
ÉVALUER

LES TECHNOLOGIES DE SANTÉ

AVIS ECONOMIQUE

KESIMPTA (ofatumumab)

Traitement de la sclérose en plaques
récurrenente (SEP-R)

Validé par la CEESP le 8 juin 2021

Sommaire

1. Avis de la CEESP relatif aux produits de santé	3
1.1. Avis de la CEESP	3
1.1.1. Sur le contexte	3
1.1.2. Sur l'analyse de l'efficience	4
1.1.3. Sur l'analyse d'impact budgétaire	5
1.1.4. Conclusion de la commission	5
1.1.5. Données complémentaires	5
1.2. Synthèse des réserves émises par la CEESP	6
2. Complément A. Contexte de la demande	8
3. Complément B. Tableaux de synthèse	11
3.1. Étude d'efficience : synthèse de l'analyse critique	11
3.2. Étude d'efficience : synthèse des résultats et de l'analyse de l'incertitude	24
3.3. Analyse d'impact budgétaire : synthèse de l'analyse critique	28
3.4. Analyse d'impact budgétaire : synthèse des résultats et de l'analyse de l'incertitude	33
4. Complément C. Tableaux complémentaires de l'étude d'efficience	35
5. Complément D. Tableaux complémentaires de l'analyse d'impact budgétaire	38
Table des annexes	56
Table des illustrations et des tableaux	59
Références bibliographiques	60
Abréviations et acronymes	61

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

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

Haute Autorité de santé – Service communication et 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 – juin 2021 – ISBN : 978-2-11-162668-3

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 NOVARTIS, soutient une demande de première inscription de KESIMPTA (ofatumumab) sur les listes des spécialités remboursables aux assurés sociaux et/ des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics.

La demande de remboursement concerne « le traitement des patients adultes atteints de formes actives de sclérose en plaques récurrente (SEP-R) définies par des paramètres cliniques ou d'imagerie ». La demande de remboursement est superposable à l'indication de l'AMM obtenue le 26/03/2021.

L'industriel estime la population cible à un maximum de 48 750 patients.

1.1.1.2. Revendications de l'industriel

L'industriel revendique :

- un service médical rendu important et
 - une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) versus tétriflunomide chez les patients atteints de sclérose en plaques récurrente-rémittente (SEP-RR) à un stade précoce en termes de durée de la maladie et d'activité inflammatoire ;
 - pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) chez les patients atteints de SEP-R très active ou sévère ;
- un RDCR de 77 611 €/QALY versus interféron bêta 30 mcg (Avonex) au prix unitaire de ████████ € TTC (hors honoraires de dispensation) retenu dans la modélisation ;
- un impact budgétaire de ████████ d'euros sur cinq ans au prix unitaire de ████████ € TTC (hors honoraires de dispensation) retenu dans la modélisation.

Le chiffre d'affaires prévisionnel de KESIMPTA (ofatumumab) pour l'ensemble de ses indications est estimé par l'industriel à ████████ d'euros TTC sur la période correspondant à la 2^e année pleine de commercialisation.

L'industriel revendique une incidence sur les conditions de prise en charge des malades et sur la qualité de vie des patients et l'organisation des soins du fait de la forme auto-administrée par voie sous cutanée (auto-administration, pas de nécessité d'hospitalisation, ni de prémédication, ni de surveillance particulière de l'administration).

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

L'industriel ne mentionne pas de développement clinique en cours dans d'autres indications.

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

Dans le cadre de ce dossier, la contribution de l'association Ligue Française contre la Sclérose en Plaques a été transmise à la HAS. Cette contribution met en avant :

- la fatigue liée à la maladie, qui touche toutes les personnes atteintes, et la variabilité des autres symptômes touchant la motricité, les symptômes urinaires, les troubles sexuels, la spasticité, la dépression, les troubles cognitifs et les troubles de la vue. La fluctuation et l'invisibilité de ces symptômes entraînent fréquemment l'incompréhension de l'entourage proche ou professionnel et des difficultés à mener une vie sociale et professionnelle ;
- l'impact important de la maladie sur les proches ;
- l'importance de limiter les poussées sources de handicap ;
- la qualité de vie associée au traitement ;
- les échappements thérapeutiques fréquents.

1.1.2. Sur l'analyse de l'efficience

L'objectif de l'analyse est d'évaluer l'efficience d'ofatumumab dans la stratégie thérapeutique considérant toutes les options thérapeutiques chez des patients atteints de sclérose en plaques rémittente (SEP-R) active. Cette évaluation concerne une population plus large que celle faisant l'objet de la demande d'ASMR III, correspondant à la population de l'indication de l'AMM, qui est également celle de la demande de remboursement.

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 analysée soulève 3 réserves majeures (cf. tableau de synthèse des réserves) portant sur :

- la définition retenue pour le critère d'efficacité CDP-6 alignée sur l'étude d'ocrelizumab, à l'origine d'une très forte hétérogénéité dans la méta-analyse et ayant un impact déterminant sur l'efficience d'ofatumumab ;
- l'absence de comparaison robuste du fait de l'absence de comparaison directe versus les comparateurs pertinents et de l'irrecevabilité de la méta-analyse en réseau proposée ;
- l'analyse très insuffisante de l'incertitude associée aux utilités, dans un contexte où le niveau de RDCR est grandement déterminé par la qualité de vie.

Le dossier présente également 8 réserves importantes relatives à différentes dimensions de l'évaluation (cf. tableau de synthèse des réserves).

1.1.2.2. En ce qui concerne l'efficience

Les limites de l'évaluation proposée ne permettent pas de valider le niveau de RDCR estimé par l'industriel et empêchent de valider une estimation avec un degré de confiance suffisant.

Néanmoins, l'évaluation permet de dégager des enseignements généraux sur l'efficience du traitement :

- l'efficacité relative des traitements est mal estimée du fait de l'absence de comparaison directe entre comparateurs pertinents et de l'hétérogénéité des études disponibles en matière de protocole (critères de jugement par exemple) et de populations incluses, limitant les possibilités de comparaison indirecte ;
- compte-tenu de la nature de la maladie et de l'action des traitements, l'efficience repose principalement sur un gain en qualité de vie, ce qui est illustré par un écart très important entre les RDCR estimés en année de vie et en QALY. Une attention particulière doit être attachée au gain en qualité de vie généré par les traitements et à la valorisation des préférences associées aux états de santé ;

- malgré de nombreuses limites dans l'évaluation et le cumul de choix méthodologiques très favorables à l'ofatumumab, plusieurs analyses en scénario font apparaître le produit comme dominé (exclu de la frontière d'efficacité), et l'analyse de sensibilité probabiliste indique qu'ofatumumab a toujours une probabilité inférieure à 40% d'être efficace quel que soit le seuil d'efficacité testé. Ainsi, le risque qu'ofatumumab soit non efficace au prix revendiqué ne peut pas être exclu.

1.1.3. Sur l'analyse d'impact budgétaire

1.1.3.1. En ce qui concerne la conformité méthodologique

La méthode sur laquelle repose l'évaluation de l'impact budgétaire d'ofatumumab est acceptable, bien qu'elle soulève 2 réserves importantes relatives à l'hypothèse non justifiée [REDACTED]

[REDACTED] et à l'absence de justification [REDACTED]

1.1.3.2. En ce qui concerne l'impact budgétaire

L'introduction d'ofatumumab conduit à un impact budgétaire de [REDACTED] d'euros à 5 ans, soit une augmentation de 0,9% du budget de l'assurance maladie consacré à cette indication.

Cet impact résulte d'une augmentation du coût d'acquisition des traitements, compensée à 32% [REDACTED] par une réduction du coût d'administration et, dans une moindre mesure des coûts de prise en charge de la maladie. [REDACTED]

1.1.4. Conclusion de la commission

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

- l'incertitude associée à l'évaluation est trop forte pour estimer le RDCR avec un degré de confiance suffisant ;
- le bénéfice des traitements et donc l'efficacité potentielle repose de façon importante sur le gain en qualité de vie et une attention particulière doit être portée à la valorisation des préférences associées à la qualité de vie ;
- le risque qu'ofatumumab soit dominé au prix revendiqué ne peut pas être exclu ;
- l'impact budgétaire d'ofatumumab repose sur l'hypothèse [REDACTED] ;
- l'incertitude dans l'estimation du reste à charge semble très élevée au regard des études existantes dans la littérature.

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 :

- l'efficacité relative des traitements,
- l'effet à long terme du produit sur l'évolution des patients dans le handicap,
- la valorisation des utilités des patients et des aidants associées au handicap et aux poussées,
- le reste à charge pour les patients.

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	-	+	++
Choix structurants			
La non-intégration des interférons REBIF 22, EXTAVIA et BETAFERON dans l'analyse de référence alors que des données d'efficacité à 3 mois aurait pu être utilisées. L'analyse combinant les critères d'efficacité à 6 mois et ceux à 3 mois en cas d'absence de ces derniers exclut ofatumumab de la frontière d'efficacité.		+	
Modélisation			
La présentation du modèle dans le rapport technique est très incomplète et ne permet pas de reconstituer l'ensemble de la modélisation sans recourir au modèle électronique.		+	
La transposabilité de la population simulée à la population susceptible de recevoir le traitement n'est pas garantie du fait de la distribution différente des patients dans les classes EDSS.		+	
L'utilisation de deux cohortes pour décrire les probabilités de transitions de la progression de la maladie dans le modèle apporte davantage d'hétérogénéité alors que la cohorte London Ontario dispose de toutes les matrices de transition. Ce choix est non conservateur car l'analyse avec la cohorte London Ontario augmente le RDCR de 77%.		+	
La définition du critère d'efficacité CDP-6 alignée sur l'étude d'ocrelizumab engendre une très forte hétérogénéité dans la méta-analyse. Ce choix est favorable au produit puisque la prise en compte des autres définitions de ce paramètre exclut ofatumumab de la frontière d'efficacité.			++
Irrecevabilité de la méta-analyse en réseau proposée, du fait des limites de l'analyse de l'hétérogénéité : nombreuses données non rapportées dans les essais, forte variabilité observée dans les données rapportées et analyse quantitative insuffisante (cf. tableau de synthèse).			++
Mesure et valorisation des états de santé			
Les scores d'utilité mesurant la qualité de vie en lien avec le handicap sont fragiles pour les classes EDSS>6 compte tenu de l'absence ou du faible effectif de patients dans ces classes. L'industriel ne discute pas ces résultats avec d'autres études de la littérature et ne présente pas d'analyse de sensibilité sur ces paramètres.	-		
Application d'une désutilité en lien avec une poussée sur la durée d'un cycle soit 1 an ce qui n'est pas cohérent avec la durée observée dans d'autres études. Ce choix semble être en faveur du produit bien que non testé en analyse de sensibilité.		+	
L'estimation de la désutilité des EI est fragile car elle est estimée pour la moitié des EI à partir de la moyenne des valeurs retrouvées dans l'étude du NICE sur le daclizumab.	-		
Inclusion d'une désutilité liée à la qualité de vie des aidants à partir d'une étude exploratoire menée au Royaume-Uni dont les résultats présentent des incohérences pour les classes EDSS≥7. Ce paramètre n'a pas été testé dans les analyses de sensibilité.		+	

Libellé de la réserve	-	+	++
Analyse très insuffisante de l'incertitude associée aux utilités, dans un contexte où le niveau de RDCR est grandement déterminé par la qualité de vie.			++

Mesure et valorisation des coûts

La valorisation des coûts manque de précisions et de justifications notamment sur le choix des sources de la littérature retenues.	-		
L'estimation du reste à charge est fragile compte tenu de l'étude sélectionnée par l'industriel (biais de sélection des patients, classes EDSS agrégées, faible effectif, représentativité de la population SEP-R). Pour les classes EDSS les plus basses le reste à charge représente jusqu'à plus de 45% du coût global lié au handicap. Cette estimation n'est pas discutée par l'industriel et son impact n'a pas été exploré.		+	
Le coût d'administration des médicaments par voie sous-cutané est nul après la première injection puisqu'il est fait l'hypothèse que les patients s'auto-administrent les médicaments en sous cutané. Ce choix est favorable au produit.	-		

Résultats et analyses de sensibilité

Certaines analyses en scénario sont peu informatives ou imprécises quant à l'impact sur le RDCR du fait notamment de la combinaison simultanée de plusieurs modifications dans les choix méthodologiques. D'une façon générale, les analyses réalisées ne sont pas clairement présentées.		+	
---	--	---	--

Validation

Absence de validation de la modélisation sur des données observées sur le handicap	-		
--	---	--	--

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

Libellé de la réserve	-	+	++
Choix structurants			
La population incidente retenue est inférieure aux estimations présentées.	-		
Modélisation			
Hypothèse non justifiée de [REDACTED].		+	
Hypothèse non justifiée d'une part de marché similaire dans la population prévalente et incidente.	-		
Estimation non justifiée des patients initiant un traitement donné après interruption du traitement précédent.		+	
Estimation des coûts			
Le coût d'administration des médicaments par voie sous-cutané est nul après la première injection puisqu'il est fait l'hypothèse que les patients s'auto-administrent les médicaments en sous cutané. Ce choix est favorable au produit.	-		

2. Complément A. Contexte de la demande

Tableau 3. Contexte administratif*

Objet	Description
Traitement	KESIMPTA (ofatumumab) 20 mg, solution injectable en seringue ou stylo prérempli(e), est un anticorps monoclonal de type IgG1 dont les séquences codantes sont entièrement humaines. Il est dirigé contre la protéine CD20, qui est une phosphoprotéine transmembranaire exprimée sur la lignée des cellules B. La liaison d'ofatumumab à l'épitope membranaire entraîne la déplétion des cellules de la lignée B CD20+. La dose recommandée est d'une dose initiale aux semaines 0, 1 et 2 suivie de doses mensuelles à partir de la semaine 4.
Laboratoire	NOVARTIS
Domaine thérapeutique	Neurologie : sclérose en plaque (SEP) Classification ATC : L04AA36
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 26/03/2021 Traitement des patients adultes atteints de formes actives de sclérose en plaques récurrente (SEP-R) définies par des paramètres cliniques ou d'imagerie
Indication demandée au remboursement	Identique à celle de l'AMM. Traitement des patients adultes atteints de formes actives de sclérose en plaques récurrente (SEP-R) définies par des paramètres cliniques ou d'imagerie.
SMR revendiqué	Important
ASMR revendiquée	<ul style="list-style-type: none"> - une amélioration du service attendu modérée (ASMR III) chez les patients atteints de sclérose en plaques récurrente-rémittente (SEP-RR) - pas d'amélioration du service attendu (ASMR V) chez les patients atteints de SEP-R très active ou sévère
Statut particulier	-
ATU ou RTU	-
Prix revendiqué mensuel	██████ TTC
Population cible	Population cible : 48 750 patients
Dépense moyenne/patient	Dépense moyenne par patient : ██████ € en année 1 puis ██████ € les années suivantes
Chiffre d'affaire (CA) annuel	CA dans l'indication : ████████ TTC par an (à 2 ans)
Commercialisation et prise en charge à l'étranger dans l'indication, telle que déclarée par l'industriel	<p>Allemagne : non commercialisé, non remboursable</p> <p>Espagne : non commercialisé, non remboursable</p> <p>Italie : non commercialisé, non remboursable</p> <p>Royaume-Uni : non commercialisé, non remboursable</p>

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

* Sauf mention contraire, le tableau porte sur l'indication ou les indications évaluées.

Tableau 4. Contexte clinique

Objet	Description (source industrielle)
Mécanisme d'action du produit évalué	<p>L'ofatumumab est un anticorps monoclonal de type IgG1 dont les séquences codantes sont entièrement humaines. Il est dirigé contre la protéine CD20, qui est une phosphoprotéine transmembranaire exprimée sur la lignée des cellules B. La liaison d'ofatumumab à l'épitope membranaire entraîne la déplétion des cellules de la lignée B CD20+. En ciblant la grande et la petite boucle de la protéine CD20, ofatumumab présente une haute affinité pour l'antigène, conduisant à une diminution rapide et maintenue des cellules B. L'humanisation des séquences codantes d'ofatumumab diminue le risque de produire des anticorps neutralisant anti-thérapie.</p>
Pathologie concernée	<p>La sclérose en plaques (SEP) est une maladie chronique inflammatoire démyélinisante et neuro-dégénérative du système nerveux central (SNC) d'origine auto-immune. Elle concerne davantage les femmes (sexe ratio de 2,45 en 2005) et débute entre 20 et 40 ans (âge moyen : 30 ans).</p> <p>La physiopathologie de la SEP passe par un mécanisme auto-immun complexe encore mal élucidé impliquant une infiltration progressive de cellules du système immunitaire adaptatif, les lymphocytes T et B, dans le SNC, à l'origine de l'altération des cellules chargées de synthétiser la gaine de myéline qui entoure les axones. Ceci conduit au développement de lésions dispersées appelées plaques, traduisant la démyélinisation et souvent le début d'une dégénérescence axonale.</p> <p>On distingue plusieurs formes évolutives de la maladie :</p> <ul style="list-style-type: none"> – la forme rémittente récurrente (SEP-RR ; 80-85% des cas) qui débute vers 30 ans et se caractérise par la présence de poussées successives (entraînant de possibles séquelles) sans progression du handicap entre les poussées; – la forme secondairement progressive (SEP-SP), qui constitue l'évolution naturelle tardive des formes RR (50% à 60% des patients atteints de SEP-RR après un délai variable de 5 à 20 ans). Elle est caractérisée par une progression continue du handicap maintenu en dehors des poussées à laquelle se surajoutent ou non des poussées. – la forme progressive d'emblée (parfois appelée progressive primaire - PP) pour laquelle la progression est présente dès le début, sans phase de rémission. Elle affecte 10 à 15% des patients, et débute en moyenne plus tardivement, vers 40 ans [hors périmètre de l'AMM]. <p>Le terme SEP-récurrente (SEP-R) regroupe les patients ayant présenté un seul événement démyélinisant avec mise en évidence d'une dissémination temporelle et spatiale à l'IRM, les SEP-RR et les SEP-SP avec poussées</p>
Prise en charge thérapeutique	<p>A ce jour, il n'existe aucun traitement à visée curative de la SEP. De ce fait l'objectif de la prise en charge thérapeutique de la SEP-R est de ralentir la progression du handicap en diminuant l'activité de la maladie, à savoir, la diminution de la fréquence et de la sévérité des poussées et la réduction de l'apparition des lésions de la substance blanche visibles à l'IRM.</p> <p>La stratégie la plus courante est l'escalade thérapeutique qui consiste à utiliser un traitement de fond de 1^e ligne puis, en cas d'échec, de passer à un traitement de 2^e ligne, tout en sachant qu'il est concevable de passer à un autre traitement de 1^e ligne dont le mode d'action est différent. La 1^e ligne comprend des traitements immunomodulateurs dont les interférons bêta, l'acétate de glatiramère (Copaxone) ainsi que le diméthyl fumarate (Tecfidera), le tériflunomide (Aubagio) et l'ocrelizumab (Ocrevus). En cas d'échec ou en cas de maladie d'emblée très active¹, l'instauration d'un traitement de 2^e intention à haute efficacité est recommandée. Ces options de traitements sont considérées en 2^e intention en raison de leur profil de tolérance présentant des risques (identifiés ou potentiels d'infections opportunistes, de tumeurs malignes et d'autres effets indésirables systémiques). Les médicaments suivants peuvent être utilisés : le fingolimod (Gilenya), le natalizumab (Tysabri), l'alemtuzumab (Lemtrada), l'ocrelizumab (Ocrevus) s'il n'a pas été utilisé précédemment,</p>

¹ - Patients présentant une forme très active de la maladie malgré un traitement complet et bien conduit par au moins un traitement de fond de la sclérose en plaques ou - Patients présentant une sclérose en plaques rémittente-récurrente sévère et d'évolution rapide, définie par 2 poussées invalidantes ou plus au cours d'une année associées à 1 ou plusieurs lésion(s) rehaussée(s) après injection de Gadolinium sur l'IRM cérébrale ou une augmentation significative de la charge lésionnelle en T2 par rapport à une IRM antérieure récente. »

la cladribine (Mavenclad®) pour les patients en échec ou inéligibles aux autres alternatives, et la mitoxantrone (Elosep, Novantrone et ses génériques) lorsque toutes les autres alternatives se sont révélées inefficaces.

Place revendiquée dans la stratégie thérapeutique

Ofatumumab est un traitement de fond de première ou deuxième intention dans toutes les formes actives de sclérose en plaques récurrentes (SEP-RR ou SEP-SP avec poussées)

Tableau 5. Essais cliniques en cours

Selon l'industriel, l'étude ci-dessous constitue le seul développement clinique du produit.

Indication	Nom de l'étude	Objectif
SEP-R	ALITHIOS	Étude d'extension d'ASCLEPIOS I & II : évaluer la tolérance, la sécurité d'emploi et l'efficacité d'ofatumumab chez 1 707 patients traités atteints de SEP-R, sur une durée de suivi de 5 ans.

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'objectif est d'évaluer l'efficacité d'ofatumumab dans l'indication revendiquée en considérant toutes les options thérapeutiques cliniquement pertinentes.	L'objectif est cohérent avec la demande de remboursement et avec l'AMM.	Aucune
Choix structurants		
Type d'analyse : ACE + ACU	Conforme	Aucune
Perspective : Collective (Assurance maladie, complémentaires et patients) <i>Analyse en scénario : Perspective sociétale : intégrant les coûts indirects associés à la prise en charge de la SEP-R (ofatumumab est dominant)</i>	Conforme	Aucune
Horizon temporel : déterminé, fixé à 30 ans <i>Analyse de sensibilité : 20 ans (RDCR +21% par rapport à AVONEX (interféron bêta 30 mg)), vie entière (RDCR -4,89% par rapport à AVONEX)</i>	Acceptable	Aucune
Actualisation : 2,5% <i>Analyses de sensibilité : 0% (RDCR +11% par rapport à AVONEX), 4% (RDCR -5% par rapport à AVONEX)</i>	Conforme	Aucune
Population d'analyse : Il s'agit de la population de l'indication d'ofatumumab : patients adultes atteints de formes actives de SEP-R définies par des paramètres cliniques ou d'imagerie Sous-population d'analyse : population SEP-RR (RDCR -1%)	Acceptable, la population d'analyse est cohérente avec l'objectif de l'analyse.	Aucune
Options comparées – Intervention : KESIMPTA (ofatumumab) – Comparateurs : <ul style="list-style-type: none"> • Ocrevus (ocrelizumab 300 mg) • Copaxone (acétate de glatiramère 20 mg) • Avonex (interféron bêta 30 mcg) 	Options comparées : Non inclusion des interférons REBIF 22, EXTAVIA et BETAFERON dans l'analyse de référence du fait de l'indisponibilité de données à 6 mois. Seules des données d'efficacité étaient disponibles pour ces 3 comparateurs mais elles auraient pu être extrapolées jusqu'à 6 mois. L'analyse en scénario montre d'ailleurs que leur intégration a un impact majeur avec une modification de la frontière d'efficacité dont ofatumumab est alors	Importante

- Rebif (interféron bêta 44 mcg)
- Aubagio (tériflunomide 7/14 mg)
- Tecfidera (diméthyle fumarate 240 mg)
- Gilenya (fingolimod 0,5 mg)
- Tysabri (natalizumab 300 mg)
- Sans traitement/placebo

Analyses en scénario :

- Inclusion de REBIF 22, EXTAVIA et BETAFERON dans la liste des comparateurs avec des données d'efficacité à 3 mois pour tous les médicaments retenus dans l'analyse (→ exclusion d'ofatumumab de la frontière d'efficience)
- Inclusion de PLEGRIDY avec ses données d'efficacité à 6 mois obtenues de la MAR incluant l'essai ADVANCE (RDCR + 82%)

Séquences de traitements : le patient peut recevoir jusqu'à 3 traitements actifs consécutifs. Les traitements reçus en 2^e et 3^e lignes dépendent du 1^{er} traitement reçu. Au-delà du 3^e traitement, les patients reçoivent systématiquement la stratégie « BSC ». Le premier traitement reçu dans le modèle définit les traitements reçus en 2^e et 3^e position. Les distributions retenues reposent sur des données françaises recueillies en vie réelle (cf. Tableau 6 Description des 2^e traitements reçus selon le 1^{er} traitement de l'analyse de référence et Tableau 7. Description des 3^e traitements reçus selon le 1^{er} traitement de l'analyse de référence) :

Premier traitement reçu	Source de données
BRACE (Interférons et COPAXONE) AUBAGIO et TECFIDERA	Étude en vie réelle EPIONE à partir du registre de l'OFSEP
GILENYA et TYSABRI	Données de l'observatoire PASCALEO
KESIMPTA et OCREVUS	Construction directe sur avis d'experts en prenant l'avis d'OCREVUS

Analyses en scénario

- BSC seulement en 2^e et 3^e lignes de traitement (RDCR +5%)
- Séquences de traitement et caractéristiques de la population issues d'EPIONE (RDCR +9%)

exclu. Cette approche a été retenue par d'autres instances dans la SEP comme ICER² et l'ERG (Evidence Review Group) de NICE³

Séquences de traitements : Le choix de comparer des stratégies incluant la possibilité de recevoir plusieurs lignes de traitement est plus représentatif de la prise en charge en vie réelle que la seule simulation des 1^e lignes de traitement. Les choix concernant les séquences de traitement sont justifiés et conservateurs par rapport aux options testées.

² Multiple Sclerosis: Draft Evidence Report – ICER [Internet]. [cité 21 déc 2016]. Disponible sur: <https://icer-review.org/material/ms-draft-report/>

³ National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Ocrelizumab for treating relapsing multiple sclerosis [ID937]. 2018. URL : <https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ta10152/documents/html-content-2>

Modélisation

Population simulée : elle correspond à la population des essais ASCLEPIOS I et II, incluant 1 882 patients.

Les principales caractéristiques de la population simulée sont :

Caractéristiques des patients	Etudes ASCLEPIOS I&II (N=1882)
Proportion de patients SEP-RR	1774 (94,3 %)
Proportion de patients SEP-SP	108 (5,7 %)
Age moyen, année (écart type)	38,2 (0,21)
Proportion d'hommes	32,38 %
Temps depuis le diagnostic (années)	5,6 (0,14)
EDSS	
EDSS 0	2,34 %
EDSS 1	19,14 %
EDSS 2	28,07 %
EDSS 3	22,12 %
EDSS 4	17,60 %
EDSS 5	9,84 %
EDSS 6	0,90 %
EDSS 7	0,00 %
EDSS 8	0,00 %
EDSS 9	0,00 %

EDSS : Expanded Disability Status Scale

La transposabilité de la population simulée à la population française est discutée au regard des données de plusieurs études :

Population simulée : La transposabilité de la population simulée à la population française n'est pas assurée. En effet, la distribution des patients dans les classes EDSS diffère entre les études observationnelles françaises et les essais ASLEPIOS I et II avec une proportion de patients dans les états les moins sévères ($EDSS \leq 2$) plus faible dans les essais ASCLEPIOS. Autrement dit, la population simulée présente plus de handicap que la population en vie réelle. L'impact de ce paramètre n'est que partiellement testé puisque l'industriel simule une population à partir des caractéristiques de l'étude EPIONE mais également en prenant les séquences de traitement de l'étude EPIONE. Cette analyse modifie la frontière d'efficacité qui se compose désormais de natalizumab, ofatumumab, Avonex et BSC.

Importante

- L'étude EPIONE : il s'agit d'une étude longitudinale rétrospective, dont l'objectif principal était de décrire les caractéristiques des patients et la prise en charge thérapeutique des patients issus de la base OFSEP.
- L'étude PASCALEO : cette étude reposait sur un suivi biannuel entre novembre 2019 et août 2020 des prescriptions qui a permis de recueillir 202 questionnaires auprès de neurologues décrivant 765 cas patients.
- L'étude « SEPALE », réalisée sur le registre français ReLSEP ;
- L'étude « KANTAR HEALTH », est une étude d'analyse des pratiques, réalisée auprès de 56 cliniciens français incluant 289 patients

Analyse en scénario :

- *Prise en compte uniquement des caractéristiques des patients SEP-RR d'ASCLEPIOS (RDCR -1% par rapport à AVONEX*
- *Cohorte simulée à partir des données d'EPIONE : caractéristiques des patients + pratique clinique courante (exclusion d'ofatumumab de la frontière d'efficience)*

Modèle : Il s'agit d'un modèle de Markov multi-états avec cycle annuel présentant 3 états de santé principaux incluant 10 sous états en fonction du score EDSS (score de 0 à 9) sauf pour l'état décès :

- SEP-RR
- SEP-SP
- Décès

À chaque cycle, le patient peut : rester dans l'état EDSS actuel, évoluer vers un score EDSS plus élevé, évoluer en SEP-SP ou décéder.

Ces états de santé sont eux-mêmes enchâssés dans des états liés à la ligne de traitement. En effet, après l'arrêt du premier traitement (1er DMT) reçu au sein du modèle, les patients peuvent passer sous un 2ème puis un 3ème traitement. Après le 3ème traitement, les patients passent automatiquement sous BSC. Le terme « DMT » est l'acronyme de « Disease Modifying Therapy », terme utilisé dans la SEP pour définir les traitements.

L'évolution dans le modèle est déterminée par l'histoire naturelle de la maladie selon le score EDSS et le passage de SEP-RR à SEP-SP. Un effet relatif des traitements (par rapport au placebo) vient modifier cette évolution naturelle.

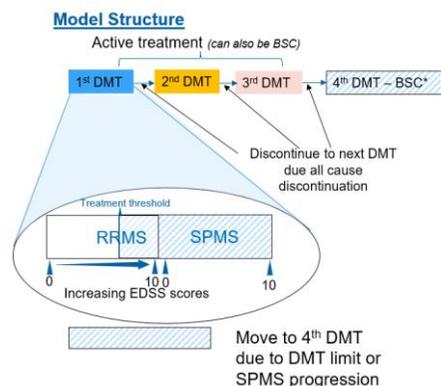
Le changement de ligne de traitement est déterminé par les arrêts de traitement.

L'évolution dans le handicap (score EDSS et passage de SEP-RR à SEP-SP) est déterminée par l'efficacité des traitements ou l'atteinte d'un score EDSS prédéfini.

La structure du modèle est adaptée à la pathologie et reflète convenablement l'évolution des patients.

La présentation du modèle dans le rapport technique est très incomplète et ne permet pas de reconstituer l'ensemble de la modélisation.

Importante



Événements intercurrents pris en compte

Taux de poussée : le taux de poussée est indépendant du score EDSS. Un taux de poussée annuel est spécifié à l'entrée dans le modèle, qui est ensuite modifié par un risque relatif pour chaque traitement.

Le taux de poussée n'a qu'un impact sur les coûts et les utilités.

Événements indésirables : Les EI tous grades confondus dont l'incidence était $\geq 2\%$ dans les essais ASCLEPIOS I & II ont été retenus. Ces incidences ont été converties en probabilités annuelles.

Lorsque l'EI n'était pas retrouvé pour les comparateurs, une hypothèse conservatrice de 0% a été appliquée.

Analyse de scenario : -

Taux de poussée : la détermination des taux de poussées est indépendante de la classe EDSS des patients. Cette méthode de détermination n'a pas été discutée par l'industriel notamment en la validant avec des données de la littérature. Des taux de poussées en fonction de la classe EDSS avaient été choisis dans d'autres évaluations et notamment celle de l'organisme ICER. L'impact de ce choix sur les résultats est inconnu.

Aucune

Gestion de la dimension temporelle

Durée de simulation : 20 ans

Cycles : 1 an, avec correction de demi-cycle

Acceptable

Aucune

Estimation des probabilités de transition

Sources de données

Progression de la maladie : l'évolution naturelle de la maladie a été dérivée à partir des données de la cohorte London Ontario et de la cohorte British Columbia.

Trois matrices sont nécessaires dans le modèle :

- probabilités de transition entre les états de handicaps (EDSS) associés à une SEP-RR : estimation à partir de la cohorte British Columbia ;

Progression de la maladie : L'absence de données françaises pour décrire l'évolution naturelle de la maladie contraint l'industriel à utiliser des données étrangères, ce qui est a priori acceptable.

L'utilisation de deux cohortes pour décrire les probabilités de transitions de la progression de la maladie dans le modèle apporte

Importante

- probabilités de conversions des patients présentant une SEP-RR en SEP-SP : estimation à partir de la cohorte London Ontario
- probabilités de progression du handicap des patients atteints de SEP-SP au travers des scores EDSS : estimation à partir de la cohorte London Ontario

Analyse de scénario : utilisation de la cohorte London Ontario pour estimer la probabilité de transition entre les états de handicaps (EDSS) associés à une SEP-RR (RDCR +77%)

Efficacité des traitements

ofatumumab : essai ASCLEPIOS I et II : vs. teriflunomide, 1882 patients atteints de de SEP-R, durée médiane de suivi 17,5 mois.

Critère de jugement principal : taux annualisé de poussées (TAP) avec changement significatif du score EDSS.

Critères de jugement secondaires : délai jusqu'à aggravation du handicap (CDP-3 et CDP-6, maintien à 3 ou 6 mois du handicap).

Critère exploratoire : EQ-5D

Durée de l'essai définie par l'atteinte d'un nombre prédéfini d'évènements

Efficacité des traitements par rapport au placebo : méta-analyse en réseau

Une méta-analyse en réseau estime le HR des traitements par rapport au placebo pour l'évolution dans le handicap (progression dans le modèle), le taux annuel de poussées (pour les désutilités et les coûts liés aux poussées) et les taux d'arrêts de traitement.

L'industriel a calculé des risques relatifs de chaque traitement vs. placebo selon 3 méthodes d'interprétation du critère de jugement sur le maintien du handicap à 6 mois (CDP-6).

	Analyse 1	Analyse 2	Analyse 3
	CDP-6 prédéfini		

davantage d'hétérogénéité alors que la cohorte London Ontario présente l'avantage de disposer de toutes les matrices de transition nécessaires. L'argument avancé par l'industriel est que British Columbia est une source de données plus récente mais les cohortes des deux études se chevauchent et ne présentent pas un écart dans le temps justifiant l'introduction d'hétérogénéité dans le modèle. L'utilisation de la cohorte London Ontario pour décrire toutes les matrices de transition du modèle entraîne une augmentation du RDCR de 77%. Le laboratoire a choisi une matrice de transition qui est favorable au produit.

En outre, l'industriel ne précise pas si les patients des cohortes étaient sous traitement et s'il est légitime d'appliquer un effet traitement estimé vs. placebo pour modifier la progression dans la maladie des patients sous traitement.

Essai ofatumumab : durée d'essai très courte (17-18 mois) pour observer un taux de poussées traduit par une poussée tous les 9 ans au lieu de tous les 4,3 ans. L'utilisation du taux de poussées observé repose donc sur l'hypothèse d'un risque constant dans le temps, ce que le protocole ne permet pas de mesurer.

Pour le handicap, les résultats sont présentés à un HT de 24 mois, au-delà de la durée médiane de l'essai, avec un nombre très réduit de patients encore à risque en fin de période.

Méta-analyse en réseau :

- les hypothèses sous-jacentes à l'utilisation du HR dans la modélisation, notamment l'analyse quantitative de l'hétérogénéité des essais, n'ont pas été vérifiées
- le critère de jugement retenu pour la modélisation (handicap à 6 mois) n'est généralement pas le critère principal de jugement des essais et les résultats complets (significativité statistique) n'ont pas été fournis pour le critère de jugement principal de chaque essai
- la durée de suivi des essais est très hétérogène, de 48 semaines à 3 ans,
- les essais sont hétérogènes quant au profil des patients (SEP-RR ou SEP-R), la taille des essais (n= 50 à n=2244), la durée

Majeure

	HR (IC 95%)	CDP-6 aligné sur l'EDSS HR (IC 95%)	CDP-6 aligné sur OPERA HR (IC 95%)
KESIMPTA	0,54 (0,33-0,86)	0,49 (0,29-0,80)	0,43 (0,25-0,72)
OCREVUS	0,47 (0,25-0,89)	0,46 (0,24-0,87)	0,47 (0,25-0,88)
TYSABRI	0,46 (0,30-0,70)	0,46 (0,31-0,69)	0,46 (0,30-0,69)
GILENYA	0,67 (0,49-0,92)	0,67 (0,49-0,71)	0,67 (0,48-0,92)
TECFIDERA	0,68 (0,48-0,95)	0,68 (0,48-0,96)	0,68 (0,47-0,95)
AVONEX	0,71 (0,53-0,98)	0,71 (0,53-0,96)	0,71 (0,51-0,97)
REBIF 44	0,78 (0,48-1,30)	0,78 (0,47-1,26)	0,77 (0,49-1,29)
COPAXONE	0,78 (0,54 -1,10)	0,78 (0,55-1,09)	0,78 (0,54-1,11)
AUBAGIO	0,79 (0,57-1 ,10)	0,80 (0,57-1,11)	0,80 (0,58-1,13)
Nombre d'évènements observés	71/944 (7,5%)	60/944 (6,4%)	49/944 (5,2%)

La méta-analyse en réseau est de type bayésien à effets aléatoires avec des priors vagues pour les effets traitement. En analyse de référence, l'industriel retient l'alignement de la définition du critère de jugement sur l'essai ocrelizumab pour estimer la progression du handicap à 6 mois selon le score EDSS (analyse 3). Elle intègre 34 essais. Pour le réseau, cf. Figure 1. Réseau de la méta-analyse en réseau.

HR des traitements par rapport au placebo

Analyses en scénarios ;

- modification du critère de jugement du handicap
 - analyse 1 : critère de progression CDP à 6 mois prédéfini dans les essais ASCLEPIOS (exclusion d'ofatumumab de la frontière d'efficacité)
 - analyse 2 : critère de progression CDP à 6 mois aligné sur OPERA sur l'EDSS seulement (exclusion d'ofatumumab de la frontière d'efficacité)

Mortalité : un risque de décès dépendant de l'âge, du sexe et du niveau de handicap a été estimé dans chaque état du modèle à partir des tables de mortalité de la population française (INSEE 2016) et d'un facteur de surmortalité dérivé de l'étude Sadovnik et al. 1992.

préalable de la maladie et la prise d'un traitement antérieur, ce qui entraîne une hétérogénéité effectivement observée a posteriori

- ils sont aussi hétérogènes quant à l'antériorité des 1er symptômes (2 ans à 10,6 ans), le nombre de lésions Gd+ (1,0 à 4,6), le volume des lésions T2 (4,0 à 19,7 cm³) et la proportion de patients avec un traitement antérieur (0 à 100%). Tous les essais n'en rapportent pas les caractéristiques
- le score EDSS moyen à l'inclusion varie de 1,9 à 3,1
- les résultats du placebo varie selon les études : TAP (0,33 à 1,35), CDP-3 (13% à 48%), CDP-6 (10% à 35%).

Le critère retenu en analyse principale (analyse 3) est le plus favorable au produit.

Arrêts de traitement : les probabilités d'arrêt de traitement ont été dérivées des données d'arrêt de traitement toutes causes confondues (c.à.d. perte d'efficacité, profil de tolérance insatisfaisant, survenue d'effets indésirables) des essais inclus dans la MAR pour les comparateurs et de l'essai ASCLEPIOS pour ofatumumab.

Méthode d'estimation :

L'effet relatif des traitements est intégré sous la forme d'un HR de chaque traitement appliqué aux probabilités de transition du placebo, représenté par l'évolution décrite pour la progression de la maladie.

Méthodes d'estimation des événements intercurrents

Taux de poussée (TAP) : les taux annuels de survenue de poussées de SEP à l'entrée dans le modèle ont été estimées à partir de l'étude Tremlett 2008. À partir du temps moyen depuis le diagnostic, il est défini un taux annuel de poussées. Ce taux à l'entrée du modèle est de 0,215 pour les hommes et 0,265 pour les femmes. Une diminution de 17% de ce risque tous les 5 ans est ensuite appliquée.

L'effet relatif des traitements sur le TAP est détaillé dans le Tableau 8. Risque relatif de taux annuel de poussée versus placebo.

Évènements indésirables : les valeurs utilisées sont des probabilités annuelles issues :

- De l'essai ASCLEPIOS pour ofatumumab et tériflunomide
- De l'avis OCREVUS pour ocrelizumab
- De l'avis du NICE sur ZYNBRITA (daclizumab) pour les autres comparateurs

Les EI reportés dans les essais ASCLEPIOS pour ofatumumab ont été également imputés aux anticorps monoclonaux TYSABRI et OCREVUS. Pour les autres traitements, la répartition des EI est déterminée par les EI retrouvés dans ASLEPIOS pour teriflunomide (AUBAGIO).

Les évènements considérés sont détaillés dans le Tableau 9 Probabilités annuelles des EI associés aux différents traitements.

Analyse en scenario : -

Taux de poussée : l'industriel ne précise pas quel était le traitement reçu par les patients dans l'étude mobilisée pour estimer le taux annuel de poussée à l'entrée du modèle, et ne discute pas si ce traitement est représentatif du « placebo » considéré pour estimer l'effet relatif. Au-delà de cette limite, l'effet relatif des traitements est issu de la méta-analyse en réseau et souffre des limites déjà citées.

Validation

Validation interne : contrôles de cohérence du fichier Excel (formules et résultats).

Validation externe : l'espérance de vie des patients atteints d'une SEP-R telle que modélisée par le modèle a été comparée à celle des individus de la population générale française ayant le même âge moyen que la population d'analyse

Validation croisée : Comparaison des résultats en termes de frontière d'efficience, de coûts et de QALY avec ceux retrouvés dans le dossier ocrelizumab.

La validation externe étant menée sur l'espérance de vie qui est un paramètre sur lequel le traitement n'agit que très peu, la validation reste limitée.

Les études sur la SEP étant nombreuses, la validation des données de sortie du modèle avec des données de la littérature étaient attendue notamment sur le handicap.

Mineure

La validation croisée est menée sur une étude qui est également une modélisation dont le design global est très proche du dossier. Des résultats assez proches sont de ce fait attendus, ce qui n'apporte que peu d'informations sur la validation.

Estimation de l'utilité

Qualité de vie liée au handicap :

- Sources de données : les scores associés aux états EDSS sont estimés via l'étude française de Lebrun-Frenay 2017 utilisant un questionnaire EQ-5D-3L valorisé par l'algorithme français.
- Scores d'utilité introduits dans le modèle : le score d'utilité pour la classe EDSS 9 étant manquant, il a été déterminé par une extrapolation : soit en utilisant toutes les valeurs de EDSS 0 à 8 (a) soit en utilisant uniquement les valeurs de EDSS 7 à 8 (b).

EDSS										
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	
0,896	0,76	0,709	0,632	0,521	0,473	0,335	0,261	0,169	(a) 0,0861	
									(b) 0,077	

Qualité de vie liée aux poussées :

- Source : les désutilités liées aux poussées sont estimées via l'étude Karampampa 2012 qui comparait les valeurs d'utilités des patients avec une poussée à ceux qui n'en avaient pas. Ces scores étaient estimés à partir d'un questionnaire EQ-5D-3L dérivé avec la matrice de valorisation UK
- Scores d'utilité introduits dans le modèle : un décrétement d'utilité de -0,019 est appliqué sur toute la durée du cycle si une poussée est modélisée.

Qualité de vie liée au EI

- Source : les décrétements d'utilité sont issus du dossier NICE de daclizumab
- Scores d'utilité introduits dans le modèle : Lorsqu'aucune valeur n'était disponible, une hypothèse, reposant sur la moyenne des autres valeurs retrouvées dans le dossier du NICE pour daclizumab a été retenue.

Qualité de vie liée au handicap : La qualité de vie liée au handicap est issue d'une étude française qui présente des limites dans l'estimation de l'utilité pour les classes EDSS 7 et 8 au regard du faible effectif dans ces classes. L'absence de patient dans la classe 9 a conduit l'industriel à déterminer le score d'utilité en extrapolant les données de l'étude. Ainsi les scores d'utilité pour des classes EDSS>6 sont à prendre avec précautions d'autant plus que l'industriel ne discute pas ces résultats avec d'autres études de la littérature et ne présente pas d'analyse de sensibilité sur ces paramètres. De plus, 78% des patients de l'étude Lebrun-Frenay sont sous traitement ce qui peut biaiser les scores d'utilité puisqu'il n'est pas possible de distinguer la qualité de vie en lien avec la maladie et celle en lien avec les événements indésirables des médicaments.

Qualité de vie liée aux poussées : En ce qui concerne la qualité de vie liée aux poussées, l'industriel présente une seule étude et applique un décrétement d'utilité associé à la poussée sur toute la durée du cycle, soit 1 an sans tenir compte de la durée moyenne de la poussée. Le choix de ce décrétement d'utilité n'est pas discuté par l'industriel au regard des autres études présentant également des décrétements d'utilité. L'application de ce décrétement sur la durée de 1 an ne semble pas réaliste selon l'étude SchARR qui estime à 46 jours la durée moyenne d'une poussée. Cette méthodologie est en faveur du produit évalué et son impact n'est pas mesuré.

Qualité de vie liée au EI : Concernant l'estimation des désutilités associées aux EI, le choix d'appliquer à tous les traitements les EI tous grades confondus dont l'incidence était $\geq 2\%$ observés pour ofatumumab dans ASCLEPIOS I et II génère une incertitude sur l'estimation des désutilités dues au traitement. De plus, l'estimation de cette désutilité par EI présente des limites faute de

Mineure

Importante

	EI peu sévère		EI sévères		Source
	Désutilités	Jours	Désutilités	Jours	
Nausée	-0,1821	20,52	-0,2669	55,85	Moyenne du dossier NICE Daclizumab
Diarrhée	-0,1821	20,52	-0,2669	55,85	Moyenne du dossier NICE Daclizumab
Rhinopharyngite	-0,1821	20,52	-0,2669	55,85	Moyenne des valeurs
Infection des voies urinaires	-0,1	5	-0,1	5	Dossier NICE Daclizumab
Infection des voies respiratoires supérieures	-0,2	7	-0,2	14	Dossier NICE Daclizumab
Réaction liée à l'injection	-0,03	7	-0,06	14	Hypothèse dossier CEESP OCREVUS
Diminution de l'immunoglobuline M dans le sang	-0,1821	20,52	-0,2669	55,85	Moyenne du dossier NICE Daclizumab
Augmentation de l'alanine aminotransférase	-0,1821	20,52	-0,2669	55,85	Moyenne du dossier NICE Daclizumab
Céphalée	-0,14	10,5	-0,493	24,5	Dossier NICE daclizumab
Alopécie	-0,1821	20,52	-0,2669	55,85	Moyenne du dossier NICE Daclizumab

Qualité de vie des aidants liée au handicap

- Source : l'étude Acaster 2013 a recueilli les réponses à des questionnaires EQ-5D auprès de 200 aidants de personnes atteintes de SEP au Royaume-Uni
- Scores d'utilité introduits dans le modèle

EDSS	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
------	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---

données disponibles. En effet, les désutilités intégrées dans le modèle sont une moyenne de valeurs retrouvées dans l'étude du NICE sur le daclizumab pour la moitié des EI.

Qualité de vie des aidants liée au handicap : L'industriel intègre une perte d'utilité des aidants en fonction du score EDSS. Cette estimation est réalisée à partir d'une étude exploratoire menée au Royaume uni où la prise en charge et l'implication de l'entourage pourraient être différentes par rapport à la France. De plus, cette étude présente des résultats incohérents puisque pour des scores EDSS≥7, il est observé une diminution de la désutilité des aidants alors que par définition le handicap du patient augmente. Ce résultat n'est pas expliqué par les auteurs qui précisent que les études post hoc spécifient que ce n'est pas l'augmentation des aides extérieures qui pourraient expliquer cette baisse.

Importante

Décré- ments	0	0	-0.04	-0.04	-0.14	-0.16	-0.17	-0.03	-0.09	-0.09
-----------------	---	---	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------

Analyses en scénarios : -

Aucune désutilité liée au mode d'administration du produit n'est appliquée. L'impact de ce choix aurait pu être davantage discuté considérant la prise en compte d'alternatives se prenant par voie orale.

Majeure

Les analyses de l'incertitude associées aux utilités sont très insuffisantes. Aucune analyse en scénario n'a été menée par l'industriel alors même que les scores d'utilité implémentés dans le modèle présentent des limites d'estimation. Dans un contexte où le résultat est essentiellement déterminé par la qualité de vie une discussion plus approfondie par l'industriel était attendue.

Estimation des coûts

Coûts d'acquisition : ils sont déterminés pour chaque traitement selon la posologie des RCP et les prix publiés sur la base des médicaments. Pour ofatumumab le prix unitaire est de ████████ €

Coût d'administration :

- Pour les médicaments s'administrant en sous-cutané ou en intra-musculaire : prise en compte d'un coût uniquement pour la première injection par une infirmière à domicile soit 8.30€. Les autres injections se font par auto-administration.
- Pour les médicaments s'administrant en intraveineuse : il est appliqué un forfait en hôpital de jour correspondant au GHM 28Z17Z (Chimiothérapie pour affection non tumorale, en séances X - Diagnostic associé « G35 : sclérose en plaques ») soit un montant de 614,75 €

Suivi médical : consultations médicales, examens biologiques et radiologiques. La fréquence des examens provient du RCP des différents médicaments. Leur coût a été valorisé selon la CCAM, la NABM et les tarifs de l'assurance maladie.

Événements indésirables : Il a été défini un coût en fonction de la sévérité des EI. Les ressources consommées ont été estimées à partir de recommandations françaises publiées et du CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events).

Coût lié à la pathologie :

- Estimation du coût par score EDSS : il est déterminé via l'avis d'Ocrevus en se basant sur l'étude de Kobelt et al. qui intègre les coûts liés aux soins hospitaliers, aux soins ambulatoires, aux tests, aux médicaments autres que modificateurs de la maladie, aux investissements nécessaires par rapport à l'évolution du handicap et services. Les coûts associés aux traitements modificateurs de la maladie et aux soins informels, renseignés dans l'étude de Kobelt et al. 2009 ont été exclus.

La valorisation des coûts manque de précisions, et de justifications notamment sur le choix des sources de la littérature retenues.

Mineure

Coût lié à la pathologie :

L'estimation du coût lié au handicap est déterminée à partir de l'étude Kobelt et al. Une autre étude présentée par le laboratoire a été testée en analyse complémentaire mais le laboratoire ne précise pas quel reste à charge est inclus dans ce scénario ce qui limite l'interprétation de l'impact sur le RDCR.

La prise en compte dans la valorisation des coûts de l'ensemble des restes à charge est en accord avec la perspective collective. Cependant, cette estimation est réalisée à partir d'une étude présentant de nombreuses limites (peu de patients, représentativité de la population SEP-R, classes EDSS agrégées) et de biais de sélection des patients (enquête en ligne, sélection auprès d'une association de patients) rendant la détermination du reste à charge fragile. Ainsi pour les classes EDSS les plus basses le reste à charge représente jusqu'à plus de 45% du coût global lié au handicap. Cette estimation est beaucoup plus élevée que celle qui est retrouvée dans d'autres études de la littérature évaluant le reste à charge des patients souffrant de SEP. Ce résultat n'est pas discuté par l'industriel et son impact n'a pas été exploré.

Importante

- Estimation du reste à charge : établi via l'étude Heinzelf et al. 2020 qui détermine le reste à charge des patients atteints de SEP via un questionnaire en ligne.
- Estimation du coût d'une poussée : l'étude de Detournay et al. 2018 détermine le coût d'une poussée via un modèle linéaire généralisé multivarié.

EDSS	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
	Coûts directs									
€ 2020	6 362	6 362	10 111	8 666	14 291	15 207	19 422	27 536	27 911	27 911
	Dont reste à charge									
€ 2020	3071	3071	3071	1534	1534	1589	1589	2141	2141	2141

Analyses en scénario :

- Intégration des coûts indirects (perte de productivité, arrêt de travail) (ofatumumab domine)
- Utilisation des coûts liés au handicap de l'étude Lebrun Frenay 2017 (RDCR -25% par rapport à AVONEX)

Concernant l'estimation des coûts liés aux poussées, les sources identifiées dans la revue de littérature présentent des résultats hétérogènes. Le choix de la source parmi celles présentées n'est pas justifié par l'industriel.

Coût des EI : Le choix d'appliquer à tous les traitements les pourcentages d'EI graves observés pour ofatumumab dans ASCLEPIOS I et II génère une incertitude sur l'estimation du coût annuel des EI par traitement. L'estimation du coût des EI par cycle appliqué dans le modèle par traitement n'est pas documentée.

Coût d'administration : Le coût d'administration des médicaments par voie sous-cutanée est nul après la première injection puisqu'il est fait l'hypothèse que les patients s'auto-administrent les médicaments en sous cutané. Au regard du handicap qu'engendre la SEP certains patients pourraient être dans l'impossibilité de s'injecter eux même leur médicament. Cette hypothèse diminue le coût d'administration des médicaments s'injectant en sous cutané et notamment d'ofatumumab.

Mineure

Analyse de l'incertitude

Choix structurants :

- Horizon temporel
- Taux d'actualisation
- Distribution de la population selon le sexe
- Age de la cohorte
- Nombre d'années écoulées depuis le diagnostic de la SEP
- Caractéristiques des patients SEP-RR

Hypothèses et choix méthodologiques de modélisation :

- Durée de simulation
- Séquence des traitements en 2ème et 3ème ligne
- Définition du critère d'efficacité
- Histoire naturelle de la maladie
- Variation du prix
- Source d'estimation du coût du handicap
- Inclusion des coûts indirects

Analyse déterministe sur les paramètres : par ex. bornes arbitraires (+/- 20%) ou bornes des IC95%.

Certaines analyses en scénario sont peu informatives quant à l'impact sur le RDCR :

- L'industriel teste à la fois les séquences de traitement et les caractéristiques des patients issues de l'étude EPIONE. Cette analyse augmente significativement le RDCR. Avec une incertitude quant à la transposabilité des caractéristiques des patients simulés, il aurait été intéressant de tester les paramètres distinctement.

Une autre analyse n'est pas clairement présentée pouvant impacter l'interprétation de la variation du RDCR : l'industriel ne précise pas si, dans l'analyse du coût du handicap avec les données issues de l'étude Lebrun Frenay 2017, il intègre également le reste à charge de l'analyse principale.

Importante

- Réduction des poussées
- Surmortalité
- Taux d'arrêt de traitement
- Utilité (scores d'utilité selon EDSS, scores d'utilité des aidants)
- Coûts

Analyse probabiliste :

- Réduction du taux de poussée : distribution log-normale
- Efficacité à 6 mois : distribution log-normale
- Histoire naturelle de la maladie : distribution Beta et log normale
- Probabilités annuelles d'arrêt de traitement : distribution Beta
- Scores d'utilité : distribution log normale
- Coûts : distribution gamma

Enfin, certaines analyses sont absentes des analyses de sensibilité :

- Aucun scénario simulant une perte d'efficacité importante au-delà de la durée des essais n'a été testé.
- Scénario ne tenant pas compte de la qualité de vie des aidants dont l'estimation se base sur une étude exploratoire dont les résultats présentent des incohérences pour des scores EDSS \geq 7.

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

Résultats de l'analyse de référence

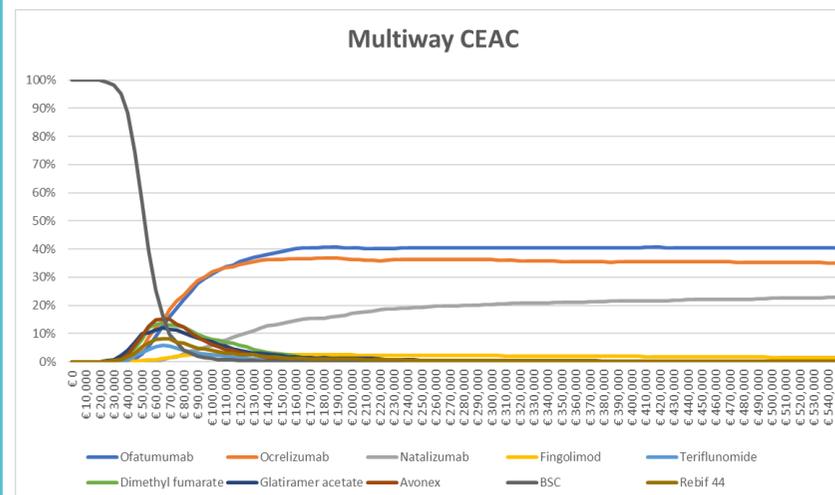
Résultats

Interven-tions	Coûts to-taux	AVs	QALYs	RDCR Coût/AVG	RDCR Coût/QALY
BSC	425 421 €	19,510	5,310	--	--
AUBAGIO	488 687 €	19,482	6,067	Dominé selon le cri-tère de dominance stricte	Dominé selon le critère de dominance étendue
COPAXONE	488 957 €	19,502	6,111	Dominé selon le cri-tère de dominance stricte	Dominé selon le critère de dominance étendue
AVONEX	489 408 €	19,506	6,242	Dominé selon le cri-tère de dominance stricte	68 621 €/QALY versus BSC
TECFIDERA	493 568 €	19,516	6,259	Dominé selon le cri-tère de dominance étendue	Dominé selon le critère de dominance étendue de
REBIF 44	495 032 €	19,473	6,167	Dominé selon le cri-tère de dominance stricte	Dominé selon le critère de dominance stricte
GILENYA	537 618 €	19,570	6,547	Dominé selon le cri-tère de dominance étendue	Dominé selon le critère de dominance étendue
OCREVUS	551 122 €	19,625	7,019	Dominé selon le cri-tère de dominance étendue	Dominé selon le critère de dominance étendue

Analyse probabiliste associée

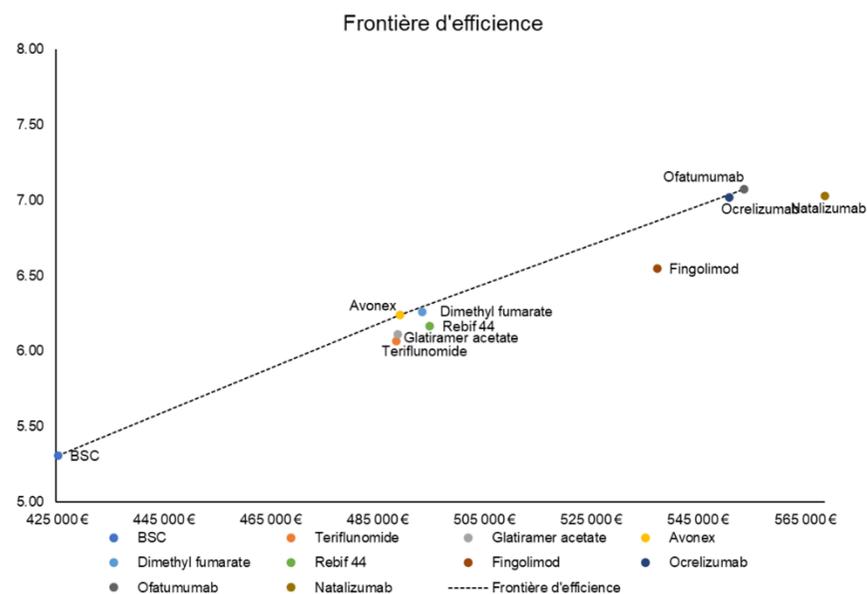
La probabilité de 80% pour ofatumumab d'être efficace n'est pas atteinte pour les dispositions à payer testées comprise en 0 et 550 000 €/QALY.

La probabilité maximale pour ofatumumab d'être efficace, soit 39,1%, est atteinte pour une disposition à payer de 150 000 €/QALY.



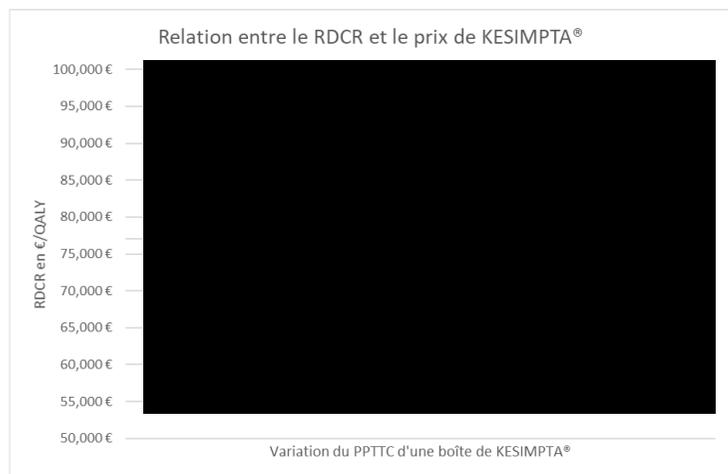
KESIMPTA	553 896 €	19,634	7,073	1 036 071 €/AVG	77 611 €/QALY versus AVONEX
TYSABRI	568 932 €	19,633	7,027	Dominé selon le critère de dominance stricte	Dominé selon le critère de dominance stricte

Frontière d'efficience



Variation du RDCR en fonction du prix

RDCR = [] Il s'agit d'une courbe de tendance reconstituée, la frontière d'efficience étant rapidement modifiée en cas de variation de prix d'ofatumumab.



Analyse de l'incertitude

Principales variables sources d'incertitude statistique

Analyse principale – RDCR KESIMPTA versus AVONEX : 77 611 €/QALY			RDCR associé à la		% variation du RDCR	
	Valeur de référence	Variation	Borne basse	Borne haute	Min	Max
HR KESIMPTA versus placebo (CDP-6)	0,43	[0,24 ; 0,71]	44 020 €	468 543 €	-43%	504%
HR AVONEX versus placebo (CDP-6)	0,71	[0,51 ; 0,97]	160 950 €	47 321 €	107%	-39%
Utilités associées aux scores EDSS	variation simultanée	+/- 20%	94 480 €	67 692 €	21.7%	-12.8%
Horizon temporel	30 ans	[20 ans ; 65 ans]	93 884 €	73 876 €	21%	-4.8%
Taux d'actualisation	2,5%	[0% ; 4%]	85 864 €	73 636 €	10.6%	-5.1%
Coûts associés à la pathologie (scores EDSS)	variation simultanée	+/- 20%	82 530 €	72 693 €	6.3%	-6.3%
Probabilité d'arrêt annuelle d'AVONEX	14%	[8,1% ; 21,5%]	83 193 €	73 378 €	7.2%	-5.5%
Inclusion des désutilités associées aux aidants	Oui	Non	85 917 €	--	10.7%	0.0%
Age de la cohorte	38,23	[33,9 ; 45,88]	75 688 €	81 319 €	-2.5%	4.8%
Probabilité d'arrêt annuelle d'OCREVUS	11%	[5% ; 18%]	79 685 €	75 293 €	2.7%	-3.0%

Désutilités associées aux aidants	variation simultanée	+/- 20%	79 142 €	76 140 €	2.0%	-1.9%
Coût d'administration de TYSABRI	7991,81	[6393,44 ; 9590,17]	78 351 €	76 872 €	1.0%	-1.0%
Probabilité d'arrêt annuelles de TYSABRI	11%	[5% ; 19%]	77 063 €	78 289 €	-0.7%	0.9%
Coût d'administration d'OCREVUS	Variations simultanées des coûts de chaque année	+/- 20%	77 002 €	78 221 €	-0.8%	0.8%
Probabilité d'arrêt annuelles de GILENYA	12%	[7% ; 17%]	77 154 €	78 150 €	-0.6%	0.7%

3.3. Analyse d'impact budgétaire : synthèse de l'analyse critique

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP	Réserve												
Objectif														
Évaluer les conséquences financières annuelles liées à l'introduction dans le panier de soins remboursables d'ofatumumab dans la prise en charge de la SEP-R	Conforme	Aucune												
Choix structurants														
Perspective : Assurance Maladie obligatoire <i>Analyse de sensibilité : introduction des coûts indirects</i>	Conforme	Aucune												
Horizon temporel : 5 ans (2022 à 2026) Analyse de sensibilité : aucune	Conforme	Aucune												
Actualisation : Pas d'actualisation	Conforme	Aucune												
Comparateurs Les comparateurs sont similaires aux traitements envisagés pour l'analyse d'efficience et sont tous intégrés.	Acceptable	Aucune												
Population cible : patients atteints d'une sclérose en plaques récurrentes (SEP-R) active														
<table border="1"> <thead> <tr> <th>Population prévalente</th> <th>Nb patients</th> <th>Source</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Population française totale au 1^{er} janvier 2021</td> <td>67 331 958</td> <td>INSEE au 1^{er} janvier 2020 + évolution annuelle 0,4%</td> </tr> <tr> <td>Population prévalente SEP</td> <td>100 325</td> <td>Prévalence : 0,149% (ALD 2018)</td> </tr> <tr> <td>Population prévalente SEP-R</td> <td>90 292</td> <td>Exclusion des patients avec SEPP-PP (10 à 15% selon Thompson 2018, avis CT Mavenclad, OFSEP 2020 ; 10% retenus pour le calcul)</td> </tr> </tbody> </table>	Population prévalente	Nb patients	Source	Population française totale au 1 ^{er} janvier 2021	67 331 958	INSEE au 1 ^{er} janvier 2020 + évolution annuelle 0,4%	Population prévalente SEP	100 325	Prévalence : 0,149% (ALD 2018)	Population prévalente SEP-R	90 292	Exclusion des patients avec SEPP-PP (10 à 15% selon Thompson 2018, avis CT Mavenclad, OFSEP 2020 ; 10% retenus pour le calcul)	<p>Le calcul de la population cible est clairement présenté. La population cible est constituée chaque année de la somme de la population prévalente et de la population incidente.</p> <p>L'industriel a systématiquement retenu les valeurs hautes des estimations de la population prévalente.</p>	
Population prévalente	Nb patients	Source												
Population française totale au 1 ^{er} janvier 2021	67 331 958	INSEE au 1 ^{er} janvier 2020 + évolution annuelle 0,4%												
Population prévalente SEP	100 325	Prévalence : 0,149% (ALD 2018)												
Population prévalente SEP-R	90 292	Exclusion des patients avec SEPP-PP (10 à 15% selon Thompson 2018, avis CT Mavenclad, OFSEP 2020 ; 10% retenus pour le calcul)												

Population atteinte de SEP-R active | 48 750 | **41 à 54% des patients atteints de SEP-R ont une SEP-R active (avis CT Ocrevus) ; 54% retenus pour le calcul.**

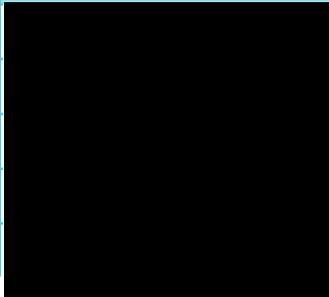
Population incidente	Nb patients par an	Source
Patients diagnostiqués SEP	4 000-6 000	INSERM 2020 ; 6 000 retenus pour le calcul.
Patients traités SEP-RR	3 052 3 256	76,3% des patients (OSFEP 2020) GERS (Novartis)
Patients incidents retenus dans la modélisation	3 000	-

Concernant l'estimation de la population incidente, l'industriel retient une population de 3 000 patients par an, légèrement inférieure aux estimations présentées.

Mineure

Modélisation

Les parts de marché des comparateurs ont été estimées à partir des données GERS (nov. 2019-oct. 2020). La part de prescription d'ocrelizumab dans la SEP-PP (7% des prescriptions selon Pascaleo 2020) a été soustraite.

	Estimation parts de marché 2021 (Nb patients)
Part des patients traités par BRACE + peg ⁴	
Part des patients traités par AUBAGIO	
Part des patients traités par TECFIDERA	
Part des patients traités par GILENYA	
Part des patients traités par TYSABRI	

Aucune

⁴ BRACE + peg = BETAFERON (interféron β-1b), REBIF (interféron β-1a), AVONEX (interféron β-1a), COPAXONE (acétate de glatiramère), EXTAVIA (interféron β-1b) + PLEGRIDY (Peginterferonβ-1a)

Part des patients traités par OCREVUS

Total



Scénarios comparés, parts de marché et population rejointe

L'AIB compare deux scénarios, avec ou sans ofatumumab.

Stratégie	Parts de marché sans ofatumumab				
	Année 1	Année 2	Année 3	Année 4	Année 5
KESIMPTA					
OCREVUS					
TYSABRI					
GILENYA					
AUBAGIO					
TECFIDERA					
COPAXONE					
AVONEX					
REBIF 22					
REBIF 44					
BETAFERON					
EXTAVIA					
PLEGRIDY					

Stratégie	Parts de marché avec ofatumumab				
	Année 1	Année 2	Année 3	Année 4	Année 5

Les hypothèses sous-jacentes à la prise de parts de marché d'ofatumumab sont clairement présentées.

L'industriel fait l'hypothèse 


Importante

KESIMPTA	[REDACTED]	
OCREVUS		
<i>Part des patients traités par anti-CD20</i>		
TYSABRI		
GILENYA		
AUBAGIO		
TECFIDERA		
COPAXONE		
AVONEX		
REBIF22		
REBIF 44		
BETAFERON		
EXTAVIA		
PLEGRIDY		
Modélisation de la population sous traitement		
<p>Le modèle tient compte de la population prévalente en début d'année puis ajoute la population incidente chaque année, et suit l'ensemble des cohortes tout au long de l'horizon temporel.</p> <p>Aucune mortalité n'est prise en compte dans le modèle.</p> <p>Chaque année, les patients peuvent poursuivre leur traitement ou changer de traitement.</p> <p>Le nombre de patients traités par un produit donné (A) est estimé en appliquant chaque année la part de marché du produit à la population incidente + prévalente.</p> <p>Cette population est ensuite décomposée en :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Population déjà sous ce traitement l'année précédente (B, population de l'année précédente moins les arrêts de traitement) 	<p>La prise en compte de la dynamique de la cohorte est clairement présentée.</p> <p>L'industriel fait les hypothèses :</p> <ul style="list-style-type: none"> - qu'aucun patient ne reste sans traitement, - que les parts de marché sont les mêmes parmi les patients incidents et prévalents ; - [REDACTED] <p>Le traitement des patients changeant de traitement n'est pas défini selon le traitement reçu auparavant mais de façon à atteindre la population définie par les parts de marché.</p>	<p>Mineure</p> <p>Importante</p> <p>Importante</p>

- Population incidente initiant le traitement (C, part de marché appliquée à la population incidente)
- Population sous un autre traitement l'année précédente et initiant ce traitement après arrêt de traitement ($D = A - B - C$, solde des populations précédentes, produit par le modèle)

Cette décomposition est utilisée pour appliquer les coûts de traitement selon qu'il s'agit de la première année sous un traitement donné ou des suivantes.

Coûts pris en compte

Postes de coûts considérés et estimation :

- Coût d'acquisition des traitements (cf. Tableau 10. Coût d'acquisition des traitements)
- Coût d'administration dont coût de transport, coûts de l'hospitalisation de jour (injection IV), coûts des soins infirmiers (injection sous-cutanée). L'industriel retient une hospitalisation de jour pour chaque injection d'ocrelizumab ou de natalizumab. Pour les autres traitements non oraux, un acte infirmier est valorisé pour la première injection. Pour fingolimod, une hospitalisation de jour pour monitoring cardiaque est prise en compte.
- Coût de suivi des traitements, selon les recommandations du RCP.
- Coûts des événements indésirables : cf. analyse de l'efficacité, calcul d'un coût annuel moyen par traitement.
- Coûts liés à la pathologie : poussées (d'après Detournay et al. 2019 actualisés en €2020 soit 1 990,62€) et handicap (coût direct excluant le reste à charge selon le score EDSS, d'après l'avis Ocrevus et l'étude Koblet et al., 2009).

Les coûts sont issus du modèle d'efficacité et reprennent donc les mêmes modalités d'estimation. Ils sont en revanche valorisés selon les tarifs et ne tiennent compte ni des dépassements d'honoraires ni des autres restes à charge, notamment liés au handicap.

Les coûts annuels par patient selon le traitement sont détaillés dans le Tableau 11. Coût annuel moyen par patient selon le traitement.

La valorisation des coûts est cohérente avec la perspective retenue.

L'absence de prise en compte du coût de traitement lors du passage en SEP-SP n'est pas justifiée.

Aucune

Analyses de sensibilité

Analyse de sensibilité déterministe : cf. Tableau 18. Paramètres de l'analyse de sensibilité déterministe

Analyses en scénario :

- Diminution de 20% des parts de marché d'ofatumumab chaque année, réattribuées au prorata aux autres traitements (1A)
- Augmentation de 20% des parts de marché d'ofatumumab chaque année, retranchées au prorata des autres traitements (1B)
- Prise en compte des coûts indirects (2A)

Aucune

3.4. Analyse d'impact budgétaire : synthèse des résultats et de l'analyse de l'incertitude

Résultats de l'analyse d'impact budgétaire

Population rejointe

cf. Tableau 12. Populations rejointes simulées par le modèle

	Année 1	Année 2	Année 3	Année 4	Année 5
Scénario AVEC ofatumumab					
ofatumumab	████	████	████	████	████
TOTAL	████	████	████	████	████

Impact budgétaire

Coûts	Total
Coûts d'acquisition	██████████
Coûts d'administration	██████████
Coûts suivi du traitement	██████████

Analyse de sensibilité

Analyse déterministe : cf. Tableau 19. Résultats de l'analyse de sensibilité déterministe

Diagramme de tornado

- Multiplicateur - Prix d'ofatumumab
- Population prévalente en année 1
- Multiplicateur années 1 et 2 - Coûts administration - Ocrelizumab
- Probabilité d'arrêt de traitement - Ofatumumab
- Coûts de suivi année 1 et 2 - Ocrelizumab
- Coûts liés aux Eis - Ofatumumab
- Coûts de suivi année 1 et 2 - Ofatumumab
- Coûts liés aux Eis - Ocrelizumab
- Probabilité d'arrêt de traitement - Ocrelizumab
- Multiplicateur années 1 et 2 - Coûts administration - Ofatumumab



Coûts liés aux EI	████████
Coûts liés à la pathologie	████████
Coûts liés aux poussées	████████
Total	████████

Données détaillées :

- Cf. Tableau 13. Coût total par poste et par an de chaque traitement considéré pour les cinq années de l'horizon temporel (scénario SANS ofatumumab)
- Cf. Tableau 14. Coût total par poste et par an pour les cinq années de l'horizon temporel (scénario SANS ofatumumab)
- Cf. Tableau 15. Coût total par poste et par an de chaque traitement considéré pour les cinq premières années (scénario AVEC ofatumumab)
- Cf. Tableau 16. Coût total par poste et par an pour les cinq années de l'horizon temporel (scénario AVEC ofatumumab)
- Cf. Tableau 17. Impact budgétaire relatif à l'introduction de KESIMPTA sur 5 ans

- Scénario 1A, impact : ██████ (-117%) cf. Tableau 20. Impact budgétaire relatif à l'introduction d'ofatumumab sur 5 ans (Scénario 1A – Diminution de 20% des parts de marché d'ofatumumab)
- Scénario 1B, impact : ██████ (+117%) cf. Tableau 21. Impact budgétaire relatif à l'introduction d'ofatumumab sur 5 ans (Scénario 1B – Augmentation de 20% des parts de marché d'ofatumumab)
- Scénario 2A, impact ██████ (-20%) cf. Tableau 22. Impact budgétaire relatif à l'introduction d'ofatumumab sur 5 ans (Scénario 2A – Prise en compte des coûts indirects).

4. Complément C. Tableaux complémentaires de l'étude d'efficacité

Séquences de traitement

Tableau 6 Description des 2^e traitements reçus selon le 1^{er} traitement de l'analyse de référence

1er traitement	2 ^e traitement									
	KESIMPTA	OCREVUS	TYSABRI	GILENYA	AUBAGIO	TECFIDERA	COPAXONE	AVONEX	REBIF44	BSC
KESIMPTA		80,00%	4,75%	4,75%	2,50%	2,50%	1,67%	1,67%	1,67%	0,50%
OCREVUS	80,00%		4,75%	4,75%	2,50%	2,50%	1,67%	1,67%	1,67%	0,50%
TYSABRI	35,00%	35,00%		10,00%	5,00%	5,00%	3,17%	3,17%	3,17%	0,50%
GILENYA	35,00%	35,00%	10,00%		5,00%	5,00%	3,17%	3,17%	3,17%	0,50%
AUBAGIO	12,44%	12,44%	12,44%	12,44%		19,90%	3,32%	3,32%	3,32%	20,40%
TECFIDERA	12,44%	12,44%	12,44%	12,44%	19,90%		3,32%	3,32%	3,32%	20,40%
COPAXONE	15,39%	15,39%	15,39%	15,39%	6,38%	6,38%		5,13%	5,13%	15,39%
AVONEX	15,39%	15,39%	15,39%	15,39%	6,38%	6,38%	5,13%		5,13%	15,39%
REBIF44	15,39%	15,39%	15,39%	15,39%	6,38%	6,38%	5,13%	5,13%		15,39%

BSC : *best supportive care*

Source : rapport technique efficacité de l'industriel

Tableau 7. Description des 3^e traitements reçus selon le 1^{er} traitement de l'analyse de référence

1er traitement	3 ^e traitement									
	KESIMPTA	OCREVUS	TYSABRI	GILENYA	AUBAGIO	TECFIDERA	COPAXONE	AVONEX	REBIF44	BSC
KESIMPTA		60,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	40,00%
OCREVUS	60,00%		0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	40,00%
TYSABRI	42,50%	42,50%		7,00%	1,88%	1,88%	1,25%	1,25%	1,25%	0,50%
GILENYA	42,50%	42,50%	7,00%		1,88%	1,88%	1,25%	1,25%	1,25%	0,50%
AUBAGIO	23,75%	23,75%	13,75%	13,75%		5,00%	1,67%	1,67%	1,67%	15,00%

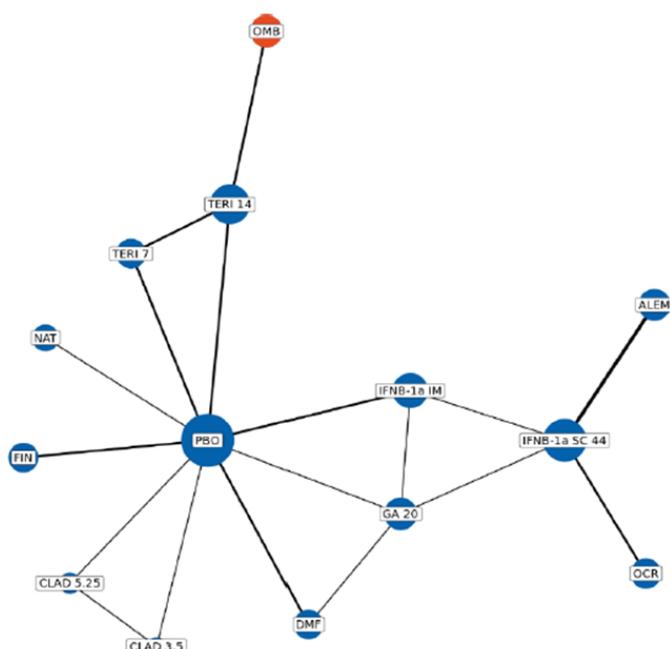
TECFIDE RA	23,75%	23,75%	13,75%	13,75%	5,00%		1,67%	1,67%	1,67%	15,00%
COPAXONE	22,50%	22,50%	11,25%	11,25%	2,50%	2,50%		2,50%	2,50%	22,50%
AVONEX	22,50%	22,50%	11,25%	11,25%	2,50%	2,50%	2,50%		2,50%	22,50%
REBIF44	22,50%	22,50%	11,25%	11,25%	2,50%	2,50%	2,50%	2,50%		22,50%

BSC : *best supportive care*

Source : rapport technique efficacité de l'industriel

Évaluation de l'effet relatif des traitements

Figure 1. Réseau de la méta-analyse en réseau



Abbreviation	Name
ALEM	Alemtuzumab IV 12 mg
CLAD 3.5	Cladribine PO 3.5 mg/kg
CLAD 5.25	Cladribine PO 5.25 mg/kg
DMF	Dimethyl fumarate PO 240 mg BID
FIN	Fingolimod PO 0.5 mg QD
GA 20	Glatiramer acetate SC 20 mg QD
IFNB-1a IM 30	IFNB-1a IM 30 µg QW
IFNB-1a SC 44	IFNB-1a SC 44 µg TIW
NAT	Natalizumab IV 300 mg Q4W
OCR	Ocrelizumab IV 600 mg
OMB	Ofatumumab SC 20 mg Q4W
PBO	Placebo
TERI 7	Teriflunomide PO 7 mg QD
TERI 14	Teriflunomide PO 14 mg QD

Source : rapport technique efficacité de l'industriel

Estimation du taux annuel de poussées (TAP)

Tableau 8. Risque relatif de taux annuel de poussée versus placebo

Traitement	Risque relatif versus placebo	Erreur standard
ofatumumab	0,30	0,05
ocrelizumab	0,33	0,05
natalizumab	0,31	0,05
fingolimod	0,46	0,05
térfiflunomide	0,66	0,06
diméthyle fumarate	0,50	0,06
acétate de glatiramère	0,65	0,10
interféron bêta (AVONEX)	0,79	0,06

Source : d'après le rapport technique d'efficience de l'industriel

Tableau 9 Probabilités annuelles des EI associés aux différents traitements

Traite- ment	KESIM PTA	AUBA GIO	OCRE VUS	TYSA BRI	GILEN YA	TECFI DERA	COPA XONE	AVON EX	REBIF (22*, 44)	BETA FERO N / EXTA VIA*	PLEG RIDY*	
Nausée	1,8%	2,1%	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	
Diarrhée	0,8%	4,6%	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	
Rhinopha- ryngite	3,3%	2,1%	8,70%	NR	16,08 %	9,78%	9,42%	13,27 %	7,45%	9,58%	11,24 %	
Infection des voies urinaires	2,0%	0,9%	6,70%	10,62 %	5,85%	8,15%	5,20%	4,56%	4,56%	5,26%	NR	
Infection des voies respira- toires su- périeures	1,8%	2,0%	8,90%	NR	16,64 %	5,58%	4,65%	6,14%	7,50%	4,47%	NR	
Réaction liée à l'in- jection	25,70 %	0,00% ***	22,80 %	NR	NR	NR	15,56 %**	4,97% **	NR	4,26% **	NR	
Diminu- tion de l'immuno- globuline M dans le sang	5,60%	1,8%	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	
Augmen- tation de l'alanine amino- transfé- rase	0,7%	2,1%	NR	NR	6,41%	NR	1,32%	3,67%	7,77%	5,74%	NR	
Céphalée	1,7%	2,2%	6,50%	21,23 %	16,55 %	8,15%	9,65%	14,95 %	10,29 %	16,92 %	46,62 %	
Alopécie	2,8%	7,9%	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	
Source	ASCLEPIOS I et II table g001_fr_t9_01				Avis d'efficience OCREVUS				Avis NICE Daclizumab			

Source : d'après le rapport technique d'efficience de l'industriel

*Stratégies étudiées uniquement en analyse complémentaire

** Douleur au site d'injection

*** Le pourcentage de « Réaction liée à l'injection » observé dans les essais ASCLEPIOS est de 20,9% pour le bras teriflunomide (AUBAGIO). Néanmoins, en vie réelle, AUBAGIO n'étant pas administré par voie injectable, il a été considéré un pourcentage de 0% pour cet événement

5. Complément D. Tableaux complémentaires de l'analyse d'impact budgétaire

Mesure et valorisation des coûts

Tableau 10. Coût d'acquisition des traitements

Traitement	Coût unitaire (dont honoraire de dispensation)	Coût total annuel (Année 1)	Coût total annuel (Année 2 et suivantes)	Source (date)
KESIMPTA (Ofatumumab)	████████	████████	████████	Novartis
OCREVUS (Ocrelizumab)	5 538,93 €	22 155,72 €	22 155,72 €	JO (28/02/2019)
TYSABRI (Natalizumab)	1 504,10 €	19 607,02 €	19 607,02 €	JO (30/11/2018)
GILENYA (Fingolimod)	52,22 €	19 059,26 €	19 059,26 €	JO (01/02/2021)
AUBAGIO (Teriflunomide)	24,86 €	9 072,47 €	9 072,47 €	JO (01/02/2021)
TECFIDERA (dimethyl fumarate)	15,78 €	11 530,26 €	11 522,53 €	JO (01/02/2021)
	16,34 €			JO (01/02/2021)
COPAXONE (acetate de glatiramère)	24,86 €	9 072,47 €	9 072,47 €	JO (01/02/2021)
AVONEX (Interféron bêta-1a)	174,07 €	9 076,38 €	9 076,38 €	JO (01/02/2021)
REBIF 22 (Interferon bêta-1a)	48,52 €	7 589,39 €	7 589,39 €	JO (01/02/2021)
REBIF 44 µg (interferon beta-1a)	62,42 €	9 764,14 €	9 764,14 €	JO (01/02/2021)
BETAFERON (interferon bêta-1b)	49,56 €	9 045,19 €	9 045,19€	JO (01/02/2021)
EXTAVIA (interferon bêta-1b)	50,04 €	9 131,81 €	9 131,81 €	JO (01/02/2021)
PLEGRIDY (peginterféron bêta-1a)	348,14 €	9 772,65 €	9 076,38 €	JO (01/02/2021)

Source : d'après le dossier industriel AIB

Tableau 11. Coût annuel moyen par patient selon le traitement

Traitement	Acquisition	Administration	Suivi	Pous-sées	Handicap	EI	Total
Année 1							
KESIMPTA (Ofatumumab)	████████	███	████	███	██████	████	████████
OCREVUS (Ocrelizumab)	22 155,72 €	1 319,89 €	61,02 €	164 €	10 490 €	20,82 €	34 211,51 €
TYSABRI (Natalizumab)	19 607,02 €	5 719,54 €	617,20 €	155 €	10 483 €	13,27 €	36 595,98 €
GILENYA (Fingolimod)	19 059,26 €	439,96 €	293,82 €	221 €	10 614 €	24,37 €	30 652,27 €
AUBAGIO (Teriflunomide)	9 072,47 €	0€	214,11 €	307 €	10 691 €	17,59 €	20 301,84 €
TECFIDERA (Dimethyl fumarate)	11 530,26 €	0€	320,91 €	238 €	10 620 €	14,65 €	22 723,94 €
COPAXONE (Glatiramer acetate)	9 072,47 €	8,30€	38,88 €	303 €	10 679 €	16,89 €	20 118,34 €
AVONEX (Interferon beta-1a)	9 076,38 €	8,30€	39,42 €	363 €	10 638 €	17,00 €	20 142,18 €
REBIF 22 (Interferon beta-1a)	7 589,39 €	8,30€	98,28 €	320 €	10 632 €	18,30 €	18 666,29 €
REBIF 44 (Interferon beta-1a)	9 764,14 €	8,30€	98,28 €	290 €	10 673 €	18,30 €	20 852,08 €
BETAFERON (Interferon beta-1b)	9 045,19 €	8,30€	99,36 €	316 €	10 685 €	18,12 €	20 171,49 €
EXTAVIA (Interferon beta-1b)	9 131,81 €	8,30€	99,36 €	316 €	10 685 €	18,12 €	20 258,11 €
PLEGRIDY (peg interferon)	9 772,65 €	8,30€	105,84 €	315 €	10 483 €	4,62 €	20 690,19 €
Année 2							
KESIMPTA (Ofatumumab)	████████	█	█	████	██████	████	████████
OCREVUS (Ocrelizumab)	22 155,72 €	879,93 €	0€	185 €	10 959 €	20,82 €	34 199,94 €
TYSABRI (Natalizumab)	19 607,02 €	5 719,54 €	351,96 €	177 €	10 940 €	13,27 €	36 808,73 €
GILENYA	19 059,26 €	0€	105,99 €	235 €	11 325 €	24,37 €	30 749,62 €

(Fingolimod)							
AUBAGIO (Teriflunomide)	9 072,47 €	0€	90,72 €	310 €	11 551 €	17,59 €	21 042,22 €
TECFIDERA (Dimethyl fumarate)	11 522,53 €	0€	183,06 €	250 €	11 343 €	14,65 €	23 312,98 €
COPAXONE (Glatiramer acetate)	9 072,47 €	0€	25,92 €	307 €	11 517 €	16,89 €	20 938,72 €
AVONEX (Interferon beta-1a)	9 076,38 €	0€	19,71 €	359 €	11 396 €	17,00 €	20 867,12 €
REBIF 22 (Interferon beta-1a)	7 589,39 €	0€	73,71 €	321 €	11 378 €	18,30 €	19 380,51 €
REBIF 44 (Interferon beta-1a)	9 764,14 €	0€	73,71 €	295 €	11 500 €	18,30 €	21 651,20 €
BETAFERON (Interferon beta-1b)	9 045,19€	0€	56,97 €	318 €	11 534 €	18,12 €	20 972,06 €
EXTAVIA (Interferon beta-1b)	9 131,81 €	0€	56,97 €	318 €	11 534 €	18,12 €	21 058,68 €
PLEGRIDY (peg interferon)	9 076,38 €	0€	56,97 €	316 €	10 940 €	4,62 €	20 394,30 €
Année 3							
KESIMPTA (Ofatumumab)	██████████	█	█	████	██████████	██████████	██████████
OCREVUS (Ocrelizumab)	22 155,72 €	879,93 €	0€	201 €	11 585 €	20,82 €	34 841,71 €
TYSABRI (Natalizumab)	19 607,02 €	5 719,54 €	351,96 €	194 €	11 554 €	13,27 €	37 439,96 €
GILENYA (Fingolimod)	19 059,26 €	0€	105,99 €	246 €	12 172 €	24,37 €	31 608,3 €
AUBAGIO (Teriflunomide)	9 072,47 €	0€	90,72 €	312 €	12 536 €	17,59 €	22 029,03 €
TECFIDERA (Dimethyl fumarate)	11 522,53 €	0€	183,06 €	260 €	12 201 €	14,65 €	24 180,47 €
COPAXONE (Glatiramer acetate)	9 072,47 €	0€	25,92 €	309 €	12 481 €	16,89 €	21 905,1 €
AVONEX (Interferon beta-1a)	9 076,38 €	0€	19,71 €	353 €	12 286 €	17,00 €	21 752,03 €
REBIF 22 (Interferon beta-1a)	7 589,39 €	0€	73,71 €	321 €	12 257 €	18,30 €	20 259,84 €

REBIF 44 (Interferon beta-1a)	9 764,14 €	0€	73,71 €	299 €	12 453 €	18,30 €	22 608,63 €
BETAFERON (Interferon beta-1b)	9 045,19€	0€	56,97 €	319 €	12 508 €	18,12 €	21 947,35 €
EXTAVIA (Interferon beta-1b)	9 131,81 €	0€	56,97 €	319 €	12 508 €	18,12 €	22 033,98 €
PLEGRIDY (peg interferon)	9 076,38 €	0€	56,97 €	316 €	11 554 €	4,62 €	21 007,87 €
Année 4							
KESIMPTA (Ofatumumab)	████████	█	█	████	████████	████	████████
OCREVUS (Ocrelizumab)	22 155,72 €	879,93 €	0€	213 €	12 289 €	20,82 €	35 558,56 €
TYSABRI (Natalizumab)	19 607,02 €	5 719,54 €	351,96 €	207 €	12 249 €	13,27 €	38 147,52 €
GILENYA (Fingolimod)	19 059,26 €	0€	105,99 €	255 €	13 071 €	24,37 €	32 515,27 €
AUBAGIO (Teriflunomide)	9 072,47 €	0€	90,72 €	313 €	13 554 €	17,59 €	23 046,95 €
TECFIDERA (Dimethyl fumarate)	11 522,53 €	0€	183,06 €	266 €	13 109 €	14,65 €	25 095,1 €
COPAXONE (Glatiramer acetate)	9 072,47 €	0€	25,92 €	310 €	13 481 €	16,89 €	22 905,41 €
AVONEX (Interferon beta-1a)	9 076,38 €	0€	19,71 €	347 €	13 221 €	17,00 €	22 681,81 €
REBIF 22 (Interferon beta-1a)	7 589,39 €	0€	73,71 €	319 €	13 184 €	18,30 €	21 184,78 €
REBIF 44 (Interferon beta-1a)	9 764,14 €	0€	73,71 €	301 €	13 444 €	18,30 €	23 601,22 €
BETAFERON (Interferon beta-1b)	9 045,19€	0€	56,97 €	318 €	13 517 €	18,12 €	22 955,34 €
EXTAVIA (Interferon beta-1b)	9 131,81 €	0€	56,97 €	318 €	13 517 €	18,12 €	23 041,96 €
PLEGRIDY (peg interferon)	9 076,38 €	0€	56,97 €	313 €	12 249 €	4,62 €	21 700,27 €
Année 5							
KESIMPTA (Ofatumumab)	████████ €	█	█	████	████████	████	████████

OCREVUS (Ocrelizumab)	22 155,72 €	879,93 €	0€	222 €	13 030 €	20,82 €	36 307,91 €
TYSABRI (Natalizumab)	19 607,02 €	5 719,54 €	351,96 €	216 €	12 981 €	13,27 €	38 888,8 €
GILENYA (Fingolimod)	19 059,26 €	0€	105,99 €	260 €	13 978 €	24,37 €	33 427,83 €
AUBAGIO (Teriflunomide)	9 072,47 €	0€	90,72 €	311 €	14 561 €	17,59 €	24 052,8 €
TECFIDERA (Dimethyl fumarate)	11 522,53 €	0€	183,06 €	270 €	14 023 €	14,65 €	26 014,16 €
COPAXONE (Glatiramer acetate)	9 072,47 €	0€	25,92 €	308 €	14 473 €	16,89 €	23 896,56 €
AVONEX (Interferon beta-1a)	9 076,38 €	0€	19,71 €	341 €	14 160 €	17,00 €	23 613,54 €
REBIF 22 (Interferon beta-1a)	7 589,39 €	0€	73,71 €	316 €	14 115 €	18,30 €	22 112,48 €
REBIF 44 (Interferon beta-1a)	9 764,14 €	0€	73,71 €	301 €	14 429 €	18,30 €	24 585,94 €
BETAFERON (Interferon beta-1b)	9 045,19€	0€	56,97 €	316 €	14 517 €	18,12 €	23 952,87 €
EXTAVIA (Interferon beta-1b)	9 131,81 €	0€	56,97 €	316 €	14 517 €	18,12 €	24 039,5 €
PLEGRIDY (peg interferon)	9 076,38 €	0€	56,97 €	310 €	12 981 €	4,62 €	428,57 €

Source : dossier industriel AIB

Population rejointe

Tableau 12. Populations rejointes simulées par le modèle

	Année 1	Année 2	Année 3	Année 4	Année 5
Scénario SANS KESIMPTA					
KESIMPTA	0	0	0	0	0
OCREVUS	████	████	████	████	████
TYSABRI	████	████	████	████	████
GILENYA	████	████	████	████	████
AUBAGIO	████	████	████	████	████
TECFIDERA	████	████	████	████	████
COPAXONE	████	████	████	████	████

AVONEX	████	████	████	████	████
REBIF 22	██	██	██	██	██
REBIF 44	██	██	██	██	██
BETAFERON	██	██	██	██	██
EXTAVIA	█	█	█	█	██
PLEGRIDY	████	████	████	████	████
TOTAL	████	████	████	████	████
Scénario AVEC KESIMPTA					
KESIMPTA	████	████	████	████	████
OCREVUS	████	████	████	████	████
TYSABRI	████	████	████	████	████
GILENYA	████	████	████	████	████
AUBAGIO	████	████	████	████	████
TECFIDERA	████	████	████	████	████
COPAXONE	████	████	████	████	████
AVONEX	████	████	████	████	████
REBIF 22	██	██	██	██	██
REBIF 44	██	██	██	██	██
BETAFERON	██	██	██	██	██
EXTAVIA	█	█	█	█	██
PLEGRIDY	████	████	████	████	████
TOTAL	████	████	████	████	████

Source : dossier industriel AIB

Coûts totaux et désagrégés par poste

Tableau 13. Coût total par poste et par an de chaque traitement considéré pour les cinq années de l'horizon temporel (scénario SANS ofatumumab)

Traite-ment	Coûts	Année 1	Année 2	Année 3	Année 4	Année 5	Total
OCREVUS	Coûts d'ac-quisition	████	████	████	████	████	████
	Coûts d'ad-ministration	████	████	████	████	████	████
	Coûts suivi du traitement	████	████	████	████	████	████
	Coûts liés aux EI	████	████	████	████	████	████

	Coûts liés à la pathologie	████████	████████	████████	████████	████████	████████ €
	Coûts liés aux poussées	████████	████████	████████	████████	████████	████████
	Total	████████	████████	████████	████████	████████	████████ €
EXTAVIA	Coûts d'acquisition	████████	████████	████████	████████	████████	████████
	Coûts d'administration	████	████	████	████	████	████
	Coûts suivi du traitement	██████	██████	██████	██████	██████	██████
	Coûts liés aux EI	██████	██████	██████	██████	██████	██████
	Coûts liés à la pathologie	████████	████████	████████	████████	████████	████████
	Coûts liés aux poussées	████████	████████	████████	████████	████████	████████
	Total	████████	████████	████████	████████	████████	████████
PLEGRID Y	Coûts d'acquisition	████████	████████	████████	████████	████████	████████ €
	Coûts d'administration	██████	██████	██████	██████	██████	██████
	Coûts suivi du traitement	██████	██████	██████	██████	██████	██████
	Coûts liés aux EI	██████	██████	██████	██████	██████	██████
	Coûts liés à la pathologie	████████	████████	████████	████████	████████	████████ €
	Coûts liés aux poussées	████████	████████	████████	████████	████████	████████
	Total	████████	████████	████████	████████	████████	████████ €

Source : dossier industriel AIB

Tableau 14. Coût total par poste et par an pour les cinq années de l'horizon temporel (scénario SANS ofatumumab)

Coûts	Année 1	Année 2	Année 3	Année 4	Année 5	Total
Coûts d'acquisition	████████	████████	████████	████████	████████	████████ €
Coûts d'administration	████████	████████	████████	████████	████████	████████

TECFIDERA	Coûts d'administra- tion	■	■	■	■	■	■
	Coûts suivi du traite- ment	■	■	■	■	■	■
	Coûts liés aux EI	■	■	■	■	■	■
	Coûts liés à la patho- logie	■	■	■	■	■	■
	Coûts liés aux pous- sées	■	■	■	■	■	■
	Total	■	■	■	■	■	■
COPAXONE	Coûts d'acquisition	■	■	■	■	■	■
	Coûts d'administra- tion	■	■	■	■	■	■
	Coûts suivi du traite- ment	■	■	■	■	■	■
	Coûts liés aux EI	■	■	■	■	■	■
	Coûts liés à la patho- logie	■	■	■	■	■	■
	Coûts liés aux pous- sées	■	■	■	■	■	■
Total	■	■	■	■	■	■	
AVONEX	Coûts d'acquisition	■	■	■	■	■	■
	Coûts d'administra- tion	■	■	■	■	■	■
	Coûts suivi du traite- ment	■	■	■	■	■	■
	Coûts liés aux EI	■	■	■	■	■	■
	Coûts liés à la patho- logie	■	■	■	■	■	■
	Coûts liés aux pous- sées	■	■	■	■	■	■
Total	■	■	■	■	■	■	
REBIF 22	Coûts d'acquisition	■	■	■	■	■	■
	Coûts d'administra- tion	■	■	■	■	■	■
	Coûts suivi du traite- ment	■	■	■	■	■	■

	Coûts liés aux pous-sées	██████	██████	██████	██████	██████	██████
	Total	██████ █	██████ █	██████ █	██████ █	██████ █	██████ █
PLEGRIDY	Coûts d'acquisition	██████ █	██████ █	██████ █	██████ █	██████ █	██████ █ €
	Coûts d'administra-tion	██████	██████	██████	██████	██████	██████
	Coûts suivi du traite-ment	██████	██████	██████	██████	██████	██████
	Coûts liés aux EI	██████	██████	██████	██████	██████	██████
	Coûts liés à la patho-logie	██████ █	██████ █	██████ █	██████ █	██████ █	██████ █
	Coûts liés aux pous-sées	██████	██████	██████	██████	██████	██████ █
	Total	██████ █	██████ █	██████ █	██████ █	██████ █	██████ █ ██████

Source : dossier industriel AIB

Tableau 16. Coût total par poste et par an pour les cinq années de l'horizon temporel (scénario AVEC ofatumumab)

Coûts	Année 1	Année 2	Année 3	Année 4	Année 5	Total
Coûts d'ac-quisition	██████	██████	██████	██████	██████	██████ █
Coûts d'ad-ministra-tion	██████	██████	██████	██████	██████	██████ █
Coûts suivi du traite-ment	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Coûts liés aux EI	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Coûts liés à la patho-logie	██████	██████	██████	██████	██████	██████ €
Coûts liés aux pous-sées	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Total	██████	██████ █	██████ █	██████ █	██████ █	██████ █

Source : dossier industriel AIB

Impact budgétaire

Tableau 17. Impact budgétaire relatif à l'introduction de KESIMPTA sur 5 ans

Coûts	Année 1	Année 2	Année 3	Année 4	Année 5	Total
Coûts d'acquisition	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Coûts d'administration	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Coûts suivi du traitement	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Coûts liés aux EI	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Coûts liés à la pathologie	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Coûts liés aux poussées	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Total	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████

Source : dossier industriel AIB

Analyses de sensibilité de l'analyse d'impact budgétaire

Tableau 18. Paramètres de l'analyse de sensibilité déterministe

Paramètre de l'AIB	Valeur moyenne	Borne inférieure	Borne supérieure	Sources
Taille de la population	48 750	37 000	51 188	Borne basse : - 25%* Borne haute : +5%
Prix d'ofatumumab	██████████	-25%	+5%	Valeurs extrêmes testées dans le modèle CE
Coût d'administration de chaque stratégie	--	-20%	+20%	Variations similaires à celles testées dans le modèle CE
Coût de suivi de chaque stratégie	--	-20%	+20%	
Coût de prise en charge des EI de chaque stratégie	--	-20%	+20%	
Probabilité d'arrêt annuelle de chaque stratégie	--	Borne basse de l'intervalle de confiance à 95%	Borne haute de l'intervalle de confiance à 95%	Intervalle de confiance testés dans le modèle CE

Source : dossier technique AIB de l'industriel

Tableau 19. Résultats de l'analyse de sensibilité déterministe

Paramètre	Impact budgétaire cumulé à 5 ans	
	Borne inférieure	Borne supérieure
Valeur de référence : ██████████		
Multiplicateur - Prix d'ofatumumab	██████████ (-63.0%)	██████████ (+63.0%)
Population prévalente en année 1	██████████ (-19.2%)	██████████ (+4.0%)

Multiplicateur années 1 et 2 - Coûts administration - Ocrelizumab	██████████ (+10.6%)	██████████ € (-10.6%)
Probabilité d'arrêt de traitement - Ofatumumab	██████████ (-1.9%)	██████████ (+2.0%)
Coûts de suivi année 1 et 2 - Ocrelizumab	██████████ (+0.3%)	██████████ (-0.3%)
Coûts liés aux EI - Ofatumumab	██████████ (-0.2%)	██████████ € (+0.2%)
Coûts de suivi année 1 et 2 - Ofatumumab	██████████ (-0.2%)	██████████ (+0.2%)
Coûts liés aux EI - Ocrelizumab	██████████ (+0.2%)	██████████ (-0.2%)
Probabilité d'arrêt de traitement - Ocrelizumab	██████████ (+0.1%)	██████████ (-0.1%)
Multiplicateur années 1 et 2 - Coûts administration - Ofatumumab	██████████ (0.0%)	██████████ (+0.0%)
Coûts de suivi année 1 et 2 - Ocrelizumab	██████████ (+0,0%)	██████████ (0,0%)
Coûts de suivi année 1 et 2 - Teriflunomide	██████████ (+0,0%)	██████████ (0,0%)

Source : dossier technique AIB de l'industriel

Tableau 20. Impact budgétaire relatif à l'introduction d'ofatumumab sur 5 ans (Scénario 1A – Diminution de 20% des parts de marché d'ofatumumab)

Coûts	Année 1	Année 2	Année 3	Année 4	Année 5	Total
Coûts d'acquisition	4 ██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Coûts d'administration	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Coûts suivi du traitement	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Coûts liés aux EI	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Coûts liés à la pathologie	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Coûts liés aux poussées	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Total	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████

Source : dossier technique AIB de l'industriel

Tableau 21. Impact budgétaire relatif à l'introduction d'ofatumumab sur 5 ans (Scénario 1B – Augmentation de 20% des parts de marché d'ofatumumab)

Coûts	Année 1	Année 2	Année 3	Année 4	Année 5	Total
Coûts d'acquisition	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Coûts d'administration	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Coûts suivi du traitement	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Coûts liés aux EI	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Coûts liés à la pathologie	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Coûts liés aux poussées	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Total	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████

Source : dossier technique AIB de l'industriel

Tableau 22. Impact budgétaire relatif à l'introduction d'ofatumumab sur 5 ans (Scénario 2A – Prise en compte des coûts indirects).

Coûts	Année 1	Année 2	Année 3	Année 4	Année 5	Total
Coûts d'acquisition	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Coûts d'administration	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Coûts suivi du traitement	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Coûts liés aux EI	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Coûts liés à la pathologie	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Coûts liés aux poussées	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Coûts indirects	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Total	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████

Source : dossier technique AIB de l'industriel

Table des annexes

Annexe 1.	Documents supports	57
Annexe 2.	Échange technique avec l'industriel	58

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 DATE) ;
- Rapport technique « Titre » (version DATE) ;

Version électronique du modèle économique au format Excel (version DATE)

- Rapport technique « Titre » (version actualisée du DATE) ;

Version électronique du modèle économique au format Excel (version du DATE) ;

- Réponses aux questions techniques adressées le DATE.

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.
- Guide utilisateur du modèle Excel (version du DATE)
- Documents supports

Annexe 2. Échange technique avec l'industriel

Ce dossier n'a pas donné lieu à un échange technique avec l'industriel.

À la suite du projet d'avis validé le 11 mai 2021 l'industriel a souhaité présenter ses commentaires lors d'une audition qui a eu lieu le 8 juin 2021.

Table des illustrations et des tableaux

Table des figures

Figure 1. Réseau de la méta-analyse en réseau	36
---	----

Table des tableaux

Tableau 1. Synthèse des réserves sur l'étude d'efficience	6
Tableau 2. Synthèse des réserves sur l'étude d'impact budgétaire	7
Tableau 3. Contexte administratif*	8
Tableau 4. Contexte clinique	9
Tableau 5. Essais cliniques en cours	10
Tableau 6 Description des 2 ^e traitements reçus selon le 1 ^{er} traitement de l'analyse de référence	35
Tableau 7. Description des 3 ^e traitements reçus selon le 1 ^{er} traitement de l'analyse de référence	35
Tableau 8. Risque relatif de taux annuel de poussée versus placebo	36
Tableau 9 Probabilités annuelles des EI associés aux différents traitements	37
Tableau 10. Coût d'acquisition des traitements	38
Tableau 11. Coût annuel moyen par patient selon le traitement	39
Tableau 12. Populations rejointes simulées par le modèle	42
Tableau 13. Coût total par poste et par an de chaque traitement considéré pour les cinq années de l'horizon temporel (scénario SANS ofatumumab)	43
Tableau 14. Coût total par poste et par an pour les cinq années de l'horizon temporel (scénario SANS ofatumumab)	47
Tableau 15. Coût total par poste et par an de chaque traitement considéré pour les cinq premières années (scénario AVEC ofatumumab)	48
Tableau 16. Coût total par poste et par an pour les cinq années de l'horizon temporel (scénario AVEC ofatumumab)	52
Tableau 17. Impact budgétaire relatif à l'introduction de KESIMPTA sur 5 ans	53
Tableau 18. Paramètres de l'analyse de sensibilité déterministe	53
Tableau 19. Résultats de l'analyse de sensibilité déterministe	53
Tableau 20. Impact budgétaire relatif à l'introduction d'ofatumumab sur 5 ans (Scénario 1A – Diminution de 20% des parts de marché d'ofatumumab)	54
Tableau 21. Impact budgétaire relatif à l'introduction d'ofatumumab sur 5 ans (Scénario 1B – Augmentation de 20% des parts de marché d'ofatumumab)	54
Tableau 22. Impact budgétaire relatif à l'introduction d'ofatumumab sur 5 ans (Scénario 2A – Prise en compte des coûts indirects).	55

Références bibliographiques

Acaster, S., Perard, R., Chauhan, D. and Lloyd, A. J. (2013) A forgotten aspect of the NICE reference case: an observational study of the health related quality of life impact on caregivers of people with multiple sclerosis. *BMC Health Serv Res*, 13, pp. 346.

Detournay B, Marc D, Ouarda P, Dominique S, Marc S, Laurène C, et al. Economic burden of multiple sclerosis in France estimated from a regional medical registry and national sick fund claims. *Mult Scler Relat Disord*. 2019 Nov;36:101396.

Heinzelf O, Molinier G, Van Hille B, Radoszyski L, Dourgnon P, Longin J. Economic Burden of the Out-of-Pocket Expenses for People with Multiple Sclerosis in France | SpringerLink. *Pharmacoeconomics-Open* [Internet]. 2020 Feb [cited 2020 Dec 10]; Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s41669-020-00199-7>

Karampampa K, Gustavsson A, Miltenburger C and Eckert B. Treatment experience, burden and unmet needs (TRIBUNE) in MS study: results from five European countries. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*. 2012; 18: 7-15

Kobelt G, Texier-Richard B, Lindgren P. The long-term cost of multiple sclerosis in France and potential changes with disease-modifying interventions. *Mult Scler*. 2009;15(6):741-51.

Pokorski, R. J. (1997) Long-term survival experience of patients with multiple sclerosis. *JOURNAL OF INSURANCE MEDICINE-NEW YORK-*, 29(2), pp. 101-106.

Tremlett, H., Zhao, Y., Joseph, J. and Devonshire, V. (2008) Relapses in multiple sclerosis are age- and time-dependent. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 79(12), pp. 1368-1374

Abréviations et acronymes

ACE	Analyse coût-efficacité
ACU	Analyse coût-utilité
AIB	Analyse d'impact budgétaire
AMM	Autorisation de mise sur le marché
ASMR	Amélioration du service médical rendu
ATU	Autorisation temporaire d'utilisation
AV	Année de vie
BSC	Meilleurs soins de support (Best supportive care)
CA	Chiffre d'affaire
CDP-3 (6)	Progression confirmée du handicap (Confirmed Disability Progression) à 3 (6) mois
CEESP	Commission d'évaluation économique et de santé publique
CNEDIMTS	Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé
EDSS	Expanded Disability Status Scale
EI	Évènement indésirable
HAS	Haute Autorité de santé
HR	Hazard-ratio
HT	Hors taxe
MAR	Méta-analyse en réseau
QALY	Quality-adjusted life year (i.e. année de vie pondérée par la qualité)
RDCR	Ratio différentiel coût-résultat
SEESP	Service évaluation économique et santé publique
SEP-R	Sclérose en plaques récurrente
SEP-RR	Sclérose en plaques récurrente-rémittente
SEP-SP	Sclérose en plaques secondairement progressive
SG	Survie globale
SMR	Service médical rendu
SSP	Survie sans progression
TAP	Taux annuel de poussée
TTC	Toutes taxes comprises

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

