de survie sans progression de 11,14 mois (IC95% [7,42 ; 14,78]) dans le groupe Isa-Pd et de 6,54 (IC95% [4,47 ; 7,88]) dans le groupe Pd. Ces résultats sont testés en analyse de sensibilité.

Concernant la survie globale, les données recueillies lors de la première analyse intermédiaire ne permettent pas d'obtenir des résultats significatifs. Les données montrent une tendance en faveur du groupe Isa-Pd avec une diminution du risque de mortalité de plus de 30% (HR=0,687, IC95% [0,461 ; 1,023]) et une séparation précoce des 2 courbes de Kaplan-Meier. La médiane de survie globale n'a été atteinte dans aucun des groupes de traitement.

Analyse HAS

Sources de données

Les sources sont clairement présentées.

L'absence de données matures concernant la survie globale est une source d'incertitude à prendre en compte dans les choix de modélisation.

Méthode d'estimation

L'hypothèse des risques proportionnels est considérée vérifiée pour Isa-Pd vs Pd. Le choix de cette l'approche pour l'extrapolation des données se fonde sur l'inspection des courbes de fonctions de risques cumulés et les résultats des tests des résidus standardisés de Schönfeld.

- Courbe de survie globale

Pour Isa-Pd :

La courbe KM de survie globale issue de l'essai ICARIA-MM est ajustée via une distribution statistique. La distribution exponentielle a été retenue en analyse de référence pour modéliser et extrapoler la survie sans progression d'Isa-Pd. Ce choix se fonde sur la qualité de l'ajustement statistique, appréciée par l'étude des critères d'information d'Akaike (AIC) et bayésien (BIC), l'inspection visuelle des courbes et la pertinence clinique. Le recours à une loi modélisant des risques monotones est considéré comme plus adapté. Un des experts considère par ailleurs la survie moyenne aux alentours de 40 mois est crédible.

Pour Pd :

Le HR relatif à la survie globale obtenu via les données de l'essai ICARIA-MM, estimé à 1,54 [0,980 ; 2,157] est appliqué à la courbe Isa-Pd ajustée par la distribution exponentielle sur les 15 premiers mois. Considérant l'immaturation des données de survie globale, en analyse de référence, une hypothèse d'arrêt de l'effet de traitement à la fin des observations a été considérée. A partir de 15 mois, le HR appliqué est égal à 1.

- Courbe de survie sans progression

Pour Isa-Pd

La courbe KM de survie sans progression issue de l'essai ICARIA-MM est ajustée via une distribution statistique. La distribution log-logistique a été retenue en analyse de référence pour modéliser et extrapoler la SSP d'Isa-Pd. Ce choix se fonde sur la qualité de l'ajustement statistique, appréciée par l'étude des critères d'information d'Akaike (AIC) et bayésien (BIC), l'inspection visuelle des courbes et la pertinence clinique. L'industriel mentionne qu'une analyse plus détaillée de l'effet du traitement présentée indique que le recours à une loi log-Logistique serait pertinent car permet de modéliser des risques non monotones décroissants. Un des experts considère par ailleurs la survie sans progression à 24 mois plausible.

Pour Pd :

Le HR relatif à la survie sans progression obtenu via les données de l'essai ICARIA-MM, estimé à 1,661 [1,220 ; 2,263], est appliqué à la courbe Isa-Pd ajustée par la distribution log-logistique sur toute la durée de simulation.

Tableau 8. Résumé des choix quant à l'extrapolation des courbes KM

Comp.	Population		Approche utilisée	Loi statistique employée	Nombre de segments modélisés
Isa-Pd vs. Pd	3L+	SSP	HR (Pd vs. Isa-Pd*) dérivé des données individuelles d'ICARIA-MM et appliqué à la courbe extrapolée du bras Isa-Pd. Cette approche repose sur l'hypothèse que les risques sont proportionnels	Log-logistique	1
		SG		Exponentielle	2 (KM, cut-off à 15 mois, fin des observations, HR = 1)

Données introduites dans le modèle

Figure 2. Analyse principale - courbes de KM et courbes extrapolées pour la survie globale (tenant compte d'un HR = 1 après la période d'observation de l'essai)

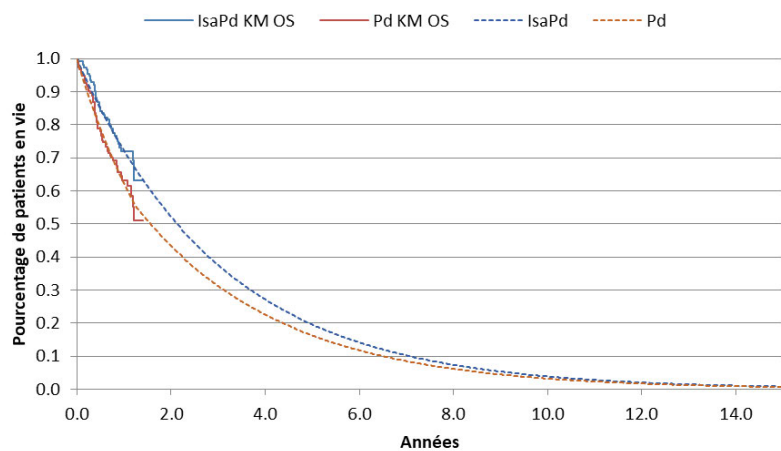
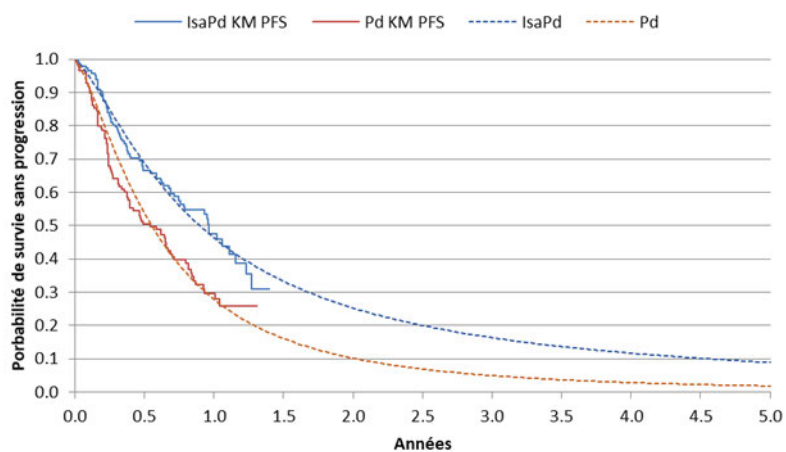


Figure 3. Analyse principale - courbes de KM et courbes extrapolées pour la SSP



Analyse HAS

Choix de retenir une hypothèse de proportionnalité

Concernant la vérification de l'hypothèse des risques proportionnels, les analyses réalisées par l'industriel ne remettent pas en cause le choix pragmatique de retenir une hypothèse de proportionnalité. Néanmoins, cette hypothèse ne permet pas d'utiliser au mieux l'ensemble des données disponibles dans l'essai clinique. En effet, le seul comparateur retenu en analyse principale étant Pd pour lequel les données de comparaisons directes et individuelles sont disponibles, une extrapolation indépendante des courbes permet de modéliser au plus près les données observées.

Si l'hypothèse n'est pas rejetée, elle ne peut être confirmée par un test statistique et elle n'était pas nécessaire compte tenu des données disponibles. En l'absence de cette hypothèse simultanément pour l'ensemble des courbes KM extrapolées (SG, SSP et durée de traitement), le RDCR augmente de 7,5%. Il aurait toutefois été intéressant de discuter le choix des fonctions paramétriques lorsque l'objectif est d'identifier le meilleur ajustement des courbes associés à Isa-Pd et à Pd simultanément.

Estimation de la survie globale

En cohérence avec l'hypothèse de proportionnalité, la méthode de sélection des fonctions paramétriques est correctement décrite. Le choix de la fonction exponentielle pour extrapoler la survie globale d'Isa-Pd se fonde sur les critères d'ajustement statistique. Deux autres fonctions paramétriques ont été testées avec un impact de + ou – 20% environ sur le RDCR.

Le HR observé dans l'essai ICARIA-MM est appliqué jusqu'à 15 mois puis il est considéré comme égal à 1 en lien avec l'hypothèse d'une absence d'effet sur la survie globale au-delà du suivi de l'essai. Ce choix a un impact majeur sur le RDCR. En conservant la même distribution paramétrique et en retenant une hypothèse extrême d'absence d'effet sur l'ensemble de la courbe de la survie globale, le RDCR augmente de 570 %. Inversement, en retenant une hypothèse d'effet traitement maintenu au-delà du suivi dans l'essai, le RDCR diminue de 48%.

Le choix de retenir Isa-Pd comme courbe de référence conduit à augmenter la survie globale associée à Pd. Le différentiel est limité, mais cela pourrait générer une surestimation de l'estimation de la survie globale dans la pathologie.

Estimation de la survie sans progression

En cohérence avec l'hypothèse de proportionnalité, la méthode de sélection des fonctions paramétriques est correctement décrite. Le choix de la fonction log-logistique pour extrapoler la survie sans progression d'Isa-Pd se fonde sur les critères d'ajustement statistique. Deux autres fonctions paramétriques ont été testées avec pour une augmentation du RDCR au maximum de 8%.

4.1.3.5. Estimation d'occurrence des événements intercurrents

Événements indésirables

Les fréquences ont été estimées à partir de l'essai ICARIA-MM pour Isa-Pd et Pd.

Tableau 9. Fréquences des événements indésirables appliquées dans le modèle

Événements indésirables	Isa-Pd N=212	Pd N= 131
Troubles de la NFS nécessitant une transfusion*	11,8%	12,1%

Asthénie, fatigue*	7,2%	2,7%
Infection respiratoire*	28,9%	20,1%
Neutropénie	46,1%	32,2%
Atteintes rénales aiguës	2,6%	4,0%
Dorsalgie	2,0%	1,3%
Diarrhée	2,0%	0,7%
Dyspnée	3,9%	1,3%
Neutropénie fébrile	11,8%	2,0%
Hypercalcémie	NR	NR
Infection urinaire	4,6%	1,3%
% des EI pris en compte	86,8%	88,5%

*Intitulé correspondant à un regroupement d'effets indésirables dont la prise en charge et l'impact sur la qualité de vie est considérés comme similaires

NR = non reporté

Arrêts de traitement

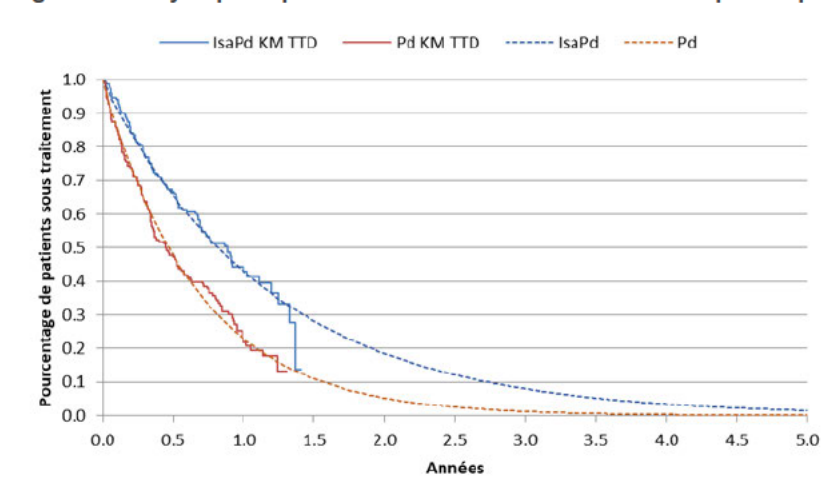
Les arrêts de traitement ont été estimés à partir de l'étude ICARIA-MM. Au moment de l'extraction des données, la proportion de patients ayant arrêté définitivement le traitement était plus élevée dans le groupe Pd (74,5%) que dans le groupe Isa-Pd (56,5%). Les raisons principales d'arrêt définitif du traitement étaient dans les 2 groupes la progression de la maladie (Isa-Pd : 42,9% et Pd : 57,5%) et la survenue d'un événement indésirable (Isa-Pd : 7,1% et Pd : 12,4%).

La même méthode est appliquée pour estimer les arrêts de traitement que les courbes de survie. Il est considéré que l'hypothèse des risques proportionnels est vérifiée et la courbe d'arrêt de traitement d'Isa-Pd est extrapolée selon la distribution la plus pertinente eu égard aux critères AIC/BIC et l'inspection visuelle des courbes.

La courbe Isa-Pd est extrapolée via une distribution exponentielle.

Pour Pd, un HR de 1,744 (1,322 ; 2,300) est appliqué à la courbe d'arrêt de traitement d'Isa-Pd.

Figure 4. Analyse principale - courbes de KM et courbes extrapolées pour la durée de traitement



Par ailleurs, l'observance est prise en compte au travers de la différence entre la dose attendue et celle effectivement reçue en se fondant sur l'essai ICARIA-MM pour Isa-Pd et Pd.

Tableau 10. Intensité de la dose relative

Régime	Molécule	Intensité de dose relative (%)
Isa-Pd	Isatuximab	89,67%
	Pomalidomide	79,80%
	Dexaméthasone faible dose	
Pd	Pomalidomide	86,63%
	Dexaméthasone faible dose	

Tableau 11. Durée moyenne de traitement simulée (actualisée)

Comparateur	Durée moyenne passée sous traitement
Isa-Pd	1,17 ans (15,6 mois)
Pd	0,68 ans (8,9 mois)

Instauration d'un traitement post-progression

La proportion de patients recevant un traitement en post-progression se fonde sur les données observées dans l'essai ICARIA-MM.

La part des patients vivants recevant un traitement de nouvelle ligne de traitement est de :

- 71,2% après Isa-Pd ;
- 75,3% après Pd.

Les stratégies thérapeutiques prises en compte en post-progression sont les molécules « principales ». Les molécules telles que la dexaméthasone, le cyclophosphamide, la doxorubicine n'ont pas été retenues. Ces molécules dépendent du schéma thérapeutique associé à la molécule principale et elles ne sont pas facturées en sus du GHM.

Tableau 12. Traitements observés en post-progression

Médicament	Patients traités en post-progression Bras Isa-Pd	Patients traités en post-progression Bras Pd
Bendamustine	14,94%	8,77%
Bortezomib	20,69%	18,42%
Carfilzomib	22,99%	16,67%
Daratumumab	6,90%	39,47%
Etoposide	6,90%	1,75%
Thalidomide	0,00%	2,63%
Lenalidomide	8,05%	5,26%
Melphalan	10,34%	3,51%
Panobinostat	3,45%	1,75%
Pomalidomide	5,75%	7,89%

Les durées de traitement en post progression sont fondées sur l'étude de Yong et al. en 2016 (Yong, et al., 2016). Il s'agit d'une étude rétrospective des dossiers patients incluant 827 patients français dont l'un des objectifs était d'estimer les durées de traitement par ligne. L'étude retrouvait une durée médiane de traitement en 4^e ligne de 5 mois. Ces 5 mois ont été reportés en nombre de cycle de traitement en considérant 4,34 semaines par mois.

Analyse HAS

La méthode d'estimation de survenue des événements considérés dans le modèle (événements indésirables et arrêts de traitement) est clairement décrite et acceptable.

Événements indésirables

Les fréquences des événements intégrées dans le modèle sont clairement présentées. Les choix concernant la sélection des événements indésirables ont été testés en appliquant une pondération aux occurrences afin d'inclure les événements non modélisés lorsqu'un seuil de 3% est considéré. Un facteur de 1,15 est appliqué aux probabilités d'occurrence dans le bras Isa-Pd, et un facteur de 1,13 est appliqué aux probabilités d'occurrence dans le bras Pd. Cela a un impact négligeable sur le RDCR qui augmente de moins de 1%. Cette méthode présente toutefois des limites pour conforter l'absence d'impact des critères de sélection des événements indésirables car fait l'hypothèse que les événements non pris en compte sont de même nature que ceux retenus.

Il est noté que la durée de suivi de l'essai est courte et ne permet pas de connaître les événements indésirables survenant à long terme.

Arrêts de traitement

Concernant le choix de retenir l'hypothèse de proportionnalité des risques pour modéliser la durée de traitement, cela soulève la même limite que pour l'extrapolation des courbes de survie.

La prise en compte de l'observance est cohérente avec les données disponibles et ce qui est attendu en vie réelle. Les patients peuvent, pour diverses raisons, ne pas recevoir l'ensemble des doses sans pour autant arrêter le traitement. L'observance pourrait être moins bonne en vie réelle que dans le cadre d'un essai clinique.

Instauration d'un traitement post-progression

Les données sont présentées et utilisées par molécule et ne permettent pas de savoir quelles sont les associations administrées. L'industriel a précisé dans le cadre de l'échange technique qu'une multitude de traitements étaient retrouvés en post-progression dans l'essai ICARIA-MM. L'étude des données individuelles présentait également une grande hétérogénéité des combinaisons reçues (aussi bien dans la composition que dans le nombre de produits). Selon son analyse, cela traduit le fait que les options thérapeutiques sont très limitées puisque les patients ont déjà reçu les principales classes d'agents (les immunomodulateurs, dont le lénalidomide et le pomalidomide, les inhibiteurs du protéasome, un ou plusieurs anti-CD38). L'hypothèse simplificatrice de retenir uniquement les molécules principales comme s'il s'agissait de monothérapie est acceptable compte tenu de la séquence de traitement considérée et de l'impact négligeable de l'intégration d'une séquence supplémentaire de traitement sur le RDCR (sans cette prise en compte, le RDCR diminue de 1%).

4.1.4. Mesure et valorisation des états de santé en utilité

4.1.4.1. Sources de données

Les données d'utilité sont issues de l'essai ICARIA-MM. Le questionnaire EQ-5D-5L a été collecté aux premiers jours de chaque cycle de traitement, puis 30 et 65 jours après la dernière administration chez 274 patients. Le schéma d'administration du questionnaire est présenté ci-dessous :

Tableau 13. Modalité de recueil des questionnaires EQ5D

	Inclusion	Cycle 1				Cycle 2		Fin de traitement (30J après la dernière administration)	Suivi post-traitement (65 jours après la dernière administration)
		J1	J8	J15	J22	J1	J15		
EQ-5D-5L		X				X		X	X

Tableau 14. Description des questionnaires recueillis

États de santé	Nombre d'observations	Nombre de patients
Survie sans progression	1 913	274
Survie post-progression	394	

4.1.4.2. Méthode d'estimation

La valorisation française des utilités pour la version EQ-5D-5L a été effectuée à partir de la matrice de pondération française d'Andrade et al. 2020 (Andrade, Ludwig, Goni, Oppe, & de Pouvourville, 2020). Le modèle considère la qualité de vie comme dépendante du statut clinique (pré-progression ou post progression). Les valeurs ont été obtenues grâce aux équations d'estimation généralisées (EEG, extension des modèles linéaires généralisés). Les analyses ont été conduites sur SAS en utilisant la procédure « PROC GENMOD ». Un patient pouvait être à l'origine de plusieurs observations mais pour être éligible, celui-ci devait renseigner au moins une observation avant et après le début du traitement. Ces valeurs et leurs intervalles de confiance sont retranscrits dans le tableau ci-dessous :

Tableau 15. Valeur d'utilité par état de santé

États de santé	Valeur d'utilité moyenne	Intervalle de confiance (95%)
Survie sans progression	0,844	[0,824 ; 0,863]
Survie post-progression	0,778	[0,746 ; 0,809]

4.1.4.3. Prise en compte des désutilités liées aux événements indésirables

Les désutilités associées aux événements indésirables ont été prises en compte en analyse de référence. Elles sont issues des soumissions au NICE du daratumumab en monothérapie, du lénalidomide et de la littérature.

Ces valeurs sont spécifiques à la population britannique, l'industriel a donc proposé d'appliquer un facteur correctif pour adapter ces désutilités à la population française. Le facteur correctif est le ratio

entre l'utilité observée dans la population générale française (0,810) et britannique (0,779) de la population âgée entre 65 et 74 ans (Szende, Janssen, Cabases, 2014).

Le tableau ci-dessous reprend les désutilités liées aux événements indésirables introduites dans le modèle.

Tableau 16. Désutilités introduites dans le modèle par événement indésirable

Événement	Désutilité (UK)	Désutilité (FR)	Durée (jours)	Source
Trouble de la NFS nécessitant une transfusion	0,310	0,322	28	Daratumumab évaluation sou- mise au NICE (littérature et avis d'experts)
Asthénie, fatigue	0,120	0,125	28	
Infections respiratoires	0,190	0,198	7	
Neutropénies	0,150	0,156	28	
Atteintes rénales aiguës	0,370	0,385	28	
Dorsalgie	0,070	0,073	28	
Diarrhée	0,100	0,104	28	
Dyspnée	0,120	0,125	28	
Neutropénie fébrile	0,390	0,406	28	
Hypercalcémie	0,076	0,079	28	
Infections urinaires	0,190	0,198	7	Hypothèse : valeurs simi- laires à celles des infections respiratoires

Analyse HAS

Sources de données

Les utilités par état de santé sont issues de l'essai pivot ICARIA-MM et sont récoltées par des questionnaires EQ-5D-5L ce qui est conforme aux recommandations. Les informations fournies concernant le recueil des données ne sont pas suffisamment détaillées. En effet, seuls le nombre d'observations par états de santé et le nombre de patients total ayant répondu sont présentés. Aucun détail n'est fourni pour connaître la répartition du nombre d'observations et le nombre de patients répondants selon le moment du recueil (selon le cycle dans l'état pré-progression et en post progression). Ce niveau de détail est important pour discuter la robustesse des estimations des différents états de santé.

Les sources des désutilités utilisées dans le modèle : « soumissions NICE du daratumumab en monothérapie et du lénalidomide et de la littérature ». Les données présentées dans le rapport ne sont pas suffisantes. Les différentes sources utilisées dans cet avis et les différentes méthodes ne sont pas explicitées. Il est fait référence dans l'avis mis en bibliographie aux données de la littérature et aux avis d'experts. Cela laisse supposer des sources et méthodes hétérogènes. L'absence de référencement et de discussion sur les sources utilisées dans l'avis utilisé ne permet pas d'évaluer correctement l'acceptabilité des choix. Par ailleurs, l'hétérogénéité des sources de désutilités génère une incertitude non mesurable.

Méthode d'estimation

Les méthodes d'estimation des utilités sont acceptables. La valorisation par l'EQ-5D est conforme aux recommandations. L'utilisation d'un coefficient pour pallier l'absence de données permettant de valoriser les EI selon les préférences de la population française n'est pas validée. L'estimation des désutilités génère de l'incertitude.

Bien que l'ajout de l'isatuximab au pomalidomide amène à une hospitalisation en HDJ supplémentaire (administration de l'isatuximab en IV), aucune désutilité liée à l'administration IV n'a été appliquée en ce sens et l'impact sur la qualité de vie du patient n'a pas été discuté.

4.1.5. Mesure et valorisation des coûts

4.1.5.1. Coûts pris en compte

La modélisation économique prend en compte les postes de coûts suivants :

- liés aux traitements : acquisition, prémédications et administration ;
- prise en charge de la pathologie, en pré et post progression considérant :
 - suivi associé à la pathologie ;
 - prévention des complications liées au myélome multiple ;
- prise en charge des événements indésirables ;
- liés aux traitements en post-progression ;
- liés aux soins de support en fin de vie.

Les coûts liés aux traitements tiennent compte :

- des posologies et schémas d'administration des différents régimes ;
- du prix des produits ;
- de l'intensité de dose relative ;

- des coûts de prémédications ;
- des coûts d'administrations et de transport, le cas échéant.

4.1.5.2. Mesure, valorisation et calcul des coûts

Tous les coûts sont valorisés en Euros₂₀₂₀ à partir des indices de prix à la consommation publié par l'INSEE (base 2015) pour l'ensemble des ménages, en France métropolitaine pour les nomenclatures Coicop 06 (santé).

Tableau 17. Ressources consommées et coûts unitaires

Ressource	Volume/fré- quence	Coûts TTC	Sources
Acquisition et administration des traitements			
Isatuximab (Sarclisa)	10 mg / kg Administration IV en HDJ	Acquisition : [REDACTED] / flacon de 500 mg [REDACTED] / flacon de 100 mg Administration : 395,26€	Hypothèse de prix (Sanofi Aventis France) GHM 28Z07Z de l'étude nationale des coûts (MCO) 2017 Le flacon de 500 mg est utilisé.
Pomalidomide (Imnovid)	4 mg / j Administration par voie orale	372,15€ / gélule 4 mg + marge forfaitaire par ligne de traitement rétro- cédée : 22€ / 21 gélules (1 boîte) Total : 373,20€	JO du 17/12/2019 relative à la spécialité IMNOVID, gélule de 4 mg Liste de rétrocession Prix de vente publié + TVA
Dexaméthasone (Neofordex) Comprimé de 40 mg non sécable	20 à 40 mg / admi- nistration Administration par voie orale	20€ maximum / UCD + marge forfaitaire par ligne de traitement rétro- cédée : 22€ / 10 compri- més Total : 22,20€	Indemnité maximale par UCD pour les ATU et post-ATU publié en octobre 2019 relative à la spécialité NEOFORDEX comprimé de 40 mg, non sécable. Comptabilisé pour les administrations hors- séances uniquement.
Transport			
Coût du transport du domicile du patient au centre hospitalier	2 fois (aller-retour) par administration nécessitant une hospitalisation	103,67€ (aller-retour) / ad- ministration	Rapport de la cour des comptes sur l'appli- cation des lois de financement de la sécurité sociale en 2015
Suivi de pathologie (consultations / examens médicaux)			
Consultation (Hématologue)	Fréquence du suivi : -Sous traitements Pré et post-pro- gression : 1 / mois (bras Pd) sinon à chaque HDJ -Hors traitements Pré-progression : 1 / 3 mois	81,86€ / Consultation	Données de l'assurance maladie 2017 Consultation effectuée par un hématologue

	Post-progression : 1 / mois		
Actes diagnostics	Variable selon le bras de traitement	16,47€ / Hémogramme 1,62€ / Calcémie 2,70€ / Transaminases 13,50€ / Electrophorèse des protéines sériques 3,78€ / Dosage de l'albumine 150,60€ / Radiographie	Table nationale de codage de biologie Tarifs conventionnels pour les actes de biologies médicales
Prévention des complications liées au myélome			
Transfusion de plaquettes, GR	Variables selon les bras de traitements	1 026,63€	Essai ICARIA-MM pour Isa-Pd et Pd GHMs 28Z14Z et 23M06
G-CSF (prophylaxie)		379,88€ / occurrence	JORF 04/12/2019 pour NEUPOGEN
Erythropoïétine		1 010,62€ / occurrence	JORF 08/10/2013 pour EPREX
Prophylaxie antivirale (Valaciclovir)		53,42€ / mois	JORF 04/12/2019 pour ZELITREX 500mg JORF 06/03/2008 pour AREDIA + forfait PERFADOM4
Prévention des atteintes osseuses (Pamidronate ou Zolendronate)		576,40€ / mois (si non administré lors d'une chimiothérapie en séance)	
Effets indésirables			
Isa-Pd Pd	Variables selon les bras de traitements		Avis d'experts
Traitement actif post-progression (observés dans l'étude ICARIA-MM)			
Isa-Pd Pd	Durée totale de la simulation		
Fin de vie			
Soins palliatifs	A chaque décès	7202,75€	GHM23702 ENC MCO 2017

Coût d'acquisition et d'administration des traitements

Le coût d'acquisition des traitements de chaque molécule a été estimé sur la base des hypothèses suivantes :

- les posologies et schémas d'administration proviennent des résumés caractéristiques produits (RCP) et de l'essai ICARIA-MM pour Isa-Pd et Pd ;
- aucun partage des reliquats n'est pris en compte.

Tableau 18. Schéma d'administration et durée de traitements

Ré-gime	Molécule	Numéro de cycle(s) de traitement	Dose journalière	Nombres de jours de traitement par cycle de traitement	Nombre de semaines par cycle de traitement
Isa-Pd	Isatuximab	1	10 mg/kg	4	4
		2+		2	4
	Pomalidomide	Tous	4 mg / jour	21	4
	Dexaméthasone faible dose	Tous	40 - 20 mg / prise	4	4
Pd	Pomalidomide	Tous	4 mg / jour	21	4
	Dexaméthasone faible dose	Tous	40 - 20 mg / prise	4	4

Le nombre de dose total pour les différents traitements est estimé en tenant compte de l'observance (cf. tableau 10).

La valorisation des coûts relatifs à l'acquisition en fonction des doses reçues se fonde, le cas échéant sur la base des médicaments et informations tarifaires de l'Assurance Maladie en tenant compte de la marge forfaitaire de rétrocession par boîte et non par UCD.

Pour les molécules non facturées en sus du GHM, aucun coût d'acquisition n'est appliqué en plus du coût d'administration ;

A partir des recommandations des RCPs des produits concernés et du protocole de ICARIA-MM, la liste des traitements en pré et post-administration de chaque stratégie a été établie.

D'après certains experts cliniques, les héparines de bas poids moléculaires (HBPM) sont utilisées à la place de l'acide acétylsalicylique en pratique courante.

Tableau 19. Coûts d'acquisition des prémédications

Régime	Prémédication	Posologie	Coût unitaire (€2020)	Commentaires
Isa	Paracétamol	650 à 1000 mg avant perfusion	0€	Inclus dans le coût du GHS pour chimiothérapie en séance
	Ranitidine	Perfusion 50 mg par IV		
	Diphenhydramine	25 ou 50 mg par IV ou orale		
Pd	HBPM	40 UI	29,67€	Pour les stratégies incluant du Pomalidomide (Isa-Pd et Pd)
				Publication du journal officiel du 04/12/2019 relative à la spécialité LOVENOX, 40 MG/0,4 ML boîte de 6 seringues préremplies : 28,14€

				Honoraires de dispensation publiés sur le site de l'assurance maladie (Ameli) : 1,02€ + 0,51€ Le dispositif permettant l'auto-injection, aucun coût d'administration n'a été inclus
--	--	--	--	--

Concernant les coûts d'administration, ils sont calculés en fonction du type de voie d'administration :

- Orale : aucun coût d'administration ou de transport n'est appliqué.
- Intra-veineuse : estimation par le coût moyen d'un séjour pour chimiothérapie en séance lors de l'hospitalisation de jour. Les administrations en hospitalisation à domicile ne sont pas incluses.

L'ENC 2017 MCO a été pris en compte, GHM 28Z07Z.

Les données 2017 du PMSI sont utilisées pour estimer la répartition privé/public et calculer un coût moyen pondéré.

Coût de suivi de la pathologie

Les consultations et examens médicaux ont été identifiés en fonction de l'état pré et post-progression à l'aide d'avis d'expert. Ces coûts sont appliqués aux durées moyennes des états estimés par le modèle.

- Dans l'état pré-progression, les examens et consultation sont inclus dans l'hospitalisation de jour. Pour la stratégie Pd, association de molécules par voie orale, les coûts de suivi ont été ajoutés.
- Dans l'état post-progression, les coûts se différencient en fonction du traitement initialement reçu. Les coûts de suivi sont inclus dans le GHS pour chimiothérapie en séance.

Les coûts unitaires de consultation incluent le tarif de consultation (hématologue) et le montant moyen de dépassements d'honoraires.

Tableau 20. Consommation de ressources dans la prise en charge du myélome multiple

	Sous traitement		Hors-traitement	
	Pré-progression	Post-progression (traitement consécutif)	Pré-progression	Post-progression
Consultations				
Généraliste	N/A	N/A	N/A	N/A
Hématologue	Pd : tous les mois Autres : inclus dans le coût d'administration	Inclus dans le coût d'administration	Tous les 3 mois	Tous les mois
Examens biologiques				
Hémogramme	Pd : 1,7 par mois	Inclus dans les coûts d'administration	Tous les 3 mois	Tous les mois

	Autres : inclus dans les coûts d'administration			
Calcémie	Pd : 1 par mois Autres : inclus dans les coûts d'administration	Inclus dans les coûts d'administration		
Fonction hépatique	Pd : Tous les mois Isa-Pd : inclus dans les coûts	N/A	N/A	N/A
Électrophorèse des protéines sériques	Pd : Tous les mois Autres : inclus dans les coûts d'administration	Inclus dans les coûts d'administration	Tous les mois	Tous les mois
Dosage des chaînes légères libres	Pd : Tous les mois Autres : inclus dans les coûts d'administration	Inclus dans les coûts d'administration	Tous les mois	Tous les mois
Protéinurie des 24 heures	N/A	N/A	N/A	N/A
Imagerie				
Radiographie du squelette	0	Tous les 3 mois	0	Tous les trois mois

Coût de prise en charge des effets indésirables

Les coûts de prise en charge des effets indésirables sont estimés à partir de trois sources :

- la valorisation des séjours hospitaliers pour les événements impliquant une hospitalisation (re-pérer à partir du code CIM 10 et valorisé par l'ENCC 2017);
- la littérature pour d'autres cancers dont (Chouaid, et al., 2017) dans le cancer du poumon non à petites cellules ;
- l'avis d'experts.

Pour les événements entraînant une hospitalisation, le coût de transport sanitaire est inclus.

Tableau 21. Coûts de prise en charge des événements indésirables

Type d'EI	Coût	Sources
Troubles de la NFS nécessitant une transfusion	1394,69€	Cf. transfusion
Asthénie, fatigue	578,83€	Chouaid et al. (2017)45
Infections respiratoires	5707,79€	Chouaid et al. (2017)45
Neutropénies	3504,18€	PMSI 2019 pour D70 Agranulocytose GHMs 16M09
Atteintes rénales aiguës	4622,42€	PMSI 2019 pour K52.1 Gastro-entérite et colites toxiques GHMs par ENC 2017 par ENC 2017
Dorsalgies	0€	Avis d'experts
Diarrhées	3 433,81€	PMSI 2019 pour K52.1 Gastro-entérite et colites toxiques

		GHMs par ENC 2017
Dyspnée	1 459,92€	Chouaid et al. (2017)45
Neutropénie fébrile	3 504,18€	PMSI 2019 pour D70 Agranulocytose GHMs 16M09 par ENC 2017
Hypercalcémie	0€	Traitements par biphosphates (Intra GHS par HDJ)
Infections urinaires	3 051,13€	PMSI 2019 N39.0 Infection des voies urinaires, siège non précisé GHMs 11M04 par ENC 2017

La prise en compte des événements indésirables est basée sur la sévérité et la fréquence relative des événements reportés dans l'essai ICARIA-MM pour les bras Isa-Pd et Pd (cf. tableau 9, partie modélisation).

Coût de traitement en post-progression

La fréquence des traitements observés en post-progression est estimée à partir de l'essai clinique ICARIA-MM.

Les coûts de traitements sont issus de la base des médicaments et informations tarifaires de l'Assurance Maladie.

Pour les médicaments rétrocédés, les marges forfaitaires par ligne de prescription sont ajoutées.

Tableau 22. Fréquence et coût unitaire des traitements post-progression

Ressource	Fré- quence	Dose par unité	Coûts TTC	Sources
Bendamustine	Isa-Pd : 14,94% Pd : 8,77%		0€	Administration en HDJ ; spécialité non inscrite sur la liste des spécialités facturables en activité de liste en sus
Bortézomib	Isa-Pd : 20,69% Pd : 18,42%	1 mg	182,94€	Administration en HDJ ; JORF 11/04/2019 relative à la spécialité VELCADE
		3,5 mg	639,46€	
Carfilzomib	Isa-Pd : 22,99% Pd : 16,67%	60mg	963,82€	Administration en HDJ ; JORF 18/07/2018 relative à la spécialité KYPROLIS
		30 mg	481,91€	
		10 mg	157,33€	
Daratumumab	Isa-Pd : 6,90% Pd : 39,47%		0€	Administration en HDJ ; spécialité non inscrite sur la liste des spécialités facturables en activité de liste en sus en monothérapie
Etoposide	Isa-Pd : 6,90% Pd : 1,75%		0€	Administration en HDJ ; spécialité non inscrite sur la liste des spécialités facturables en activité de liste en sus
Thalidomide	Isa-Pd : 0% Pd : 2,63%	50 mg	12,94€ / unité	Voie orale ; administration journalière ; JORF 20/05/2013 relative à la spécialité THALIDOMIDE CELGENE Prix de vente publié + TVA La marge forfaitaire par ligne de prescription a été ajoutée

Lénalidomide	Isa-Pd : 8,05% Pd : 5,26%	25 mg	150,04€ / unité	Voie orale ; administration journalière ; JORF 17/12/2019 relative à la spécialité REVLIMID Prix de vente publié + TVA La marge forfaitaire par ligne de prescription a été ajoutée
Melphalan	Isa-Pd : 10,34% Pd : 3,51%		0€	Administration en HDJ ; spécialité non inscrite sur la liste des spécialités facturables en activité de liste en sus
Panobinostat	Isa-Pd : 3,45% Pd : 1,75%	20 mg	688,73€ / unité	Voie orale ; administration journalière ; Prix des médicaments en ATU et post-ATU octobre 2019 La marge forfaitaire par ligne de prescription a été ajoutée
Pomalidomide	Isa-Pd : 5,75% Pd : 7,89%	4 unités	373,21€ / unité	Voie Orale ; administration journalière ; JORF 17/12/2019 relative à la spécialité IMNOVID Prix de vente publié + TVA La marge forfaitaire par ligne de prescription a été ajoutée

L'estimation des coûts moyens de ces traitements s'effectuent en appliquant le coût d'un cycle de traitement au nombre moyen de cycles de traitements reçus.

Les schémas d'administrations sont renseignés par les RCPs et les durées de traitement par l'étude publiée par Yong et al. en 2016 (étude rétrospective incluant 827 patients français) (Yong, et al., 2016).

Tableau 23. Schéma d'administration et durée de traitements en post-progression

	Données des résumés des caractéristiques des produits				Yong et al. 2016
Molécule	Numéro de cycle(s)	Dose journalière	Jours de traitement par cycle	Nombre de semaines par cycle	DT (cycle de traitement)
Bendamustine	Tous	60 mg/m2	2	4	5,4
Bortézomib	1-8	1,3 mg/m2	4	3	7,2
Carfilzomib	1	20 mg/m2	2	4	1
	1	27 mg/m2	4	4	1
	2-12	27 mg/m2	6	4	3,4
Daratumumab	1+2	16 mg/kg	4	4	2
	3-6	16 mg/kg	2	4	3
	7+	16 mg/kg	1	4	0,4
Etoposide	Tous	40 mg/m2	4	4	5,4
Thalidomide	Tous	200 mg/jour	42	4	3,6
Lénalidomide	Tous	25 mg/jour	21	21	5,4
Melphalan	Tous	150 mg/m2	4	6	3,6

Panobinostat	1-8	20 mg/jour	6	3	7,2
Pomalidomide	Tous	4 mg/jour	21	4	5,4

Coût de fin de vie

Le coût complet hors structure de prise en charge de soins palliatifs avec ou sans acte (GHM : 23Z02) de l'ENC MCO 2017 est pris en compte.

Coût par poste et pour chaque intervention

Tableau 24. Analyse principale – coûts par poste pour chaque intervention comparée (actualisés)

Poste de coût € 2020	Isa-Pd	Pd
Acquisition des traitements (incluant les comédications)	██████	██████
Administration	██████	██
Prise en charge de la pathologie	██████	██████
– Pré-progression	██████	██████
– Post-progression	██████	██████
Traitements en post-progression	██████	██████
Prise en charge des effets indésirables	██████	██████
Soins de support en fin de vie	██████	██████
Coût total (actualisé)	330 607€	126 469€

Analyse HAS

La méthode d'identification, de mesure et de valorisation des ressources consommées est clairement décrite.

Concernant les coûts liés aux traitements, la méthode d'identification et de valorisation des coûts est conforme aux recommandations.

Concernant la valorisation des événements indésirables, il est noté qu'un même coût est appliqué aux neutropénies qu'elles soient fébriles ou non sans discussion de la sévérité de ces deux événements.

4.1.6. Validation

Vérification technique

La vérification technique du modèle a été réalisée à partir des tests suivants afin d'assurer sa qualité et la cohérence des résultats générés :

- test sur des valeurs extrêmes ;
- contrôle des valeurs obtenues lors des simulations des analyses de sensibilité multivariées,
- identification des cellules contenant des formules erronées (i.e. #REF, #NUM, and #NA),

- identification des cellules contenant des valeurs brutes au sein des formules (vs. Valeurs nommées, renvois etc.) ;
- retrait des liens renvoyant à des documents externes,
- test sur le taux d'actualisation,
- test des fonctionnalités du modèle,
- contrôle qualité par un analyste indépendant.

Validation interne

Les données obtenues par les extrapolations ont été comparées aux résultats retrouvés dans l'essai clinique. Ces résultats sont présentés dans le Tableau ci-dessous.

Tableau 25. Comparaison des données observées et simulées

Variable	Simulation		ICARIA-MM	
	Isa-Pd	Pd	Isa-Pd	Pd
Durée moyenne de traitement (par percentile de la population)				
25%	4,0	2,4	4,2	2,1
50%	9,8	5,6	10,6	5,3
75%	19,7	11,4	16,4	11,9
Durée moyenne survie sans progression (par percentile de la population)				
25%	4,7	3,1	4,3	2,8
50%	10,7	6,6	11,5	6,5
75%	24,3	13,2	N/A	N/A
Durée moyenne survie global (par percentile de la population)				
25%	10,5	7,2	10,6	6,6
50%	25,4	17,6	NR	NR
Pourcentage de patients sous traitement à :				
6 mois	65,2%	47,4%	66,7%	47,2%
12 mois	42,8%	22,8%	44,4%	21,9%
Pourcentage de patients n'ayant pas progressé à :				
6 mois	68,4%	53,3%	66,5%	50,6%
12 mois	46,1%	27,7%	47,6%	29,6%
Pourcentage de patients en vie à :				
6 mois	84,7%	78,6%	84,2%	78,1%
12 mois	72,0%	62,0%	72,0%	63,3%

L'industriel indique que les résultats simulés sont cohérents avec les données d'entrée et qu'ils ne se montrent pas favorables au produit évalué.

Validation externe des données d'efficacité

La validation externe des courbes de survie est appréciée au regard de l'avis des deux d'experts du comité scientifique. Les résultats de deux études sont également présentés :

- L'étude de Wilenbacher et al. (2015³), une étude de base de données évaluant la survie chez les patients traités à partir de la 3^e ligne de traitement en Autriche. L'âge médian de la population était de 62,3 ans. Environ 50% de la population avait reçu du bortézomib en 1^{re} ou 2^e ligne de traitement, 33% des patients avaient reçu un immunomodulateur en 1^{re} ligne et 54% en 2^e ligne. Les régimes reçus en 3^e ligne étaient des régimes de traitement à base de stéroïdes (76,2%), de bortézomib (38,1%), de molécules d'essai clinique (33,3%), de lénalidomide (25,7%), d'agent cytotoxique (14,3%), de thalido-mide (7,6%) et/ou bendamustine (6,7%). Les observations s'étendaient de 2011 à 2014.
- L'étude de Verelst et al. (2018)⁴, une étude de base de données évaluant la survie chez les patients atteints de myélome multiple aux Pays Bas. L'âge médian de la population en 3^e ligne de traitement était de 71 ans. 46% des patients avaient préalablement reçu du bortézomib, et 24% du lénalidomide. Les régimes reçus en 3^e ligne étaient des régimes de traitement à base de méphalan (5%), de bortézomib (28%), de lénalidomide (44%) ou autres (10%). Les observations s'étendaient de 2008 à 2013.

Tableau 26. Comparaison des résultats du modèle avec les données de littérature

Variable	Simulation		Littérature	
	Isa-Pd	Pd	Wilenbacher et al. (2015)	Verelst et al. (2018)
Durée moyenne de SG à partir de la L3 en mois	34,56	29,76	27 (médiane)	13,9 (médiane)

L'industriel considère que les comparaisons sont délicates à interpréter en raison des différences de population et des progrès thérapeutiques effectués depuis le recueil des données alimentant ces deux études.

Lors de l'échange technique, deux autres sources ont été présentées pour discuter la validité externe, notamment en ce qui concerne Pd :

- L'étude MIROIR : étude française multicentrique, non-interventionnelle évaluant le pomalidomide chez des patients atteints de myélome multiple en rechute/réfractaire.
L'étude de phase III (MM-00314) comparative, randomisée, ouverte, ayant évalué le pomalidomide en association à la dexaméthasone faible dose versus la dexaméthasone à forte dose (HDex), réalisée chez 455 patients atteints d'un myélome multiple en rechute et réfractaire à au moins deux traitements dont lénalidomide et bortézomib et dont la maladie avait progressé pendant le dernier traitement.

³ Etude non référencée ni annexée dans le rapport technique.

⁴ Idem.

Tableau 27. Validité externe Pd

Variable	Simulation		ICARIA-MM		MIROIR	MM-003
	Isa-Pd	Pd	Isa-Pd	Pd	AVIS IMNOVID Pd	CT Pd
Durée moyenne de traitement (par percentile de la population)						
25%	4,0	2,4	4,2	2,1		
50%	9,8	5,6	10,6	5,3	6	
75%	19,7	11,4	16,4	11,9		
Durée moyenne survie sans progression (par percentile de la population)						
25%	4,7	3,1	4,3	2,8		
50%	10,7	6,6	11,5	6,5	6 (5,6-6,5)	4,0 (3,6-4,7)
75%	24,3	13,2	N/A	N/A		
Durée moyenne survie global (par percentile de la population)						
25%	10,7	7,2	10,6	6,6		
50%	25,4	18,7	NR	NR	23,7 (21,8-25,6)	12,7 (10,4-15,5)
Pourcentage de patients sous traitement à :						
6 mois	65,2%	47,4%	66,7%	47,2%		
12 mois	42,8%	22,8%	44,4%	21,9%		
Pourcentage de patients n'ayant pas progressé à :						
6 mois	68,5%	53,3%	66,5%	50,6%	50,2%	
12 mois	46,2%	27,7%	47,6%	29,6%		
Pourcentage de patients en vie à :						
6 mois	84,7%	78,6%	84,2%	78,1%		
12 mois	72,0%	62,0%	72,0%	63,3%		

L'industriel en conclut que les résultats reportés dans ces deux études montrent que les données simulées sont proches de celles observées dans ces deux études et dans l'étude ICARIA pour la stratégie Pd.

Validation externe des utilités

L'industriel a conduit une revue systématique de la littérature permettant de montrer l'intérêt de fonder l'analyse principale sur les données issues de l'essai ICARIA-MM.

Par ailleurs, deux analyses de sensibilité ont été réalisées concernant les valeurs d'utilités associées aux états de santé. Ces analyses peuvent être utilisées pour discuter la validité externe des données introduites dans le modèle.

Une analyse de sensibilité a été réalisée avec les utilités issues de l'essai ICARIA-MM valorisée en 3L à partir de l'algorithme publié par Chevalier et al. 2013 (Chevalier & de Pourville, 2013).

Tableau 28. Valeurs d'utilité d'ICARIA-MM utilisées en analyse de scénario (méthode Crosswalk)

États de santé	Nombre d'observations	Valeur d'utilité moyenne (écart type)	Intervalle de confiance (95%)
Survie sans progression	1 913	0,636	[0,614 ; 0,659]
Survie post-progression	394	0,541	[0,505 ; 0,577]

Une seconde analyse de sensibilité utilisant des utilités issues de la littérature a été réalisée. L'étude sélectionnée est une analyse coût efficacité suédoise (Borg, et al., 2016)dans laquelle des données EQ-5D-3L sont issues d'un essai clinique multicentrique MM-003 évaluant l'efficacité de Pd vs dexaméthasone forte dose dans le myélome multiple réfractaire et en rechute. Les données du bras Pd sont utilisées.

Tableau 29. Valeurs d'utilité issues de l'étude de Borg et al. 2016

États de santé	Valeur d'utilité moyenne du bras Pd (Borg et al. 2016)
Survie sans progression	0,65
Survie post-progression	0,62

Validation croisée

Les résultats du modèle pour la stratégie Pd ont été comparés aux évaluations de Pd soumises au NICE pour le Royaume-Uni et au TLV pour la Suède.

Seules les années de vies simulées dans ce bras ont été comparées, les QALYs et les coûts étant très pays spécifiques.

Tableau 30. Comparaison résultats Pd pour différentes évaluations

	Modèle	NICE	TLV
Années de vie gagnées	2,48 ans	1,81 ans	2,33 ans
Horizon temporel	15 ans	15 ans	Jusqu'au décès des patients
Taux d'actualisation	2,5%	3,5%	3%

L'industriel en conclut que les résultats observés dans ces soumissions sont cohérents avec ceux de notre simulation. La légère surestimation pourrait être due à l'hypothèse d'équivalence de survie globale entre Isa-Pd et Pd à la fin du suivi de l'essai.

Analyse HAS

La démarche mise en œuvre pour la vérification technique est bien décrite.

La validité interne indique la cohérence entre les données d'entrée et les données simulées sur la période de suivi des essais. Les écarts observés ne semblent pas favorables au produit évalué.

Les validations externes et croisées sur les données d'efficacité ont été réalisées et sont conformes au vu des données disponibles. Cependant, peu de données permettent de discuter la validité externe. Concernant Pd, les données disponibles semblent indiquer que le modèle surestime les

résultats en termes de survie globale. Cette surestimation est associée au choix de modélisation d'avoir retenu la courbe Isa-Pd en tant que référence.

En l'absence de données disponibles, la validité des résultats concernant Pd ne peut pas être évaluée correctement. Seuls les avis d'experts ont pu être mobilisés. Or, il est noté que sur les 2 experts interrogés quant à la plausibilité des extrapolations, un seul se prononçait en faveur de la plausibilité des extrapolations sur les courbes de survie.

Concernant la validation externe des utilités, la source utilisée (Borg et al. 2016) présente des limites. Les données de qualité de vie sont issues d'un essai clinique MM-003 dont la population comprenait des patients réfractaires et en rechutes du myélome multiple qui avaient en moyenne reçu 5 lignes de traitement précédemment versus 3,4 lignes dans l'essai ICARIA-MM. De plus, les utilités par état de santé de l'étude Borg et al. 2016 intégraient les désutilités liées aux effets indésirables entraînant ainsi un double comptage de décrétement d'utilité. La sélection de la source se fonde sur une revue de la littérature, jointe au dossier. Le choix de l'étude Borg et al. parmi les études identifiées est justifié. Cependant, les critères de recherche de la RSL ne permettaient pas d'identifier certaines données comme celles utilisées dans de précédent avis, par exemple, les utilités publiées dans l'avis d'efficacité de daratumumab en association (HAS, 2017).

4.2. Présentation des résultats et exploration de l'incertitude

4.2.1. Résultats dans l'analyse de référence

4.2.1.1. Résultats de l'étude d'efficacité

Population d'analyse

Dans l'analyse de référence, le RDCR d'Isa-Pd vs Pd est de 568 465€ par QALY et de 518 381€ par année de vie gagnée. Cela représente un surcoût de 204 138 € pour un gain de 0,359 QALY et 0,394 année de vie.

Tableau 31. Analyse principale – Résultats de l'analyse de référence

Isa-Pd vs. Pd	Différentiel coûts	Différentiel QALY	Différentiel AVG	RDCR QALY)	RDCR AVG
3 ^e ligne et plus	204 138€	0,359	0,394	568 465€	518 381€

4.2.1.2. Résultats de l'étude de coût

Le coût total de prise en charge avec Isa-Pd est estimé à 330 607€ dont [REDACTED] ([REDACTED]%) liés à l'acquisition des produits (isatuximab + pomalidomide). Les coûts totaux de prise en charge sont estimés à 126 469€ pour les patients traités par Pd dont [REDACTED] liés à l'acquisition des produits [REDACTED]%).

Tableau 32. Analyse principale – Coûts par poste par intervention

€ 2020	Isa-Pd	Pd
Coût d'acquisition des traitements (incluant les comédications)	[REDACTED]	[REDACTED]
Coût d'administration	[REDACTED]	[REDACTED]
Coût de prise en charge de la pathologie	[REDACTED]	[REDACTED]
Pré-progression	[REDACTED]	[REDACTED]

Post-progression		
Coûts des traitements en post-progression		
Coût de prise en charge des effets indésirables		
Coût des soins de support en fin de vie		
Coût total (actualisé)	330 607€	126 469€

4.2.1.3. Résultats de l'étude des résultats de santé

Considérant les hypothèses d'extrapolation, Isa-Pd augmente la survie sans progression des patients de 10 mois environ par rapport à Pd seul et la survie globale de 5 mois environ. Lorsque le nombre d'année de vie est ajusté par la qualité de vie, Isa-Pd est associé à 2,34 QALY dont 1,48 en survie progression et Pd à 1,98 QALY dont 0,77 en pré-progression. Le différentiel de QALY est expliqué par le gain attendu en pré-progression.

A 2 ans, environ 25,2% des patients traités avec Isa-Pd n'ont pas progressé vs. 10,1% des patients traités par Pd.

Tableau 33. Analyse principale – Résultats en années de vie gagnées et en QALY

	Isa-Pd	Pd
Années de vie	2,877	2,483
Sans progression (années)	1,774	0,926
Avec progression (années)	1,104	1,558
Années de vie incrémentales (Isa-Pd vs comparateur)	-	0,394
Sans progression (années)	-	0,848
Après progression (années)	-	-0,454
QALY	2,343	1,984
Sans progression (années)	1,484	0,772
Avec progression (années)	0,859	1,212
QALY incrémental (Isa-Pd vs comparateur)	-	0,359
Sans progression (années)	-	0,712
Avec progression (années)	-	-0,353

4.2.2. Analyse de l'incertitude dans l'analyse de référence

4.2.2.1. Analyse de l'incertitude liée aux choix structurant

Tableau 34. Analyses de sensibilité portant sur les choix structurants

Analyse principale 568 465€/QALY	Analyse de sensibilité	Coût incrémental	QALY incrémental	RDCR	Variation
Horizon temporel de 15 ans	5 ans	199 930€	0,278	718 747€/QALY	+26,4%
	10 ans	204 042€	0,346	590 239€/QALY	+3,8%

	20 ans	204 152€	0,361	565 103€/QALY	-0,6%
--	--------	----------	-------	---------------	-------

4.2.2.2. Analyse de l'incertitude liée aux choix de modélisation

Tableau 35. Analyses de sensibilité portant sur les choix d'intégration des données cliniques

Analyse principale 568 465€/QALY	Analyse de sensibilité	Coût incrémental	QALY incrémental	RDCR	Variation
Méthode d'extrapolation des courbes de résultats fondée sur les HRs	Extrapolation des courbes indépendante, distribution identique	127 312€	0,333	611 307€/QALY	+7,5%
Survie sans progression : méthode fondée sur les HRs, en considérant une distribution log-logistique	Méthode fondée sur les HRs, distribution exponentielle	204,701€	0,333	614 195€/QALY	+8%
	Extrapolation indépendante, distribution exponentielle	204 667€	0,355	611 255€/QALY	+7,5%
	Méthode fondée sur les HRs, distribution log normale	204 091€	0,361	564 962€/QALY	-0,6%
	Extrapolation indépendante, distribution log normale	204 328€	0,350	583 127€/QALY	+2,6%
Survie globale : méthode fondée sur les HRs, en considérant une distribution exponentielle	Méthode fondée sur les HRs, distribution log-logistique	205 037€	0,451	454 720€/QALY	-20%
	Extrapolation indépendante, distribution log-logistique	204 914€	0,440	466 105€/QALY	-18%
	Méthode fondée sur les HRs, distribution Weibull	203 666€	0,294	692 705€/QALY	+21,9%
	Extrapolation indépendante, distribution Weibull	203 608€	0,289	704 856€/QALY	+24%
Hypothèse d'arrêt de l'effet de traitement après	Pas d'effet de traitement (HR = 1)	200 701€	0,053	3 806 325€/QALY	+569,6%

la fin des observations	Maintien effet du traitement (HR = 1,45)	208 028€	0,708	293 807€/QALY	-48,3%
Pas de pondération des événements indésirables (EI)	Pondération des occurrences d'EI afin d'inclure les EI non modélisés lorsqu'un seuil de 3% est considéré. (Un facteur de 1,15 pour Isa-Pd et de 1,13 pour Pd.)	204 418€	0,358	570 325€/QALY	+0,3%

Tableau 36. Analyses de sensibilité portant sur choix de modélisation des résultats de santé

Analyse principale 568 465€/QALY	Analyse de sensibilité	Coût incrémental	QALY incrémental	RDCR versus Isa-Pd	Variation
Utilités des états en pré- et post-progression d'ICARIA-MM EQ5D5L	Utilités des états en pré- et post-progression d'ICARIA-MM valorisé par la méthode Crosswalk	204 138€	0,290	703 058€/QALY	+23,7%
	Valeur de la littérature	204 138€	0,266	766 380€/QALY	+34,8%

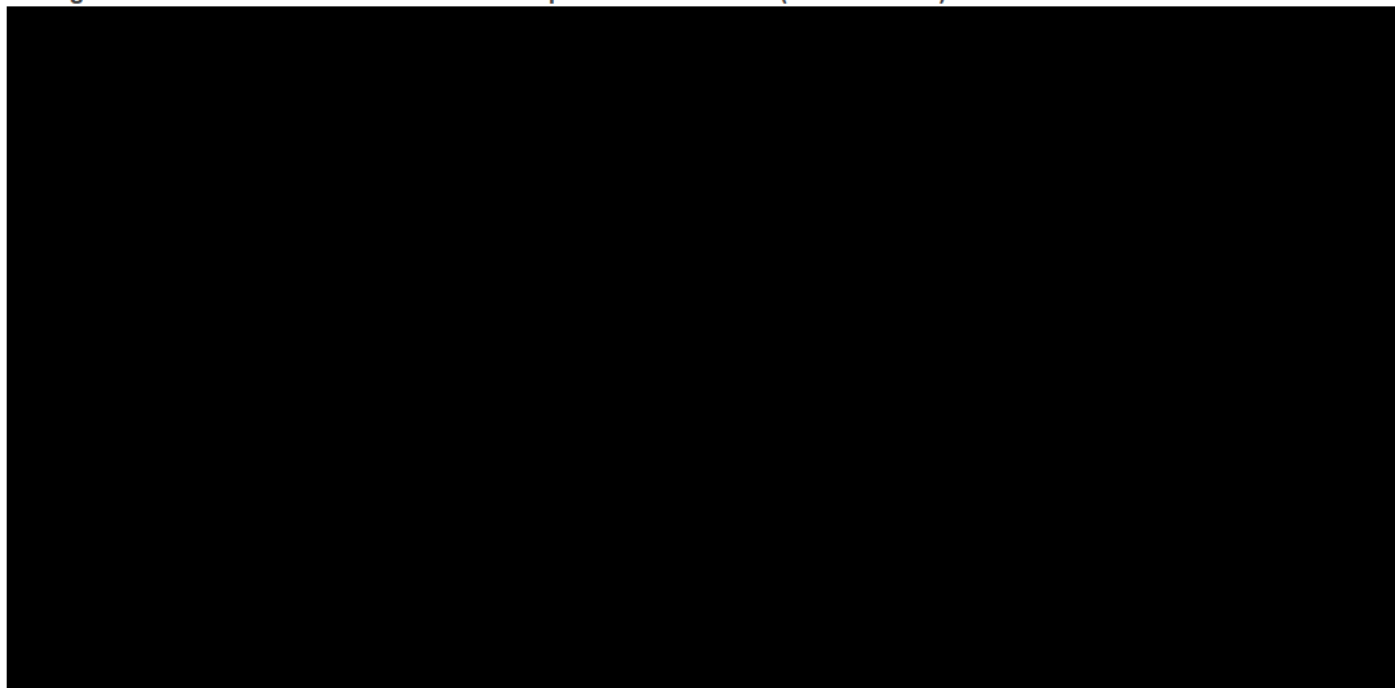
Tableau 37. Analyses de sensibilité portant sur les choix de modélisation des coûts

Analyse principale 568 465€/QALY	Analyse de sensibilité	Coût incrémental	QALY incrémental	RDCR	Variation
Prix d'isatuximab	■	■	0,359	■ QALY	■ %
	■	■	0,359	490 284€/QALY	-13,8%
	■	■	0,359	529 375€/QALY	-6,9%
	■	■	0,359	646 645€/QALY	+13,8%
Prix de Pd	■	■	0,359	499 997€/QALY	-12,04%
	■	■	0,359	541 078€/QALY	-4,8%
	■	■	0,359	595 852€/QALY	+4,8%
Hypothèse de partage de flacon	Hypothèse de partage de flacon (pas de perte de produit considérée)	177 589€	0,359	494 534€/QALY	-13,0%

Prix des coûts de traitement post-progression inclus	Pas de coût des traitements post-progression	202 037€	0,359	562 614€/QALY	-1%
--	--	----------	-------	---------------	-----

Ci-dessous, la figure 5 affiche la représentation graphique de la variation du RDCR de l'Isa-Pd versus Pd en fonction du prix - d'isatuximab.

Figure 5. Variation du RDCR en fonction du prix de l'isatuximab (source : HAS)



4.2.2.3. Analyse de l'incertitude liée aux paramètres

Analyse déterministe

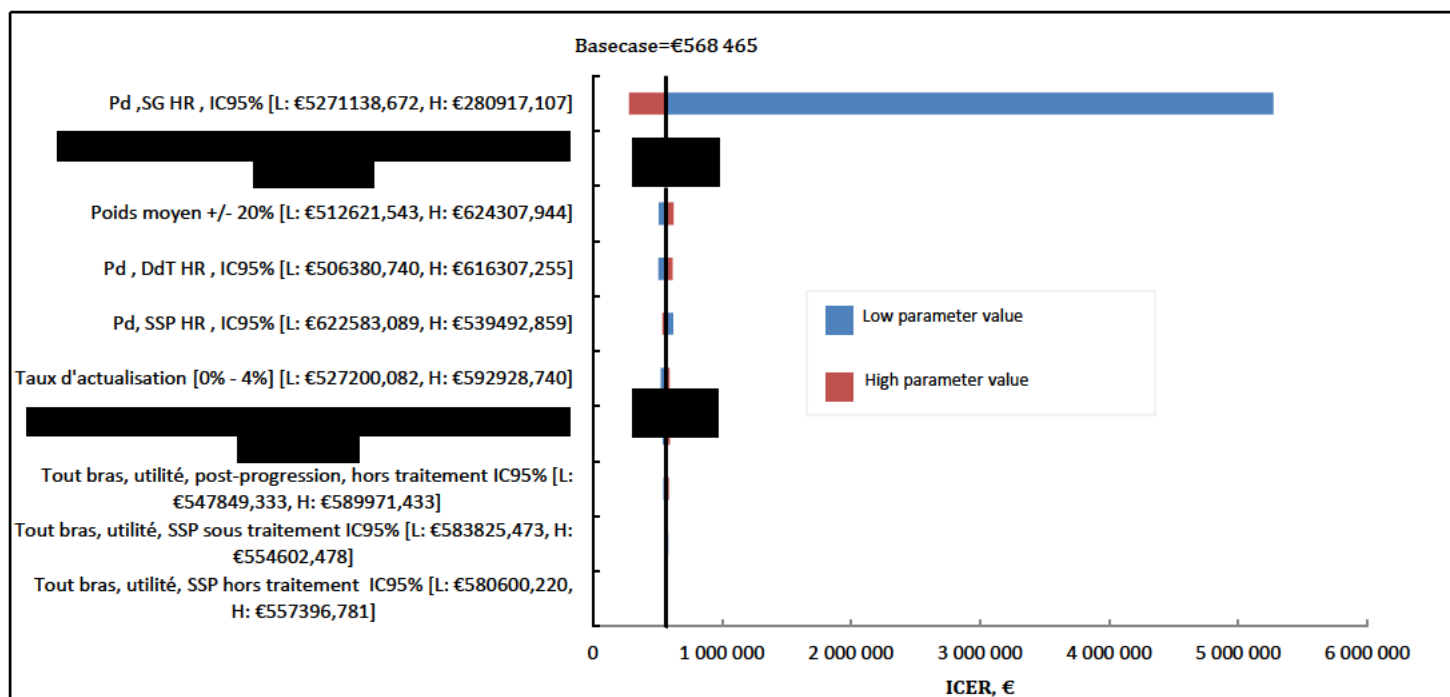
Des analyses univariées portant sur l'ensemble des paramètres du modèle. Les valeurs extrêmes autour des paramètres étudiés sont définies par les estimations de la variance (par exemple, intervalle de confiance à 95% ou taux de variation arbitraire +/- 20%) ou reposent sur des hypothèses.

Les paramètres influençant le plus les résultats sont principalement relatifs aux paramètres et hypothèses pour l'estimation de la survie globale. Le RDCR varie entre 280 000€ et 5 millions d'€ pour le premier segment (1 à 15 mois), aux bornes inférieures et supérieures de l'intervalle de confiance ([0,98 ; 2,29]).

D'autres paramètres ont une influence sur les résultats, mais dans une moindre mesure :

- le prix d'isatuximab ;
- le poids moyen des patients (513 000 € et 624 000 € lorsque la valeur de ce paramètre varie entre + et -20%).

Figure 6. Analyse de référence – Graphique de Tornado



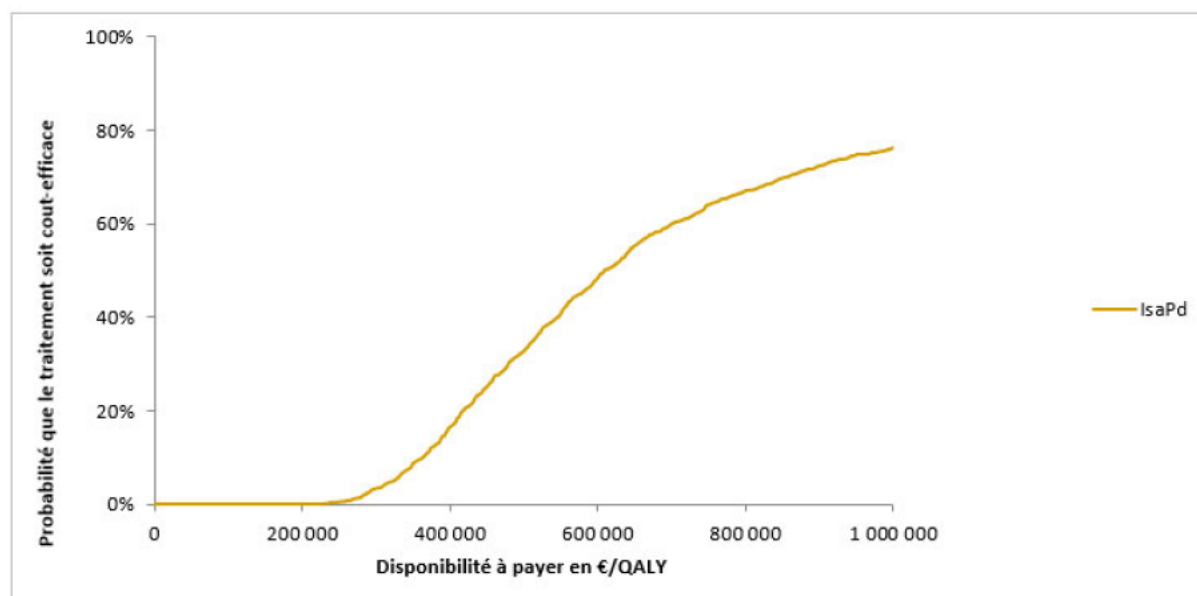
Analyse probabiliste

Dans les analyses probabilistes, le nombre d'itérations de Monte Carlo conduite est de 1 000.

Tableau 38. Analyse de référence – Points moyens issus de l'analyse de sensibilité probabiliste

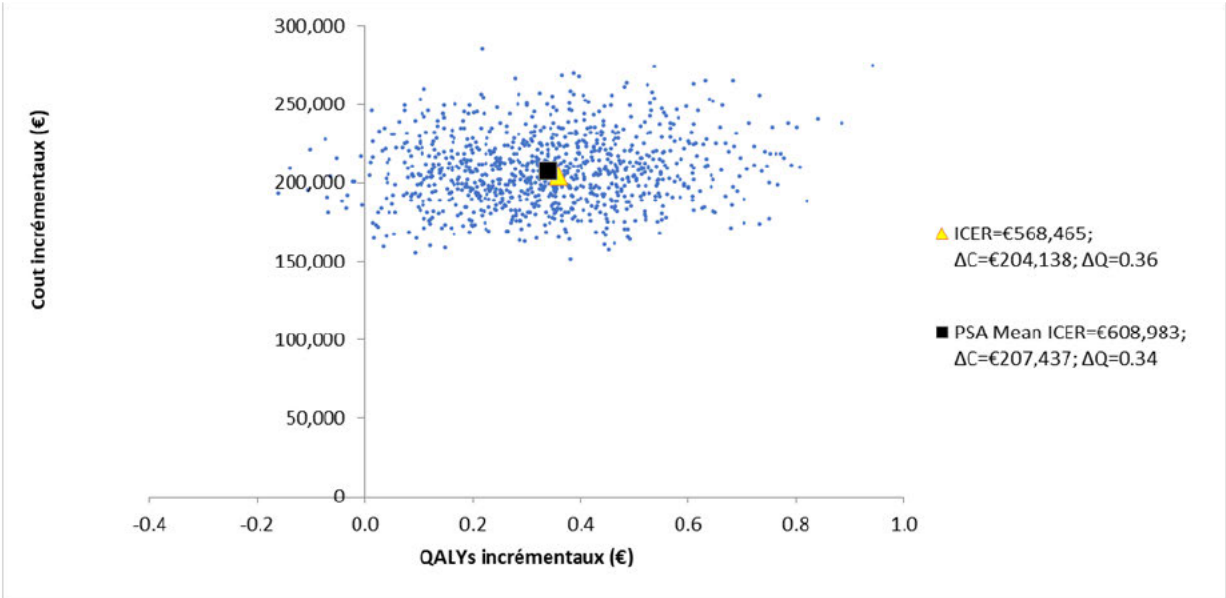
Points moyens	QALY		Coûts		RDCR (vs. Isa-Pd)	
	Analyse principale	Analyse probabiliste	Analyse principale	Analyse probabiliste	Analyse principale	Analyse probabiliste
Pd	1,984	2,002	126 469€	130 045€	568,465€	608 983€
Isa-Pd	2,343	2,343	330 607€	337 482€	-	-

Figure 7. Courbes d'acceptabilité



Isa-Pd est plus susceptible d'être plus coût-efficace que Pd à partir d'une disposition à payer supérieure à environ 600 000€/QALY et a une probabilité supérieure à 80% d'être plus coût-efficace à partir d'environ 1 127 500€ /QALY.

Figure 8. Plan coût efficacité



4.2.3. Analyses exploratoires

Plusieurs analyses exploratoires ont été conduites par l'industriel, ces analyses visent à considérer les sous-populations en fonction des lignes de traitement et la prise en compte du daratumumab en monothérapie en tant que comparateur.

– Analyse exploratoire population 3^e ligne exclusivement

Cette analyse a été conduite à partir des données observées dans l'essai ICARIA-MM relative à 45 patients dans chaque bras. Sur la période, pour la survie globale, il y a eu peu d'évènements dans cette population (une dizaine par bras). Le faible nombre d'évènements se traduit par une forte incertitude, indicatif l'intervalle de confiance à 95% pour le HR de survie globale est [0,507 ;2,382].

Il est noté que pour cette analyse les courbes de résultats sur cette population ont été extrapolées indépendamment et que le choix de la distribution pour la SSP diffère de celui retenu en analyse principale (extrapolation de la SSP selon une distribution exponentielle).

Tableau 39. Analyse exploratoire en sous-population – 3^e ligne

Isa-Pd vs. Pd	Différentiel coûts	Différentiel QALY	Différentiel AVG	RDCR QALY	RDCR AVG
3 ^e ligne	235 027€	-0,052	- 0,125	Dominé	Dominé

– Analyse exploratoire population 4^e ligne et + exclusivement

Cette analyse a été conduite à partir des données observées dans l'essai ICARIA MM relative à 108 patients Pd et 109 patients Isa-Pd. Sur la période, le nombre d'évènement pour la survie sans progression et la survie globale est plus important que pour la 3^e ligne seule (SSP 65 et 56 dans les bras Pd et Isa-Pd respectivement ; SG : 44 et 29 dans les bras Pd et Isa-Pd respectivement).

Tableau 40. Analyse exploratoire en sous-population – 4e ligne et plus

Isa-Pd vs. Pd	Différentiel coûts	Différentiel QALY	Différentiel AVG	RDCR QALY)	RDCR AVG
4 ^e ligne et +	196 760€	0,670	0,798	293 757 €	246 624€

Les RDCR estimés dans cette analyse de sous-populations sont inférieurs à ceux retrouvés en analyse de référence sous les mêmes hypothèses. Cela peut être expliqué par l'écart important entre les résultats de survie globale observés entre les deux bras particulièrement en fin d'observation.

– Analyse exploratoire incluant le daratumumab (3L+)

Compte tenu de la faible robustesse des comparaisons indirectes, le daratumumab en monothérapie a été pris en compte seulement dans le cadre d'une analyse exploratoire.

Tableau 41. Résultats de l'analyse exploratoire incluant Daratumumab en monothérapie

	Différentiel coûts totaux versus Isa-Pd	Différentiel QALY versus Isa-Pd	Dominance ou RDCR (QALY) versus Isa-Pd
Daratumumab monothérapie	272 429€	0,368	740 649€/QALY
Pd	204 138€	0,359	568 465€/QALY

– Analyse exploratoire incluant le daratumumab (4L+)

Tableau 42. Résultats de l'analyse exploratoire incluant Daratumumab en monothérapie

Vs. Isa-Pd	Différentiel coûts totaux versus Isa-Pd	Différentiel QALY versus Isa-Pd	Dominance ou RDCR (QALY) versus Isa-Pd
Daratumumab monothérapie	258 897€	0,437	592 270€/QALY
Pd	196 760€	0,670	293 757€/QALY

Apports des analyses complémentaires

Le manque de données robustes limite l'apport des analyses complémentaires fournies.

En l'état, les analyses sur les sous-populations permettent seulement de confirmer l'importance de disposer de données matures sur la survie globale. La variabilité des résultats sur les analyses exploratoires en sous-population par rapport à l'analyse principale semble fortement induite par la survie globale. De ce point de vue, bien qu'exploratoire, ces analyses auraient pu être accompagnées des analyses de sensibilité portant sur les choix de modélisation des données cliniques afin d'apprécier l'incertitude associée à certains choix comme un HR = 1 après 15 mois ou au choix d'une distribution différente de celle retenue en analyse principale pour extrapoler la survie sans progression dans le groupe 3^e ligne. Dans cette sous-population, si les résultats sur la survie sans progression montrent un bénéfice d'Isa-Pd important (survie sans progression quasiment doublée), les résultats sur la survie globale ne montrent pas de bénéfice d'Isa-Pd. Par conséquent la stratégie apparaît comme dominée vs. Pd. Les résultats de cette analyse montrant qu'Isa-Pd est dominé sont à interpréter avec prudence considérant les effectifs concernés, mais ils alertent sur le possible impact d'une évaluation tenant compte des séquences de traitement.

Pour les patients de 4^e ligne et plus, les analyses montrent un bénéfice d'Isa-Pd à la fois pour la survie sans progression et la survie globale. Le RDCR retrouvé dans cette sous-population est de 246

624€/QALY. La diminution du RDCR par rapport à l'analyse de référence s'explique par une baisse du temps passé dans les états de santé.

Concernant l'analyse intégrant le daratumumab, pour la population 3L+, le RDCR d'Isa-Pd versus le daratumumab est de 740 649€/QALY. Concernant les patients traités en 4L+ (population de SIRIUS), le RDCR diminue à 592 270€/QALY. L'industriel rappelle qu'aucun coût de traitement n'a pu être considéré dans le modèle pour le daratumumab. Or, si aucun coût supplémentaire n'est supporté par l'assurance maladie, le produit constitue toutefois une dépense importante, supportée par les établissements de santé dans une perspective collective, qui n'a pu être quantifiée dans cette analyse. Par ailleurs, les résultats simulés par le modèle semblent favorables au daratumumab. Si le modèle estime en revanche une survie globale de 30,1 mois associé à ce traitement, la durée médiane de survie globale retrouvée dans une étude poolée des essais cliniques était de 4 mois.

4.3. Discussion et conclusion

4.3.1. Discussion et conclusion de l'industriel

L'industriel conclut que les résultats présentés peuvent être qualifiés de robustes et que les niveaux de RDCR doivent être considérés au regard de l'impact clinique attendu chez des patients pour lesquels les alternatives thérapeutiques efficaces sont limitées. En effet, il est rappelé que les options thérapeutiques dans cette population sont limitées et que les données de marché disponibles reflètent l'absence d'option efficace au vu de la multitude de traitements proposés dans des proportions inférieures à 5%.

Dans cette analyse, la population simulée, issue de l'essai ICARIA-MM, est cohérente avec la population cible française. La population correspond à celle de l'indication pour laquelle isatuximab a obtenu l'AMM et elle est transposable à la population à traiter.

L'industriel souligne que la principale source d'incertitude est associée à l'extrapolation de la survie globale considérant l'immaturation des données cliniques. En dépit du choix conservateur d'absence de gain de survie globale au-delà du suivi des essais, un bénéfice est observé à 5 ans avec 20% des patients traités avec Isa-Pd encore en vie versus 16% des patients traités avec Pd. Si les gains de survie globale sont extrapolés sur tout l'horizon temporel, le RDCR diminue de 48%.

L'industriel rappelle que l'isatuximab est associé à Pd, impliquant que le prix de l'isatuximab s'ajoute à celui de la stratégie comparée. Le prix de pomalidomide et dexaméthasone représente █ % du prix de la combinaison Isa-Pd. Sous l'hypothèse d'un prix nul d'isatuximab, le RDCR est de █ QALY vs Pd. Ce RDCR est expliqué par le prix de traitement de Pd et par l'allongement de la survie sans progression et de la durée de vie sous Isa-Pd versus Pd seul. Considérant le gain de survie sans progression, à deux ans 18% des patients n'ont pas interrompu leur traitement avec Isa-Pd contre 5% avec Pd. Cette durée de traitement se traduit par des coûts d'acquisition plus importants.

4.3.2. Discussion et conclusion de la HAS

Résultats

Le RDCR de l'analyse de référence de l'isatuximab en association à Pd versus Pd est de 568 465€ par QALY gagné et de 518 381€ par année de vie gagnée. Ce RDCR est associé à un gain de 0,394 années de vie actualisées, soit près de 5 mois et 0,359 QALY pour un surcoût de 204 138€.

Portée des résultats

L'évaluation permet de documenter l'impact économique de l'adjonction d'isatuximab à Pd par rapport à un traitement par Pd seul, indépendamment du moment dans la séquence de traitement auquel ce choix se pose pour les patients ayant préalablement reçu du lénalidomide et un inhibiteur du protéasome. Cette information a une portée limitée.

D'une part, cela ne permet pas d'évaluer l'efficacité d'Isa-Pd selon sa place dans la séquence de traitements, alors que les analyses exploratoires réalisées par l'industriel suggèrent que le résultat pourrait être très variable.

D'autre part, l'évaluation conduite ne permet pas de prendre en compte l'ensemble des comparateurs alors que daratumumab en monothérapie est une option disponible et les données disponibles ne permettent pas de l'exclure de la frontière d'efficacité.

En outre, le daratumumab, comme l'isatuximab, est un anti-CD38. Le fait d'utiliser un anti-CD38 plus en amont dans la séquence de traitement pourrait limiter l'utilisation d'un autre anti-CD38 dans les lignes ultérieures. Aucune donnée ne permet de documenter cet impact au moment de l'évaluation.

Enfin, la prise en charge du myélome multiple est très évolutive. Les options thérapeutiques proposées évoluent rapidement et leur place change en fonction des nouvelles combinaisons envisagées. Le pomalidomide, comme le daratumumab, est attendu occuper, en association à d'autres molécules, une place plus précoce dans la séquence de traitement.

L'interprétation du résultat est donc difficile puisque la population d'analyse intègre plusieurs situations selon les séquences de traitement, lesquelles pourraient ne pas être homogènes quant aux comparateurs pertinents et évolutifs. Or, les données disponibles suggèrent que les traitements disponibles sont sélectionnés en fonction des options antérieures proposées et des options restantes disponibles. Dans une perspective d'évaluation de l'efficacité, l'idéal aurait été de pouvoir comparer des séquences de traitements en intégrant l'ensemble des options disponibles dont le daratumumab.

Prise en compte de l'incertitude et analyse de sensibilité

Globalement, l'analyse probabiliste met en évidence une incertitude paramétrique importante. Le RDCR moyen estimés par les simulations de l'analyse de sensibilité probabiliste est environ 7% au-dessus du RDCR de l'analyse principale. Pour atteindre un degré de confiance de 80% qu'Isa-Pd soit efficace, le seuil de disposition à payer est environ 1 127 500€ /QALY soit une augmentation de 98% par rapport au RDCR de l'analyse principale. Les résultats de l'analyse probabiliste dépendent des choix qui sont retenus pour la conduire. Concernant ces derniers, l'interprétation des résultats est limitée car les lois retenues et les variations de paramètres prises en compte pour réaliser l'analyse probabilistes sont ni présentées ni discutées dans le rapport technique.

Les analyses de sensibilité déterministes montrent l'impact majeur de la survie globale sur les résultats du modèle. Les données cliniques sont immatures et imposent de recourir à des hypothèses fortes. L'hypothèse de retenir les résultats observés (tendance non significative en faveur d'Isa-Pd) sur la période de l'essai clinique sans extrapolation de gain de survie globale au-delà des essais est acceptable en analyse principale. Les analyses de sensibilité montrent que le choix de retenir la tendance sur les premiers mois a un impact majeur sur les résultats (RDCR augmenté de 570% sans leur prise en compte et RDCR diminué de 48% en extrapolant la tendance sur toute la durée de simulation). L'incertitude générée par l'extrapolation de la survie globale se perçoit également, dans une moindre mesure, avec l'impact du choix des distributions pour extrapoler les données d'Isa-Pd et de l'hypothèse retenue de risque proportionnel ont un impact sur les résultats. Le choix de ne pas modéliser de gain sur tout l'horizon temporel est probablement conservateur si la tendance se confirme aux prochaines

analyses intermédiaires. En revanche, les choix de modélisation sous l'hypothèse de risque proportionnel avec un HR=1 pour Pd versus Isa-Pd n'est pas conservateur. Compte tenu du nombre d'événements sur le bras Pd (traitement historique), Pd aurait dû être le bras de référence pour extrapoler les données de survie et en permettre une validation satisfaisante.

Les analyses de sensibilité sur le prix de l'association Pd montrent que l'impact du prix de la combinaison est modéré. L'impact sur le RDCR est plus important pour une baisse du prix d'isatuximab que du prix de pomalidomide. Une baisse de ■■■ % du prix du pomalidomide entraîne une diminution du RDCR de 12%. En comparaison, une baisse du prix d'isatuximab de ■■■ % fait diminuer le RDCR de 13%.

Si l'hypothèse d'absence de partage de flacon est conservatrice, la taille de la population cible suggère que les possibilités de partage des flacons risquent d'être en pratique limitées. Le choix retenu en analyse principale est donc cohérent avec ce qui est attendu en pratique.

Concernant les autres paramètres, à l'exception des valeurs d'utilité mais dont la méthode retenue en analyse principale répond aux recommandations, les analyses conduites montrent un impact plus limité.

Les analyses de sensibilité ne permettent pas de capter toutes les sources d'incertitude, notamment :

- Les éléments disponibles pour assurer la transposabilité des résultats à la population à traiter en France sont limités.
- Aucune donnée ne permet de garantir les résultats à une population ayant reçu préalablement un autre anti-CD38 et les éléments versés au dossier ne permettent pas de connaître l'utilisation de daratumumab en association à ce jour.
- Le contexte très évolutif de la prise en charge du MM renforce l'intérêt d'une approche en termes de séquences.

Conclusion

Le RDCR d'Isa-Pd, estimé sur la 3^e ligne et plus d'un myélome multiple en rechute et réfractaire ayant reçus au moins deux traitements antérieurs incluant le lénalidomide et un inhibiteur du protéasome et dont la maladie a progressé lors du dernier traitement, est de 568 465 € par QALY gagné par rapport à Pd seul.

L'interprétation de ce RDCR doit tenir compte de la portée très limitée de l'analyse dans un contexte de prise en charge évolutif du myélome multiple.

Les données disponibles ne permettent pas d'évaluer de manière robuste l'efficacité d'Isa-Pd sur les séquences de traitement et en tenant compte de l'ensemble des interventions disponibles. L'efficacité de l'introduction d'Isa-Pd dans la prise en charge du myélome multiple selon sa place dans la séquence de traitement n'est pas connue, tout comme son positionnement par rapport au daratumumab.

Le daratumumab peut affecter les conclusions de l'efficacité à deux niveaux :

- En monothérapie, le daratumumab, n'étant pas sur liste en sus, pourrait modifier la composition de la frontière d'efficacité. L'intérêt de ce comparateur est toutefois limité au vu de la tendance à la baisse de son utilisation (du fait de sa non prise en charge sur la liste en sus) et de la faible robustesse des données cliniques concernant son efficacité ;
- En association, le daratumumab pourrait être prescrit dans les lignes de traitement antérieures en limitant l'intérêt clinique d'utiliser un autre anti-CD38 par la suite. Si aucune donnée ne permet de savoir dans quelle mesure l'efficacité d'isatuximab pourrait être impactée, ce risque rappelle l'intérêt de disposer de données susceptibles de permettre d'évaluer des séquences de traitement.

Table des annexes

Annexe 1.	Documents supports.....	69
Annexe 2.	Échange technique avec l'industriel.....	70

Annexe 1. Documents supports

L'analyse critique évalue la recevabilité de l'évaluation économique au regard du guide méthodologique en vigueur (HAS, 2020).

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 30 juin 2020) ;
- Rapport technique « Evaluation économique de Sarclisa (isatuximab) » (version actualisée au 10 octobre 2020) ;
- Version électronique du modèle économique au format Excel (version actualisée au 10 octobre 2020)
- Réponses aux questions techniques adressées le 10 octobre 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 ;
- Documents supports (annexes).

Annexe 2. 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.

Les questions développées plus loin invitent les auteurs à expliquer ou justifier certains choix méthodologiques – notamment les points synthétisés dans le tableau ci-dessous – et, le cas échéant, à les modifier faute d'arguments solides.

Principaux éléments d'attention

Choix de l'industriel	Modification recommandée	Question
Pas d'analyse en sous-groupe sur les lignes de traitement 3L vs 4L+	A justifier ou produire une analyse sur la ligne de traitement	Q6)
Comparateurs en analyse de référence : Isa-Pd, Pd et Daratumumab monothérapie	Non prise en compte de daratumumab (MAIC trop fragile) et méthodologie adaptée aux données disponibles pour Isa-Pd et Pd.	Q8)
Horizon temporel vie entière (simulation à 20 ans)	Horizon temporel déterminé avec une durée de simulation limitant l'incertitude	Q11)
Modèle avec des sous états avec ou sans traitements	Modèle standard : SSP, SPP et décès avec utilisation des durées de traitement uniquement pour l'estimation des coûts	Q15)
Effet sur la SG extrapolé sur l'ensemble de l'horizon temporel	Effet pris en compte sur le temps de suivi (données cliniques disponibles) puis hypothèse d'équivalence	Q22)
Score d'utilité dépendant du bras de traitement	Score d'utilité indépendant du bras traitement reçu (SSP vs SPP)	Q24)

Certaines analyses de sensibilité supplémentaires permettraient d'améliorer l'exploration de l'incertitude, notamment celles qui sont reportées dans le tableau ci-dessous.

Exemple d'analyses de sensibilité supplémentaires (liste non exhaustive)

Principales analyses de sensibilité souhaitées	Question
Prise en compte des seuls patients de 3 ^e ligne	Q6)
Prise en compte des seuls patients de 4 ^e ligne et +	Q6)
Prise en compte de daratumumab comme comparateur.	Q9)
Non prise en compte des coûts associés aux traitements post-progression	Q20)
Extrapolation indépendante des courbes de survie de Pd et Isa-PD (choix des fonctions justifiés) ou méthode des HR selon choix retenu en analyse de référence.	Q21)
Hypothèse d'équivalence de survie globale entre Pd et Isa-Pd sur l'ensemble de l'horizon temporel	Q22)

Extrapolation des données concernant la survie globale au-delà du suivi (choix de la fonction paramétrique à justifier)	Q22)
Scores d'utilité, pré-post progressions, issus de la littérature (choix de la source à justifier)	Q27)
Variation du prix du comparateur Pd	Q33)

ESSAI CLINIQUE : DONNEES SOURCE

- Concernant les caractéristiques des patients dans les 2 bras de l'essai, pouvez-vous discuter l'absence d'impact sur les résultats de facteurs présentant un déséquilibre :
 - La répartition homme/femme ;
 - Le fait que les patients du bras comparateur sont à un stade plus avancé et présentent davantage de mutations 17p13 et t4 :14 ?
- Pouvez-vous préciser les modalités prévues pour apprécier le caractère réfractaire et mentionner quelles en sont les implications en termes de prise en charge ?

Explication : Un patient réfractaire aux inhibiteurs du protéasome (IP) ne semble pas nécessairement inéligible aux associations contenant du bortézomib ou du carfilzomib considérant les données post-progression de l'essai ICARIA-MM.

- Pouvez-vous indiquer si des données cliniques plus récentes sont disponibles, notamment concernant la survie globale dans l'essai ICARIA-MM ? Le cas échéant, il est attendu que ces données soient présentées et prises en compte dans l'analyse. Toute différence observée par rapport à la première analyse intermédiaire est attendue discutée.

Explication : Le rapport technique mentionne qu'une seconde analyse intermédiaire de l'OS est planifiée ainsi qu'un amendement du protocole et du plan d'analyse statistique. Il est attendu dans le cadre de cet échange que ces éléments soient précisés. Il est rappelé qu'aucune nouvelle donnée ne pourra être versée au dossier après le dépôt des réponses à l'échange technique.

- Pouvez-vous nous fournir la proportion de patients ayant arrêté leur traitement avant progression, ainsi que le temps médian entre l'arrêt du traitement et la progression pour chacun des bras de l'essai ICARIA MM ?

CHOIX STRUCTURANTS DE L'EVALUATION

Population d'analyse

- Pouvez-vous discuter l'absence d'analyses en sous-population sur le statut réfractaire des patients par rapport à la place des inhibiteurs du protéasome en post-progression, et à leurs impacts sur le choix des comparateurs en fonction des données disponibles ?
- Pouvez-vous justifier l'absence d'analyses en sous-population sur la ligne de traitement (3e ligne vs 4e ligne et +) ? Sauf argument contraire, une analyse de sensibilité sur les patients en 3e ligne et une autre sur les 4 lignes et + sont attendues.**

Explication : L'évaluation n'est pas adaptée pour fournir des informations en termes d'efficacité selon la ligne d'instauration du traitement. Une analyse en sous-population aurait pu permettre de discuter la stabilité des conclusions en fonction de la ligne. De plus, la ligne de traitement modifie considérablement, au vu des données versées dans le dossier, la place des différentes options thérapeutiques. En 3e ligne, Pd semble occuper une place prépondérante, mais ce n'est pas le cas en 4e ligne où le

daratumumab en monothérapie semble être privilégié. Selon les arguments apportés dans le cadre de cette discussion, une analyse en sous-groupe pourrait être attendue.

7) Compte tenu du mécanisme d'action similaire du daratumumab et de l'isatuximab, les patients réfractaires au daratumumab sont-ils éligibles à un traitement par isatuximab ?

Explication : Selon les éléments de réponse, la population d'analyse est attendue discutée en tenant compte d'un éventuel traitement antérieur par daratumumab en monothérapie ou en association.

Comparateurs

8) Compte tenu des données disponibles, il est attendu que l'analyse de référence soit fondée sur les seules données de l'essai clinique ICARIA MM.

Explication : les données disponibles rendent les comparaisons indirectes très fragiles. Retenir l'essai comme seule source de données devrait permettre, si les extrapolations sont méthodologiquement acceptables, de documenter les résultats attendus de l'introduction de l'isatuximab en association vs Pd (traitement le plus utilisé en France en 3e ligne et +). Le choix de distinguer dans la présentation les résultats 2 à 2 ou en multi-comparateurs n'est pas satisfaisant. Les choix méthodologiques adaptés dans l'analyse multi-comparateurs ne sont pas nécessairement les plus robustes pour documenter une analyse fondée sur les seules données d'un essai (ex. utilisation des courbes KM avec une extrapolation adaptée et justifiée, des courbes de durées de traitements pour les 2 alternatives, etc.).

9) Une analyse de sensibilité intégrant daratumumab en monothérapie est attendue complétée, si possible, d'analyses de sensibilité déterministes et probabilistes.

Explication : Une justification claire et détaillée des différences méthodologiques introduites dans cette analyse de sensibilité par rapport à l'analyse principale concernant l'utilisation des données relatives à Pd et Isa-Pd est attendue.

10) Afin d'apprécier la portée de la conclusion :

- a. Il est attendu que l'exclusion des inhibiteurs du protéasome en tant que comparateur en monothérapie ou en association soit davantage expliquée. Les données (y compris celles relatives à la ligne suivante dans l'essai clinique) montrent des taux d'utilisation importants de bortézomib et du carfilzomib.
- b. Concernant les données de l'étude IPSOS, des compléments d'informations sont attendus :
 - i. Pouvez-vous nous transmettre le rapport de cette étude ou, a minima, détailler plus précisément les modalités de l'étude IPSOS : répartition géographique des centres questionnés, effectifs des patients en 3e et 4e ligne et + ?
 - ii. Compte tenu des limites que présentent cette étude (les patients de cette étude sont sélectionnés indépendamment de leur résistance ou non au lénalidomide ou aux inhibiteurs du protéasome), disposez-vous d'une autre source d'informations (par exemple : registre) permettant de conforter la répartition des traitements en pratique courante dans l'indication de l'AMM ? Confirmez-vous la non-utilisation d'élotuzumab et PanVD en vie réelle pour ces lignes de traitements ?

Horizon temporel

11) Le choix de l'horizon temporel doit être cohérent avec la durée des impacts attendus de l'intervention de santé tout en limitant autant que possible l'incertitude générée par un allongement de la durée de simulation. Il est attendu une durée de simulation cohérente avec les données disponibles permettant de valider le bras comparateur.

Explication : Le choix d'un horizon temporel vie entière avec une durée de simulation de 20 ans en analyse de référence génère trop d'incertitude. Considérant les données disponibles, notamment l'absence de données significatives sur la survie globale en raison du suivi court, l'allongement de la durée de simulation augmente l'incertitude associée à l'extrapolation de la survie globale. Par ailleurs, les connaissances disponibles sur l'histoire naturelle de la maladie à ce stade (3e ligne et plus) semblent limitées. Les données permettant de valider les sorties du modèle à long terme, y compris pour le bras correspondant à la prise en charge actuelle ne portent pas sur une population comparable à la population d'analyse. En l'état, les données semblent insuffisantes pour garantir la pertinence des choix sur une durée de simulation de 20 ans. L'âge de la population simulée est de 65,9 ans et pourrait être plus élevé en tenant compte des données ATU correspondant à la vie réelle. L'allongement de la durée de simulation est au bénéfice du produit évalué. Le choix retenu en analyse de référence doit être justifié au regard des possibilités de validation externe.

CHOIX DE MODELISATION

Population simulée

- 12) Disposez-vous d'autres données que celles de l'ATU pour valider la représentativité de la population d'analyse ?

Explication : Les données présentées sont limitées pour analyser la représentativité de la population simulée. Aucune donnée n'est disponible dans l'ATU pour évaluer l'état général des patients (vie réelle) (ex. score ECOG) ou le caractère réfractaire qui est un paramètre déterminant dans la justification de l'exclusion de certains comparateurs.

- 13) Pouvez-vous discuter l'impact attendu des différences observées entre la population simulée et celles des patients ATU sur les résultats du modèle ? En vie réelle, les patients semblent un peu plus âgés et ayant reçu moins de lignes.

Structure du modèle

- 14) Pouvez-vous justifier le choix du modèle eu égard aux données disponibles et aux choix de distinguer dans les états pré et post progression le fait d'être avec ou sans traitement ?

Explication : Un modèle d'aire sous la courbe à 3 états de santé est retenu en référence à d'autres évaluations dans la pathologie. Néanmoins, le choix du modèle doit également se fonder sur les données disponibles qui sont dans le cas présent immatures pour la survie globale. Le choix du modèle est à justifier davantage en explicitant notamment en quoi ce type de modèle permet de réduire l'incertitude par rapport à un modèle de Markov en fonction des données disponibles. Il est attendu notamment de discuter le choix par rapport à l'algorithme de décision présenté p. 116. Il est noté que la prise en compte d'être sous traitement ou non dans les états de santé n'est pas claire et fait l'objet de questions spécifiques. La réponse pourra être conditionnée à celle apportée à la question 15.

- 15) Sauf argument contraire associé à la pathologie ou au traitement modélisé (ce qui ne semble pas le cas dans la présente évaluation), en analyse de référence, les états à prendre en compte sont la survie sans progression, la survie post-progression et le décès. Les durées de traitements sont à utiliser dans l'estimation des coûts de traitements.**

Explication : L'introduction de la distinction « avec/sans traitement » génère de l'incertitude à plusieurs niveaux. En premier lieu, les choix proposés concernant le fait d'être ou non sous traitement en pré-progression et post-progression ne sont pas clairs et non justifiés. Par exemple, il est évoqué p. 79 du rapport technique l'application d'un HR spécifique « pour la courbe de survie sans progression sous traitement, un HR spécifique a été dérivé pour le bras Pd i.e. 1,581 [1,180 ; 2,117]. » A quoi ce HR s'applique-t-il ? pourquoi ? D'où provient-il ? En l'état, il n'est pas clair de savoir si l'arrêt de traitement a un impact ou non sur les courbes de survie. En second lieu, les distinctions introduites telles que la

différence de score d'utilité ne sont pas robustes au vu des données. Si des différences de survie sont introduites, les données disponibles semblent insuffisantes pour les soutenir.

Événements intercurrents

- 16) Pouvez-vous discuter de la durée moyenne de traitement modélisée pour chacune des alternatives après progression et justifier le choix des sources retenues ?

Explication : les durées de traitements semblent longues considérant les lignes concernées.

- 17) Des données sont-elles disponibles dans l'essai clinique sur les durées de traitement post-progression ?
- 18) Pouvez-vous confirmer que la proportion de patients recevant un traitement en post-progression appliquée dans le modèle correspond bien à la proportion de patients recevant un traitement post-progression parmi ceux qui ont progressé dans l'essai ?
- 19) Concernant les traitements reçus en post-progression, les données sont présentées et utilisées par molécules et ne permettent pas de savoir quelles sont les associations administrées. Les traitements de post-progression de l'essai clinique sont-ils tous en monothérapie (la somme de la répartition des traitements de SPP est égale à 100%) ? Pouvez-vous justifier que cette répartition des traitements est semblable à la pratique courante ? La non prise en compte des stratégies a-t-elle un impact sur la robustesse des coûts estimés dans le modèle ?

Explication : Si des données par combinaisons/monothérapies utilisées sont disponibles, il est attendu qu'elles soient présentées. Il est, par ailleurs, attendu une discussion sur l'impact d'utiliser des données par molécule dans l'estimation des coûts de prise en charge et sur la représentativité de ces traitements.

- 20) Pouvez-vous réaliser une analyse de sensibilité ne prenant pas en compte les traitements post-progression ?

Données d'efficacité

Construction des courbes de survie

- 21) En lien avec la demande d'une analyse de référence fondée sur les seules données cliniques de l'essai, il est attendu que soit argumenté et adapté les méthodes de construction et d'extrapolation des courbes de survie.**

Explication :

- Si l'hypothèse de proportionnalité est maintenue, pouvez-vous la justifier davantage ? A l'issue des tests réalisés (analyse des courbes de risques cumulés et test des résidus de Schönfeld), il est mentionné que l'hypothèse ne peut pas être rejetée, mais peut-elle être validée ?
- A minima en analyse de sensibilité, il est attendu une analyse extrapolant indépendamment les courbes de survie de Pd et Isa-Pd avec une justification des fonctions d'extrapolations appliquées.** Au vu des données disponibles, il semble raisonnable de retenir une même fonction d'ajustement pour les deux alternatives, ces dernières pouvant être paramétrées indépendamment afin de tester l'hypothèse de non-proportionnalité des risques.
- Il est attendu que la méthode de construction des courbes soit présentée de manière détaillée en explicitant notamment si l'ajustement est fait en un ou plusieurs morceaux, si l'extrapolation se fonde sur l'ensemble des points de la courbe KM ou une partie, par exemple, et que ces choix soient justifiés.

- 22) Considérant, l'absence de données cliniques probantes sur la survie globale et l'immaturation des données, il est attendu en analyse de référence que soit modélisé un effet sur la survie globale uniquement sur la base des données disponibles, suivi d'une hypothèse d'équivalence de survie globale. Deux analyses de sensibilité sont attendues, l'une simulant une absence de différence de survie globale tout au long de l'horizon temporel et l'autre se fondant sur une extrapolation des courbes observées dans l'essai clinique.**

Explication : Les données de survie étant immatures et le suivi court, les arguments considérant un renversement de la tendance observée à 5 ans comme non plausible restent à démontrer en vie réelle. En analyse de référence, il est attendu que la méthode soutenant l'hypothèse d'équivalence soit explicitée et que son implication sur d'autres éventuelles hypothèses soit discutée (ex. si cela génère un croisement des courbes OS/SSP).

- 23) Pouvez-vous fournir les graphiques suivants : les courbes de survie sans progression, les courbes de survie globale, les courbes de durée de traitement. Pour chacun des 3 graphiques, il est attendu que les courbes relatives à tous les comparateurs soient présentées.

IDENTIFICATION, MESURE ET VALORISATION DES UTILITES

- 24) Sauf solide justification, il est attendu une valeur d'utilité par état de santé pré et post progression indépendante du traitement et du fait de recevoir ou non un traitement. Le cas échéant, il est attendu une prise en compte des désutilités associées aux événements indésirables tenant compte des fréquences propres à chacun des traitements.**

Explication : l'essai n'a pas mis en évidence de différence statistiquement significative liée au traitement. Les données d'utilité sans traitement reposent sur un très faible nombre de questionnaires. Par ailleurs, si quelques arguments cliniques sont apportés pour expliquer une baisse de l'utilité hors traitement, d'autres au contraire pourraient être apportés pour soutenir une augmentation de l'utilité hors traitement. Les données de la revue de la littérature semblent correspondre à une amélioration de l'utilité sans traitement (ou à dose réduite) et quel que soit les traitements considérés. L'introduction de scores d'utilité distincts avec ou sans traitement et selon le type de traitement reçu peuvent faire l'objet d'analyses de sensibilité. Concernant la prise en compte des EI, merci d'explicitier la méthode de valorisation retenue.

- 25) Pouvez-vous expliquer clairement les choix sous-jacents aux scores d'utilité pour les états de santé pré et post progression en précisant à partir de quelles données ils sont valorisés ?

Explication : Il est noté que dans le tableau 32 (p. 85) le même score d'utilité est appliqué aux deux bras de traitement sans qu'il soit précisé comment ce score a été construit (population sous traitement indépendamment du traitement reçu, bras Pd, bras Isa-Pd ?). Si un rapport détaillé de valorisation et de modélisation des utilités est disponible, merci de nous le transmettre.

- 26) Pouvez-vous ajouter le nombre de patients ayant répondu au questionnaire EQ-5D-3L pour documenter chaque sous-état de santé ?
- 27) Une analyse de sensibilité utilisant une autre source d'utilité est attendue, même si aucune étude de la RSL ne reportait de résultats spécifiques à la population française.

IDENTIFICATION, MESURE ET VALORISATION DES COUTS

- 28) Pouvez-vous clarifier l'utilisation du terme cycle dans la partie coûts qui fait référence selon les situations aux cycles de traitement ou aux cycles du modèle ?

- 29) Pouvez-vous préciser dans le tableau 46 (p. 108) les GHM utilisés pour l'ensemble des EI cités (ex. GHM non précisé pour nausée, syncope, septicémie) ?
- 30) Pouvez-vous confirmer que la méthode utilisée pour la valorisation des coûts hospitaliers est bien fondée sur l'ENCC (GHM) et que la référence aux GHS (dans le tableau 38) souligne uniquement l'absence de facturation en sus pour les produits mentionnés ?
- 31) Pouvez-vous expliciter dans quel sens les hypothèses affectent le RDCR (par ex. douleur abdominale 0€ ou hypercalcémie = 0€) ?
- 32) Pouvez-vous clarifier quel est le coût de transport retenu dans le modèle et quand est-il appliqué ?
- 33) Pouvez-vous tester en analyse de sensibilité l'impact d'une variation de prix de la pomalidomide ?

VALIDATION

- 34) Pouvez-vous valider les sorties du modèle par d'autres sources, notamment pour ce qui concerne Pd (essais cliniques, autres études, registre) ?
- 35) Pouvez-vous confirmer l'absence de données permettant une validation croisée des sorties du modèle ?
- 36) Pouvez-vous fournir les réponses des experts au questionnaire présenté en annexe 7 ? Le CR versé au dossier concerne une réunion antérieure à la validation de certains choix.
- 37) Pouvez-vous ajouter dans la bibliographie l'étude d'Isak et al 2013 citée dans l'annexe 4 ?

QUESTIONS SPECIFIQUE A L'ANALYSE INCLUANT LE DARATUMUMAB

- 38) Concernant la construction des courbes de survie :
- Pouvez-vous préciser si l'hypothèse de proportionnalité est testée sur la population globale de l'essai ICARIA-MM ou les populations construites en vue de la MAIC pour Daratumumab vs Isa-Pd ? Merci de justifier le choix que vous avez retenu considérant les données disponibles.
 - Pouvez-vous préciser comment le HR Daratumumab vs Isa-Pd appliqué dans l'analyse de référence a été obtenu ?

Explication: Il est indiqué dans le rapport de comparaison indirecte (p. 67) « When including all of the variables, the model became saturated, leading to a very small ESS of 5. Therefore, no HR could be estimated in a weighted population. The HR obtained from the indirect comparison are presented in Table 7.1. » Est-ce que cela signifie que la pseudo-population sur laquelle se fonde le HR se compose d'un effectif de 5 patients pondérés ou qu'au vu du faible effectif des comparaisons naïves ont été conduites pour obtenir les HR ?

- Pouvez-vous discuter le choix de retenir Isa-Pd comme traitement de référence pour la construction des courbes de survie et non Pd pour lequel davantage d'événements ont pu être observés ?
- 39) Pouvez-vous préciser quelle est l'utilisation de Daratumumab (plus ou moins association) en pratique courante et quelles sont les modalités de remboursement du produit pour les hôpitaux ?

Table des illustrations et des tableaux

Table des figures

Figure 1. Structure du modèle.....	32
Figure 2. Analyse principale - courbes de KM et courbes extrapolées pour la survie globale (tenant compte d'un HR = 1 après la période d'observation de l'essai).....	37
Figure 3. Analyse principale - courbes de KM et courbes extrapolées pour la SSP	37
Figure 4. Analyse principale - courbes de KM et courbes extrapolées pour la durée de traitement...	39
Figure 5. Variation du RDCR en fonction du prix de l'isatuximab (source : HAS)	61
Figure 7. Analyse de référence – Graphique de Tornado.....	62
Figure 8. Courbes d'acceptabilité.....	62
Figure 9. Plan coût efficacité.....	63

Table des tableaux

Tableau 1. Synthèse des réserves sur l'étude d'efficience.....	8
Tableau 2. Contexte administratif	10
Tableau 3. Contexte clinique	11
Tableau 4. Essais cliniques en cours	11
Tableau 5. Choix structurant de l'analyse de référence	24
Tableau 6. Sélection des comparateurs.....	25
Tableau 7. Analyse de la représentativité de la population simulée	30
Tableau 8. Résumé des choix quant à l'extrapolation des courbes KM.....	36
Tableau 9. Fréquences des événements indésirables appliquées dans le modèle	38
Tableau 10. Intensité de la dose relative.....	40
Tableau 11. Durée moyenne de traitement simulée (actualisée).....	40
Tableau 12. Traitements observés en post-progression.....	40
Tableau 13. Modalité de recueil des questionnaires EQ5D.....	42
Tableau 14. Description des questionnaires recueillis.....	42
Tableau 15. Valeur d'utilité par état de santé	42
Tableau 16. Désutilités introduites dans le modèle par événement indésirable.....	43
Tableau 17. Ressources consommées et coûts unitaires	45
Tableau 18. Schéma d'administration et durée de traitements.....	47
Tableau 19. Coûts d'acquisition des prémédications	47
Tableau 20. Consommation de ressources dans la prise en charge du myélome multiple.....	48
Tableau 21. Coûts de prise en charge des événements indésirables.....	49

Tableau 24. Fréquence et coût unitaire des traitements post-progression	50
Tableau 25. Schéma d'administration et durée de traitements en post-progression.....	51
Tableau 26. Analyse principale – coûts par poste pour chaque intervention comparée (actualisés)	52
Tableau 27. Comparaison des données observées et simulées	53
Tableau 28. Comparaison des résultats du modèle avec les données de littérature	54
Tableau 29. Validité externe Pd	55
Tableau 28. Valeurs d'utilité d'ICARIA-MM utilisées en analyse de scénario (méthode Crosswalk)	56
Tableau 29. Valeurs d'utilité issues de l'étude de Borg et al. 2016.....	56
Tableau 30. Comparaison résultats Pd pour différentes évaluations.....	56
Tableau 31. Analyse principale – Résultats de l'analyse de référence	57
Tableau 32. Analyse principale – Coûts par poste par intervention.....	57
Tableau 33. Analyse principale – Résultats en années de vie gagnées et en QALY.....	58
Tableau 34. Analyses de sensibilité portant sur les choix structurants	58
Tableau 35. Analyses de sensibilité portant sur les choix d'intégration des données cliniques	59
Tableau 36. Analyses de sensibilité portant sur choix de modélisation des résultats de santé.....	60
Tableau 37. Analyses de sensibilité portant sur les choix de modélisation des coûts.....	60
Tableau 38. Analyse de référence – Points moyens issus de l'analyse de sensibilité probabiliste	62
Tableau 39. Analyse exploratoire en sous-population – 3 ^e ligne	63
Tableau 40. Analyse exploratoire en sous-population – 4 ^e ligne et plus	64
Tableau 41. Résultats de l'analyse exploratoire incluant Daratumumab en monothérapie	64
Tableau 42. Résultats de l'analyse exploratoire incluant Daratumumab en monothérapie	64

Références bibliographiques

- Andrade, L. F., Ludwig, K., Goni, J. M., Oppe, M., & de Pouvourville, G. (2020). A French Value Set for the EQ-5D-5L. *Pharmacoeconomics*, 38 (4), 413–425. Récupéré sur <https://doi.org/10.1007/s40273-019-00876-4>.
- Avis, H. (s.d.). *CT-17948_IMNOVID_PIC_EI_AvisDef_CT17948&17968.Pdf*.
- Borg, S., Nahi, H., Hansson, M., Lee, D., Elvidge, J., & Persson, U. (2016). *Cost Effectiveness of Pomalidomide in Patients with Relapsed and Refractory Multiple Myeloma in Sweden*. Récupéré sur *Acta Oncol. Stockh. Swed.* 55 (5), 554–560.: <https://doi.org/10.3109/0284186X.20>
- Chevalier, J., & de Pouvourville, G. (2013). Valuing EQ-5D Using Time Trade-Off in France. *Eur. J. Health Econ*, 14 (1), 57–66. <https://doi.org/10.1007/s10198-011-0351-x>.
- Chouaid, C., Loirat, D., Clay, E., Millier, A., Godard, C., Fannan, A., . . . Angevin, E. (2017). Cost Analysis of Adverse Events Associated with Non-Small Cell Lung Cancer Management in France. . *Clin. Outcomes Res. CEOR* , 9, 443–449.
- comptes, C. d. (2016). *Les Comptes de la Sécurité Sociale*. 95.
- HAS. (2017). *HAS*. Récupéré sur avis d'efficience Darzalex: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-07/darzalex_12122017_avis_efficience.pdf
- Yong, K., Delforge, M., Driessen, C., Fink, L., Flinois, A., Gonzalez-McQuire, S., . . . Cavo, M. (2016). Multiple Myeloma: Patient Outcomes in Real-World Practice. *Br. J. Haematol.* , 175 (2), 252–264.
- Yong, K., Delforge, M., Driessen, C., Fink, L., Flinois, A., Gonzalez-McQuire, S., . . . Cavo, M. (2016). Multiple Myeloma: Patient Outcomes in Real-World Practice. . *Br. J. Haematol.* , 175 (2), 252–264.

Abréviations et acronymes

ALD	Affection longue durée
AMM	Autorisation de mise sur le marché
ATU	Autorisation Temporaire d'utilisation
BIC	Bayesian Information Criterion
CRI	Comité de Revue Indépendant
Dara	Daratumumab en monothérapie
DdT	Durée de traitement
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EI	Evénements indésirables
ENC	Etude nationale des coûts
EQ-5D-5L	European Quality of Life-5 Dimensions -5 Levels
ESMO	European Society for Medical Oncology
HAS	Haute autorité de santé
GHM	Groupe homogène de maladie
HR	Hazard ratio
IC	Intervalle de confiance
IgG	Immunoglobuline G
IP	Inhibiteur du protéasome
Isa-Pd	Isatuximab + pomalidomide + dexaméthasone
ISS	International Staging System
ITT	Intention de traitement
IV	voie intraveineuse
MAIC	Matching-Adjusted Indirect treatment Comparison
MCO	Médecine, Chirurgie, Obstétrique et Odontologie
NSF	Numération de formule sanguine
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
MM	myélome multiple
Pd	pomalidomide + dexaméthasone
PMSI	Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information
QALY	Quality Adjusted Life Year
RCP	résumé des caractéristiques du produit
RDCR	ratios différentiels coût-résultat
SG	Survie globale
SPP	Survie post progression
SSP	Survie sans progression

Retrouvez tous nos travaux sur
www.has-sante.fr

