

RENCONTRE PRIORITIS
Paris 12 avril 2018 Pavillon Royal

LES AVIS D'EFFICIENCE : COMMENT PASSER L'EXAMEN CEESP ?

Robert Launois-Elise Cabout
Réseau d'Evaluation en Economie de la santé

28, rue d'Assas
75006 Paris – France
Tel. 01 44 39 16 90 – Fax 01 44 39 16 92
E-mail : launois.reesfrance@wanadoo.fr – Web : www.rees-france.com



Un avertissement à ne pas oublier!

- Les données cliniques manquantes pour remplir les prérequis de quantification du différentiel d'efficacité ne peuvent pas être compensées par une approche biostatistique, aussi sophistiquée soit-elle. Avis d'efficience ZYDELIG® 2017 p6

Regards sur les 22 avis d'efficience mis en ligne en Décembre 2017 et Janvier 2018

- 12 avis d'efficience mis en ligne entre le 1^{er} décembre 2017 et 31 décembre 2017
- 10 avis mis en ligne en janvier 2018
- **1 avis date de 2014, 7 avis datent de 2015, 10 avis de 2016, 4 avis 2017**

Les avis analysés

Nom	Laboratoire	Indication	Horizon temporel
Cotellic + Zelboraf ₂₀₁₆	ROCHE	Mélanome métastatique	15 ans
Entresto ₂₀₁₆	NOVARTIS PHARMA	Insuffisance cardiaque NYHA II III FEV< 35 %; IEC, ARA II	20 ans
Gardasil ₂₀₁₇	MSD vaccins	Prévention cancer du col de l'utérus	100 ans
Genvoya ₂₀₁₆	GILEAD SCIENCES	VIH de type 1	48s
Halaven ₂₀₁₅	EISAI	<u>CSm</u> HER2 -	5 et 6 ans
Halaven ₂₀₁₇	EISAI	Liposarcome L2	3,25 ans
Imbruvica ₂₀₁₅	JANSSEN CILAG	Lymphome à cellules du manteau LCM	15 ans
Imbruvica ₂₀₁₅	JANSEN CILAG	Leucémie lymphoïde chronique (R/R)	15 ans
Imbruvica ₂₀₁₆	JANSEN CILAG	Leucémie lymphoïde chronique (R/R)	15 ans
Kyprolis ₂₀₁₇	AMGEN	Myélome multiple L1,L2,I3	15 ans

Nom	Laboratoire	Indication	Horizon temporel
Lemtrada ₂₀₁₅	GENZYME	Sclérose en plaques	50 ans
Octaplas ₂₀₁₆	OCTAPHARMA	Déficits en facteurs de coagulation	1 an
Opdivo ₂₀₁₅	BMS	CBENPC L2	10 ans
Orkambi ₂₀₁₆	VERTEX	Mucoviscidose	40 ans
Praluent ₂₀₁₆	SANOFI	Hypercholestérolémie primaire ou dyslipidémie mixte	90 ^{lième} année
Repatha ₂₀₁₅	AMGEM	Hypercholestérolémie	90 ^{lième} année
Strensiq ₂₀₁₆	ALEXION PHARMA	Hypophosphatasie	101 ans
Vectibix ₂₀₁₄	AMGEM	CCRm RAS non muté chez KRAS non muté	20 ans
Venclyxto ₂₀₁₇	ABBVIE	Leucémie lymphoïde chronique	NP
Zydelig ₂₀₁₅	GILEAD SCIENCES	Leucémie lymphoïde chronique / Lymphome folliculaire	30 ans HAS 10 ANS
Zydelig ₂₀₁₇	GILEAD SCIENCES	Leucémie lymphoïde chronique	10 ans

Liste des cas étudiés à lumière du nouveau plan adopté pour l'analyse technique [Janvier 2017]

- ❖ **HALAVEN**[®] 2017 (eribulin) : liposarcome non résecable en L2 après traitement avec une antracycline : eribulin vs dacarbazine vs trabectédine; EISAI.
- ❖ **COTELLIC**[®] (cobimetinib) + **ZELBORAF**[®] 2016 (vémurafénib) [vmcobi] : mélanome non résecable présentant une mutation BRAF V600: vémurafénib + Cobimetinib (vmcobi) vs DTIC vs vemurafenib vs dabrafenib vs trametinib vs vémurafénib –dabrafenib vs trametinib vs penfrolizumab vs nivolumab vs nivolumab vs nivolumab-ipilumab [au total 7 comparateurs]; ROCHE.
- ❖ **AVASTIN**[®] 2016 : (topotécan-paclitaxel + bevacizumab) et (cisplatine-paclitaxel + bevacizumab) : C Col Utérus HER2- en L2 ; ROCHE. bevacizumab-cisplat-paclitaxel vs bevacizumab- topotécan- paclitaxel vs cisplat- paclitaxel vs topotécan-paclitaxel vs cisplat-paclitaxel vs carboplatine- paclitaxel vs cisplatine monothérapie vs cisplatine- topotécan vs cisplatine-gemcitabine [au total 8 comparateurs]; ROCHE.

Plan

MISE EN PERSPECTIVE

Connaitre la grille de lecture de l'examinateur.

Quel est le cadre analytique de l'évaluation de la CEESP ?

1. CHOIX STRUCTURANTS
2. MODELISATION DE L'EFFICACITE ET DE LA SECURITE
3. IDENTIFICATION ET VALORISATION DES UTILITES
4. IDENTIFICATION, MESURE ET VALORISATION DES COÛTS
5. PRESENTATION DE RESULTATS ET ANALYSES DE SENSIBILITE
6. AIDE A LA DECISION PULIQUE

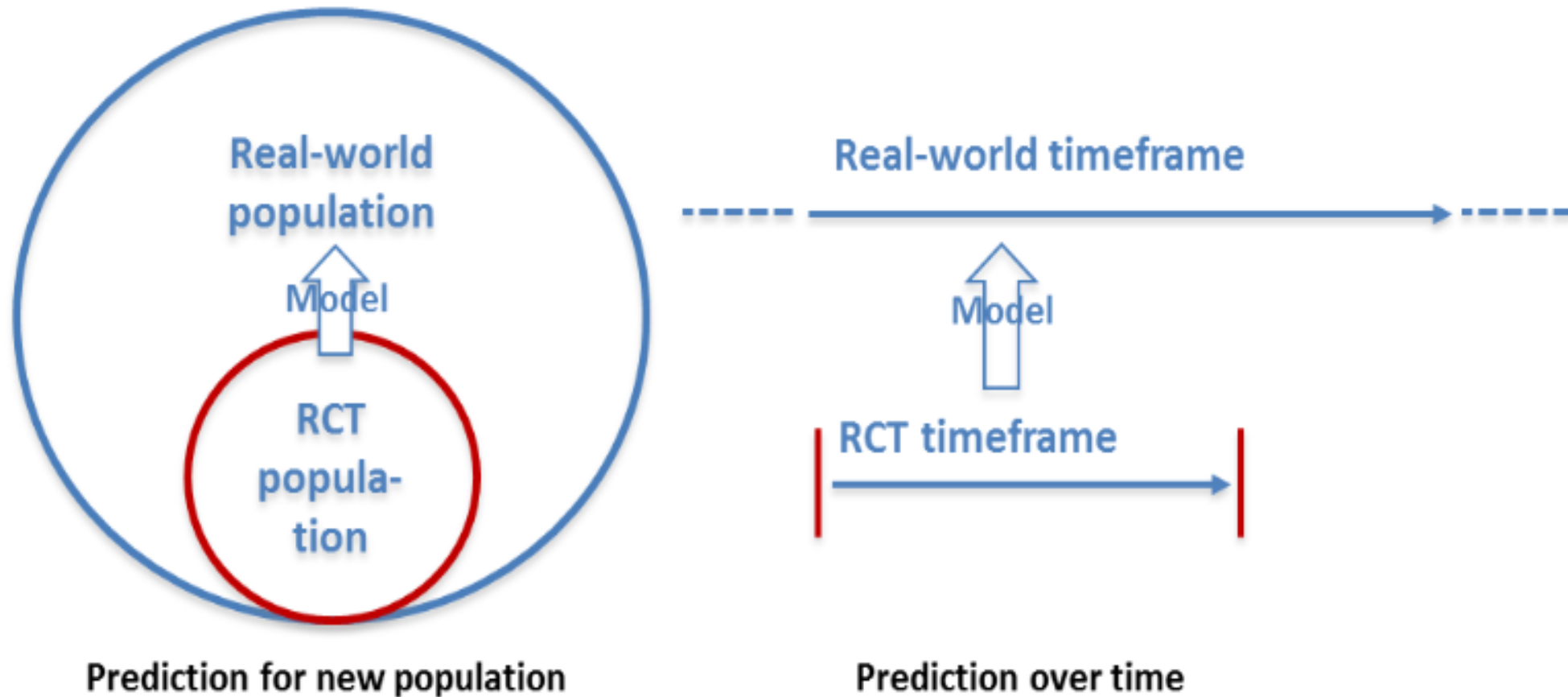




**MISE EN PERSPECTIVE
CADRE ANALYTIQUE DE LA CEESP**

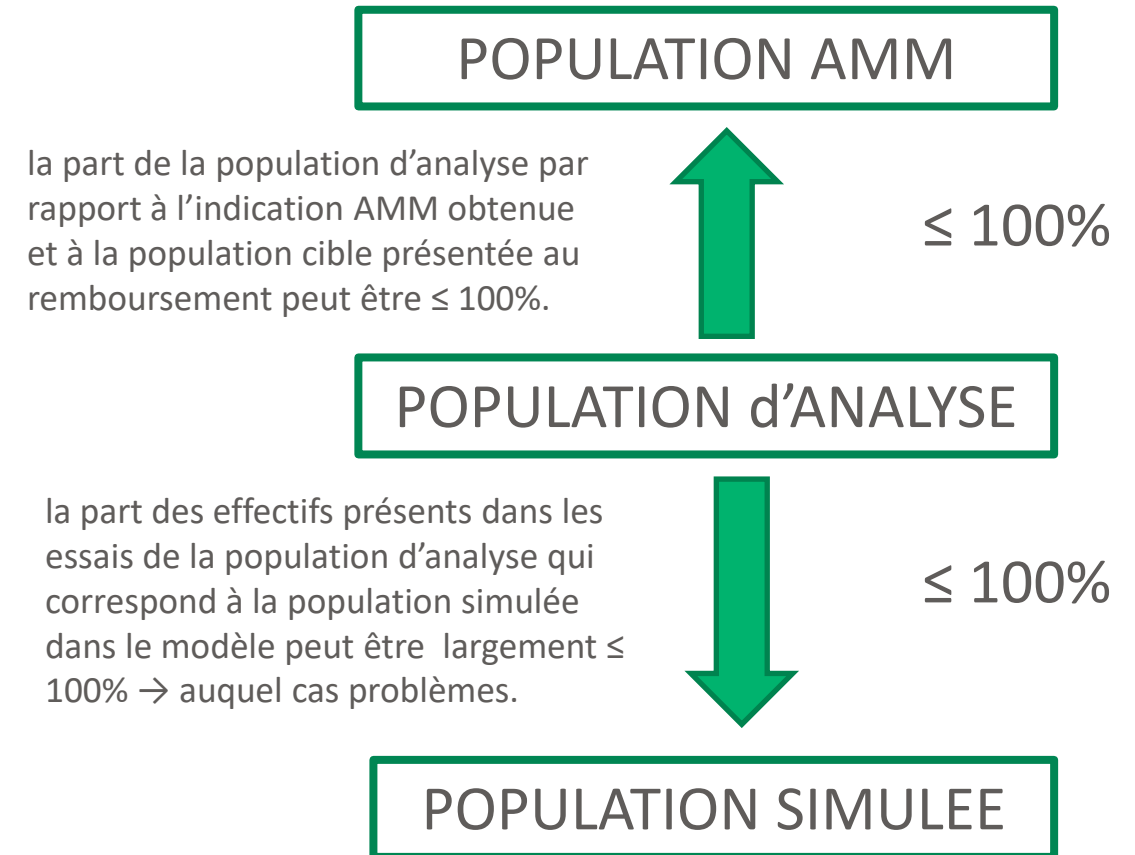
Comment combler l'écart entre l'efficacité expérimentale des essais et l'effectivité clinique en pratique quotidienne

8



Au cœur de la jurisprudence HAS : trois populations

- **POPULATION CIBLE** : caractéristiques de la population dans l'indication concernée → *permet de tester la représentativité* de la population des essais
- **POPULATION D'ANALYSE** : essais, registres → *permet d'avoir des données en vraie vie en* France et d'estimer l'effectiveness
- **POPULATION SIMULÉE** : Etudes de marché → *permet d'intégrer ttes les interventions* thérapeutiques pertinentes et documentables dans le cadre d'une méta bayésienne en réseau



L'exemple de KYPROLIS₂₀₁₇, AMGEN dans le myélome multiple en rechute

- ❖ **LA POPULATION CIBLE** : L'objectif de l'étude déposée par AMGEN est l'évaluation, chez les patients adultes atteints *d'un myélome multiple en rechute*, du RDCR de KYPROLIS® *carfilzomib* en association avec le *Revlimid® et la dexaméthasone : KRd*, par ligne de traitement (2ième, 3ième ou 4ième ligne de traitement) comparé aux traitements actuellement prescrits
- ❖ **LA POPULATION D'ANALYSE** : est celle des patients des *essais* : ASPIRE , ENDEAVOR et du *Registre des Hémopathies Malignes* de Côte d'Or, de Gironde et du Calvados. Il s'agit de patients avec un myélome symptomatique en rechute
- ❖ **LES POPULATIONS SIMULÉES** : *Trois sous-populations sont simulées, en fonction de la ligne d'instauration de KRd en L2, L3,L4* . Les patients du Registre des Hémopathies Malignes, bien que reposant sur des données départementales et non nationales (Côte d'Or, Gironde et Calvados), sont plus représentatifs de la population française que ceux des essais cliniques de phase III .
- ❖ **MAIS NMA en réseau impossible**. Les comparateurs pris en compte sont uniquement *Rd et Vd (pour chaque ligne de traitement)*.

Exemple de population d'analyse (1)

HALAVEN® 2017 liposarcome en L2 &+ ; EISAI.

11

- L'objectif de l'étude médico économique est d'estimer le RDCR de l'eribuline (Halaven®) P/R à la dacarbazine (Déticène®) et à la trabectédine (Yondelis®) dans le liposarcome ayant reçu *un txt antérieur à base d'antracycline et non resécable*, cet objectif est cohérent avec l'AMM revendiquée au remboursement.
- *90% des patients* de l'essai pivot qui soutient la demande de remboursement *avaient reçu au moins 2 lignes* de traitement antérieur c.a.d se trouvaient en L3 → La CEESP considère que l'efficacité ne peut être évaluée dans l'indication revendiquée en L2

Primo inscription, Extension d'indication, Réévaluation

HALAVEN® 2017, cancer du sein métastatique; EISAI

12

- ❖ : « Cette analyse aurait nécessité une modélisation de la prise en charge *après au moins* un protocole de chimiothérapie, qui permette de simuler l'efficacité d'eribuline. *ces évaluations documentent l'efficacité attendue comme s'il s'agissait d'une demande de primo inscription d'eribuline en 2ème ligne et plus (évaluation 1) ou en 3ème ligne et plus (évaluation 2)* .
- ❖ Le choix de distinguer deux évaluations –caractérisées par des choix méthodologiques différents ne permettant pas de confronter les gains de santé et les coûts estimés– *n'est pas adapté pour répondre aux problématiques de l'efficacité de l'extension d'indication à la 2ème ligne et d'une réévaluation de l'eribuline en 3ème ligne* »

Avis d'efficacité eribuline p6

2ième Exemple de population d'analyse

VECTIBIX[®] 2014 CCRm , en L1+ FOLFOX, en L2+FOLFIRI, en L3 mono; AMGEN

13

- « L'objectif de la modélisation économique proposée par les auteurs est d'évaluer le RDCR *de panitumumab (Vectibix[®]), versus bevacizumab (Avastin[®]) en 1ère ligne de traitement chez les patients ciblés RAS non muté.*
- La question d'intérêt pour le décideur est celle de l'efficacité de la stratégie panitumumab chez les patients **RAS non muté** dans la prise en charge **des patients KRAS non muté** atteints d'un CCRm.
- La population d'analyse pertinente aurait du être l'ensemble des patients KRAS non mutés, avec deux sous-populations RAS sauvage et RAS muté. ».*

[Avis d'efficacité Vectibix[®] 2014 AMGEN : p 12]

Les Evolutions « Majeures »

14

- **Revue systématique de la littérature incontournable** (efficacité, EIG, score de préférence);
- **Cadre d'analyse:**
 - population AMM : **caractéristiques de la population** dans l'indication concernée → permet de **tester la représentativité** de la population des essais
 - population d'analyse : essais, registres → permet d'avoir des données en **vraie vie** en France
 - population simulée : **parts de marché**, → **permet d'intégrer ttes les interventions** thérapeutiques pertinentes et documentables :
→ méta bayésienne en réseau
- **Diversité des modèles possibles :**
 - Utilisation généralisée des **modèles de durée** ou des fonctions de risques;
 - Recours aux **méta analyses bayésiennes** en réseau;
 - Introduction des **microsimulations**;
 - **Justification du modèle** choisi/ Markov agrégé, survie partitionnée, microsimulations, Voir un jour DES?
 - **Justification des paramètres du modèle** par les résultats extraits de la population d'analyse
 - Les données de la population d'analyse doivent correspondre rigoureusement à l'indication revendiquée;
- **Standardisation des outils**
 - coûts, qaly's, analyse de sensibilité déterministe, probabiliste, analyse sur les choix de modélisation, analyse en scénario;
 - frontière d'efficience, courbes d'acceptabilité des RDCR, frontière d'acceptabilité du bénéfice monétaire net;
 - Frontière d'efficience, le critère à utiliser pour estimer la portée de l'ASP;
 - Proportionnalité prix et RDCR, le critère à utiliser pour évaluer le bien fondé du prix demandé;
- **Logiciels** utilisés EXCEL, R, WinBug, Digitizeit; TreeAge « outdated ».



1 CHOIX STRUCTURANTS

- 1.1 TYPE D'ANALYSE ECONOMIQUE**
- 1.2 PERSPECTIVE**
- 1.3 HORIZON TEMPOREL**
- 1.4 POPULATION D'ANALYSE**
- 1.5 OPTIONS COMPAREES**

Savoir quelles hypothèses centrales choisir

- **Type d'analyse** : ACE, ACU
- **Perspectives** éviter la perspective financeurs appelée par les anglo saxon perspective système de soins qui n'est pas conforme aux recommandations HAS;
- **Horizon temporel** : vie entière ne veut pas dire à perpétuité. En cancéro cela peut être 2 ou 3 ans;
- **Actualisation** : 4%;
- **Traitements évalués** : les 3 traitements comparés dans l'essai pivot;
- **Comparateurs sélectionnés** : dacarbazine et trébectédine ± critiqués par la has. le premier pcq pas utilisé en monothérapie, le second pcq sa part de marché en seconde ligne et plus ne dépasse pas 12%.

2 MODELISATION DE L'EFFICACITE ET DE LA SECURITE

2.1 Structure du modèle

2.1.1 Population simulée

2.1.2 Etats de santé

2.1.3 Type de modèle

2.1.4 Classement des avis selon le type de modèles

2.1.5 Savoir ce qu'il faut faire

2.1

Population simulée dans le liposarcome métastatique en L2 HALAVEN® [2017] éribulin vs dacarbazine vs trabectedine

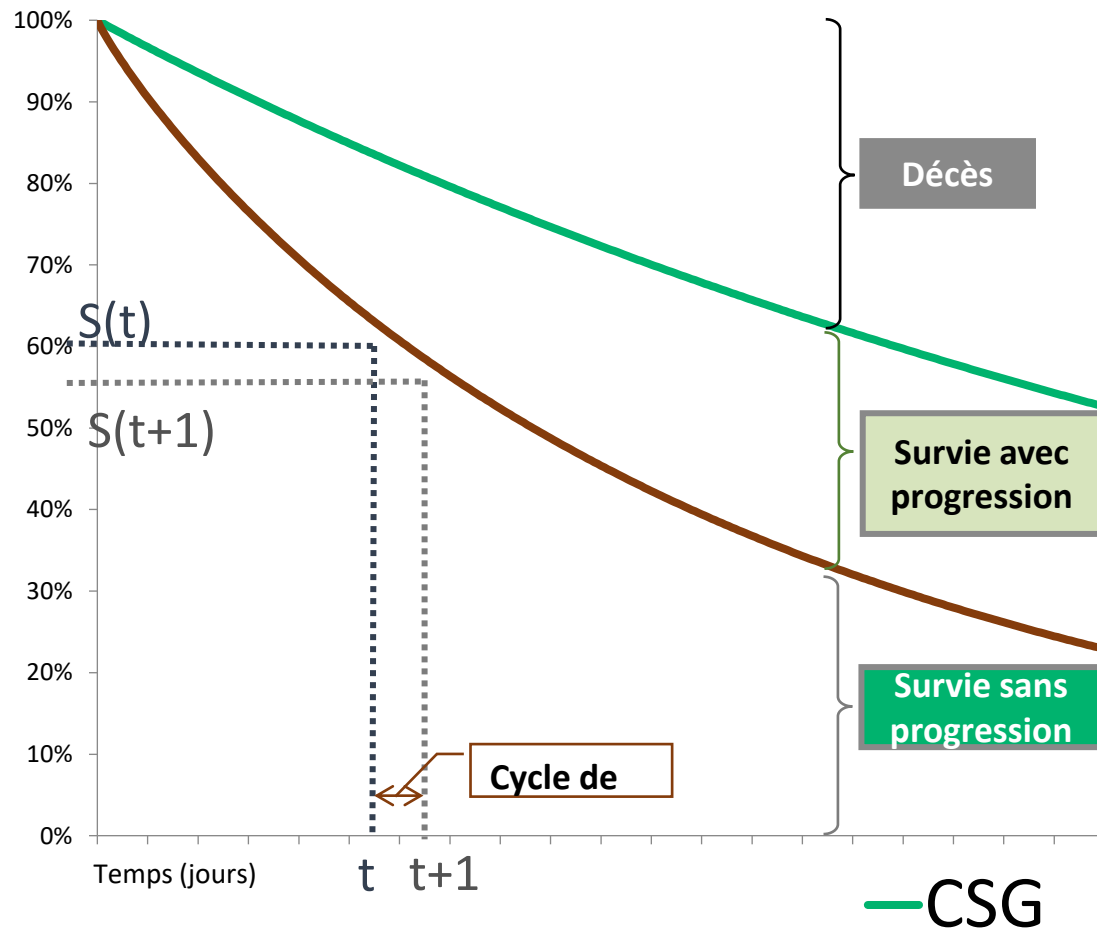
<p>Modélisation</p> <p>Population simulée : population de patients du sous-groupe liposarcome de l'essai 309 (143 patients), essai de phase III comparant l'éribuline à la dacarbazine.</p> <p>L'industriel précise que la population liposarcome de l'essai 309 comprend entre 1 % et 10 % de patients traités en 2ème ligne (selon que l'on exclut ou non les chimiothérapies adjuvantes et néoadjuvantes) et entre 60 % et 99 % de patients en 3ème ligne et plus.</p>	<p>Dans la sous-population liposarcome, seulement 6 patients (8,5%) dans le bras éribuline et 11 patients (15,3%) dans le bras dacarbazine ont reçu une seule ligne de chimiothérapie antérieure (exclusion des traitements adjuvant et néoadjuvant).</p> <p>La population simulée correspond donc pour la quasi-totalité à des patients traités en 3ème ligne ou plus. Or la population d'analyse correspond à la population de l'indication, i.e. des patients traités en 2ème ligne ou plus. En l'absence de démonstration de la comparabilité des patients traités en 3ème ligne aux patients traités en 2ème ligne ou plus (la comparaison avec l'essai de Garcia et Muro, non spécifique au liposarcome, proposée par l'industriel n'est pas valide ; et ce d'autant plus que l'industriel n'a pas retenu cet essai pour la comparaison indirecte de l'efficacité d'éribuline), la CEESP s'interroge</p>	<p>Réserve importante</p>
<p>HAS / Service évaluation économique, et santé publique 13</p>		
<p>HALAVEN® (Eribuline) – Avis d'efficience</p>		
<p>Le modèle simule un patient moyen au cours du temps, dont les caractéristiques proviennent du sous-groupe liposarcome de l'essai 309. L'industriel précise que 15 % de patients français ont inclus dans la population totale de l'essai. Le pourcentage de patients français inclus dans le sous-groupe liposarcome n'est pas disponible.</p> <p>Les caractéristiques des 143 patients atteints de liposarcome de l'essai 309 sont comparées aux caractéristiques de patients atteints de STM issus de deux études françaises (Ducimetière et al. 2011, Italiano et al. 2010).</p>	<p>sur la recevabilité de l'extrapolation des résultats du modèle d'efficience à la population de l'indication (patients traités en 2ème ligne et plus).</p> <p>Dans l'essai 309, on observe une inversion du ratio H/F entre la population totale et la sous-population liposarcome (33%/67% vs 62%/38%). En l'absence de données françaises disponibles pour les patients atteints de liposarcome et du ratio H/F spécifique à ce sous-groupe dans la publication de Demetri et al, il n'est pas possible d'évaluer la représentativité de la population simulée par rapport à la population cible de l'éribuline en France.</p> <p>La pertinence de la population simulée dans le modèle par rapport à la population qui sera effectivement traitée dans la pratique courante n'est pas évaluable. Par ailleurs, la transposabilité en vie réelle des résultats issus de l'analyse médico-économique soumise ne sera applicable qu'aux patients traités en 3ème ligne et plus.</p>	
<p>Modèle de type « aire sous la courbe »</p>	<p>Conforme</p>	<p>Pas de réserve</p>
<p>Etats du modèle : 3 états mutuellement exclusifs : l'état « survie sans progression (SSP) », l'état « survie post-progression (SP²) » et l'état « décès ».</p> <p>Hypothèses</p> <ul style="list-style-type: none"> Les cycles du modèle sont mensuels. La SSP est un indicateur de la durée du traitement. Les patients passant dans l'état SP² arrêtent leur traitement. Gaspillage des lignes : en analyse de référence, perte de reliquat Doses de traitement : suivant le RCP 	<p>Conforme</p>	<p>Pas de réserve</p>
<p>Evénements intercurrents :</p> <p>Pris en compte :</p> <ul style="list-style-type: none"> des événements indésirables : distribution au cours du temps des arrêts de traitements : à progression de la pathologie 	<p>Conforme</p>	<p>Pas de réserve</p>
<p>Gestion de la dimension temporelle :</p> <ul style="list-style-type: none"> Durée des cycles : 30 jours. Durée de la simulation : 5 ans. Dans l'essai 309, au 36ème mois (soit 3,25 ans) tous les patients de l'essai sont décédés. Il en est de même pour l'essai de Demetri et al. (trabectedine). Méthodes d'extrapolation : aucune extrapolation réalisée car tous les patients de l'essai 309 sont décédés au 36ème mois. 	<p>Acceptable</p> <p>Acceptable. A noter néanmoins l'absence de justification au regard de l'histoire naturelle de la pathologie et de l'espérance de vie moyenne des patients atteints d'un liposarcome.</p> <p>L'absence d'extrapolation pour l'éribuline, la dacarbazine et la trabectedine sur la base des données de survie des patients dans les essais est acceptable.</p>	<p>Pas de réserve</p>

- ❖ Dans la sous-population liposarcome, seulement 6 patients (8,5%) dans le bras éribuline et 11 patients (15,3%) dans le bras dacarbazine ont reçu une seule ligne de chimiothérapie antérieure (exclusion des traitements adjuvant et néoadjuvant).
- ❖ La population simulée correspond donc pour la quasi-totalité à des patients traités en 3ème ligne ou plus.
- ❖ la CEESP s'interroge sur la recevabilité de l'extrapolation des résultats du modèle d'efficience à la population de l'indication (patients traités en 2ème ligne et plus)
- ❖ Réserve importante

Etats de Santé dans un modèle de survie partitionnée

HALAVEN® [2017] Liposarcome non résecable L2+ EISA:éribulin vs dacarbazine vs trabectédine

19



- ◆ Pour chaque intervalle, la probabilité de survie conditionnelle est égale à la probabilité de survivre jusqu'à la fin de l'intervalle sachant que le patient était vivant au début .
- ◆ Elle est estimée comme le rapport :
du nombre de sujets vivants à la fin de l'intervalle $S(t+1)$.(nombre de sujets à risque au début de l'intervalle – le nombre de décès au cours de l'intervalle)
sur le nombre de sujets exposés au risque au début de l'intervalle $S(t)$.

Types de modèles

				A	B	C	D	
				Modèle de cohorte agrégée		Modèle individus-centrés		
				Déterministe	Probabiliste	Markovien (Sans mémoire)	Non Markovien	
1	Prise en compte du temps	Implicite	Sans interactions	Arbre de décision avec chainage arrière	Arbre de décision Monte-Carlo d'ordre 2 (rare)	Arbre de décision Monte-Carlo d'ordre 1 (rare)		
2		Explicite		Modèle de Markov déterministe	Macrosimulation de Markov; Monte-Carlo d'ordre 2	Microsimulation de Markov; simulation par échantillonnage individuel. ISM, MC 1 Analyse stochastique discrète ou continue; (cf ci-dessous)		
3		Discret	Avec interactions	Modèle épidémiologique à compartiments, systèmes d'équations différentielles	Chaîne de Markov homogène en temps discret	Chaîne de Markov homogène en temps continu	Microsimulation à temps discret Monte-Carlo d'ordre 1	Simulation en temps discret orientée agents Modèle Multi-Agents
4		Continu			Microsimulation à temps continu exponentiel† Monte-Carlo d'ordre 1		Simulation en temps continu <ul style="list-style-type: none"> • Fonctions paramétriques non exponentielles, survie partitionnée • Événements discrets 	

MNM : modèle Non Markovien; MC : Monte-Carlo ; ISM : individual sampling model ; DES : Discrete event simulation . †Inverse Cumulative distribution function : Fréquence des contacts , probabilité d'être infecté et fonction inverse



* A Brennan et al. A taxonomy of model structures for economic evaluation of health technologies. Health Econ. 15: 1295–1310 (2006)

Classement des avis selon le type de modèle[1]

Marque	Indication	Laboratoire	Type de modèle	CRO E/FR	Réserves	Date Avis
Entresto	Insuffisance cardiaque chronique	NOVARTIS PHARMA	Modèle de Markov agrégé	F	Importante	2016 04
Lemtrada	Sclérose en plaques	GENZYME	Modèle de Markov agrégé	E	Importante	2015 09
Praluent	Hypercholestérolémie primaire ou dyslipidémie mixte	SANOFI	Modèle de Markov agrégé	F	Majeure	2016 04
Repatha	Hypercholestérolémie	AMGEN	Modèle de Markov agrégé	E	Majeure	2015 12
Strensiq	Hypophosphatasie	ALEXION PHARMA	Modèle de Markov agrégé	E	Majeure	2016 05
Vectibix	Cancer colorectal métastatique	AMGEN	Modèle de Markov agrégé	E	Majeure	2014 05
OctaplasLG	Déficits en facteurs de coagulation	OCTAPHARMA	Modèle de Markov agrégé ?	?	Majeure	2016 10
Genvoya	VIH de type 1	GILEAD SCIENCES	Microsimulation à temps discret	?	Majeure	2016 04
Orkambi	Mucoviscidose	VERTEX	Microsimulation à temps discret	E	Importante	2016 05
Venclyxto	Leucémie lymphoïde chronique	ABBVIE	Microsimulation à temps continu ?	?	Majeure	2017 06
Gardasil 9	Cancer du col de l'utérus	MSD Vaccins	Modèle à compartiments SIRS	E	Importante	2017 09

Classement des avis selon le type de modèle[2]

Marque	Indication	Laboratoire	Type de modèle	CRO E/FR	Réserves	Date Avis
Cotellic + Zelboraf	Mélanome	ROCHE	Modèle de survie partitionnée	E	Importante	2016 06
Halaven	Cancer du sein méta	EISAI	Modèle de survie partitionnée	E	Importante	2015 07
Halaven	Liposarcome	EISAI	Modèle de survie partitionnée	E	Majeure	2017 03
Imbruvica	Leucémie lymphoïde chronique	JANSSEN-CILAG	Modèle de survie partitionnée	E	Majeure	2015 04
Imbruvica	Lymphome à cellules du manteau	JANSSEN-CILAG	Modèle de survie partitionnée	E	Majeure	2015 04
Imbruvica	Leucémie lymphoïde chronique	JANSSEN-CILAG	Modèle de survie partitionnée	E	Importante	2016 06
Kyprolis	Myélome multiple	AMGEN	Modèle de survie partitionnée	E	Importante	2016 05
Opdivo	Cancer bronchique non à petites cellules epidermoïde	BMS	Modèle de survie partitionnée	E	Mineure	2015 12
Zydelig	Leucémie lymphoïde chronique / Lymphome folliculaire	GILEAD SCIENCES	Modèle de survie partitionnée	?	Majeure	2015 04
Zydelig	Leucémie lymphoïde chronique	GILEAD SCIENCES	Modèle de survie partitionnée	E	Majeure	2017 05

Savoir ce qu'il faut faire pour développer un modèle crédible

2.1_STRUCTURE DU MODELE

- **SURROGATE END POINT** : Utiliser un **critère biologique intermédiaire crée une incertitude forte** quand à son extrapolation en termes de morbi-mortalité. *PRALUENT[®] 2016 : hypercholestérolémie; SANOFI. p 8;*
- **ABSENCE D'AVEUGLE** : Dans une **analyse en sous-groupe d'un essai en ouvert, la force de la preuve sur l'effet traitement est faible** compte tenu des biais de l'étude, biais de sélection et biais de suivi notamment (*VECTIBIX[®] 2014 : CCRm L1 RAS non muté chez KRAS non muté; AMGEN.*);
- **REPRESENTATIVITE** : les données d'efficacité sont issues d'un essai clinique de faible niveau de preuve réalisé sur un échantillon d'une population **dont la représentativité avec la population cible française est très incertaine**. *VECTIBIX[®] 2014 : CCRm L1 RAS non muté; AMGEN.* n'a pas, à ce jour, apporté les éléments nécessaires à la démonstration de son efficacité dans la prise en charge du cancer colorectal métastatique pour l'ensemble des indications revendiquées
- *VECTIBIX[®] 2015 : CSm L1 RAS non muté ; AMGEN p17* La représentativité des patients de l'essai PEAK par rapport à ceux de la cohorte ETNA est questionnable : ils sont en moyenne **plus jeunes** (60,7 ans dans l'essai versus 65,1 ans dans la cohorte), **plus souvent de sexe masculin** (67% versus 57%), ont un **meilleur état de santé** général à l'initiation du traitement au vu des scores ECOG et la proportion de patients avec plusieurs sites métastatiques est supérieure dans l'essai PEAK (64% versus 43%).
- L'hypothèse de non prise en compte d'arrêt de traitements en cas d'événements indésirables n'est pas explicitée. *Halaven[®] 2015 : CSm HER2 - EISAI p23*
- **IDENTIFICATION DES COMPARATEURS** : L'effort fourni pour identifier les comparateurs et chercher des données susceptibles d'être intégrées au modèle est à souligner : *OBDIVO[®] 2015 : CBNPC; BMS.*
- **NMA** : **aucune recherche documentaire n'est produite pour étayer l'absence de données d'efficacité** et justifier l'impossibilité de réaliser une analyse de comparaison indirecte avec l'ensemble des comparateurs cliniquement pertinent de l'éribuline. *HALAVEN[®] 2015 CSm HER 2; EISAI. - p16.*
- **LES DONNÉES NON COMPARATIVES ne permettront pas de documenter un différentiel d'efficacité** (hors comparaison indirecte). *Venclyxto[®] 2017 leucémie lymphoïde chronique; ABBVIE. p4*
- **EFFET DU TxT CONSTANT DS LE TEMPS** : La persistance dans le temps de l'effet du traitement n'est pas testée ni justifiée par les auteurs *STRENSIQ[®] 2016 : hypophosphatasie: ALEXION PHARMA . p 30*
- **LE MODÈLE DE MARKOV EST ADAPTÉ, MAIS RESTE LIMITÉ PAR RAPPORT À UN MODÈLE INDIVIDUEL POUR PRENDRE EN COMPTE L'HÉTÉROGÉNÉITÉ DE L'ÉVOLUTION DE CHAQUE PATIENT.**

2.2

2.2 SOURCES DES DONNEES CLINIQUES

2.2.1 DONNEES CLINIQUES DU PRODUIT EVALUE

2.2.2 REVUE SYSTEMATIQUE POUR LES COMPARATEURS

2.2.3 CONSTRUCTION DU RESEAU DE PREUVES

2.2.4 ESTIMATION DES EFFETS TRAITEMENTS RELATIFS

2.2.5 SAVOIR CE QU'IL FAUT FAIRE POUR REALISER UNE META-ANALYSE EN RESEAU

Données cliniques du produit évalué

ZIDELIG® leucémie lymphoïde chronique (LLC L2&+)

Gestion de la dimension temporelle :

- Durée de simulation : 10 ans
- Durée des cycles : 1 semaine
- Méthodes d'extrapolation : modèle de survie fondé sur les données des essais.

Durée de simulation conforme aux connaissances sur la maladie et les traitements.

Durée des cycles justifiée par la périodicité des chimiothérapies.

Le choix d'un modèle de survie fondé sur les données des essais est adapté.

Pas de réserve

HAS / Service évaluation économique et santé publique
13

Zydelig® (idelalisib) – Avis d'efficacité

Evaluation déposée par l'industriel

Méthodes d'estimation des courbes de survie

Sources de données (analyse de référence)

- Idelalisib : analyse finale de l'étude 110
- Ibrutinib : Byrd *et al* (2014)
- Ofatumumab : Byrd *et al* (2014)
- BR : Fischer *et al* (2011)
- Alemtuzumab : Keating *et al* (2002)
- FCR : Badoux *et al* (2011)

Sources de données (analyse de scénario)

- Ibrutinib : étude RESONATE, Brown *et al* (ASH, 2014) : résultat à 18 mois pour actualiser la SSP (abstract)

Méthode d'estimation des courbes de survie (analyse de référence) : en l'absence de données comparant directement les stratégies, les auteurs ont ajusté les résultats bruts des essais cliniques.

Cette comparaison s'est déroulée en deux étapes :

- Une estimation des fonctions paramétriques de survie pour chaque stratégie thérapeutique étudiée. Cette étape repose sur l'hypothèse d'une valeur du « paramètre gamma commun » identique pour tous les comparateurs, c'est-à-dire une forme identique des courbes de survie, testée visuellement (comparaison graphique).
- Un ajustement des fonctions paramétriques de survie sur les caractéristiques des patients de la population simulée.

L'ajustement des fonctions de survie sources sur les caractéristiques des patients est fondé sur l'étude de Badoux *et al.* (2011) évaluant FCR. Ce choix est justifié par les auteurs car cette étude est la seule fournissant des hazard ratio directement exploitables : ils sont présentés en fonction des caractéristiques des patients et des survies (SSP et SG). De plus, cette étude présente un nombre de sujets suffisants (n=284) pour une analyse multivariée.

Cette méthode d'ajustement a également été appliquée pour estimer les résultats cliniques des analyses en scénarios dans les trois autres sous-populations de l'indication

Une analyse en scénario est réalisée sans ajuster les données cliniques sur les caractéristiques des patients.

Analyse critique SEESP

Les données de l'étude 110 retenues sont peu détaillées et non publiées dans leur intégralité (abstract).

Plusieurs données cliniques utilisées pour les comparateurs sont des simulations issues de la modélisation et non des données observées.

Méthodologie peu robuste : la comparaison indirecte ne repose pas sur une analyse fondée sur les données individuelles des patients pour le traitement évalué.

Elle est par ailleurs fondée sur les caractéristiques des patients d'une étude évaluant un traitement non retenu dans la comparaison (FCR), dans une population peu comparable à celle de l'étude 110 de référence.

Enfin, elle s'appuie sur des données cliniques très limitées (population étudiée peu représentative de la population de l'indication, durée d'observation courte et absence de comparaison directe aux stratégies pertinentes).

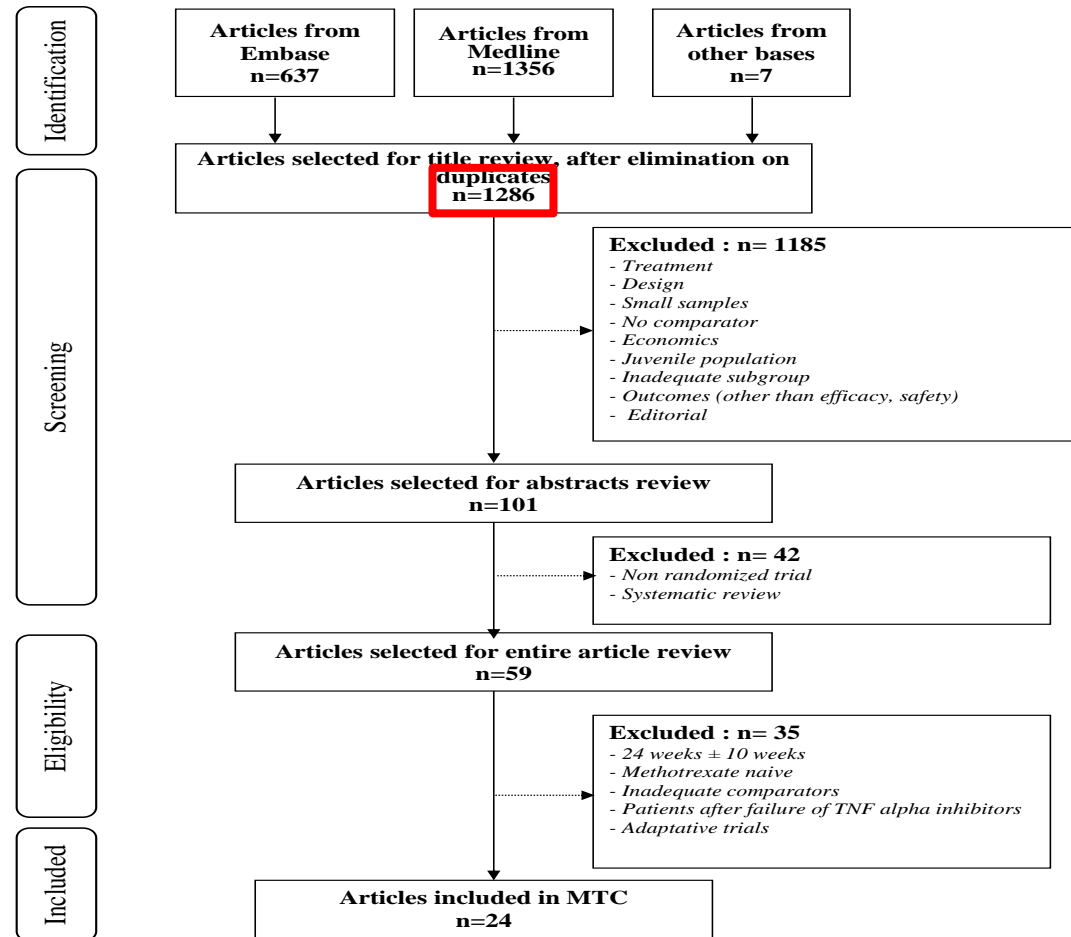
Réserves CEESP

Réserve majeure sur la comparaison indirecte.

1. Formulation d'une **question principale unique** en s'aidant des critères PICOS : Population-cible, intervention, comparateur, outcome, schéma d'étude
2. Définition ex ante des **critères d'éligibilité et de non éligibilité des études** (Langue, interval d'extraction)
3. Identification des **descripteurs** correspondants (EMTREE, MESH, CISMef, ou autres)
4. Ecriture des **équations de recherche** (une ou plusieurs dizaines) dans les bases documentaires (*deux* au moins) sur la période calendaire retenue
5. Sélection et classement **des abstracts** sous END Notes, répondant aux critères d'éligibilité, fusion, sélection et présentation du **diagramme de flux**
6. Évaluation de la **qualité** des études (validité interne-externe)
7. Tableau Résumé des Données Colligées (SOF (**Summary of Findings**) : items à définir a priori, 3 / 4 jours de travail) + Résumé en langage simplifié (**PLAIN language**); Finalité Présentation claire des sources

Flowchart décrivant le cheminement du processus de sélection

Template PRISMA 2009



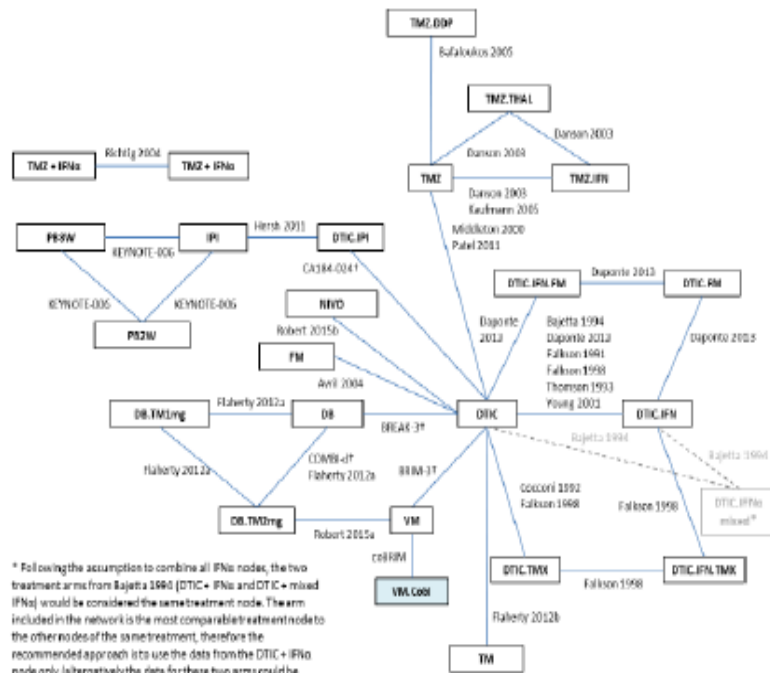
Construction du réseau de preuves

COTELLIC® (cobimetinib) +ZELBORAF® (vémurafénib) : patients atteints d'un mélanome avancé non résécable porteur d'une mutation BRAF600 pris en charge en L1. ROCHE

Cotellic® cobimetinib – Projet d'avis d'efficience

Qualité des essais

Figure 4. Réseau de la méta-analyse pour la survie globale



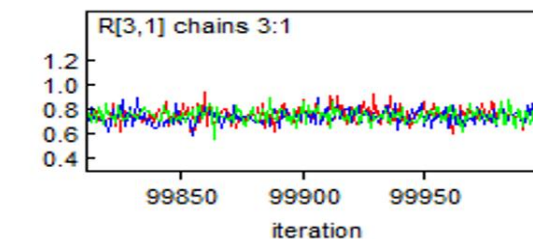
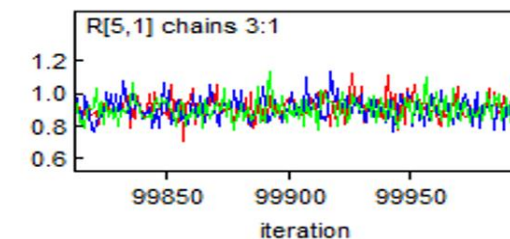
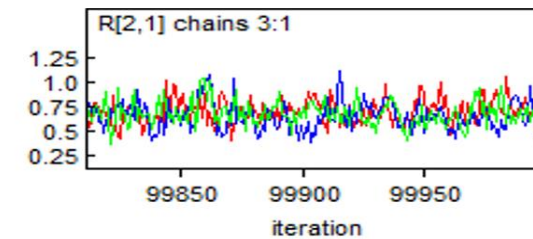
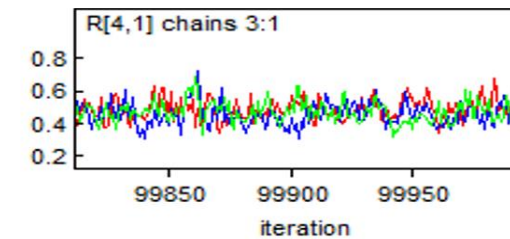
Abbreviations: DB, dabrafenib; DB.TM1mg, dabrafenib plus trametinib 1mg; DB.TM2mg, dabrafenib plus trametinib 2mg; DTIC, dacarbazine; DTIC.FM, dacarbazine plus fotemustine; DTIC.IFN, dacarbazine plus interferon; DTIC.IFN.FM, dacarbazine plus interferon plus fotemustine; DTIC.IFN.TMX, dacarbazine plus interferon plus tamoxifen; DTIC.IPI10W3, dacarbazine plus ipilimumab 10 mg every 3 weeks; DTIC.TMX, dacarbazine plus tamoxifen FM, fotemustine; IPI, ipilimumab; NIVO, nivolumab; OS, overall survival; PB2W, pembrolizumab (twice weekly); PB3W, pembrolizumab (three times weekly); TM2mg, trametinib 2mg; TMZ, temozolomide; TMZ.DDP, temozolomide plus cisplatin; TMZ.IFN, temozolomide plus interferon; TMZ.THAL, temozolomide plus thalidomide; VM, vemurafenib; VM.Cobi, vemurafenib plus cobimetinib

† Trial names with more than one publication reporting data for the same trial

Auteur, Année	Essai	Randomisation	Méthode d'assignation	Critère d'inclusion/exclusion	Aveugle	Caract. Patient	Analyse ITT ou non?
Hulin 2009	IFM 01/01	oui	peu clair	oui	Oui	oui	oui
Facon 2007	IFM 99/06	oui	NA	oui	Non	oui	oui
Sacchi 2011	Sacchi 2011	oui	NA	oui	Non	oui	oui
San-Miguel 2013	VISTA	oui	NA	oui	Non	oui	oui
Benboubker 2013	MM-020 (FIRST)	oui	NA	oui	Non	oui	oui

ITT : intention à traiter; NA : non-applicable

Convergence des chaînes



Savoir ce qu'il faut faire pour réaliser une NMA

Description du dossier déposé par l'industriel

Une méta-analyse en réseau de type bayésienne a été conduite pour comparer de manière indirecte les effets des traitements des interventions évaluées. Elle a été mise en œuvre en utilisant le logiciel WinBUGS. Le choix d'un modèle à effets fixes ou aléatoires reposait sur le critère DIC qui permet de comparer la qualité d'ajustement des modèles aux données au regard du nombre de paramètres du modèle. Des lois de distribution a priori non informatives ont été utilisées pour les hyper-paramètres du modèle. Les auteurs rapportent le nombre de valeurs initiales, le nombre d'itérations de la période de rodage et le nombre d'itérations total de chaque simulation. Ils rapportent également les outils mobilisés pour diagnostiquer l'éventuelle non-convergence des chaînes de simulations.

Un modèle à effets fixes a été appliqué en incorporant un ajustement pour la corrélation dans les essais multi-traitements. Un modèle à effet aléatoire n'a pas pu être appliqué en l'absence d'une convergence des résultats due au nombre restrictif d'études incluses dans la méta-analyse (d'où la difficulté pour estimer la variance inter-études).

Avis d'efficacité AVASTIN 2016 p 43

Les étapes de la mise en œuvre d'une méta en réseau

- ❖ Colliger les études éligibles : PICOS
- ❖ Construire le réseau de preuves
- ❖ Évaluer la qualité des essais retenus
- ❖ Vérifier l'absence d'hétérogénéité : I^2
- ❖ Adopter une métrique en log odd
- ❖ Choisir un modèle d'effets : fixes ou aléatoires
- ❖ Programmer sous WinBUGS
- ❖ Simuler un Monte-Carlo par Chaîne de Markov
- ❖ Vérifier la convergence des chaînes
- ❖ Analyser les résultats
- ❖ Appliquer les HR issus de la méta-analyse sur les comparateurs par rapport au traitement innovant de la situation de référence

2.3 EXTRAPOLATION DES COURBES DE SURVIE ET VALIDATION

2.3.1 RECONSTRUCTION DES COURBES DE KAPLAN-MEIER DE REFERENCE

2.3.2 EXAMEN DES FAMILLES DE LOIS ET CHOIX DE LA MEILLEURE EXTRAPOLATION

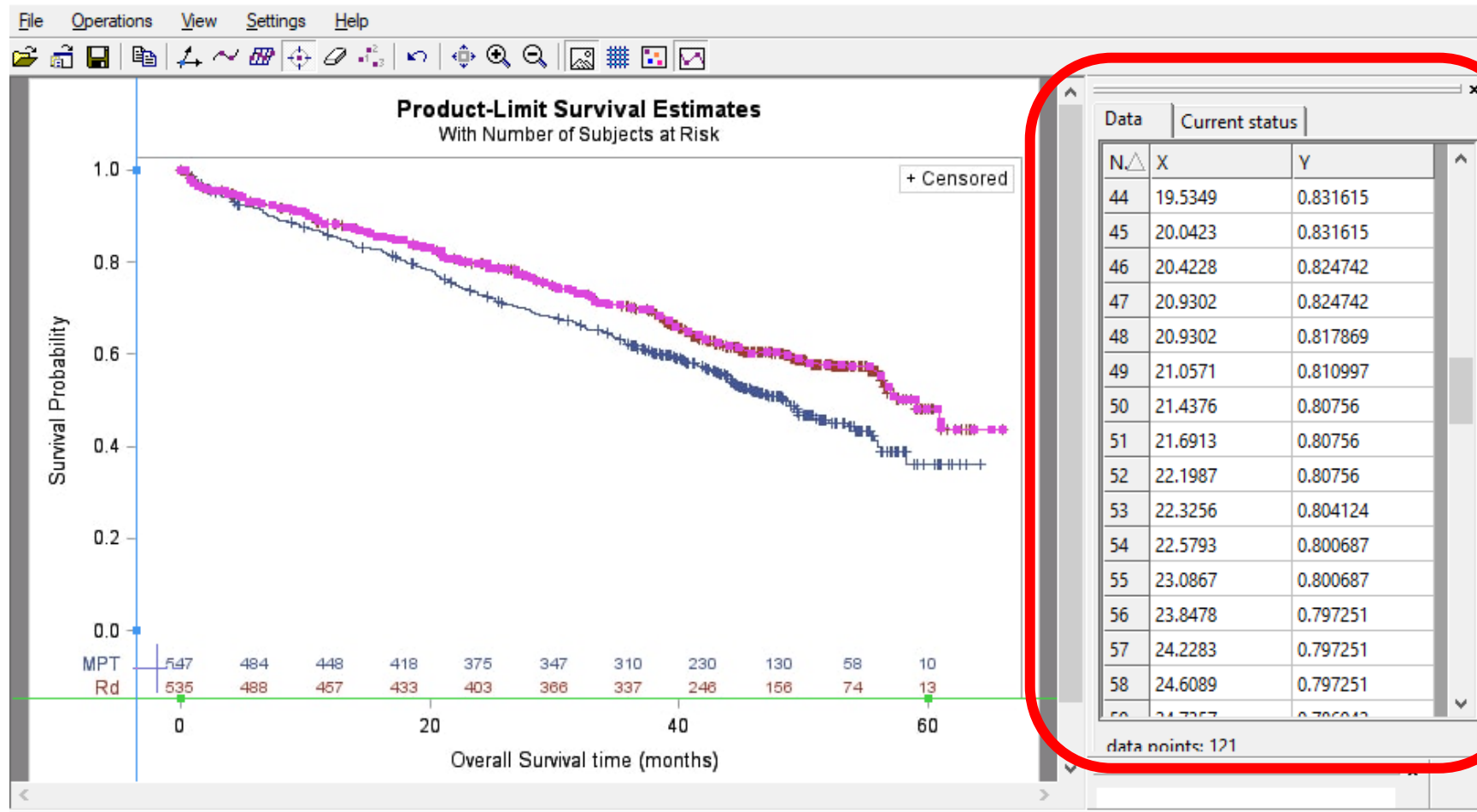
2.3.3 VALIDATION VISUELLE, STATISTIQUE ET CLINIQUE DES FONCTIONS SELECTIONNEES

2.3.4 SOURCES DES EFFETS TRAITEMENTS RELATIFS

2.3.5 SAVOIR CE QU'IL FAUT FAIRE

2.3

Numérisation de la courbe de survie avec GetData Graph Digitizer

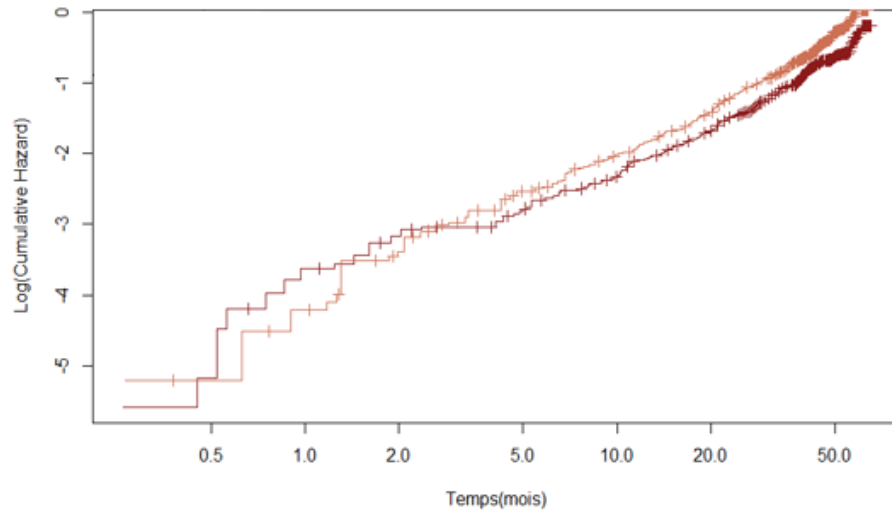


Coordonnées extraites

Examen des ajustements Paramétriques possibles

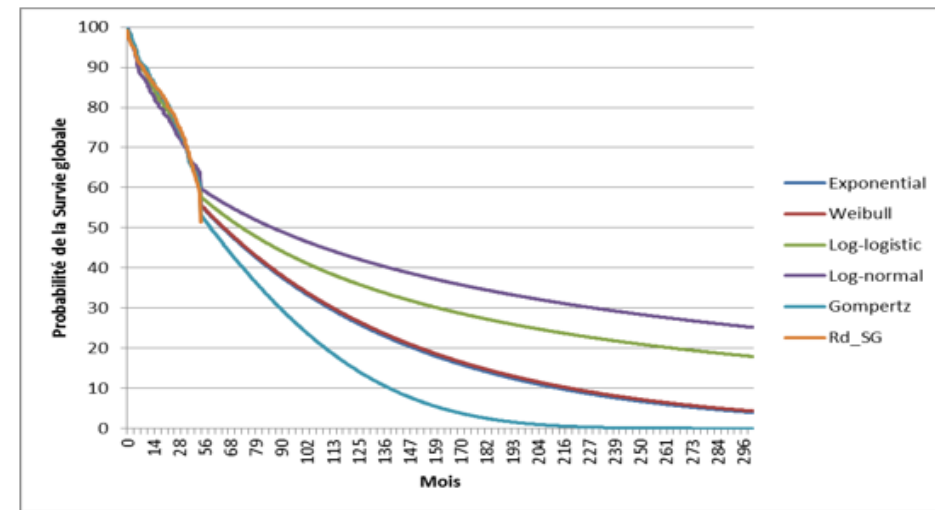
	Observations
Exponentielle	299
Weibull	299
<u>Gompertz</u>	299
Log-normale	299
Log-logistique	299

Choix de la meilleure extrapolation pour la SG



- **Proportionnalité des risques** pour les deux traitements Rd et MPT
- **Choix d'une seule forme fonctionnelle** pour la survie de référence sous MPT et estimation dérivée de la courbe Rd

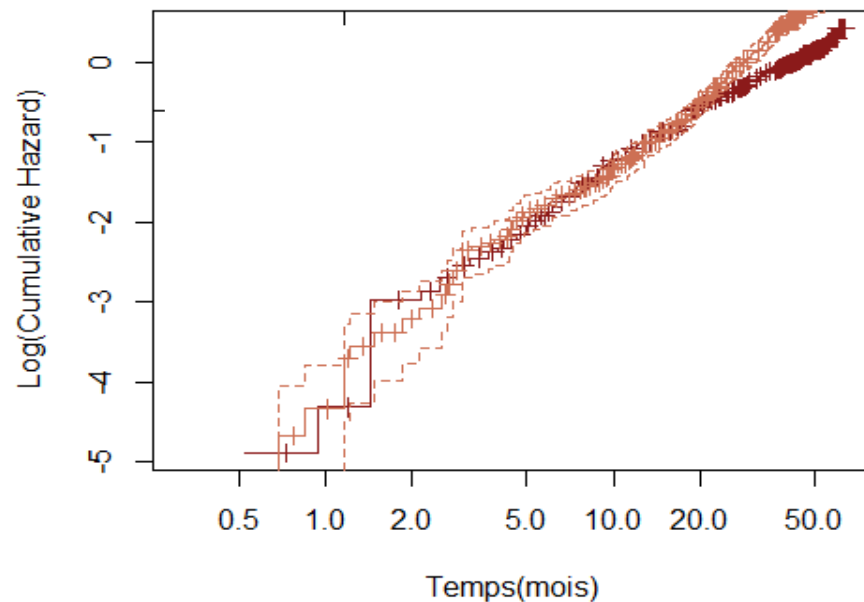
Loi de distribution	AIC	BIC	Log-vraisemblance
Exponentiel	1170.687	1174.97	-584.34373
Weibull	1172.662	1181.226	-584.33083
Log-normale	1200.734	1209.299	-598.36714
Log-Logistique	1181.43	1189.994	-588.71488
Gompertz	1168.19	1181.036	-581.09481
Gamma	1170.124	1178.689	-583.06214



Choix de la meilleure extrapolation pour la SSP

34

- **Modèle à risque proportionnel (PH, Proportionnel Hazards):** si les tracées des Log des fonctions de risque cumulé des courbes KM des deux bras ne sont pas parallèles, on rejette l'hypothèse de proportionnalité.



Rejet de l'Hypothèse de risque proportionnel
(du fait que les courbes représentant *le log des fonctions de risque cumulé* des deux traitements ne sont pas parallèles)

=> les risques entre les traitements ne sont pas proportionnels les uns aux autres dans le temps

Comparaison Graphique

Inspection visuelle



Tests Statistiques

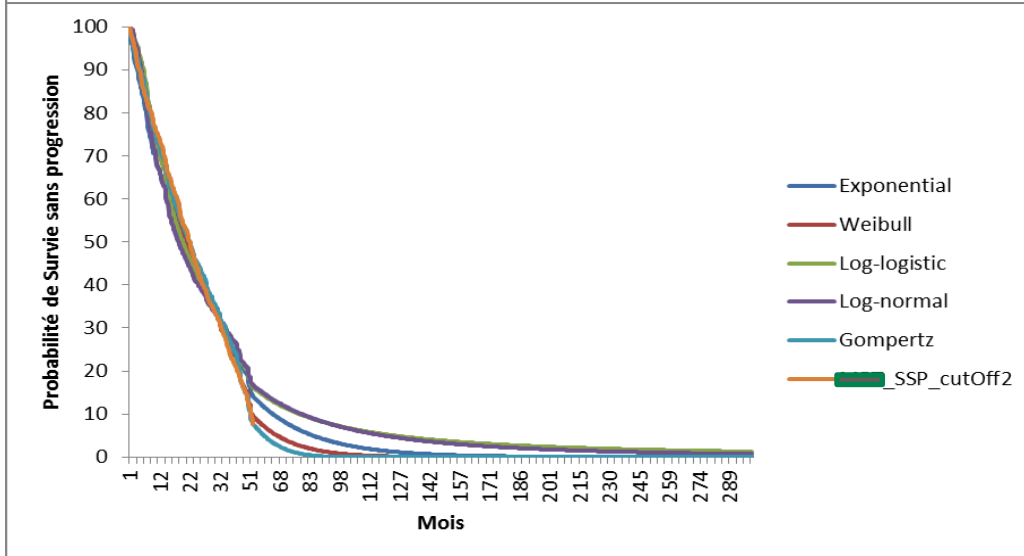
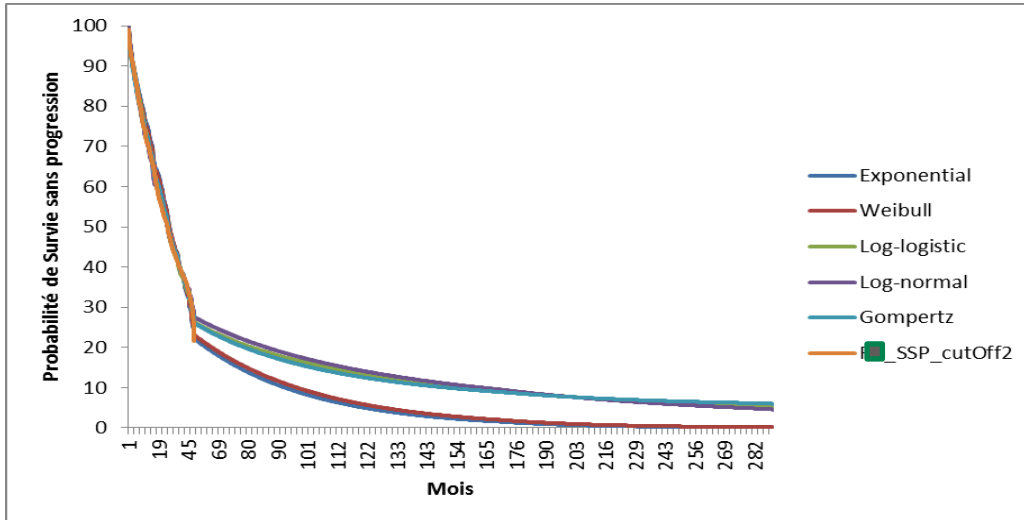
- Critère d'information d'Akaike (AIC)
- Critère d'information bayésien (BIC)
- Log-vraisemblance ($\log(L)$)
- Log-cumulative hazard plot
- Résidus marginal



Validité Clinique et Externe

Evaluation de la pertinence clinique de la partie extrapolée de la courbe de survie

Ajustements paramétriques des courbes SSP du produit évalué et du Groupe Contrôle



Loi de distribution	AIC	BIC	Log-vraisemblance
Exponentiel	1406.993	1411.275	-702.496
Weibull	1408.284	1416.849	-702.142
Log-normale	1394.876	1403.44	-695.437
Log-Logistique	1397.702	1406.267	-696.851
Gompertz	1396.269	1409.116	-695.134
Gamma	1403.436	1412.001	-699.718

Loi de distribution	AIC	BIC	Log-vraisemblance
Exponentiel	1286.433	1290.738	-642.216
Weibull	1260.929	1269.538	-628.464
Log-normale	1311.013	1319.622	-653.506
Log-Logistique	1295.47	1304.079	-645.735
Gompertz	1261.288	1274.202	-627.644
Gamma	1261.896	1270.505	-628.948

Sources des effets traitements relatifs [1]

egb	Type de modèle	# RCT, études	Horizon temporel	Cohorte Registre	Analyse sous Pop	MAR bayésienne	MAIC	Comparaison de Bucher	Extrapolation du traitement	Risques proportionnels	Risques accélérés	Extrapolation conjointe
Cotellic + Zelboraf ₂₀₁₆	Survie partitionnée	4	15 ans	2 MELBASE SEERS		✓ PICOS Flow chart-26 et 16 essais-effets fixes	NP	NP	À partir données reconstituées pr les 7 comparateurs	NP	✓	✓ Sur les comparateurs
Entresto ₂₀₁₆	Markov agrégé	3	20 ans	EGB	✓ 39 souspop	NP	NP	NP	✓	✓ Mortalité CV	NP	NP
Gardasil 9 ₂₀₁₇	Modèle à compartiments	✓	100 ans	PMSI	NON	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP
Genvoya ₂₀₁₆	Micro simulation	1	48 sem	Cohorte Aquitaine	1 Post-hoc	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP
Halaven ₂₀₁₅	Survie partitionnée	2	5 et 6 ans	TANIA	✓	NP	NP	NP	✓	NP	NP	NP
Halaven ₂₀₁₇	Survie partitionnée	3	3,25 ans	NP	NON	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP
Imbruvica ₂₀₁₅ LCM R/R	Survie partitionnée	3	15 ans	NON	✓	NP	NP	NP	✓	✓	NP	✓
Imbruvica ₂₀₁₅ LLC R/R	Survie partitionnée	2	15 ans	ATU	NON	NP	✓	NP	✓	NON	NP	Non 2 lois de Weibull
Imbruvica ₂₀₁₆	Survie partitionnée	4	15 ans	NON	✓ 3	NP	✓	✓	✓	NON	NP	Non 2 lois de Weibull

Sources des effets traitements relatifs [2]

Nom	Type de modèle	# RCT, études	Horizon	Cohorte, Registre	Analyse sous groupes	MAR bayésienne	MAIC	Comparaison de bucher	Extrapolations effet du TxT	Risques proportionnels	Risques accélérés	Extrapolation conjointe
Lemtrada ₂₀₁₅	Markov agrégé	4	50 ans		4	✓ 26 RCT	✓	NP	NP	NP	NP	NP
OctaplasLG ₂₀₁₆	Arbre de décision ?	2	1 ans	NP		NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP
Opdivo ₂₀₁₅	Survie partitionnée	3	10 ans	1 SEER ESCAP BMS LENS	NP	NP	NP	NP	✓	✓ SG	✓ SSP	✓ SG ssp 2 fonctions
Orkambi ₂₀₁₆	Micro simulation	6	40 ans	registres fr +us	3[Age]	NP	NP	NP	✓ fonctions de risque	NP	NP	NP
Praluent ₂₀₁₆	Markov agrégé	✓ 7 RCT	90 ^{lième} année	REACH CEGEDIM	✓ 3	NP	NP	NP	✓ fonctions de risque	NP	NP	NP
Repatha ₂₀₁₅	Markov agrégé	5	90 ^{lième} année	4 BASES FRS	✓ 4	NP	NP	NP	✓ fonctions de risque	NP	NP	NP
Strensiq ₂₀₁₆	Markov agrégé	7	101 ans		✓ 3	NP	NP	NP	✓ fonctions de risque	NP	✓	NP
Vectibix ₂₀₁₄	Markov Agrégé	4	20ans	ETNA	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP
Venclyxto ₂₀₁₇	Micro simulation	6	20 ans	NP	✓	NP	✓	NP	✓	NP	NP	2 fonctions
Zydelig ₂₀₁₅	Survie partitionnée	8	30 ans HAS 10 ANS	NP	✓	NP	NP	NP	✓	✓	NP	NP
	Survie				✓	✓				✓		✓

2. 3_EXTRAPOLATION DES COURBES DE SURVIE ET VALIDATION

» METHODE D'EXTRAPOLATION

- **L'ajustement d'une courbe paramétrique aux données a été réalisé sur une sélection de 20 points extraits de la courbe de Kaplan Meier** pour la SG et la SSP **par ligne de traitement** répartis sur les 5 ans de suivi issus du registre; 110 pts UK.
- **L'aire sous les courbes** de fonction de survie sans progression extrapolées **permet d'obtenir la proportion de patients en survie sans progression (stable) à chaque cycle** pour les deux traitements.
- **L'aire sous la courbe entre la survie sans progression et la survie globale est utilisée pour calculer la proportion de patients qui passent en progression, en prenant en compte l'historique du patient, ce qu'un modèle de Markov ne permet pas de réaliser facilement.**
Avis d'efficacité p20 ZYDELIG[®] 2015 : leucémie lymphoïde chronique et lymphome folliculaire; GILEAD SCIENCES.
- **Le choix de l'horizon temporel devrait être justifié sur la probabilité de survie.** Dans la mesure où la médiane de survie est à 2 ans, un horizon de 15 ans semble long.
Avis d'efficacité p17 VECTIBIX[®] 2014 : CCRm RAS muté chez les KRAS non muté; AMGEN. .
- Les données relatives au *temsirolimus* sont obtenues à partir du risque relatif versus *ibrutinib*. Ce risque, estimé à 1,79, est utilisé **pour estimer la survie sans progression des patients répondants au traitement par temsirolimus**. Ce risque est utilisé pour pondérer la courbe de survie sans progression d'*ibrutinib*.
Avis d'efficacité p15 IMBRUVICA[®] 2015 (ibrutinib) Lymphome à cellule du manteau (LCM); JANSSEN CILAG

» VALIDATION

- **Les méthodes d'estimation des durées de survie sont correctes. Cependant, elles conduisent à une surestimation des taux de survie à moyen terme.** (Le SEESP souligne que cette analyse de survie non ajustée comparant deux sources de données hétérogènes (essai prospectif pour l'asfotase alfa versus cohorte rétrospective pour MSR) peut entraîner des biais potentiels. :
Avis d'efficacité p 32 STRENSIQ[®] 2016 / hypophosphatase; ALEXION PHARMA.
- . Le modèle simule une proportion de patients vivants à **3 ans de 52,2%** pour panitumumab et de **36,9%** pour bevacizumab (AVASTIN[®]). → Les données transmises les plus récentes sont issues de **trois registres scandinaves** avec des taux de survie à **3 ans de 20,8%** (registre norvégien), 21,3% (registre suédois) et 18,4% (registre danois).
Avis d'efficacité AVASTIN[®] 2016 (topotécane-paclitaxel ± bevacizumab) et (cisplatinepaclitaxel ± bevacizumab) : C Col Utérus HER2; ROCHE



2.4

2.4 PROBABILITES ANNUELLES DE SURVENUE DES EVENEMENTS INDESIRABLES

2.4.1 SOURCES DES DONNEES : ANALYSE DE REFERENCE ET ANALYSE EN SCENARIO

2.4.2 REGLES DE SELECTION DES EFFETS INDESIRABLES

2.4.3 EFFETS INDESIRABLES RETENUS

2.4.4 SAVOIR CE QU'IL FAUT FAIRE POUR INTEGRER LES EI

2.5 VALIDATION DU MODELE

Probabilité de survenue des effets indésirables

Sources de données et méthode pour estimer les proportions sur les événements intercurrents : événements indésirables

- 1- Source : les EI issus de la population totale des essais cliniques (essai 309 et Demetri et al.) ont été intégrés dans le modèle (i.e. non spécifique du sous-type histologique liposarcome).
→ Le profil de tolérance de l'éribuline et de la dacarbazine dans la population totale et dans la population liposarcome étant similaire d'après l'industriel
- 2- Règle de sélection : les EI de grade 3 et 4 ayant une occurrence $\geq 5\%$ sur l'ensemble des patients de l'essai 309, i.e. sarcome des tissus mous, ont été retenus.
- 3- les EI retenus sont : anémie, fatigue, leucopénie, neutropénie et thrombocytopénie.
- 4- Intégration dans le modèle : une distribution par mois basée sur les données individuelles des patients de l'essai 309 a été utilisée pour simuler la survenue des EI dans le modèle. La distribution de la prévalence des EI de l'éribuline est également appliquée aux comparateurs (dacarbazine et trabectedine). La distribution de l'EI « anémie » est présentée à titre d'exemple.

Plusieurs remarques :

- 1- l'argumentaire soutenant l'hypothèse d'un profil de tolérance similaire entre la population totale de l'essai et la sous-population liposarcome est jugé peu satisfaisant.
- 2- Le rapport présente des incohérences quant à la règle de sélection des EI et la liste des EI retenus. Il est mentionné dans le document de réponse à l'ET que « Le choix des EI retenus a été basé sur les EI de grade 3-4 apportés dans l'étude 309 [...] Il s'agit d'une hypothèse conservatrice car elle est au bénéfice de la trabectedine. » Et il est indiqué dans le rapport technique, mis à jour suite à l'échange technique, que « les EI retenus pour l'analyse sont ceux ayant une fréquence supérieure à 5% dans l'une des études cliniques. »
 - Par ailleurs, la représentation des EI sélectionnés par rapport aux EI totaux n'est pas discutée.
- 3- l'EI « fatigue » a été inclut alors que l'EI « nausée » a été exclu, ces deux EI illustrent l'incohérence de sélection (cf. tableau ci-dessous).*
- 4- Approche acceptable cependant la dacarbazine devrait se voir appliquer sa propre distribution d'EI (disponible dans l'essai 309).

Réserve mineure

HALAVEN[®] 2017 : Liposarcome non résécable L2+; EISAI.

- **VENTILATION DES EFFETS INDESIRABLES : Appliquer l'incidence des événements indésirables au cycle 1 est une simplification de la réalité qui apparait recevable, au motif qu'elle impacte peu les résultats**

3 Identification, mesure et valorisation des utilités

3.1 Méthodes de scoring des préférences

3.2 Sources de données

3.3 Savoir ce qu'il faut faire pour valoriser les utilités

Sources Gains et Pertes d'utilité [1]

Noms	Revue littérature	Standard Gamble	Time Trade Off	Avis Experts	Mapping	Questionnaire générique	Matrice FR	Matrice UK/US	Multi-sources désutilité	Désutilité EIG
Cotellic + Zelboraf ₂₀₁₆	✓ 12 études	NP	NP	NP	✓	EQ-5D-5L	NP	✓	NP	NP
Entresto ₂₀₁₆	NP	NP	NP	NP	NP	EQ-5D-3L	✓	NP	NP	✓
Gardasil 9 ₂₀₁₇	✓	NP	NP	NP	NP	EQ-5D-3L	NP	✓	NP	NP
Genvoya ₂₀₁₆	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP
Halaven ₂₀₁₅	NP	NP	NP	NP	✓ MLG	QLQ-C30	NP-	✓	NP	✓
Halaven ₂₀₁₇	NP	NP	NP	NP	NP	EQ-5D-3L	NP-	✓	✓	✓
Imbruvica ₂₀₁₅ LLC R/R	✓	✓	✓	NP	NP	NP	-NP	NP	✓	✓
Imbruvica ₂₀₁₅ LCM R/R	✓	NP	NP	NP	✓	QLQ-C30	-NP	✓	✓	✓
Imbruvica ₂₀₁₆	✓	✓	NP	NP	NP	NP	NP	NP	✓	✓
Kyprolis ₂₀₁₇	NP	NP	NP	NP	✓	QLQ-C30	NR	NP	NP	NP
Lemtrada ₂₀₁₅	NP	NP	NP	NP	NP	EQ-5D-3L	✓	NP	✓	✓

Sources gains et pertes d'utilité [2]

Nom	Revue littérature	Standard Gamble	Time Trade Off	Avis experts	Mapping	Questionnaire générique	Matrice FR	Matrices UK/US	Multi-sources désutilité	Désutilité
OctaplasG ₂₀₁₆	NR	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	✓
Opdivo ₂₀₁₅	NP	NP	NP	-NP	NP	EQ-5D-3L	✓	NP	✓	✓
Orkambi ₂₀₁₆	✓	NP	NP	NP	NP	EQ-5D-3L	NP	✓	✓	✓
Praluent ₂₀₁₆	NP	NP	NP	NP	NP	EQ-5D-3L	✓	NP	NP	NP
Repatha ₂₀₁₅	NP	NP	✓	NP	NP	EQ-5D-3L	✓	NP	✓	✓
Strensiq ₂₀₁₆	NP	NP	NP	✓	NP	Sur vignettes EQ-5D-5L	NP	✓	NP	NP
Vectibix ₂₀₁₄	NP	NP	NP	NP	NP	EQ-5D-3L	NP	✓	NP	NP
Venclyxto ₂₀₁₇	NP	NR	NP	NP	NP	NP	NP	NR	NP	NP
Zydelig ₂₀₁₅	✓ 110 pts UK	✓ 89 pts UK	NP	NP	NP	NP	NP	NP	✓	✓
Zydelig ₂₀₁₇	✓ 110 pts UK	NP	✓	NP	NP	NP	NP	NP	✓	✓

Coefficients de qualité de vie dans le HPV

Gardasil® 9 (vaccin papillomavirus 9 valent) – Avis d'efficience

Tableau 11. Utilités dans la population souffrant de maladies liées aux HPV

Condition	Genre	Valeur AR	Scénario Elbasha	Sources AR
CIN 1	F	0,822	0,91	Calcul basé sur Sullivan 2011
CIN 2/3, VaIN 2/3, CIS	F	0,822	0,87	Calcul basé sur Sullivan 2011
Cancer du col de l'utérus, du vagin et de la vulve – Local et survivante	F	0,822	0,78	Calcul basé sur Sullivan 2011
Cancer du col de l'utérus, du vagin et de la vulve - Régional	F	0,822	0,87	Calcul basé sur Sullivan 2011
Cancer du col de l'utérus, du vagin et de la vulve - Distant	F	0,732	0,48	Calcul basé sur Sullivan 2011
Cancer de l'anus - Local et survivante	F, H	0,645	0,78	Calcul basé sur Czoski-Murray 2010
Cancer de l'anus - Régional	F, H	0,555	0,87	Calcul basé sur Czoski-Murray 2010
Cancer de l'anus - Distant	F, H	0,385	0,48	Calcul basé sur Czoski-Murray 2010
Condylomes génitaux	F, H	0,953	0,91	Dominiak-Felden 2013
Cancer du pénis - Local et Survivant	H	0,751	0,78	Calcul basé sur Sullivan 2011
Cancer du pénis - Régional	H	0,881	0,87	Calcul basé sur Sullivan 2011
Cancer du pénis Distant	H	0,471	0,48	Calcul basé sur Sullivan 2011
Cancer de la tête et du cou - Local et survivant	F, H	0,758	0,78	Calcul basé sur Sullivan 2011
Cancer de la tête et du cou - Régional	F, H	0,888	0,87	Calcul basé sur Sullivan 2011
Cancer de la tête et du cou - Distant	F, H	0,478	0,48	Calcul basé sur Sullivan 2011
PRR	F, H	0,78	0,8	Chadha 2010

AR : analyse de référence ; F : femme ; H : homme

Savoir ce qu'il faut faire pour valoriser les utilités

4_UTILITE

- Il faut souligner **la forte hétérogénéité** dans les méthodes et les données utilisées pour estimer les résultats de santé qui ne sont **pas conformes** à la méthodologie recommandée par la HAS. En outre, l'ensemble des données d'utilité retenues dans le modèle n'ont **pas été estimées sur des patients français** atteints de mucoviscidose

—


OKAMBI₂₀₁₆ : mucoviscidose VERTEX

- **La réserve majeure (population juvénile) porte sur l'absence de mesure de la qualité de vie fondée sur les préférences dans les essais cliniques** : recours à des vignettes non fondées sur des mesures de qualité de vie et évaluées par des professionnels de santé Avis d'efficience p 7

STRENSIQ[®] 2016 : hypophosphatasie. ALEXION PHARMA

- L'estimation de l'utilité de la population générale française est estimée à 0,892. *avis d'efficience p29*

REPATHA[®] 2015 : hypolipémiant, AMGEN



4 Identification, mesure et valorisation des coûts

4.1 Coûts pris en compte

4.2 Mesure des ressources consommées

4.3 Savoir ce qu'il faut faire pour valoriser les coûts

Types de coûts pris en compte [1]

Nom	Perspective	Acquisition	Source	Administration	Transports	Suivi : tests consultations	Évènements indésirables	Soins palliatifs	Aidants
Cotellic + Zelboraf ₂₀₁₆	Financeurs	✓	ENCC	✓	✓ Hosp txt only	✓	✓	NP	NP
Entresto ₂₀₁₆	Financeurs	✓	EGB	NP	✓	✓	✓	NP	NP
Gardasil 9 ₂₀₁₇	Financeurs	✓	ENCC	✓	NP	✓	NP	NP	NP
Genvoya ₂₀₁₆	NR	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP
Halaven ₂₀₁₅	Financeurs	✓	ENCC	✓	✓	✓	✓	✓6580€	NP
Halaven ₂₀₁₇	Financeurs	✓	ENCC	✓	✓	✓	✓	✓	NP
Imbruvica ₂₀₁₅	Financeurs	✓	ENCC-NABM- Cours des comptes2012	✓	✓	✓	✓	✓	NP
Imbruvica ₂₀₁₅	Financeurs	✓	ENCC-NABM- Cours des comptes 2012	✓	✓	✓	✓	✓	NP
Imbruvica ₂₀₁₆	Financeurs	✓	ENCC-NABM- Cours comptes 2012-	✓	✓	✓ suivi 23 experts	✓	✓	NP
Kyprolis ₂₀₁₇	Financeurs	✓	Analyse 502 dossiers, ENCC	✓	✓	✓	✓	✓	NP
Lemtrada ₂₀₁₅	Financeurs	✓		✓	✓	✓	✓	NP	NP

Types de coûts pris en compte [2]

51

Nom	Perspective	Acquisition	Source	Administration	Transports	Suivi Tests consultations	Évènements indésirables	Soins palliatifs	Aidants
OctaplasLG ₂₀₁₆	Financeurs	✓	2 experts	NP	NP	NP	✓ ENCC	NP	NP
Opdivo ₂₀₁₅	Financeurs	✓	Littérature ENCC ajustée	✓	✓	✓	✓	✓ 1,4 m 2 231€	NP
Orkambi ₂₀₁₆	Financeurs	✓	Amélie	Per os	✓	✓	✓	✓	NP
Praluent ₂₀₁₆	Financeurs	✓	ENCC 2013 EGB, ALD	✓	NP	NP	✓	NP	NP
Repatha ₂₀₁₅	Financeurs	✓	ENCC 2008 revalorisé	NP	NP	NP	✓	NP	NP
Strensiq ₂₀₁₆	Financeurs	✓	Tarifs AM	NP	?	?	?	?	NP
Vectibix ₂₀₁₄	Financeurs	✓	Amélie, CCAM, ENCC	✓	NP	✓	✓	✓ 6811€	NP
Venclyxto ₂₀₁₇	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP
Zydelig ₂₀₁₅	Financeurs	✓	ENCC	✓	-	✓	✓	✓ 3966€	NP
Zydelig ₂₀₁₇	Financeurs	✓	ENCC public experts	✓	-	✓	✓	✓	NP

Mesure des coûts

Halaven® [2017] Liposarcome non résecable L2+; Eisai. éribulin vs dacarbazine vs trabectédine

52

Mesure et valorisation des coûts

Les coûts directs sont pris en compte, à savoir :

- Coûts liés aux traitements : coût d'acquisition, d'administration et de transport, lié aux EIs ;
- Coûts liés à la pathologie : suivi de la pathologie dans l'état SSP et dans l'état SPP, coût lié à la fin de vie pour l'état décès.

Poste	source
Coût d'acquisition	Trabectédine : prix liste en sus pour le cancer des ovaires Dacarbazine : intra-GHS
Coût d'administration (admin. + transport)	Administration : pondération public/privé GHM 28Z07Z et GHM 17M06T (ENCC ATIH 2015) Transport : rapport de la Cour des Comptes 2012
Coûts lié aux EIs	Publications Banz et al. 2011 (cancer du poumon) et Mickisch et al. 2010 (cancer du rein)
Coût de suivi de la pathologie (identique en SSP et SPP)	Selon l'avis de trois experts : consultation oncologue, imagerie par résonance magnétique, tomographie par émission de positrons, scanner : site de l'assurance maladie
Coût de la fin de vie	Pondération public/privé GHM 23Z02Z et GHM 23Z02T (ENCC ATIH)

Les coûts sont actualisés grâce à l'indice des prix à la consommation pour les revalorisations des pensions alimentaires, série hors tabac – ensemble des ménages

Hypothèse :

- le coût d'un EI lié à un traitement anticancéreux est identique quelle que soit la pathologie cancéreuse

La prise en compte de méthodologique.

Le prix de la trabectédine € analyse en scénario a été re
Les hypothèses sont accept

La quantification des res:
d'experts pour :

- les postes de dépe
- la proportion de p de vie.

Un indice de prix à la cons:
préférable.

ES

Savoir ce qu'il faut faire pour valoriser les coûts

4 _COUT

- ❖ Il est accepté que les **coûts d'acquisition du médicaments soient évalués** sur la **base des doses théoriques** des RCP et non en fonction des doses réellement prescrites. La valorisation doit être faite **en PPTTC**;
- ❖ Les **coûts d'administration des txt doivent être évalués à partir de l'ENCC** et non sur la base des tarifs pour le secteur public et le secteur privé : « GHM aménagé » ou moyenne pondérée des GHM concernés
- ❖ **Après 6 années**, ces deux paramètres (répartitions des GHM codés lors de la prise en charge, coût de l'ENCC) ont pu évoluer. **Une simple mise à jour à partir de l'inflation ne suffit pas**;
- ❖ L'ensemble des coûts présentés (coûts de traitement, coût de la prise en charge des ECS, coûts de suivi et coûts de décès) doit être présenté de manière **actualisée**.
- ❖ **le coût lié au temps des aidants et à l'assistance à domicile par un professionnel de santé n'ont pas été retenus alors qu'ils peuvent être considérés comme liés directement à la production des interventions évaluées**
- ❖ Les volumes de soins consommés pour la prise en charge du cancer du poumon reposent sur des données fragiles, puisqu'elles correspondent à une **prise en charge en Angleterre** (MTA NICE)
- ❖ Une modification de la séquence de traitement en seconde ligne en **retenant uniquement de la chimiothérapie** ou des soins de soutien (moins coûteuse) **augmente le RDCR de plus de 30%**. *VECTIBIX® 2014 AMGEN RAS muté chez les KRAS non muté P30*



5 PRESENTATION DES RESULTATS ET ANALYSE DE SENSIBILITE

5.1 RESULTAT DE L'ETUDE MEDICO ECONOMIQUE

5.2 ANALYSE DE SENSIBILITE STRUCTURELLE SUR LES CHOIX DE MODELISATION

5.3 ANALYSE DE SENSIBILITE DETERMINISTE SUR LES PARAMETRES

5.4 ANALYSE DE SENSIBILITE PROBABILISTE SUR LES PARAMETRES

5.5 ANALYSE DE SENSIBILITE EN SCENARIO OPTIMISTE ET PESSIMISTE

Résultats des analyses de référence

Nom	Laboratoire	Indication	RDCR
Lemtrada ₂₀₁₅	GÉNZYME	Sclérose en plaques	Référence
Gardasil 9 ₂₀₁₇	MSD vaccins	Cancer du col de l'utérus	6 111€ / QALY
Zydelig ₂₀₁₅	GILEAD SCIENCES	Leucémie lymphoïde chronique / Lymphome folliculaire	24 583€ / QALY
Entresto ₂₀₁₆	NOVARTIS PHARMA	Insuffisance cardiaque chronique	26 418€ / QALY
Imbruvica ₂₀₁₅	JANSSEN CILAG	Lymphome à cellules du manteau	33 127€ / QALY
Vectibix ₂₀₁₄	AMGEM	Cancer colorectal métastatique	38 116€ / QALY
Halaven ₂₀₁₅	EISAI	Cancer du sein	59 384€ / QALY
Imbruvica ₂₀₁₅	JANSEN CILAG	Leucémie lymphoïde chronique	102 483€ / QALY
Zydelig ₂₀₁₇	GILEAD SCIENCES	Leucémie lymphoïde chronique	108 969€ / QALY
Repatha ₂₀₁₅	AMGEM	Hypercholestérolémie	132 590€ / QALY

Nom	Laboratoire	Indication	RDCR
Praluent ₂₀₁₆	SANOFI	Hypercholestérolémie primaire ou dyslipidémie mixte	135 275€ / QALY – 148 272€ / QALY
Opdivo ₂₀₁₅	BMS	Cancer bronchique non à petites cellules <u>epidermoïde</u>	140 106€ / QALY
Kyprolis ₂₀₁₇	AMGEN	Myélome multiple	287 035€ / QALY
Orkambi ₂₀₁₆	VERTEX	Mucoviscidose	574 390€ / QALY
Strensiq ₂₀₁₆	ALEXION PHARMA	Hypophosphatasie	2 322 263€ / QALY
Cotellic + Zelboraf ₂₀₁₆	ROCHE	Mélanome	Dominé
OctapasLG ₂₀₁₆	OCTAPHARMA	Déficits en facteurs de coagulation	?
Halaven ₂₀₁₇	EISAI	Liposarcome	NP
Venclyxto ₂₀₁₇	ABVIE	Leucémie lymphoïde chronique	NP
Genvoya ₂₀₁₆	GILEAD SCIENCES	VIH de type 1	NP

Analyse de l'incertitude structurelle

ZYGELIG® 2017 leucémie lymphoïde chronique L2+

57

Zydelig® (idelalisib) – Avis d'efficacité

Evaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP	Réserves CEESP
Analyse de l'incertitude Choix structurants : des analyses ont été réalisées dans les 3 sous-populations de l'indication non intégrées dans l'analyse de référence.	Le choix de dissocier la sous-population pour laquelle des données cliniques sont disponibles des autres sous-populations est cohérent. Néanmoins, l'absence de données cliniques pour les autres sous-populations ne permet pas de réaliser une analyse recevable	Réserve majeure sur les données cliniques intégrées dans l'analyse pour les sous-populations de l'indication.
Choix de modélisation : des analyses ont été menées : <ul style="list-style-type: none">– avec un horizon temporel de 5 ans,– avec une fonction paramétrique différente pour l'extrapolation des survies d'Id+R,– pour différents niveaux de prix d'Id,– pour des données d'efficacité plus récentes pour le traitement ID,– avec le comparateur Id+O,– sans le comparateur O,– sans ajustement des survies sur les caractéristiques des patients,– avec des données d'utilité issues de l'étude 116 et de l'étude Kosmas 2015,– pour un prix d'A nul,– avec un taux d'actualisation de 2,5%	Le choix des autres analyses en scénarios est justifié.	Pas de réserve
Analyse déterministe sur les paramètres : les paramètres ont été modifiés dans une analyse de sensibilité déterministe, à partir des données de la littérature ou sur hypothèse lorsque les données n'étaient pas disponibles.	La variation de l'immense majorité des paramètres repose sur des hypothèses en l'absence d'autres données. La variation du taux de survie globale et sans progression du traitement évalué n'est pas présentée.	Réserve mineure
Analyse probabiliste sur les paramètres : l'analyse probabiliste réalisée est fondée sur les données cliniques observées et sur des hypothèses de distribution lorsque ces données n'étaient pas disponibles.		Pas de réserve
Analyse de scénario optimiste et pessimiste : sans objet		

Analyse de sensibilité déterministe et probabiliste [1]

58

Nom	Laboratoire	Indication	Horizon temporel	ASD Tornado	Méthode des scénarios	Frontière d'efficacité	ASP bootstrap	Courbe d'acceptabilité % de confiance	Frontière d'acceptabilité BMN°
Cotellic + Zelboraf ₂₀₁₆	ROCHE	Mélanome métastatique	15 ans	24 variables	15 Scenarios	✓		✓ dominé	✓
Entresto ₂₀₁₆	NOVARTIS PHARMA	Insuffisance cardiaque NYHA II III FEV< 35 %; IEC, ARA II	20 ans	✓	✓	NP	✓	✓ 80 % à 33 106€	NP
Gardasil ₂₀₁₇	MSD vaccins	Prévention cancer du col de l'utérus	100 ans	✓	NP	✓	NP	NP	NP
Genvoxa ₂₀₁₆	GILEAD SCIENCES	VIH de type 1	48s	NP	NP	NP	NP	NP	NP
Halaven ₂₀₁₅	EISAI	CSm HER2 -	5 et 6 ans	✓	NP	NP	NP	NP	NP
Halaven ₂₀₁₇	EISAI	Liposarcome L2	3,25 ans	NP	NR	NP	NP	NP	NP
Imbruvica ₂₀₁₅	JANSSEN CILAG	Lymphome à cellules du manteau LCM	15 ans	✓	NR	NP	✓	✓	NP
Imbruvica ₂₀₁₅	JANSEN CILAG	Leucémie lymphoïde chronique (R/R)	15 ans	✓	NR	NP	✓	✓	NP
Imbruvica ₂₀₁₆	JANSEN CILAG	Leucémie lymphoïde chronique (R/R)	15 ans	✓	NR	✓	✓	✓	✓
Kyprolis ₂₀₁₇	AMGEN	Myélome multiple L1,L2,I3	15 ans	✓	✓	✓	✓	✓	✓

Analyse de sensibilité déterministe et probabiliste ? [2]

59

Nom	Laboratoire	Indication	Horizon temporel	ASD Tornado	Méthode des scénarios	Frontière d'efficacité	ASP Bootstrap	Courbe d'acceptabilité	Frontière acceptabilité
Lemtrada ₂₀₁₅	GENZYME	Sclérose en plaques	50 ans	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Octaplas ₂₀₁₆	OCTAPHARMA	Déficits en facteurs de coagulation	1 an	?	✓	?	NP	?	?
Opdivo ₂₀₁₅	BMS	CBENPC L2	10 ans	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Orkambi ₂₀₁₆	VERTEX	Mucoviscidose	40 ans	✓	NP	NP	✓	✓	NP
Praluent ₂₀₁₆	SANOFI	Hypercholestérolémie primaire ou dyslipidémie mixte	90 ^{lième} année	✓	NP	NP	✓	✓	✓
Repatha ₂₀₁₅	AMGEN	Hypercholestérolémie	90 ^{lième} année	✓	NP	NP	✓	✓	NP
Strensiq ₂₀₁₆	ALEXION PHARMA	Hypophosphatasie	101 ans	✓	NP	NP	✓	✓	NP
Vectibix ₂₀₁₄	AMGEN	CCRM Ras non muté chez KRAS non muté	20 ans	✓	✓	NP	✓	✓ 73% à 50 000€	NP
Venclyxto ₂₀₁₇	ABVIE	Leucémie lymphoïde chronique	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP
Zydelig ₂₀₁₅	GILEAD SCIENCES	Leucémie lymphoïde chronique/Lymphome folliculaire	30 ans HAS 10 ANS	NP	✓	NP		NP	NP
Zydelig ₂₀₁₇	GILEAD SCIENCES	Leucémie lymphoïde chronique	10 ans	✓	✓	NP		✓	✓

Savoir ce qu'il faut faire pour connaître le modèle sous toutes ses coutures

5_EXPLORATION DE L'INCERTITUDE : UN MUST

- **L'ANALYSE DE SENSIBILITÉ PROBABILISTE TESTE L'IMPACT SUR LE RDCR DE LA VARIABILITÉ COMBINÉE DES PARAMÈTRES** cliniques, de coût et d'utilité. l'intervalle de confiance, l'erreur standard et la décomposition de cholesky des matrices de variance/covariance
- **.LA RÉSERVE MAJEURE PORTE SUR L'EXPLORATION INSUFFISANTE DE L'INCERTITUDE** générée par les données d'efficacité de l'éribuline versus la dacarbazine dans l'essai pivot 309 : absence d'analyse de sensibilité déterministe et analyse de sensibilité probabiliste non satisfaisante. Avis d'efficacité p3. HALAVEN[®] 2017 : *liposarcome non résecable en L2 après traitement avec une antracycline; EISAI. éribulin vs dacarbazine vs trabectédine*
- **DE MANIÈRE GÉNÉRALE, IL EST ATTENDU DE LA PART DES INDUSTRIELS, UNE CONFORMITÉ AUX RECOMMANDATIONS DE LA HAS CONCERNANT LES ANALYSTES PROBABILISTES, même pour les modèles dynamiques.** GARDASIL[®] 2017 : *cancer du col de l'utérus; MSD vaccins*
- **IL MANQUE DES ÉLÉMENTS DESCRIPTIFS** (écart entre le 1er et le 9ème décile des distributions choisies par exemple) permettant d'évaluer la pertinence des distributions choisies. Par exemple, la variabilité autorisée sur les utilités est faible. Avis d'efficacité p31 VECTIBIX[®] 2014 : *CCRm Ras muté sur Kras non muté; AMGEN*

ENSEIGNEMENTS

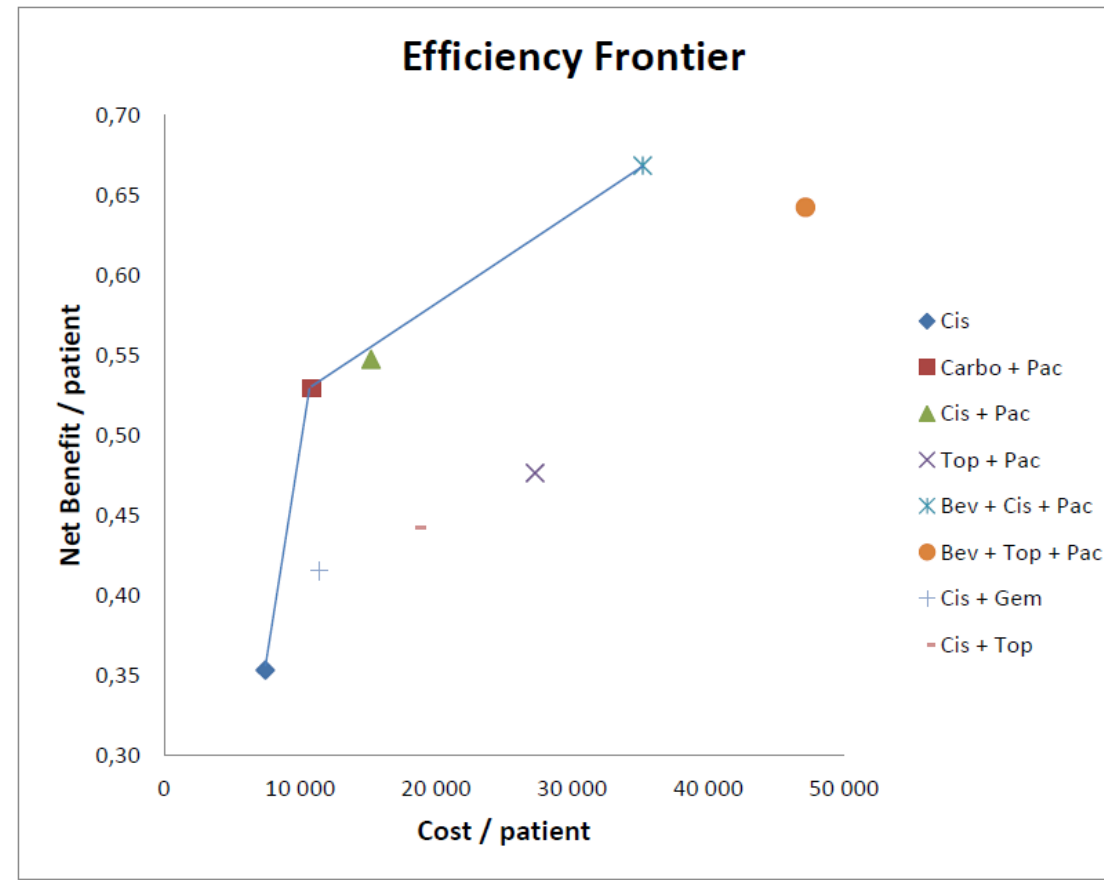
- **INCERTITUDE DU RDCR RELATIVEMENT IMPORTANTE**, puisqu'un degré de confiance sur l'efficacité de 80% est obtenu pour un RDCR de 208 000€/QALY alors que le RDCR moyen est de 142 635€/QALY. Avis d'efficacité p35. Un RDCR moyen proche du RDCR ponctuel et centré sur le nuage de points, aurait témoigné de la cohérence du modèle; OPDIVO[®] 2015 : *CBNPC; BMS.*
- **LES RÉSULTATS DE L'ANALYSE DE SENSIBILITÉ DOIVENT ÊTRE DISCUTÉS EN TERME DE MODIFICATIONS DE LA FRONTIÈRE D'EFFICACITÉ;**
- **UN BON INDICATEUR: EST-CE QUE LES RÉDUCTIONS DE PRIX INDUISENT UNE RÉDUCTION PROPORTIONNELLE DU RDCR ?**

Frontière d'efficacité et analyse de sensibilité

AVASTIN® 2016 CUm : bevacizumab+cisplat-paclitacel ou topotécane-paclitacel

61

Figure 5. Frontière d'efficacité (source : rapport technique – août 2016).



Test de la portée de l'analyse de sensibilité

AVASTIN® bevacizumab – Projet d'avis d'efficience

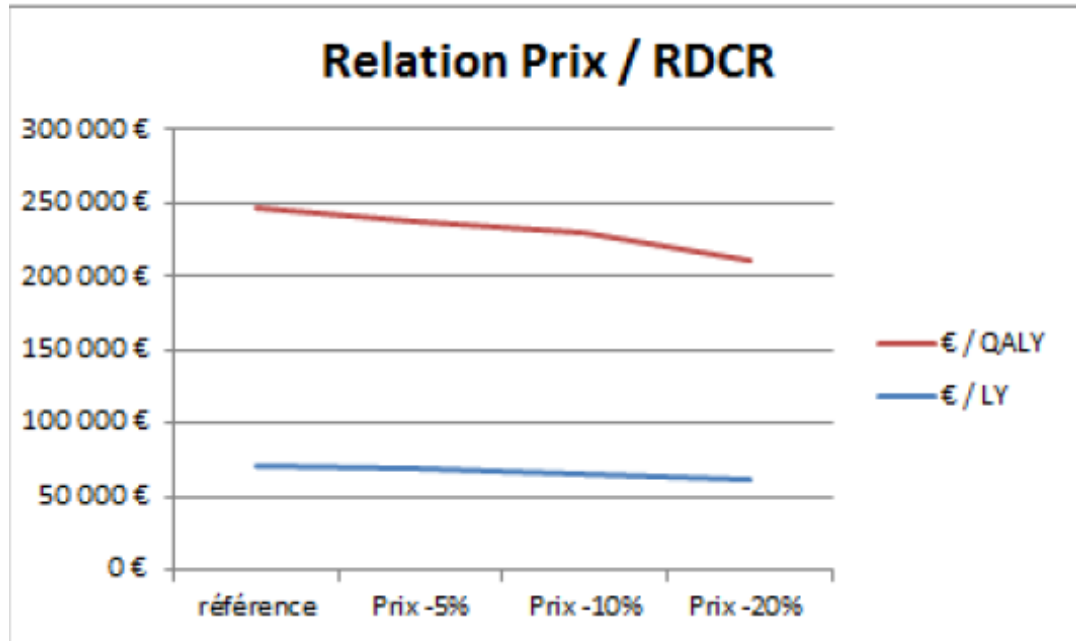
Tableau 31 : Résultats des analyses de sensibilité sur les HR (source : réponses à l'échange technique – août 2016).

Stratégies pour lesquelles une variation du HR a été testée	Frontière d'efficience	Valeur des RDCR
Paclitaxel-topotecan		
Borne basse	Pas de modification	Pas de modification
Borne haute	Pas de modification	Pas de modification
Cisplatine		
Borne basse	Pas de modification	+44% du RDCR de carboplatine-paclitaxel vs cisplatine
Borne haute	Pas de modification	-6,6% du RDCR de carboplatine-paclitaxel vs cisplatine
Bevacizumab-topotecan-paclitaxel		
Borne basse	Bevacizumab-topotecan-paclitaxel apparait sur la frontière	1 007 750 €/QALY bevacizumab-topotecan-paclitaxel vs cisplatine-paclitaxel
Borne haute	Pas de modification	Pas de modification

Prix et rapport coût résultat différentiel

AVASTIN® 2016 CcolUm : bevacizumab+cisplat-paclitacel ou topotécan-paclitacel

63

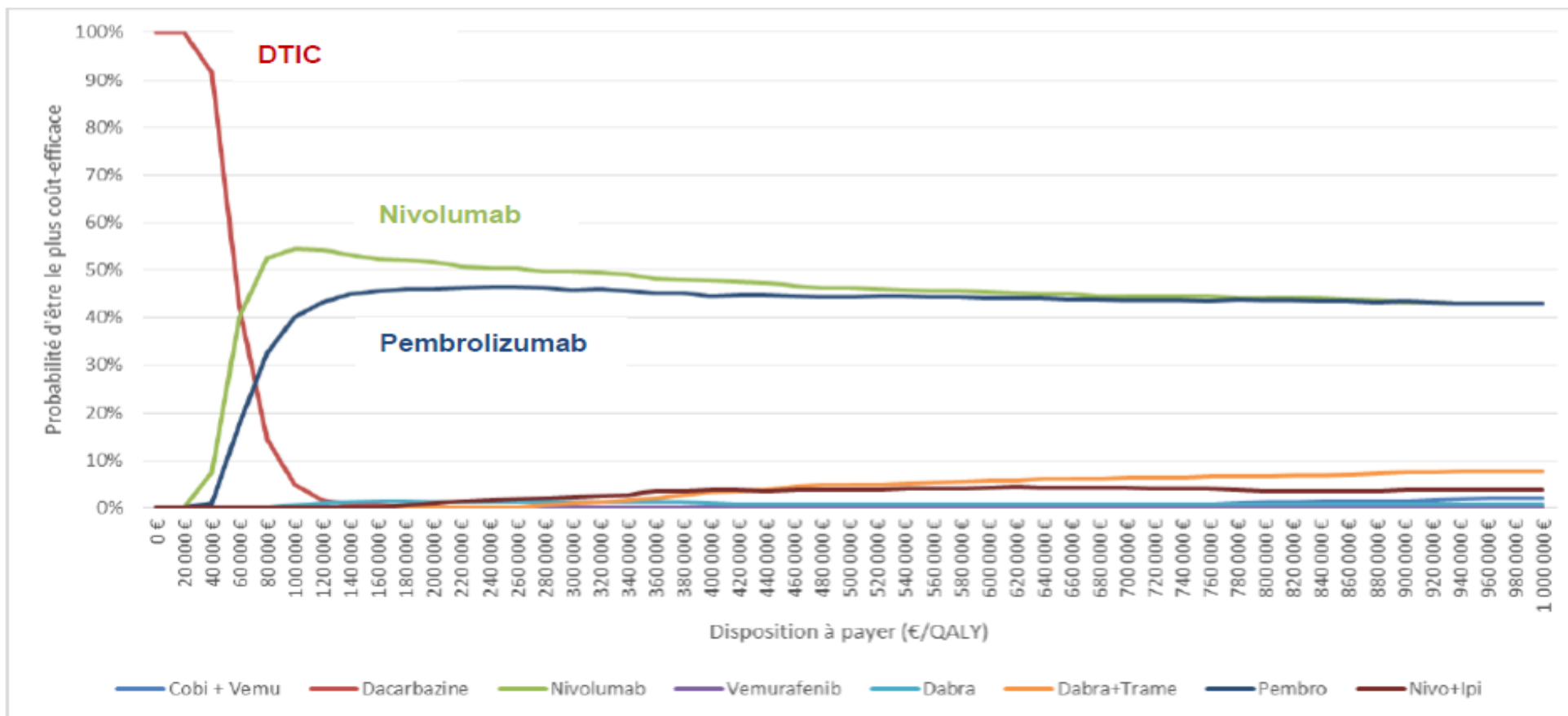


	Référence	Prix -5%	Prix -10%	Prix -20%
€ / LY	71 407 €	54 241 €	51 476 €	46 756 €
€ / QALY	175 446 €	157 737 €	150 482 €	135 971 €
	Variation			
€ / LY		3,6 %	7,2 %	14,4 %
€ / QALY		3,6 %	7,2 %	14,4 %

Mesurer la santé gagnée

COTELLIC®+ ZELBORAF® : patients atteints d'un mélanome avancé non résecable porteur d'une mutation BRAF600 en L1

64



Source : Dossier de l'industriel révisé post-échange technique

Lecture : Chaque courbe représente le pourcentage des simulations pour lesquelles la stratégie a permis de produire le bénéfice net le plus important, parmi l'ensemble des stratégies, pour une disposition à payer (en € par QALY) donnée. Par exemple, dans ce cas on constate que la stratégie dacarbazine (DTIC) maximise le bénéfice net dans 90% des cas pour une disposition à payer de 40 000€ par QALY. On dit que pour une disposition à payer de 40 000€ par QALY, il y a 90% de chance que DTIC maximise le bénéfice net.

L'étonnant paradoxe de la frontière multi-options

- ❖ Le traitement optimal n'est pas toujours celui qui a la plus forte probabilité d'être efficient;
- ❖ Le traitement optimal est celui qui rapporte un Bénéfice Monétaire Moyen Net ($B\bar{M}N$ à l'issue de 1000 simulations) supérieur à ceux que dégagent toutes les autres options thérapeutiques, pour un niveau donné de l'effort socialement acceptable;
- ❖ La probabilité d'être efficient pour une option thérapeutique donnée représente uniquement le nombre de fois où celle-ci est jugée efficace par rapport à son comparateur sur l'ensemble des simulations effectuées pour un niveau donné de la disposition à payer.
- ❖ Par ex pour une disposition à payer de 40 000€ la dacarbarzine est le meilleur traitement puisque qu'elle crée, dans 90% des cas, plus de valeur santé qu'elle n'en détruit.



6. AIDE À LA DÉCISION PUBLIQUE



Jugements de la CEESP sur les conditions d'efficience

◆ VALEURS DE REFERENCE

- **LE RDCR DE REPATHA® EST TRÈS ÉLEVÉ (95 264 €/QALY)** chez les patients souffrant d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote (N=25 000, soit 14%). *2015 AMGEN hypolypémiant.*
- **COMPTE TENU DU COÛT DU TRAITEMENT DE PRALUENT® AU PRIX REVENDIQUÉ, CELA SE TRADUIT PAR DES RDCR MOYENS TRÈS ÉLEVÉS DE PLUS DE 100 000€/QALY.** *2016 SANOFI hypolypémiant (p9).*
- **LE CHOIX DE SUBSTITUER ENTRESTO® À UN IEC EST EFFICIENT AVEC UN DEGRÉ DE CONFIANCE DE 80% POUR UNE DISPOSITION À PAYER DE 33 106 €.** *2016 NOVARTIS INSUFFISANCE CARDIAQUE*
- **LE NIVEAU DE RDCR EST ÉTROITEMENT LIÉ AU NIVEAU DU PRIX REVENDIQUÉ.** Pour des modifications de prix de *Strensiq®* entre -50 % et +20 %, le RDCR varie proportionnellement au prix (à moins de 1% près). *2016 ALEXION PHARMA hypophosphatasie. p8*

◆ RECOMMANDATIONS

- **LA CEESP ATTIRE L'ATTENTION SUR LE FAIT QUE LE RAPPORT COÛT-RÉSULTAT DE REPATHA® SERA FORTEMENT INFLUENCÉ PAR LES CONDITIONS D'UTILISATION DU PRODUIT EN PRATIQUE CLINIQUE, CE QUI NÉCESSITE UN ENCADREMENT STRICT DES PRESCRIPTIONS** *Avis d'efficience REPATHA AMGEN 2015 hypolypémiant p 6.*
- **LA CEESP CONSIDÈRE QUE LES CONDITIONS DE L'EFFICIENCE DE L'ORKAMBI® NE SONT PAS RÉUNIES AU PRIX REVENDIQUÉ PAR L'INDUSTRIEL, ET NE POURRONT ÊTRE ATTEINTES QUE PAR UNE BAISSÉ DU PRIX TRÈS SIGNIFICATIVE.** *2016 VERTEX PHARM mucovisidose.*
- **DANS CES CIRCONSTANCES, VENCLYXTO® N'APPORTE PAS LA DÉMONSTRATION SUFFISANTE EN TERMES D'EFFICIENCE JUSTIFIANT DE REVENDIQUER UN PRIX SUPÉRIEUR À CELUI DE SES COMPARATEURS.** *2017 ABBVIE leucémie lymphoïde chronique.*
- **L'INCERTITUDE QUI ENTOURE LES BÉNÉFICES DE SANTÉ APPORTÉS PAR STRENSIQ® SUR LA POPULATION JUVÉNILE (GRANDE VARIABILITÉ DES QALYS) PAR RAPPORT À SON COÛT EXTRÊMEMENT ÉLEVÉ, NE PERMET PAS D'ÉTABLIR LES CONDITIONS DE SON EFFICIENCE.** *2016 ALEXION PHARMA hypophosphatasie*

Quelques ambiguïtés à lever

→ APPARTENANCE A LA FRONTIERE D'EFFICIENCE

Ce n'est pas parce qu'une stratégie est moins utilisée en pratique qu'elle n'est pas sur la frontière d'efficacité (*VECTIBIX*®²⁰¹⁴, *AMGEN* : CCRm Ras muté sur Kras non muté); mais on lit le contraire dans l'avis d'efficacité de *ZYDELIG*®²⁰¹⁷ *GILEAD SCIENCES* / Leucémie lymphoïde p12 : « L'ofatumumab en monothérapie a été intégré dans l'analyse de référence, ce qui peut être discuté compte tenu de la très faible prescription de cette molécule en monothérapie »

→ PERSPECTIVE COLLECTIVE

La perspective adoptée est qualifiée de collective sans lien véritable avec cette définition, ce qui aurait nécessité de dépasser la simple notion de « payeurs » en s'intéressant aux éventuels impacts sur les proches et dans les autres secteurs qui pourraient être impliqués (secteur médico-social en particulier, compte tenu de l'âge des patients le coût lié au temps des aidants et à l'assistance à domicile par un professionnel de santé n'ont pas été retenus alors qu'ils peuvent être considérés comme liés directement à la production des interventions évaluées.

A contrario dans l'avis *ORKAMBI*®²⁰¹⁶, *VERTEX* : mucovicirose p 53 « la valorisation du temps investi par les aidants dans les soins du patient ne font pas partie de la perspective retenue par la HAS ». Même chose dans l'avis *Vectibix*® : « La prise en compte des seuls coûts directs satisfait aux recommandations de la HAS ». *VECTIBIX*®²⁰¹⁴, *AMGEN* : CCRm Ras non muté sur Kras non muté p25

→ ASSIMILER VARIABILITÉ ET INCERTITUDE EST « QUESTIONNABLE » L'incertitude par essence est différente de l'incertitude par ignorance

Conclusion

PAS DE MODELISATION SANS PREUVES!

Vers la mise en place d'un « adaptative pathway » à la française

avec restriction des indications au moment de la discussion du prix et demande d'études comparatives confirmatoires en vie réelle.



RECAP



7

Réserves majeures toutes indications confondues

71

Nom	Pop simulée/non représentée dans Pop d'analyse	Analyse hétérogénéité Pop insuffisante	Absence de Comparateur pertinent	Données d'efficacité non robustes	Meta en réseau critiquable	Absence mesure qualité de vie	Exploration incertitude insuffisante	Hypothèses du modèle	Résultats non transposables
Genvoya ₂₀₁₆	✓	-	✓	-	-	-	-	-	-
Halaven ₂₀₁₇	-	-	-	-	-	-	✓	-	-
Imbruvica ₂₀₁₅	-	✓	✓	-	-	-	-	-	✓
Imbruvica ₂₀₁₅	-	-	✓	-	-	-	-	-	-
OctaplasLG ₂₀₁₆	-	-	-	-	-	-	✓	-	-
Praluent ₂₀₁₆	-	✓	-	✓	-	-	-	-	-
Repatha ₂₀₁₅	-	-	-	✓	-	-	-	-	-
Strensiq ₂₀₁₆	-	-	-	-	-	✓	-	-	-
Vectibix ₂₀₁₄	-	-	-	✓	-	-	-	-	-
Venclyxto ₂₀₁₇	-	-	-	✓	-	-	-	-	-
Zydelig ₂₀₁₅	✓	-	✓	-	-	-	-	✓	-
Zydelig ₂₀₁₇	-	-	-	✓	✓	-	-	-	-

SAVOIR CE QU'IL FAUT FAIRE

1_DEFINITION DES OBJECTIFS

- ❖ Choisir les objectifs de l'étude d'efficacité en fonction de la population AMM et des preuves qui peuvent être apportées sur la population étudiée dans le cadre des essais randomisés
- ❖ Prendre en compte tous les comparateurs disponibles sur le marché

2.1_MODELISATION ET EFFICACITE

- ❖ Importance de la qualité des données utilisées (données non comparatives non valables);
- ❖ Tendance de la HAS à privilégier les microsimulations. La HAS semble attacher plus d'importance à la diversité des situations individuelles qu'à la recherche des vraies valeurs caractérisant les populations prises en charge;
- ❖ Lorsqu'une alternative thérapeutique n'est pas documentée ,justifier l'absence de données par une recherche bibliographique;
- ❖ La mise en œuvre d'un critère intermédiaire est source de beaucoup d'incertitude;
- ❖ Attention à l'absence de comparaison au placebo;

2.2_GESTION DE LA DIMENSION TEMPORELLE

- ❖ Le choix de l'horizon temporel doit être justifié par des taux de survie constatés;
- ❖ Les données extrapolés doivent être comparées avec des données observationnelles.

SAVOIR CE QU'IL FAUT FAIRE

3_UTILITES

- Utilisation des matrices de qualité de vie française;

4_COUTS

- La valorisation des médicaments doit être faite en PPTTC;
- La perspective collective est presque toujours évoquée sans que son contenu corresponde aux recommandations de la HAS. En s'abstenant de prendre en compte le fardeau de la maladie pour les aidants familiaux il s'agit en fait d'une perspective financeurs;

5_ANALYSE DE SENSIBILITE

- l'incertitude générée par les données d'efficacité doit être explorée dans toutes ses dimensions structurelle, paramétrique, et en scénario;
- Les analyses de sensibilité déterministes et probabilistes se doivent d'être conformes aux aux recommandations de la HAS;
- La portée des analyses de sensibilité déterministes doit être jugée en termes de modifications ou d'absence de modification de la composition de la frontière d'efficacité;
- Un bon indicateur: est-ce que les réductions de prix induisent une réduction proportionnelle du RDCR ?

Références

- Lambert PC, Dickman PW, Osterlund P, Andersson T, Sankila R, Glimelius B. Temporal trends in the proportion cured for cancer of the colon and rectum: a population-based study using data from the Finnish Cancer Registry. *Int J Cancer*. 2007;121(9):2052-9.
- INSEE. Consumer price index - Health services 22/06/2016; Lien internet: <https://www.insee.fr/fr/statistiques/serie/001763845>
- Cooper NJ, Sutton AJ, Achana F, Welton NJ. RFP Toipc: use of network meta-analysis to inform clinical parameters in economic evaluations. Report for the CADTH. June 2015.
- Jansen JP. Network meta-analysis of survival data with fractional polynomials. *BMC Med Res Methodol*. 2011;11:61
- Launois R., Le Moine JG., Huynh TMT. «Mixed Treatment Comparison and Bayesian Integrated Economic Evaluation of Cost-Effectiveness and Budget Impact of TNF-alpha inhibitors for Rheumatoid Arthritis after Failure of Conventional DMARD Therapy». *Journal de Gestion et d'Economie Médicales* 2016; 34(2-3): 145-160.
- Kabeshova A., Ben Hariz S., Tsakeu E., Benamouzig R., Launois R. «Cost-effectiveness analysis of rifaximin- α administration for the reduction of episodes of overt hepatic encephalopathy in recurrence compared with standard treatment in France». *Therapeutic Advances in Gastroenterology* 2016 Jul;9(4):473-82
- Launois R., Jean-Gabriel Le Moine, Bernard Uzzan et al. « Systematic review and bivariate/HSROC random-effect meta-analysis of immunochemical and guaiac-based fecal occult blood tests for colorectal cancer screening ». *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*, 2014; 26 (9) : 978-989.
- Launois R. , B. Avouac, F. Berenbaum, O. Blin, I. Bru, B. Fautrel, J.-M. Joubert, J. Sibilia, B. Combe, Comparison of Certolizumab Pegol with other anti-cytokine agents for the treatment of rheumatoid arthritis : a multiple-treatment bayesian meta-analysis, *J Rheumatol*. 2011; 38(5):835-45.
- Launois R., Payet S., Saidenberg-Kermanac'h N, Francesconi C, Riou-França L, Boissier MC « Budget impact of rituximab after failure of one or more TNF α inhibitor therapies in the treatment of rheumatoid arthritis in France ». *Joint Bone Spine* 2008; 75 : 688-695.
- Latimer N. NICE DSU Technical Support Document 14: Undertaking survival analysis for economic evaluations alongside clinical trials -- extrapolation with patient-level data [Internet]. 2011. Available from: <http://www.nicedsu.org.uk>
- Chevreul K., Berg Brigham K., Michel M., Rault G., Network Burqol-Rd Research. Costs and health-related quality of life of patients with cystic fibrosis and their carers in France. *J Cyst Fibros*. 2015;14(3):384-91.
- Szende, A., M. Janssen, and J. Cabases, *Self-Reported Population Health: An International Perspective based on EQ-5D*. Springer, 2014.

Pr Robert Launois

- » **Adresse:** REES France
28, rue d'Assas
75006 Paris, France
- » **Téléphone:** +33 (0)1 44 39 16 90
- » **Email:** launois.reesfrance@wanadoo.fr
- » **Web:** www.rees-france.com