



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

---

**ÉVALUER**

LES TECHNOLOGIES DE SANTÉ

---

**AVIS ECONOMIQUE**

# Calquence (acalabrutinib)

Leucémie lymphoïde chronique  
(LLC)

Validé par la CEESP le 11 mai 2021

---

# Sommaire

---

<b>1. Avis de la CEESP relatif aux produits de santé</b>	<b>4</b>
1.1. Avis de la CEESP	4
1.1.1. Sur le contexte	4
1.1.2. Sur l'analyse de l'efficience	5
1.1.3. Sur l'analyse d'impact budgétaire	6
1.1.4. Conclusion de la commission	6
1.1.5. Données complémentaires	7
1.2. Synthèse des réserves émises par la CEESP	7
<b>2. Complément A. Contexte de la demande</b>	<b>9</b>
<b>3. Complément B. Tableaux de synthèse</b>	<b>11</b>
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	15
3.3. Analyse d'impact budgétaire : synthèse de l'analyse critique	18
3.4. Analyse d'impact budgétaire : synthèse des résultats et de l'analyse de l'incertitude	19
<b>4. Complément C. Analyse critique et résultats de l'étude d'efficience</b>	<b>20</b>
4.1. Présentation et analyse critique de la méthodologie	20
4.1.1. Objectif de l'étude d'efficience	20
4.1.2. Choix structurants	21
4.1.3. Modélisation	24
4.1.4. Mesure et valorisation des états de santé en utilité	48
4.1.5. Mesure et valorisation des coûts	50
4.1.6. Validation	70
4.2. Présentation des résultats et exploration de l'incertitude	70
4.2.1. Résultats dans l'analyse de référence	70
4.2.2. Analyse de l'incertitude dans l'analyse de référence	72
4.2.3. Analyses complémentaires	87
4.3. Discussion et conclusion	88
4.3.1. Discussion et conclusion de l'industriel	88
4.3.2. Discussion et conclusion de la HAS	90
<b>5. Complément D. Analyse critique et résultats de l'analyse d'impact budgétaire</b>	<b>91</b>
5.1. Présentation et analyse critique de la méthodologie	91
5.1.1. Objectif de l'analyse proposée	91
5.1.2. Choix structurants de l'analyse d'impact budgétaire	91
5.1.3. Méthode et hypothèses	97

5.2. Présentation des résultats et exploration de l'incertitude	104
5.2.1. Résultats de l'analyse d'impact budgétaire	104
5.2.2. Analyses de sensibilité de l'analyse d'impact budgétaire	106
5.3. Discussion et conclusion	108
<b>Table des annexes</b>	<b>109</b>
<b>Table des illustrations et des tableaux</b>	<b>115</b>
<b>Références bibliographiques</b>	<b>120</b>
<b>Abréviations et acronymes</b>	<b>121</b>

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur [www.has-sante.fr](http://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 – mai 2021 – ISBN :

# 1. Avis de la CEESP relatif aux produits de santé

## 1.1. Avis de la CEESP

### 1.1.1. Sur le contexte

#### 1.1.1.1. Informations générales

L'évaluation, présentée par la société AstraZeneca, soutient une demande de première inscription de Calquence (acalabrutinib) sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics.

La demande de remboursement concerne :

- en monothérapie ou en association avec l'obinutuzumab, la population des patients atteints de leucémie lymphoïde chronique non précédemment traitée :
  - soit chez les patients adultes présentant une inéligibilité à la fludarabine à pleine dose ;
  - soit chez les patients adultes présentant un statut génétique de mauvais pronostic (délétion 17p ou mutation TP53) ;
- en monothérapie, pour le traitement des patients adultes atteints d'une LLC ayant reçu au moins un traitement antérieur.

La demande de remboursement est plus restreinte que l'indication de l'AMM obtenue le 5/11/2020 en procédure centralisée, l'indication de l'AMM ne précisant aucune condition relative aux patients traités en 1<sup>e</sup> ligne. La population pour laquelle le remboursement est demandé représente environ 75% de la population de l'indication selon les données fournies par l'industriel.

L'industriel estime la population cible incidente à 1 094 patients en 2020.

Le montant de l'indemnité maximale de l'ATU communiqué par l'industriel, est de 6 390 € HT pour un flacon de 60 gélules de 100 mg.

#### 1.1.1.2. Revendications de l'industriel

L'industriel revendique :

- un service médical rendu important dans toutes les indications et
  - une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) en monothérapie versus l'association obinutuzumab / chlorambucil en 1<sup>e</sup> ligne de traitement de la LLC, chez les patients non éligibles à la fludarabine à pleine dose d'une part, et chez les patients présentant une délétion 17p ou une mutation TP53 d'autre part ;
  - une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) en association avec l'obinutuzumab versus l'association obinutuzumab / chlorambucil en 1<sup>e</sup> ligne de traitement de la LLC, chez les patients non éligibles à la fludarabine à pleine dose d'une part, et chez les patients présentant une délétion 17p ou une mutation TP53 d'autre part ;
  - une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) en monothérapie versus les associations idelalisib / rituximab (IR) et bendamustine / rituximab (BR) dans le traitement des patients atteints d'une LLC ayant déjà reçu au moins un traitement antérieur.

- un RDCR de 331 158 €/QALY d'acalabrutinib en monothérapie en première ligne de traitement versus ibrutinib au prix de ████████ € PPTTC (hors honoraires de dispensation) retenu dans la modélisation **invalidé par la CEESP** ;
- un impact budgétaire de ████████ d'euros à trois ans dans la même indication au prix de ████████ € PPTTC (hors honoraires de dispensation) retenu dans la modélisation.

Le chiffre d'affaires prévisionnel de Calquence (acalabrutinib) pour l'ensemble de ses indications est estimé par l'industriel à ████████ d'euros TTC sur la période correspondant à la 2<sup>e</sup> année pleine de commercialisation.

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

L'industriel mentionne que deux études sont en cours pour le traitement en première ligne du lymphome du manteau (étude LY-308) et pour le traitement de patients infectés par le SARS-Cov-2 et nécessitant une hospitalisation, qu'ils soient ou pas ventilés (étude CALAVI).

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

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

### 1.1.2. Sur l'analyse de l'efficience

L'objectif énoncé par l'industriel correspond à la revendication d'ASMR III et vise à évaluer le produit en monothérapie en première ligne de traitement de la leucémie lymphoïde chronique, soit chez les patients adultes présentant une inéligibilité à la fludarabine à pleine dose, soit chez les patients adultes porteurs de délétion 17p ou de mutation TP53.

Cette indication est restreinte par rapport à l'indication pour laquelle le remboursement est demandé, en monothérapie et en association avec l'obinutuzumab en première ligne de traitement, et en monothérapie en seconde ligne de traitement dans les deux sous-populations inéligibles à la fludarabine à haute dose ou porteurs d'anomalies génomiques. La population concernée par l'évaluation économique représente environ 42% de la population pour laquelle le remboursement est demandé selon les données fournies par l'industriel.

L'indication pour laquelle le remboursement est demandé est elle-même restreinte par rapport à l'indication approuvée dans l'AMM, qui ne prévoit pas de restriction selon l'éligibilité à la fludarabine à haute dose ou le profil génétique.

L'évaluation économique proposée correspond à une partie de la demande de remboursement et de l'AMM et n'évalue pas l'efficience du produit dans tous ses usages possibles (cf. figure 1).

Par rapport à l'objectif énoncé par l'industriel, l'évaluation finalement réalisée porte sur la sous-population de patients inéligibles à la fludarabine à haute dose. Aucune analyse en sous-population n'est disponible pour les patients porteurs de délétion 17p ou de mutation TP53, qu'ils soient ou non éligibles à la fludarabine à haute dose du fait de leur profil génomique ou du fait d'autres facteurs d'inéligibilité.

Bien que non énoncée dans l'objectif, l'association acalabrutinib+obinutuzumab est incluse dans l'évaluation comme comparateur et est donc indirectement évaluée.

#### 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 trois réserves majeures (cf. tableau de synthèse des réserves) portant sur :

- l'absence de comparaison robuste du fait de l'absence de comparaison directe versus les comparateurs pertinents, de l'irrecevabilité de la méta-analyse en réseau proposée, et de l'analyse insuffisante d'une approche alternative ;
- la simulation d'un effet relatif d'acalabrutinib sur la survie globale avant progression en l'absence de données étayées et l'exploration insuffisante de l'incertitude liée à cette hypothèse ;
- l'estimation fragile de l'efficacité des traitements de seconde ligne, sans validation externe.

### 1.1.2.2. En ce qui concerne l'efficience

Bien que non conclusive sur l'estimation d'un RDCR, l'évaluation économique permet de mettre en évidence plusieurs sources d'incertitude quant à l'évaluation de l'efficience d'acalabrutinib en première ligne de traitement de la leucémie lymphoïde chronique, soit chez les patients adultes présentant une inéligibilité à la fludarabine à pleine dose, soit chez les patients adultes porteurs de délétion 17p ou de mutation TP53 :

- l'incertitude sur l'évolution des patients au-delà de l'essai clinique. Si l'essai clinique pivot indique un effet significatif sur la survie sans progression d'acalabrutinib par rapport à son comparateur, il ne montre pas de résultat significatif sur la survie globale et l'analyse utilise pour les deux critères des extrapolations très incertaines au-delà de la durée de l'essai, avec une grande variabilité de résultat selon la fonction retenue ;
- l'incertitude sur l'effet relatif d'acalabrutinib par rapport aux autres traitements envisageables, nombreux, sans comparaison directe, et sans estimation indirecte robuste, et sans comparaison vs. venetoclax + obinutuzumab, pourtant reconnu comme un comparateur pertinent ;
- l'incertitude sur l'effet des traitements de seconde ligne ;
- l'incertitude sur les coûts de prise en charge ;
- l'incertitude due à l'absence de validation externe des résultats de la modélisation.

### 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'acalabrutinib est acceptable, bien qu'elle soulève des réserves importantes relatives :

- au périmètre limité de l'AIB par rapport au périmètre de remboursement ;
- à l'exclusion du comparateur venetoclax + obinutuzumab dans le traitement des patients inéligibles à la fludarabine à haute dose.

#### 1.1.3.2. En ce qui concerne l'impact budgétaire

L'industriel estime l'impact budgétaire de l'introduction d'acalabrutinib en traitement de 1<sup>e</sup> ligne de la LLC, en monothérapie et en association à l'obinutuzumab, à ██████████ d'euros à 3 ans, soit une augmentation de 15% du budget de l'assurance maladie pour la prise en charge de ces patients. Ce résultat est très sensible au prix d'acalabrutinib, avec un impact plus que proportionnel à la variation du prix, et modérément sensible à la prise de parts de marché, avec un impact moins que proportionnel à la variation des parts de marché.

### 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'évaluation réalisée ne permet pas de définir les conditions de l'efficience du produit versus ses comparateurs avec un degré acceptable d'incertitude.

La CEESP regrette l'absence d'analyse de sensibilité sur le prix des comparateurs dans les analyses réalisées par l'industriel.

### 1.1.5. Données complémentaires

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

- l'évolution des patients sous traitements et la corrélation entre survie sans progression et survie globale,
- l'utilité mesurée à partir d'un questionnaire de qualité de vie pour lequel une valorisation en utilité est validée,
- les coûts de prise en charge en pratique courante.

## 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	-	+	++
<b>Choix structurants</b>			
Exclusion du comparateur venetoclax + obinutuzumab dans le traitement des patients inéligibles à la fludarabine à haute dose, pour lequel le remboursement n'a pas été sollicité mais qui est jugé pertinent par les experts sollicités par l'industriel		+	
<b>Modélisation</b>			
Absence d'analyse dans la sous-population de patients porteurs d'une délétion 17p ou d'une mutation TP53		+	
Données externes limitées pour comparer la population simulée à la population susceptible d'être traitée		+	
Non prise en compte des EI des secondes lignes de traitement	-		
Absence de comparaison robuste du fait de l'absence de comparaison directe versus les comparateurs pertinents, de l'irrecevabilité de la méta-analyse en réseau proposée, en particulier la non-vérification de l'hypothèse des risques proportionnels dans l'essai constituant le point d'entrée d'acalabrutinib dans le réseau, et de l'analyse insuffisante d'une approche alternative fondée sur la méthode RMST			++
Simulation d'un effet relatif d'acalabrutinib sur la survie globale avant progression en l'absence de données étayées et exploration insuffisante de l'incertitude liée à cette hypothèse			++
Estimation fragile de l'efficacité des traitements de seconde ligne, sans validation externe			++

### Mesure et valorisation des états de santé

Libellé de la réserve	-	+	++
Absence de valorisation validée des utilités à partir d'un questionnaire EQ-5D du fait de données manquantes		+	
<b>Mesure et valorisation des coûts</b>			
Estimation de certains coûts fondée sur avis d'experts par manque de données pertinentes dans la littérature		+	
<b>Validation</b>			
Données limitées pour permettre la validation externe des résultats		+	
<b>Résultats et analyses de sensibilité</b>			
Non communication de la fonction du RDCR selon le prix du produit		+	

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

Libellé de la réserve	-	+	++
Périmètre limité de l'AIB par rapport au périmètre de remboursement		+	
Absence de prise en compte des coûts de suivi de la maladie	-		
Exclusion du comparateur venetoclax + obinutuzumab dans le traitement des patients inéligibles à la fludarabine à haute dose, pour lequel le remboursement n'a pas été sollicité mais qui est jugé pertinent par les experts sollicités par l'industriel		+	

## 2. Complément A. Contexte de la demande

Tableau 3. Contexte administratif\*

Objet	Description
Traitement	CALQUENCE (acalabrutinib) 100 mg gélule deux fois par jour.
Laboratoire	AstraZeneca
Domaine thérapeutique	Hématologie
Motif de l'examen	Primo-inscription
Listes concernées	Spécialités remboursables aux assurés sociaux Collectivités et divers services publics (CSP L.5123-2)
Indication de l'AMM	AMM centralisée en date du 5/11/2020 : <ul style="list-style-type: none"> <li>– en monothérapie ou en association avec l'obinutuzumab, dans le traitement des patients adultes atteints d'une leucémie lymphoïde chronique (LLC) non précédemment traités ;</li> <li>– en monothérapie, dans le traitement des patients adultes atteints d'une leucémie lymphoïde chronique (LLC) ayant reçu au moins un traitement antérieur.</li> </ul>
Indication demandée au remboursement	<p><b>En monothérapie ou en association avec l'obinutuzumab pour les patients atteints de leucémie lymphoïde chronique non précédemment traitée :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Soit chez les patients adultes présentant une inéligibilité à la fludarabine à pleine dose</li> <li>– Soit chez les patients adultes présentant un statut génétique de mauvais pronostic (délétion 17p ou mutation TP53)</li> </ul> <p><b>En monothérapie pour le traitement des patients adultes atteints d'une LLC ayant reçu au moins un traitement antérieur.</b></p>
SMR revendiqué	Important
ASMR revendiquée	<ul style="list-style-type: none"> <li>– En monothérapie, en 1<sup>e</sup> ligne de traitement de la LLC, chez les patients non éligibles à la fludarabine à pleine dose, et chez les patients présentant une délétion 17p ou une mutation TP53, une Amélioration du Service Médical Rendu modérée (ASMR III) versus l'association obinutuzumab / chlorambucil.</li> <li>– En association avec l'obinutuzumab, en 1<sup>e</sup> ligne de traitement de la LLC chez les patients non éligibles à la fludarabine à pleine dose, et chez les patients présentant une délétion 17p ou une mutation TP53, une Amélioration du Service Médical Rendu mineure (ASMR IV) versus l'association obinutuzumab / chlorambucil.</li> <li>– En monothérapie, pour le traitement des patients atteints d'une LLC ayant déjà reçu au moins un traitement antérieur, une Amélioration du Service Médical Rendu mineure (ASMR IV) versus les associations idelalisib / rituximab (IR) et bendamustine / rituximab (BR).</li> </ul>
Statut particulier	Sans objet
ATU ou RTU	<p>ATU de cohorte ATU cohorte du 09/07/2020 au 25/11/2020 (28 patients traités).</p> <p>Chez des patients adultes atteints d'une leucémie lymphoïde chronique (LLC) :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– en monothérapie ou en association à l'obinutuzumab, chez les patients non précédemment traités, sans délétion 17p ni mutation du gène TP53 et inéligibles à un traitement à base de fludarabine à pleine dose,</li> <li>– en monothérapie chez les patients intolérants ou inéligibles à un traitement par ibrutinib.</li> </ul>
Indemnité maximale d'ATU	Coût pour une dose de 100 mg : 111,13 € TTC

	Coût de traitement annuel équivalent : ████████ € TTC
Population cible	Population cible : 1 094 patients incidents en 2020.
Dépense moyenne/patient	Dépense moyenne ████████ € par an TTC
Montant remboursable	Montant remboursable dans l'indication : ████████ d'euros par an (à 3 ans)
CA annuel	CA dans l'indication : ████████ d'euros TTC par an (à 2 ans) CA toutes indications confondues : ████████ d'euros TTC par an (à 3 ans)
Commercialisation et prise en charge à l'étranger dans l'indication, telles que déclarées par l'industriel	Allemagne : non commercialisé, non remboursable Espagne : non commercialisé, non remboursable Italie : non commercialisé, non remboursable Royaume-Uni : non commercialisé, non remboursable

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	Le principe actif de CALQUENCE est l'acalabrutinib. Il s'agit d'un inhibiteur sélectif de la tyrosine kinase de Bruton (BTK) de seconde génération.
Pathologie concernée	Leucémie lymphoïde chronique (LLC)
Prise en charge thérapeutique	Au stade C ou en cas de maladie active, l'instauration d'un traitement est nécessaire pour contenir l'évolution de la maladie.  <b>En cas de délétion 17p ou mutation TP53</b> – ibrutinib en monothérapie ; – idelalisib + rituximab chez les patients qui ne sont éligibles à aucun autre traitement.  <b>En l'absence de délétion 17p ou mutation TP53</b> – Chez les patients sans comorbidité significative, rituximab + fludarabine + cyclophosphamide (protocole FCR). – Chez les patients présentant des comorbidités significatives ou chez les patients âgés de plus de 65 ans : ibrutinib en monothérapie, obinutuzumab + chlorambucil, bendamustine + rituximab.
Place revendiquée dans la stratégie thérapeutique	Traitement de référence pour tous les patients non précédemment traités, en monothérapie ou en association avec l'obinutuzumab, et en monothérapie pour les patients précédemment traités.

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

**Tableau 5. Essais cliniques en cours**

Domaine thérapeutique	Étude
Hématologie (lymphome du manteau)	LY-308 (phase III)
Traitement de patients infectés par le SARS-Cov-2 et nécessitant une hospitalisation, qu'ils soient ou pas ventilés	Étude CALAVI

## 3. Complément B. Tableaux de synthèse

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

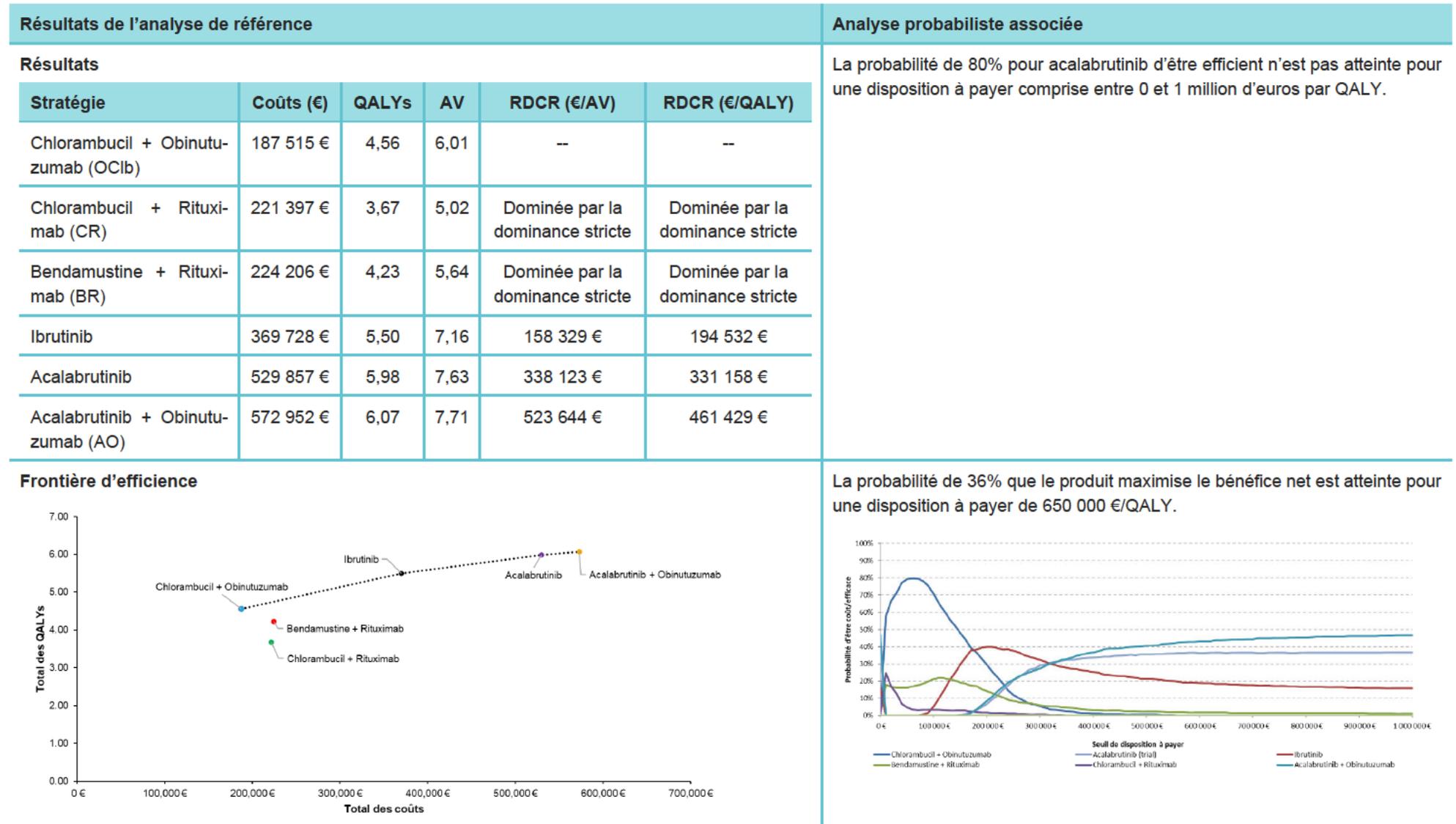
Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP	Réserve
<b>Objectif</b>		
Évaluer l'efficacité d'acalabrutinib en monothérapie par rapport aux comparateurs cliniquement pertinents, dans la prise en charge en 1 <sup>e</sup> ligne de traitement de la LLC, chez les patients non éligibles à la fludarabine à pleine dose, et chez les patients présentant une délétion 17p ou une mutation TP53.	La restriction du périmètre de l'évaluation économique par rapport à la demande de remboursement et par rapport à l'AMM ne permet pas d'évaluer l'efficacité du produit dans tous ses usages possibles.	-
<b>Choix structurants</b>		
<b>Type d'analyse</b> : ACE + ACU	Choix conforme	-
<b>Perspective</b> : collective ou système de santé	Choix conforme	-
<b>Horizon temporel</b> : 5 ans, 10 ans, 15 ans <i>Analyse de sensibilité</i> : 20 ans	Le choix des horizons temporels permet de concilier la portée des résultats et le niveau d'incertitude.	-
<b>Actualisation</b> : 2,5% <i>Analyses de sensibilité</i> : 0% (RDCR +0,3%), 4% (RDCR -0,3%)	Choix conforme	-
<b>Population d'analyse</b> : patients non éligibles à la fludarabine à pleine dose d'une part et patients présentant une délétion 17p ou une mutation TP53 d'autre part.		
<b>Options comparées</b> Intervention évaluée : acalabrutinib en monothérapie Comparateurs inclus : ibrutinib, obinutumumab + chlorambucil, bendamustine + rituximab, chlorambucil + rituximab, acalabrutinib + obinutumumab	L'exclusion de venetoclax + obinutumumab limite la portée de l'analyse.	Importante

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP	Réserve
<b>Modélisation</b>		
<p><b>Population simulée</b> : population de l'essai ELEVATE-TN</p> <p>Analyse de la représentativité : sur avis d'experts, sur-représentation des patients avec délétion 17p ou mutation TP53</p>	<p>Pas d'analyse chez les patients porteurs de délétion 17p ou de mutation TP53.</p> <p>Manque de données externes pour analyser la représentativité.</p>	<p>Importante</p> <p>Importante</p>
<p><b>Modèle</b> : semi-Markov à 3 états</p> <p><b>États du modèle</b> : pré-progression, post-progression, décès</p>	<p>Choix recevable.</p>	<p>-</p>
<p><b>Événements intercurrents</b></p> <p>Effets indésirables : impact sur l'utilité et les coûts modélisé au 1<sup>er</sup> cycle du modèle.</p> <p>Prise en compte des doses réellement prises dans l'essai.</p> <p>Pas de prise en compte des arrêts de traitement hors progression.</p> <p>Traitement post-progression : application de courbes de survie dans l'état post-progression.</p>	<p>Il n'est pas attendu d'impact important en faveur du produit évalué des choix relatifs aux événements intercurrents, à l'exception de la prise en compte des traitements post-progression dont l'impact est difficile à évaluer et pour lequel l'incertitude est forte.</p>	<p>-</p>
<p><b>Gestion de la dimension temporelle</b></p> <p>Durée de simulation : 5 ans, 10 ans, 15 ans</p> <p>Cycles : 1 mois, avec correction de demi-cycle</p> <p>Hypothèses d'extrapolation : extrapolation par la fonction Gamma généralisée des courbes de survie sans progression et de survie globale pré-progression d'acalabrutinib.</p> <p><i>Analyses de sensibilité : fonction Gompertz (RDCR -8%) et Exponentielle (RDCR +3%)</i></p>	<p>Durées de simulation et des cycles recevables.</p> <p>Méthode recevable pour la sélection des fonctions d'extrapolation.</p> <p>Très forte incertitude attachée à l'extrapolation.</p>	<p>-</p>
<p><b>Méthodes d'estimation des probabilités de transition / des courbes de survie</b></p> <p>Sources de données : essai ELEVATE-TN, méta-analyse en réseau</p> <p>Application des HR estimés dans la MAR pour la survie sans progression (SSP) et la survie globale (SG) aux courbes extrapolées, pendant 28 mois puis HR de 1.</p> <p>Traitement post-progression : estimation à partir de l'essai ELEVATE-TN et d'un essai en 2<sup>e</sup> ligne (MURANO)</p> <p><i>Analyses de sensibilité :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- variation du HR vs. ibrutinib (comparateur de la frontière d'efficacité) : -47% (RDCR +135%) et +90% (-29%)</li> <li>- application des HR de survie globale issus de la MAR (RDCR +26%)</li> </ul>	<p>Nombreuses limites de la MAR, en particulier du fait de la non-validation de l'hypothèse des risques proportionnels et de l'absence d'analyse approfondie d'approches alternatives.</p> <p>Le choix d'appliquer un effet relatif du traitement sur la survie globale alors que celui n'est pas démontré dans l'essai clinique et qu'aucune corrélation n'est démontrée entre la SSP et la SG, en l'absence d'analyse simulant l'absence d'effet sur la SG, est problématique.</p> <p>Immaturité (ELEVATE-TN et MURANO) ou populations différentes (MURANO) dans les données cliniques utilisées pour simuler la seconde ligne de traitement.</p>	<p>Majeure</p> <p>Majeure</p> <p>Majeure</p>

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP	Réserve						
– autres extrapolations de la 2 <sup>e</sup> ligne de traitement (RDCR +0% / changement de frontière)								
<p><b>Méthodes d'estimation des événements intercurrents</b></p> <p>Effets indésirables : EI de grade 3 et 4 observés chez +2% des patients dans l'essai ELEVATE-TN.</p> <p>Durée de traitement : selon RCP ou jusqu'à progression.</p> <p>Traitements post-progression : sélection sur dires d'experts, estimation de courbes de survie, pas de prise en compte des EI.</p> <p><i>Analyse de sensibilité : pas d'EI (RDCR +0%)</i></p>	Peu d'impact attendu des choix retenus.	Mineure						
<b>Validation</b>								
<p>Validation interne : vérification mathématique, contrôle qualité</p> <p>Validation externe : -</p> <p>Validation croisée : -</p>	L'absence de validation externe de la modélisation constitue une limite de l'analyse.	Importante						
<b>Estimation de l'utilité</b>								
<p><b>Sources de données</b> : avis d'efficacité obinutuzumab</p> <p>Application de scores de désutilité sur les EI</p> <p><b>Scores d'utilité introduits dans le modèle</b></p> <table border="1" data-bbox="147 959 833 1118"> <thead> <tr> <th data-bbox="147 959 622 1011">Etat de santé</th> <th data-bbox="622 959 833 1011">Utilité</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="147 1011 622 1064">SSP</td> <td data-bbox="622 1011 833 1064">0,813</td> </tr> <tr> <td data-bbox="147 1064 622 1118">SPP</td> <td data-bbox="622 1064 833 1118">0,700</td> </tr> </tbody> </table> <p><i>Analyses de sensibilité : essai ELEVATE-TN (RDCR +30%)</i></p>	Etat de santé	Utilité	SSP	0,813	SPP	0,700	L'absence de cohérence des données recueillies à travers un questionnaire de qualité de vie est problématique. L'approche retenue compte-tenu de la situation est recevable mais génère une incertitude forte.	Importante
Etat de santé	Utilité							
SSP	0,813							
SPP	0,700							
<b>Estimation des coûts</b>								
<p><b>Coûts d'acquisition</b> : d'après RCP et la base des médicaments</p> <p><b>Coût d'administration</b> : part d'hospitalisation sur dires d'experts, valorisation ENC ou tarifs</p> <p><b>Suivi médical</b> : sur dires d'experts. Valorisation via tarif CCAM et TNB.</p> <p><b>Événements indésirables</b> : valorisés via ENC</p>	Plusieurs coûts sont estimés sur dires d'experts sans validation externe.	Importante						

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP	Réserve
<p><b>Soins de fin de vie</b> : valorisés via les tarifs GHM</p> <p><i>Analyses de sensibilité : variation du prix</i></p>		
<b>Analyse de l'incertitude</b>		
<p><b>Choix structurants</b> : horizon temporel, taux d'actualisation.</p> <p><b>Hypothèses et choix méthodologiques de modélisation</b> : source d'estimation des utilités, prise en compte de l'observance, extrapolation de l'effet traitement en 1<sup>e</sup> et 2<sup>e</sup> ligne, prise en compte des EI, prix d'acalabrutinib, application des HR, estimation des coûts d'administration, poids moyen des patients, surface corporelle des patients, coûts de la fin de vie.</p> <p><b>Analyse déterministe sur les paramètres</b> : scores d'utilité, HR d'ibrutinib, coûts de suivi de la maladie, âge de départ, coûts de suivi des traitements</p> <p><b>Analyse probabiliste</b></p>	<p>L'absence d'analyse de sensibilité sur le prix des comparateurs et l'absence d'équation expliquant le RDCR en fonction du prix du produit évalué sont problématiques.</p> <p>L'absence de communication du RDCR en fonction du prix n'est pas conforme au guide méthodologique.</p>	

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



## Variation du RDCR en fonction du prix

La variation du RDCR en fonction du prix n'a pas été communiquée par l'industriel. A un prix de ■■■%, la frontière d'efficacité est modifiée (ibrutinib est dominé, le RDCR est de 184 686 €/QALY vs. chlorambucil + obinutuzumab). A un prix de ■■■%, le RDCR diminue de 40%.

## Analyse de l'incertitude

### Principales hypothèses sources d'incertitude

Analyse principale : 331 158 €/QALY	RDCR	
Utilités issues de l'essai ELEVATE-TN	430 401 €	+30%
Extrapolation fonction exponentielle de la survie globale	292 681 €	-12%
Changements d'extrapolation de l'effet traitement en 2 <sup>e</sup> ligne	285 899 €	Vs. OC1b
Utilisation du HR de survie globale issu de la MAR	417 872	+26%
Utilisation des bornes basses des HR de SSP	Dominé par la dominance généralisée	
Utilisation des bornes hautes des HR de SSP	234 522	-29%

**Principales variables sources d'incertitude statistique**

Analyse principale RDCR €/QALY : 331 158€/QALY			RDCR associé à la		Pourcentage de variation du RDCR	
	Valeur de référence	Variation	valeur basse	valeur haute	min	Max
HR ibrutinib	2,86	1,51 - 5,44	776 778	234 522	-29.2%	+134.6%
Score d'utilité sans progression	0,81	0,75 – 0,87	399 446	282 810	-14,6%	+20,6%
Score d'utilité post progression	0,70	0,63 – 0,77	295 537	376 543	-10,8%	+13,7%

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

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP	Réserve
Objectif : estimer les conséquences financières annuelles sur le budget de l'assurance maladie liées à l'introduction d'acalabrutinib dans la prise en charge en 1 <sup>e</sup> ligne de traitement de la LLC, chez les patients non éligibles à la fludarabine à pleine dose, et chez les patients présentant une délétion 17p ou une mutation TP53.	Le périmètre de l'analyse d'impact budgétaire est limité à l'indication pour laquelle l'industriel sollicite une ASMR III. Le recours au traitement dans les indications pour lesquelles l'industriel revendique une ASMR IV est susceptible de modifier sensiblement l'impact budgétaire de l'arrivée d'acalabrutinib sur le marché.	Importante
Horizon temporel : 3 ans	Conforme	
Perspective : assurance maladie obligatoire	Conforme	
Population : cohorte incidente annuelle	Conforme	
Scénarios : – Sans acalabrutinib – Avec acalabrutinib (en monothérapie ou en association)	L'exclusion de venetoclax + obinutuzumab limite la portée de l'analyse	Importante
Estimation des coûts sur dires d'experts et valorisation selon les tarifs.	Plusieurs coûts sont estimés sur dires d'experts sans validation externe. Peu d'impact attendu de l'absence de prise en compte des coûts de suivi.	Importante Mineure
Analyses de sensibilité : – Parts de marché – Taille de la population – Prix d'acalabrutinib	Manque d'analyses de sensibilité sur le prix des comparateurs.	

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

Résultats de l'analyse d'impact budgétaire				Analyse de l'incertitude	
<b>Population rejointe</b>				<p>Résultat est très sensible au prix d'acalabrutinib, avec un impact plus que proportionnel à la variation du prix, et modérément sensible à la prise de parts de marché, avec un impact moins que proportionnel à la variation des parts de marché</p>	
Année 1	Année 2	Année 3			
████	████	████			
<b>Impact budgétaire</b>					
Coûts	Année 1	Année 2	Année 3		Total
Coûts des traitements primaires	████████	████████	████████		████████
Acquisition	████████	████████	████████		████████
Administration	████████	████████	████████		████████
Suivi	██████	██████	██████		██████
Coûts des traitements additionnels	██	██	████████		████████
Coûts des événement indésirables	████████	████████	████████	████████	
Total	████████	████████	████████	████████	

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

### 4.1. Présentation et analyse critique de la méthodologie

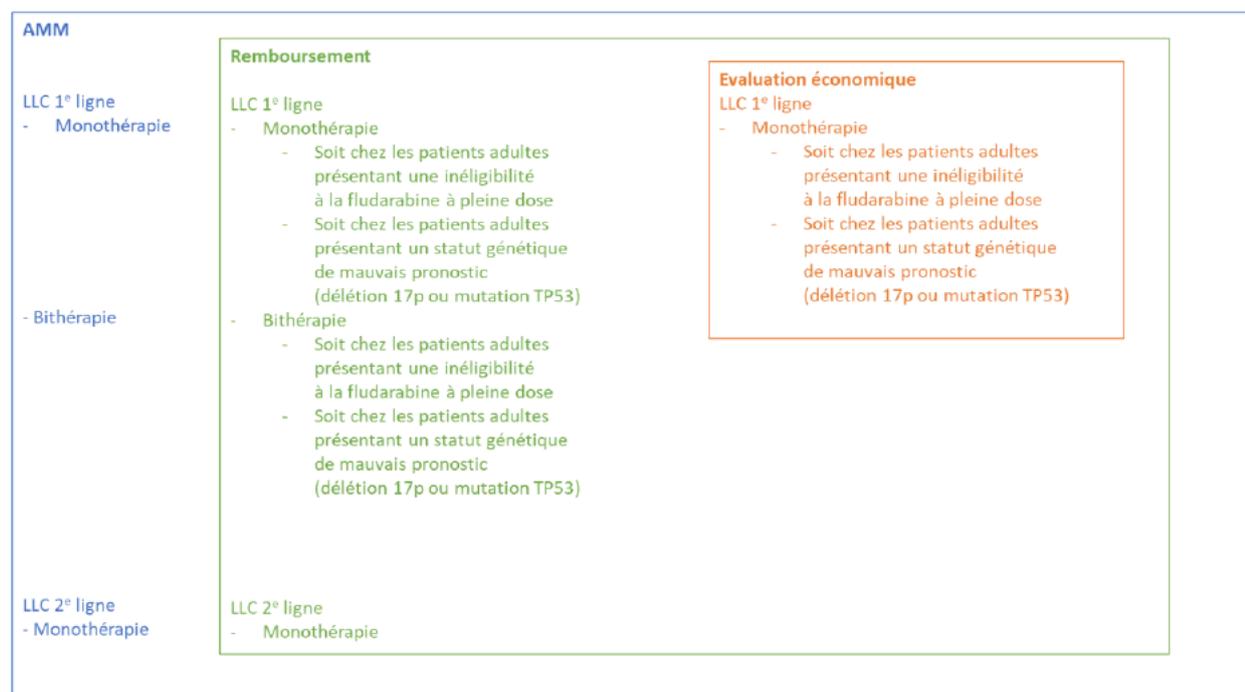
#### 4.1.1. Objectif de l'étude d'efficacité

L'objectif de cette analyse médico-économique est d'évaluer l'efficacité d'acalabrutinib en monothérapie par rapport aux comparateurs cliniquement pertinents, dans la prise en charge en 1<sup>e</sup> ligne de traitement de la LLC, chez les patients non éligibles à la fludarabine à pleine dose, et chez les patients présentant une délétion 17p ou une mutation TP53.

## Analyse HAS

L'objectif énoncé par l'industriel vise à évaluer le produit dans l'indication pour laquelle il revendique une ASMR III. Celle-ci est restreinte par rapport à l'indication pour laquelle le remboursement est demandé, qui est elle-même restreinte par rapport à l'indication approuvée dans l'AMM, comme indiqué dans la figure ci-dessous.

Figure 1. Périmètres de l'AMM, de la demande de remboursement et de l'évaluation économique



La restriction du périmètre de l'évaluation économique par rapport à la demande de remboursement et par rapport à l'AMM ne permet pas d'évaluer l'efficacité du produit dans tous ses usages possibles.

Néanmoins, dans la figure présentée, le traitement de 1<sup>e</sup> ligne par la bithérapie, pour lequel le remboursement est demandé, est indirectement évalué en tant que comparateur de l'évaluation économique.

### 4.1.2. Choix structurants

Tableau 6. Choix structurants de l'analyse de référence

Choix structurants	Analyse principale	Analyses de sensibilité
Type d'analyse	Analyse coût-utilité (QALY) Analyse coût par année de vie (AV) gagnée	-
Perspective	Collective	-
Horizon temporel	15 ans 10 ans 5 ans	5 ans et 20 ans - -
Actualisation	2,5%	0% et 4%

Choix structurants	Analyse principale	Analyses de sensibilité
Population d'analyse	Patients non éligibles à la fludarabine à pleine dose et patients présentant une délétion 17p ou une mutation TP53 (population de l'essai ELEVATE-TN)	Analyse exploratoire : sous-groupe des patients porteurs d'une délétion 17p ou d'une mutation TP53
Comparateurs	Inclus : ibrutinib, obinutuzumab + chlorambucil, bendamustine + rituximab, chlorambucil + rituximab, acalabrutinib + obinutuzumab Exclus : idelalisib + rituximab, venetoclax + obinutuzumab	-

Tableau 7. Sélection des comparateurs d'acalabrutinib en monothérapie (source : d'après le dossier de l'industriel)

Options thérapeutiques	Recommandation commission de la transparence		Taux d'utilisation en pratique courante		Pertinent selon les experts	Inclusion
	Inéligibilité fludarabine	Délétion 17p ou une mutation TP53	Inéligible fludarabine	Délétion 17p ou une mutation TP53		
ibrutinib	Oui	Oui	2%	74%	Oui	Oui
obinutuzumab + chlorambucil*	Oui	Non	16%	-	Oui	Oui
bendamustine + rituximab	Oui	Non	38%	7%	Oui	Oui
chlorambucil + rituximab	Non	Non	18%	-	Oui	Oui
idelalisib + rituximab	Non	Oui**	-	-	Non	Non
venetoclax + obinutuzumab	Non***	Non	-	-	Oui	Non
acalabrutinib + obinutuzumab*	N/A	N/A	-	-	Oui	Oui

\*comparateur de l'essai clinique pivot, \*\*si inéligibilité à ibrutinib, \*\*\*traitement recommandé par le groupe FILO en 2020 mais dont le remboursement n'a pas été demandé.

## Analyse HAS

### Type d'analyse

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

### Perspective

La perspective collective adoptée dans l'évaluation est conforme aux recommandations méthodologiques de la HAS.

### Horizon temporel et actualisation

Le choix d'horizons temporels à durée déterminée de 5, 10 et 15 ans permet d'évaluer l'impact attendu des différents traitements en arbitrant la portée des résultats et l'incertitude qui y est attachée.

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

### Population d'analyse

La population d'analyse telle que présentée par l'industriel correspond à l'indication pour laquelle une ASMR III est revendiquée. Elle regroupe deux sous-populations, d'une part les patients inéligibles à la fludarabine à haute dose et d'autre part, ceux ayant une délétion 17p ou une mutation TP53.

De façon générale, l'agrégation des deux sous-populations pour lesquelles des comparateurs différents sont recommandés dans une analyse unique ne permet pas d'évaluer correctement l'efficacité du produit et une analyse dans chacune des sous-populations doit être envisagée.

Compte-tenu des données disponibles, l'évaluation réalisée concerne des patients qui sont tous inéligibles à la fludarabine à haute dose et dont une partie sont également porteurs d'une délétion 17p ou d'une mutation TP53. Dans ce contexte, l'analyse proposée par l'industriel correspond à l'analyse en sous-population chez les patients inéligibles à la fludarabine.

L'analyse complémentaire explorée chez les patients porteurs d'une délétion 17p ou d'une mutation TP53 correspond à une autre sous-population, différente de la population d'analyse annoncée, de patients inéligibles à la fludarabine et porteurs d'une anomalie génomique, extrapolable à la totalité de la population présentant une anomalie du TP53.

### Comparateurs

Le choix de comparateurs s'appuie sur les recommandations de la commission de la transparence et du groupe d'experts FILO en 2020, sur une analyse des pratiques et l'avis d'un groupe d'experts réunis par l'industriel.

Les deux recommandations ne diffèrent que quant à la place du venetoclax en association à l'obinituzumab peu utilisé à ce jour mais recommandé par le groupe FILO pour les patients inéligibles à la fludarabine à pleine dose et jugé pertinent par les experts. La commission de la transparence a précisé que l'association « est retenu[e] comme un comparateur cliniquement pertinent [de l'ibrutinib] sous réserve des conclusions de la commission si une demande d'évaluation est sollicitée », en l'absence de mutation TP53 ou de délétion del17P et chez les patients âgés et/ou ayant des comorbidités les rendant inéligibles au protocole standard FCR à « pleine dose » dans son avis rendu en février 2021.

L'étude de pratique est d'une portée limitée dans la mesure où elle ne repose que sur les données de 136 patients pour les deux sous-populations, collectées en décembre 2019.

Les comparateurs recommandés et utilisés en pratique courante diffèrent selon la sous-population considérée.

- Dans la sous-population des patients inéligibles à la fludarabine à haute dose, les comparateurs pertinents sont l'ibrutinib, l'obinutumumab + chlorambucil (comparateur de l'essai clinique pivot), la bendamustine + rituximab, le chlorambucil + rituximab. Le comparateur le plus utilisé est la bendamustine + rituximab (38% des prescriptions dans cette sous-population). Les comparateurs retenus sont cohérents avec les recommandations et les données de pratique courante disponibles. Le comparateur de l'essai clinique, obinutumumab + chlorambucil, représente 16% des prescriptions. L'ibrutinib, comparateur possible commun à la seconde sous-population, représente 2% des prescriptions dans cette sous-population.
- Dans la sous-population des patients ayant une délétion 17p ou une mutation TP53, les comparateurs pertinents sont l'ibrutinib et, en cas d'impossibilité, l'idelalisib en association au rituximab. Seul l'ibrutinib est intégré dans la modélisation. Ce choix est recevable dans la mesure où le traitement recommandé en priorité dans la population est l'ibrutinib, qui représente en outre 74% des prescriptions, l'idelalisib associé au rituximab ne représentant que 4% des prescriptions.

L'association acalabrutinib + obinutuzumab est également un comparateur de l'essai clinique pivot et constitue à ce titre un comparateur pertinent, qui est intégré dans l'évaluation économique comme comparateur. L'industriel revendique une ASMR IV pour cette association.

### 4.1.3. Modélisation

#### 4.1.3.1. Population simulée

##### Description de la population simulée

La population simulée dans le modèle correspond à la population totale en intention de traiter (ITT) de l'essai clinique pivot ELEVATE-TN.

Le tableau ci-dessous décrit les caractéristiques de la population totale et par groupe de traitement.

Tableau 8. Caractéristiques de la population simulée (source : rapport technique de l'industriel)

Caractéristiques	Acalabrutinib en monothérapie (N=179)	Acalabrutinib + obinutuzumab (AO) (N=179)	Obinutuzumab + chlorambucil (OC1b) (N=178)	Total (N=535)
<b>Age (années)</b>				
Moyenne (SD)	70,9 (7,54)	69,5 (7,81)	70,5 (7,77)	70,3 (7,72)
Médiane (Min Max)	71,0 (44,0 91,0)	69,0 (41,0 88,0)	70,0 (41,0 88,0)	70,0 (41,0 91,0)
<b>Poids (kg)</b>				
Moyenne (SD)	80,4 (18,94)	79,2 (18,05)	77,3 (17,26)	78,9 (18,11)
Médiane (Min Max)	79,4 (44,0 148,6)	77,6 (46,7 142,3)	75,0 (47,2 142,1)	77,0 (44,0 148,6)
<b>Genre</b>				
Hommes	107 (60,1%)	113 (63,1%)	108 (60,7%)	328 (61,3%)

Femmes	71 (39,9%)	66 (36,9%)	70 (39,3%)	207 (38,7%)
<b>ECOG</b>				
0-1	166 (93,3%)	168 (93,9%)	167 (93,8%)	501 (93,6%)
2	12 (6,7%)	11 (6,1%)	11 (6,2%)	34 (6,4%)
<b>Délétion 17p</b>				
Oui	16 (9,0%)	18 (10,1%)	15 (8,4%)	49 (9,2%)
Non	162 (91,0%)	161 (89,9%)	162 (91,0%)	485 (90,7%)
Valeurs manquantes	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (0,6%)	1 (0,2%)
<b>Mutation TP53</b>				
Mutés	23 (12,9%)	22 (12,3%)	16 (9,0%)	61 (11,4%)
Non-mutés	155 (87,1%)	157 (87,7%)	161 (90,4%)	473 (88,4%)
Valeurs manquantes	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (0,6%)	1 (0,2%)
<b>Del17p ou mutation TP53</b>				
Oui	23 (12,8%)	25 (14,0%)	25 (14,1%)	73 (13,6%)
Non	156 (87,2%)	154 (86,0%)	152 (85,9%)	462 (86,4%)

Une analyse exploratoire dans la sous-population des patients porteurs d'une délétion 17p ou mutation TP53 a été envisagée par l'industriel mais les données limitées dans cette population ne permettaient pas d'aboutir à une analyse suffisamment robuste.

### Analyse de la représentativité de la population simulée

Selon l'analyse de l'industriel à partir de dires d'experts, la population simulée est comparable à la population atteinte de LLC en français pour les critères d'âge moyen et de nombre de comorbidités. Elle sur-représente la présence d'anomalies génomiques (13,6 % dans l'étude vs 8 à 10 % en pratique courante).

### Analyse HAS

La population simulée correspond aux deux sous-populations de l'indication et de l'évaluation économique. La population de l'essai clinique, et donc la population simulée, était inéligible à la fludarabine à haute dose, et au sein de celle-ci, une minorité de patients avaient une anomalie génomique.

L'exploration de l'analyse en sous-population, chez les patients à la fois inéligibles à la fludarabine à haute dose et porteurs de délétion 17p ou de mutation TP53, a été détaillée et il semble peu pertinent de développer cette évaluation compte-tenu des fragilités méthodologiques exposées. L'absence d'analyse dans la sous-population de patients inéligibles à la fludarabine et porteurs d'une anomalie génomique ne permet pas d'évaluer l'efficacité dans cette sous-population.

Les données externes limitées ne permettent pas de comparer la population simulée à la population susceptible de recevoir le traitement en pratique courante au-delà des critères d'âge, de comorbidités et d'anomalies génomiques, ces critères n'étant par ailleurs renseignés que sur dires d'experts.

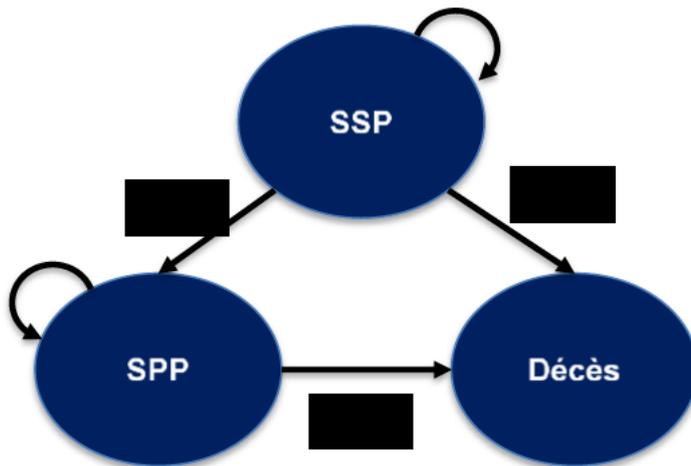
#### 4.1.3.2. Structure du modèle

### Type de modèle et états modélisés

Le modèle est de type semi-markovien à trois états de santé « survie sans progression » (SSP), « survie post-progression » (SPP) et « décès ». Le choix du modèle de type Markov s'appuie sur les données limitées des comparateurs pour alimenter un modèle de type aire sous la courbe. Le modèle est qualifié de semi-markovien dans la mesure où il intègre les courbes de survie des essais cliniques à partir de l'état post-progression sous la forme d'états tunnels dans le modèle.

La transition de l'état SSP à SPP entraîne une dégradation de la qualité de vie et la mise en œuvre d'une nouvelle ligne de traitement. L'état décès est absorbant.

Figure 2. Structure du modèle (source : rapport technique de l'industriel)



### Événements intercurrents du modèle

Trois paramètres viennent modifier les attributs par défaut des états de santé : la durée de traitement, l'observance et les événements indésirables.

- La durée de traitement

Elle dépend du traitement reçu. Pour les traitements à base d'acalabrutinib, en monothérapie ou en association, et d'ibrutinib, l'industriel fait l'hypothèse d'un traitement jusqu'à progression. Tous les patients dans l'état pré-progression et dans l'état post-progression sont donc sous traitement. Pour les autres traitements, « la durée sous traitement est dépendante de l'atteinte du nombre maximum d'administrations ».

Les arrêts de traitement pour d'autres motifs que la progression de la maladie ne sont pas pris en compte dans le modèle en dehors de l'observance.

- L'observance

Elle est estimée sous la forme d'« intensité de la dose relative » (RDI), qui prend en compte les arrêts temporaires de traitement et les réductions de dose, et varie selon le traitement reçu. L'estimation du RDI est fondée sur le ratio entre la dose réelle cumulée (en mg) et la dose cumulée prévue (en mg), issu de l'essai ELEVATE-TN ou défini par hypothèse. Ce paramètre ne modifie que le coût d'acquisition du traitement dans la modélisation et est décrit dans la partie sur les coûts.

- Les événements indésirables (EI)

Les EI pris en compte dans la modélisation varient selon le traitement reçu. Pour les traitements inclus dans l'essai ELEVATE-TN, les événements de grade égal ou supérieur à 3 et observés chez au moins 2% des patients ont été retenus. Pour les autres comparateurs, les événements mentionnés dans l'essai ELEVATE-TN ont été recherchés dans la littérature. Lorsque l'événement indésirable n'était pas rapporté, un taux de 0% a été attribué au comparateur. Les décrets d'utilité et les coûts liés

aux EI sont comptabilisés sous la forme d'un forfait pendant le premier cycle du modèle et sont décrits dans les parties correspondantes.

Une analyse en scénario sans tenir compte des évènements indésirables est simulée.

- Instauration d'un traitement consécutif

Le traitement consécutif est pris en compte dans l'état SPP du modèle.

Le choix du traitement est fondé sur les recommandations professionnelles en tenant compte du traitement reçu en 1<sup>e</sup> ligne.

Son efficacité est intégrée sous la forme de courbes de Kaplan Meier issues des résultats des essais cliniques disponibles. Sa prise en compte est décrite et analysée dans la partie sur l'estimation des courbes de survie.

Le coût du traitement consécutif est estimé sur dires d'experts ; il est décrit et analysé dans la partie relative aux coûts.

## Analyse HAS

### Type de modèle et états modélisés

La structure du modèle retenue est recevable au regard de l'histoire naturelle de la maladie, de l'effet attendu des traitements et des données disponibles. Elle conduit à produire un résultat qui tient compte à la fois des premières lignes de traitement et des traitements suivants.

### Évènements intercurrents du modèle

Concernant la durée de traitement, pour les traitements administrés sous forme de cycles, l'industriel fait l'hypothèse que les patients reçoivent tous les cycles de traitement prévus au RCP, sauf progression. Cette hypothèse est discutée au regard des durées de traitement observées dans l'essai ELEVATE-TN et n'est pas de nature à favoriser le produit évalué pour les premières lignes de traitement. L'impact de ce choix pour les secondes lignes de traitement est plus incertain.

Aucun arrêt de traitement hors progression n'a été pris en compte dans la modélisation. Les arrêts de traitement pour EI étaient peu différents entre les groupes de l'essai ELEVATE-TN, de 9,5% (acalabrutinib en monothérapie) à 14,0% (obinutuzumab + chlorambucil).

Concernant l'observance, le recours à la dose moyenne observée dans les essais cliniques des comparateurs aurait été préférable à l'hypothèse d'un taux moyen. Les valeurs retenues dans la modélisation étant inférieures aux valeurs observées dans les essais, ce choix n'est pas de nature à favoriser le traitement évalué pour les premières lignes de traitement. L'impact de ce choix pour les secondes lignes de traitement est plus incertain. D'une façon générale, l'impact du RDI sur le résultat est limité.

Concernant les EI, une sélection d'évènements, fondée sur les EI observés dans l'essai ELEVATE-TN est intégrée dans le modèle. La sélection des seuls évènements survenus chez plus de 2% des patients dans un groupe de traitement est une simplification méthodologique qui doit être analysée au regard des EI écartés (cf. partie suivante). Le choix de ne rechercher que les EI observés dans l'essai ELEVATE-TN dans les essais cliniques des comparateurs non inclus dans ELEVATE-TN constitue une simplification qui conduit potentiellement à exclure des EI susceptibles de modifier les coûts et les utilités chez les comparateurs. Ce choix n'est pas de nature à favoriser le produit évalué en première ligne de traitement puisqu'il peut potentiellement exclure des coûts et des désutilités chez les comparateurs, mais pourrait avoir un impact incertain sur la seconde ligne de traitement. En l'occurrence, dans la modélisation, aucun EI n'est considéré pour les secondes lignes de traitement, ce qui limite le risque associé à ce choix méthodologique. Enfin, la prise en compte des évènements indésirables dans le seul premier cycle de la modélisation, et donc dans la seule première ligne de traitement constitue une limite méthodologique de l'analyse. Son impact semble cependant limité compte-tenu du faible impact général de la prise en compte de EI dans l'évaluation économique.

Concernant l'instauration de traitements consécutifs, l'estimation dissociée de l'efficacité et des coûts à partir de sources différentes constitue une limite de l'analyse. Le faible recul sur les données cliniques et l'évolution de la prise en charge thérapeutique ne permet pas discuter les choix méthodologiques au regard de données observées, dans l'essai clinique ou dans la pratique courante.

#### 4.1.3.3. Prise en compte de la dimension temporelle

### Durée de simulation

Trois analyses complètes sont fournies aux horizons de 5 ans, 10 ans et 15 ans.

Des analyses univariées sont réalisées avec un horizon de 20 ans.

### **Durée des cycles du modèle**

Le cycle de modélisation est fixé à 4 semaines, correspondant au délai d'administration des traitements. Une correction de demi-cycle est prise en compte dans la modélisation.

### **Hypothèses d'extrapolation des données disponibles**

- Pour l'acalabrutinib en monothérapie, les courbes de Kaplan-Meier des essais cliniques sont extrapolées par une fonction paramétrique, pour estimer les temps jusqu'à progression et les temps jusqu'à décès avant progression.
- Pour les comparateurs de l'essai clinique, l'hypothèse des risques proportionnels n'étant pas vérifiée pour la comparaison acalabrutinib vs. obinutuzumab+chlorambucil, et reposant sur un faible nombre d'observations pour la comparaison acalabrutinib vs acalabrutinib + obinutuzumab, l'application d'un HR issu de l'essai clinique n'est pas retenue.
- L'estimation de l'effet traitement relatif dans la modélisation est fondée sur les hazard-ratios (HR) issu d'une méta-analyse en réseau (MAR) pour tous les comparateurs de la modélisation, prenant comme point de référence l'acalabrutinib.
- Le choix de retenir un HR pour tous les comparateurs du modèle, y compris les comparateurs de l'essai clinique pour lesquels les données cliniques sont observables (plutôt que par l'extrapolation individuelle des courbes de l'essai par des fonctions paramétriques) s'appuie sur le souhait de conserver une approche homogène pour tous les comparateurs.

## Analyse HAS

### La durée de simulation

Le choix de l'horizon temporel vise à concilier au mieux la pertinence de l'analyse sur un horizon cohérent avec l'histoire naturelle de la maladie et l'effet des traitements, et l'incertitude associée aux résultats, qui peut être analysée au regard de données externes de suivi de la maladie. La HAS retient comme analyse principale l'analyse à l'horizon temporel de 10 ans afin de limiter l'incertitude tout en tenant compte de l'impact attendu du traitement sur la vie des patients. Le résultat de l'analyse d'efficacité varie peu entre 10 et 15 ans. Le choix d'un horizon temporel de 5 ans conduit à des RDCR plus élevés.

### La durée des cycles

La durée des cycles est cohérente avec la prise en charge de la maladie.

### Les hypothèses d'extrapolation

Toutes les analyses d'extrapolation d'acalabrutinib ont été réalisées pour les résultats tels qu'évalués par l'investigateur et tels qu'évalués par le comité de revue indépendant. Seules les analyses fondées sur l'évaluation du comité indépendant, aveugle au traitement reçu et donc moins susceptibles de biais, et de surcroît évaluation retenue dans les critères de jugement prévus au protocole, sont détaillées dans l'avis. Les résultats, non présentés, des analyses fondées sur l'évaluation par l'investigateur sont plus favorables à l'acalabrutinib.

Le choix de ne pas retenir le HR issu de l'essai clinique lorsque l'hypothèse des risques proportionnels n'est pas validée et le choix de retenir une approche homogène pour tous les comparateurs sont conformes au guide méthodologique, sous réserve de la validité de l'analyse finalement conduite (cf. partie suivante).

Le choix de ne pas utiliser l'extrapolation directe des courbes observées dans l'essai clinique n'est pas susceptible d'avoir un impact important compte-tenu de l'analyse réalisée (application des HR pendant 28 mois seulement, cf. partie suivante).

#### 4.1.3.4. Estimation des courbes de survie

### Sources de données

#### Essai clinique ELEVATE-TN

Parmi les comparateurs inclus dans la modélisation, obinututumab + chlorambucil et acalabrutinib + obinutuzumab sont les comparateurs de l'essai clinique de référence, ELEVATE-TN.

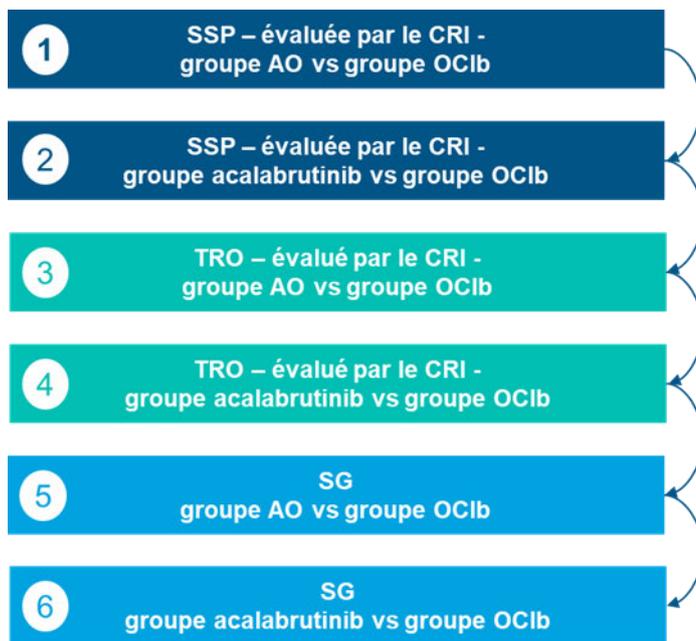
Il s'agit d'une étude de phase III, de supériorité, en ouvert, randomisée, multicentrique, contrôlée, à trois groupes, dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité et la tolérance de l'acalabrutinib en association avec l'obinutuzumab (AO) ou en monothérapie versus l'association obinutuzumab + chlorambucil (OC1b), dans la prise en charge en 1<sup>er</sup> ligne de traitement de la LLC, chez les patients non éligibles à la fludarabine à pleine dose, et chez les patients présentant une délétion 17p ou une mutation TP53. L'obinutuzumab et le chlorambucil étaient administrés pendant 6 cycles ; l'acalabrutinib était administré quotidiennement jusqu'à rechute. L'étude a inclus 535 patients randomisés dans les trois groupes selon un ratio 1:1:1.

La randomisation a été stratifiée selon le statut mutationnel pour la délétion 17p (del17p) : présence vs. absence, l'indice de performance ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) : 0 ou 1 versus 2 et la région géographique : Amérique du Nord et Europe occidentale versus Autre.

Toutes les analyses d'efficacité, à l'exception de celle de la survie globale (SG), ont été effectuées sur la population en intention de traiter (ITT) et incluaient uniquement les données collectées en amont du crossover (traitement par acalabrutinib en monothérapie après obinutuzumab + chlorambucil).

Le critère de jugement principal était la SSP évaluée par le comité de revue indépendant (CRI) en aveugle des traitements reçus, et les principaux critères secondaires d'efficacité, hiérarchisés, étaient la survie sans progression (SSP) et le taux de réponse objective (TRO) évalués par CRI et la SG, selon la figure ci-dessous. La bithérapie était priorisée par rapport à la monothérapie.

Figure 3 Hiérarchisation des critères de jugement (source : rapport technique de l'industriel)



Les caractéristiques des patients à l'inclusion sont présentées dans la population simulée.

Les analyses intégrées dans la modélisation correspondent à une analyse intermédiaire après une durée médiane de traitement de 27,7 mois (gel de la base au 8 février 2019).

– Résultat sur le critère de jugement principal

Selon une analyse de Kaplan Meier, le pourcentage de patients en vie et n'ayant pas progressé était à 6 mois de 98,9% (IC95% [95,5 ; 99,7]) dans le groupe AO versus 97% (IC95% [92,9 ; 98,7]) dans le groupe OC1b ; à 24 mois, ces pourcentages étaient respectivement de 92,7% (IC95% [87,4 ; 95,8]) et 46,7% (IC95% [38,5 ; 54,6]).

– Résultats sur les critères de jugement secondaires

Après un suivi médian de 28,4 mois dans le groupe acalabrutinib en monothérapie et de 28,0 mois dans le groupe comparateur OC1b, 26 patients (14,5%) du groupe acalabrutinib en monothérapie et 93 patients (52,5%) du groupe OC1b avaient progressé ou étaient décédés. La majorité des événements étaient des progressions (acalabrutinib en monothérapie : 20 patients (11,2%), OC1b : 82 patients (46,3%)). Six patients (3,4%) du groupe acalabrutinib en monothérapie et 11 (6,2%) du groupe OC1b étaient décédés avant progression.

Le traitement par acalabrutinib en monothérapie a permis une amélioration statistiquement significative de la SSP par rapport à l'association OC1b, avec une réduction du risque de progression de la maladie ou de décès de 80% (HR=0,20 ; IC95% [0,13 ; 0,30] ; p<0,0001). La médiane de SSP dans le groupe acalabrutinib en monothérapie n'était pas atteinte et était de 22,6 mois dans le groupe OC1b.

Les taux de réponse objective étaient de 93,9% et 78,5% dans les groupes AO et OC1b, respectivement. Soit une différence intergroupe de 15,3% en faveur du groupe AO (IC95% [8,3 ; 22,3] ;  $p < 0,0001$ ).

Les taux de réponse objective étaient de 85,5% et 78,5% dans les groupes acalabrutinib en monothérapie et OC1b, respectivement, sans différence statistiquement significative entre les deux groupes : différence intergroupe de 6,9%.

L'absence de démonstration d'une différence en termes de taux de réponse objective pour la comparaison du groupe acalabrutinib en monothérapie au groupe OC1b a interrompu l'analyse hiérarchique. Les résultats relatifs à la survie globale sont donc présentés pour information.

Un total de 37 évènements a été observé, 9 (5%) dans le groupe AO, 11 (6,1%), dans le groupe acalabrutinib en monothérapie et 17 (9,6%) dans le groupe comparateur. Après un suivi médian de 28,5 mois dans le groupe AO, de 28,4 mois dans le groupe acalabrutinib en monothérapie et de 28,0 mois dans le groupe OC1b, la médiane de survie globale n'a été atteinte dans aucun des groupes de traitement : dans la comparaison AO et OC1b, HR = 0,47 ; IC95% [0,21 ; 1,06], dans la comparaison acalabrutinib monothérapie et OC1b, HR = 0,60 ; IC95% [0,28 ; 1,27].

A la date d'analyse intermédiaire, 82 patients (46%) randomisés dans le groupe OCb ont progressé, parmi ces patients, 45 (55%) ont reçu acalabrutinib en monothérapie (cross-over).

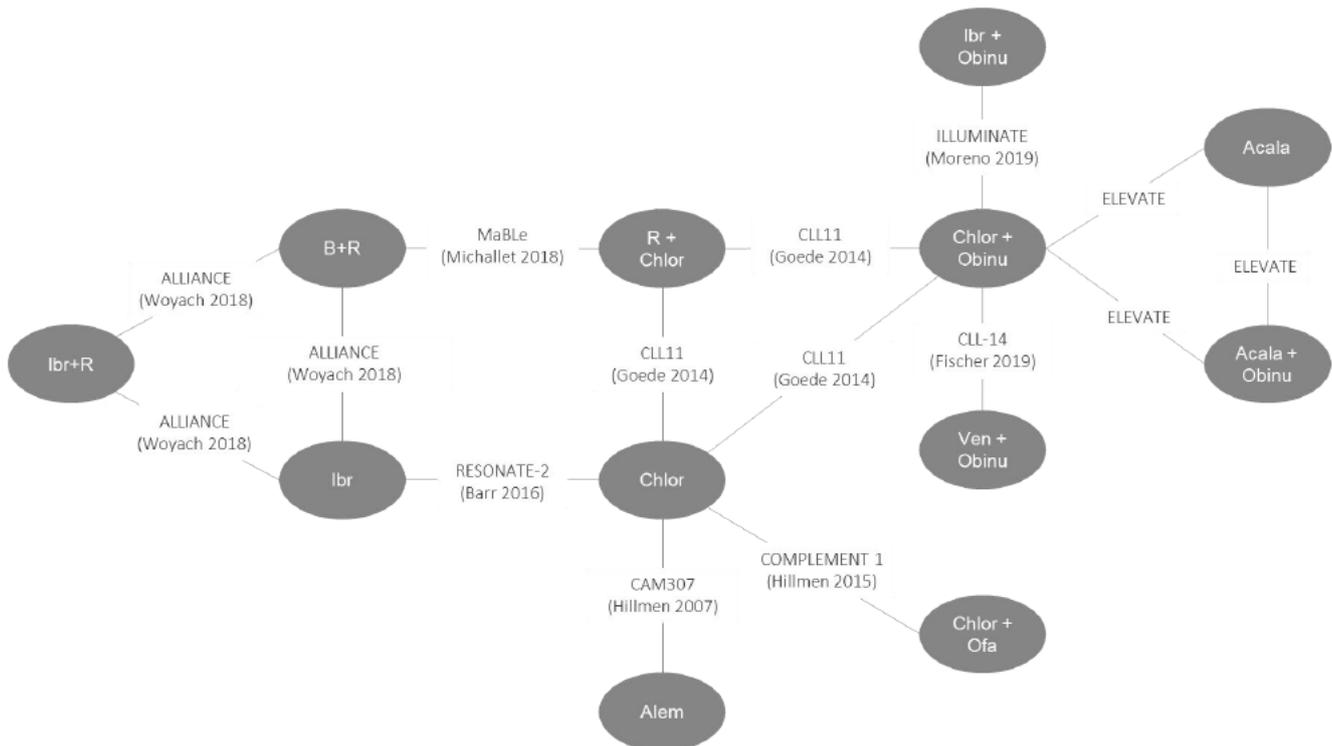
La proportion de patients ayant rapporté au moins un EI était comparable entre les groupes AO (96,1%), acalabrutinib en monothérapie (95,0%) et OC1b (98,8%). En monothérapie, le profil de tolérance de l'acalabrutinib a été plus favorable que l'association OC1b. La proportion d'EI de grades  $\geq 3$  (49,7%) du groupe acalabrutinib a été plus faible que celle du groupe OC1b (69,3%). La fréquence des arrêts dus aux EI n'a pas été plus élevée dans le groupe AO (10,7%) et acalabrutinib en monothérapie (9,5%) que dans le groupe OC1b (14,0%).

### **Méta-analyse en réseau**

Tous les comparateurs, ceux de l'essai clinique ainsi qu'ibrutinib, bendamustine + rituximab et chlorambucil + rituximab sont intégrés dans la modélisation à partir d'une méta-analyse en réseau.

Le réseau complet de la méta-analyse est présenté dans la figure ci-dessous. Il a été mobilisé pour estimer les log hazard-ratios de la survie sans progression et de la survie globale, dans les populations complètes (en intention de traiter) des essais, pour le traitement des patients en première ligne.

Figure 4. Réseau de la méta-analyse pour la survie sans progression (source : rapport technique de l'industriel)



Acala: Acalabrutinib, Alem: Alemtuzumab, B: Bendamustine, Chlor: Chlorambucil, Ibr: Ibrutinib, Obinu: Obinutuzumab, Ofa: Ofatumumab, R: Rituximab, Ven: Venetoclax

Les données initiales intégrées dans la MAR pour la survie sans progression sont présentées dans le tableau ci-dessous.

Tableau 9. HR des essais cliniques introduits dans la MAR pour le critère de survie sans progression de la population ITT (source : rapport technique de l'industriel)

Study Name	Comparison	HR [CI]	Median follow-up
ALLIANCE	Ibrutinib vs. BendamustineR	0.39 [0.26,0.58]	28 months
	IbrutinibR vs. BendamustineR	0.38 [0.25,0.59]	
MaBLLe	BendamustineR vs. ChlorambucilR	0.52 [0.34,0.81]	~23.4 months
RESONATE-2	Ibrutinib vs. Chlorambucil	0.12 [0.07,0.20]	29 months
CLL11	ChlorambucilR vs. Chlorambucil	0.46 [0.35,0.61]	30 months
	Chlorambucil+Obinu vs. Chlorambucil	0.19 [0.14,0.27]	
ILLUMINATE	Ibrutinib+Obinu vs. Chlorambucil+Obinu	0.23 [0.15,0.37]	31.3 months
ELEVATE	Acalabrutinib+Obinu vs. Chlorambucil+Obinu	0.11 [0.06,0.18]	~29 months
	Acalabrutinib vs. Chlorambucil+Obinu	0.20 [0.13,0.31]	
CLL14	Venetoclax+Obinu vs. Chlorambucil+Obinu	0.33 [0.22,0.51]	28.1 months
COMPLEMENT1	Chlorambucil+Ofa vs. Chlorambucil	0.57 [0.45,0.72]	28.9 months
CAM307	Chlorambucil vs. Alemtuzumab	0.58 [0.43,0.77]	NR

CI: confidence interval, HR: hazard ratio, Obinu: Obinutuzumab, Ofa: Ofatumumab, R: Rituximab.

Les résultats des comparaisons deux à deux produits par la MAR sont détaillés dans le tableau ci-dessous.

Tableau 10. Résultats de la MAR pour la survie sans progression dans la population en intention de traiter en 1<sup>e</sup> ligne (source : rapport technique de l'industriel)

Ligne vs. Col. HR [CrI]	Ben-daR	Ibru	IbruR	Chlor+R	Chlor	Chlor+Obinu	Ibru+Obinu	Acala+Obinu	Acala	Ven+Obinu	Chlor+Ofa	Alem
<b>Ben-daR</b>	-	2.41 [1.70, 3.41]	2.54 [1.68, 3.84]	0.56 [0.39, 0.82]	0.27 [0.18, 0.40]	1.37 [0.88, 2.16]	5.96 [3.16, 11.33]	12.99 [6.31, 26.50]	6.88 [3.69, 12.97]	4.16 [2.25, 7.74]	0.47 [0.29, 0.75]	0.15 [0.09, 0.25]
<b>Ibru</b>	0.41 [0.29, 0.59]	-	1.06 [0.71, 1.58]	0.23 [0.16, 0.35]	0.11 [0.07, 0.16]	0.57 [0.36, 0.91]	2.47 [1.29, 4.75]	5.38 [2.60, 11.10]	2.86 [1.51, 5.44]	1.73 [0.92, 3.25]	0.19 [0.12, 0.31]	0.06 [0.04, 0.10]
<b>IbruR</b>	0.39 [0.26, 0.60]	0.95 [0.63, 1.42]	-	0.22 [0.13, 0.37]	0.10 [0.06, 0.18]	0.54 [0.31, 0.95]	2.34 [1.14, 4.86]	5.09 [2.30, 11.24]	2.71 [1.33, 5.54]	1.64 [0.81, 3.33]	0.18 [0.10, 0.32]	0.06 [0.03, 0.11]
<b>Chlor+R</b>	1.78 [1.23, 2.58]	4.29 [2.85, 6.45]	4.53 [2.71, 7.54]	-	0.47 [0.36, 0.62]	2.44 [1.86, 3.20]	10.61 [6.27, 17.96]	23.08 [12.48, 42.70]	12.25 [7.38, 20.60]	7.41 [4.50, 12.27]	0.83 [0.58, 1.18]	0.27 [0.18, 0.40]
<b>Chlor</b>	3.77 [2.51, 5.64]	9.06 [6.13, 13.46]	9.58 [5.71, 15.96]	2.11 [1.62, 2.75]	-	5.16 [3.75, 7.13]	22.44 [12.89, 39.25]	48.76 [25.74, 92.20]	25.87 [15.17, 44.93]	15.64 [9.20, 26.63]	1.75 [1.39, 2.22]	0.58 [0.43, 0.77]
<b>Chlor+Obinu</b>	0.73 [0.46, 1.14]	1.76 [1.10, 2.81]	1.85 [1.05, 3.26]	0.41 [0.31, 0.54]	0.19 [0.14, 0.27]	-	4.35 [2.77, 6.82]	9.45 [5.45, 16.36]	5.02 [3.24, 7.81]	3.03 [1.99, 4.62]	0.34 [0.23, 0.51]	0.11 [0.07, 0.17]
<b>Ibru+Obinu</b>	0.17 [0.09, 0.32]	0.40 [0.21, 0.77]	0.43 [0.21, 0.88]	0.09 [0.06, 0.16]	0.04 [0.03, 0.08]	0.23 [0.15, 0.36]	-	2.18 [1.06, 4.42]	1.15 [0.61, 2.17]	0.70 [0.38, 1.30]	0.08 [0.04, 0.14]	0.03 [0.01, 0.05]
<b>Acala+Obinu</b>	0.08 [0.04, 0.16]	0.19 [0.09, 0.38]	0.20 [0.09, 0.44]	0.04 [0.02, 0.08]	0.02 [0.01, 0.04]	0.11 [0.06, 0.18]	0.46 [0.23, 0.94]	-	0.53 [0.32, 0.87]	0.32 [0.16, 0.64]	0.04 [0.02, 0.07]	0.01 [0.01, 0.02]
<b>Acala</b>	0.15 [0.08, 0.27]	0.35 [0.18, 0.66]	0.37 [0.18, 0.75]	0.08 [0.05, 0.14]	0.04 [0.02, 0.07]	0.20 [0.13, 0.31]	0.87 [0.46, 1.63]	1.88 [1.14, 3.10]	-	0.60 [0.33, 1.11]	0.07 [0.04, 0.12]	0.02 [0.01, 0.04]
<b>Ven+Obinu</b>	0.24 [0.13, 0.44]	0.58 [0.31, 1.09]	0.61 [0.30, 1.24]	0.13 [0.08, 0.22]	0.06 [0.04, 0.11]	0.33 [0.22, 0.50]	1.43 [0.77, 2.66]	3.11 [1.56, 6.25]	1.65 [0.90, 3.05]	-	0.11 [0.06, 0.20]	0.04 [0.02, 0.07]
<b>Chlor+Ofa</b>	2.15 [1.34, 3.41]	5.18 [3.27, 8.19]	5.47 [3.09, 9.56]	1.21 [0.85, 1.72]	0.57 [0.45, 0.72]	2.94 [1.98, 4.39]	12.80 [6.97, 23.41]	27.80 [14.04, 54.93]	14.77 [8.21, 26.84]	8.92 [5.00, 15.95]	-	0.33 [0.23, 0.48]
<b>Alem</b>	6.55 [3.97, 10.76]	15.75 [9.63, 25.72]	16.66 [9.17, 30.02]	3.67 [2.48, 5.43]	1.74 [1.29, 2.32]	8.97 [5.83, 13.82]	38.98 [20.86, 73.26]	84.77 [41.85, 171.40]	44.97 [24.36, 83.60]	27.14 [14.87, 50.00]	3.05 [2.09, 4.43]	-

Acala: Acalabrutinib, Alem: Alemtuzumab, Benda: Bendamustine, Chlor: Chlorambucil, CrI: Credible interval, HR: Hazard ratio, Ibru: Ibrutinib, Obinu: Obinutuzumab, Ofa: Ofatumumab, R: Rituximab, Ven: Venetoclax

Des analyses en sous-groupes ont été réalisées pour estimer l'effet relatif des traitements dans les sous-populations suivantes :

- avec délétion 17p
- sans délétion 17p
- avec mutation IgHV
- sans mutation IgHV.

Compte-tenu des données disponibles dans les essais, ces log hazard-ratios n'ont été estimés que pour la survie sans progression, et à travers des réseaux partiels n'intégrant qu'une partie des comparateurs, variable selon la sous-population. Ces données n'étant pas mobilisées dans la modélisation, elles ne sont pas présentées.

Concernant la survie globale, les données initiales intégrées dans la modélisation sont détaillées ci-dessous.

Tableau 11. HR des essais cliniques introduits dans la MAR pour le critère de survie globale de la population ITT (source : rapport technique de l'industriel)

Study name	Treatments	HR [CI]
<b>ALLIANCE</b>	Ibrutinib vs. BendamustineR	0.86 [0.47,1.55]
	IbrutinibR vs. BendamustineR	0.91 [0.51,1.63]
<b>MaBLE</b>	BendamustineR vs. ChlorambucilR	0.98 [0.51,1.88]
<b>RESONATE-2</b>	Ibrutinib vs. Chlorambucil	0.43 [0.21,0.86]
<b>CLL11</b>	ChlorambucilR vs. Chlorambucil	0.66 [0.39,1.11]
	Chlorambucil+Obinu vs. Chlorambucil	0.41 [0.23,0.74]
<b>ILLUMINATE</b>	Ibrutinib+Obinu vs. Chlorambucil+Obinu	0.92 [0.48,1.77]
<b>ELEVATE</b>	Acalabrutinib+Obinu vs. Chlorambucil+Obinu	0.47 [0.21,1.06]
	Acalabrutinib vs. Chlorambucil+Obinu	0.60 [0.28,1.27]
<b>CLL14</b>	Venetoclax+Obinu vs. Chlorambucil+Obinu	1.24 [0.64,2.40]
<b>COMPLEMENT1</b>	Chlorambucil+Ofa vs. Chlorambucil	0.91 [0.57,1.43]

CI: confidence interval, HR: hazard ratio, Obinu: Obinutuzumab, Ofa: Ofatumumab, R: Rituximab.

Les résultats des comparaisons deux à deux produits par la MAR sont détaillés dans le tableau ci-dessous.

Tableau 12. Résultats de la MAR pour la survie globale dans la population en intention de traiter en 1<sup>e</sup> ligne (source : rapport technique de l'industriel)

Ligne vs. Col.	BendaR	Ibru	IbruR	Chlor +R	Chlor	Chlor+ Obinu	Ibru+O binu	Acala+ Obinu	Acala	Ven+O binu	Chlor +Ofa
<b>BendaR</b>	-	0.97 [0.58, 1.64]	1.00 [0.57, 1.75]	0.84 [0.48, 1.46]	0.50 [0.27, 0.93]	1.31 [0.65,2.6 4]	1.41 [0.55,3. 71]	2.78 [0.95,8.0 6]	2.20 [0.79,6. 16]	1.05 [0.41,2. 77]	0.55 [0.26,1 .18]

<b>Ibru</b>	1.03 [0.61, 1.73]	-	1.03 [0.59, 1.80]	0.86 [0.46, 1.62]	0.52 [0.29, 0.92]	1.34 [0.65, 2.79]	1.46 [0.55, 3.90]	2.84 [0.96, 8.45]	2.26 [0.79, 6.45]	1.08 [0.41, 2.90]	0.57 [0.27, 1.19]
<b>IbruR</b>	1.00 [0.57, 1.76]	0.97 [0.56, 1.70]	-	0.84 [0.41, 1.74]	0.50 [0.24, 1.04]	1.31 [0.58, 3.02]	1.42 [0.50, 4.12]	2.78 [0.87, 8.87]	2.20 [0.71, 6.81]	1.05 [0.37, 3.06]	0.55 [0.23, 1.31]
<b>Chlor+R</b>	1.19 [0.68, 2.07]	1.16 [0.62, 2.16]	1.19 [0.58, 2.46]	-	0.60 [0.37, 0.96]	1.56 [0.95, 2.55]	1.69 [0.75, 3.84]	3.31 [1.28, 8.54]	2.63 [1.06, 6.47]	1.25 [0.56, 2.89]	0.66 [0.34, 1.27]
<b>Chlor</b>	2.00 [1.08, 3.70]	1.94 [1.09, 3.47]	1.99 [0.96, 4.13]	1.67 [1.04, 2.70]	-	2.61 [1.48, 4.61]	2.82 [1.20, 6.73]	5.52 [2.06, 14.73]	4.40 [1.70, 11.20]	2.10 [0.89, 5.03]	1.10 [0.70, 1.74]
<b>Chlor+Obinu</b>	0.77 [0.38, 1.54]	0.75 [0.36, 1.54]	0.76 [0.33, 1.74]	0.64 [0.39, 1.05]	0.38 [0.22, 0.68]	-	1.08 [0.56, 2.10]	2.12 [0.94, 4.76]	1.68 [0.79, 3.60]	0.81 [0.42, 1.56]	0.42 [0.20, 0.87]
<b>Ibru+Obinu</b>	0.71 [0.27, 1.82]	0.69 [0.26, 1.81]	0.71 [0.24, 2.01]	0.59 [0.26, 1.33]	0.35 [0.15, 0.83]	0.92 [0.48, 1.78]	-	1.96 [0.69, 5.55]	1.55 [0.57, 4.24]	0.74 [0.29, 1.87]	0.39 [0.15, 1.02]
<b>Acala+Obinu</b>	0.36 [0.12, 1.05]	0.35 [0.12, 1.04]	0.36 [0.11, 1.15]	0.30 [0.12, 0.78]	0.18 [0.07, 0.48]	0.47 [0.21, 1.06]	0.51 [0.18, 1.45]	-	0.79 [0.36, 1.73]	0.38 [0.13, 1.08]	0.20 [0.07, 0.59]
<b>Acala</b>	0.45 [0.16, 1.27]	0.44 [0.16, 1.27]	0.45 [0.15, 1.40]	0.38 [0.15, 0.94]	0.23 [0.09, 0.59]	0.60 [0.28, 1.26]	0.65 [0.24, 1.75]	1.26 [0.58, 2.77]	-	0.48 [0.18, 1.30]	0.25 [0.09, 0.71]
<b>Ven+Obinu</b>	0.95 [0.36, 2.45]	0.92 [0.34, 2.46]	0.95 [0.33, 2.70]	0.80 [0.35, 1.80]	0.48 [0.20, 1.12]	1.24 [0.64, 2.39]	1.34 [0.53, 3.39]	2.63 [0.93, 7.47]	2.08 [0.77, 5.70]	-	0.52 [0.19, 1.38]
<b>Chlor+Ofa</b>	1.82 [0.85, 3.91]	1.77 [0.84, 3.70]	1.81 [0.76, 4.34]	1.52 [0.79, 2.95]	0.91 [0.58, 1.44]	2.38 [1.15, 4.90]	2.58 [0.98, 6.84]	5.05 [1.69, 14.96]	4.01 [1.40, 11.33]	1.91 [0.72, 5.14]	-

Acala: Acalabrutinib, Benda: Bendamustine, Chlor: Chlorambucil, Crl: Credible interval, HR: Hazard ratio, Ibru: Ibrutinib, Obinu: Obinutuzumab, Ofa: Ofatumumab, R: Rituximab, Ven: Venetoclax

Selon l'industriel, les principales limites de la MAR sont les suivantes :

- « L'hypothèse de risque proportionnel (HRP) a été évaluée pour les essais inclus dans la MAR :

Cinq comparaisons allaient dans le sens d'une validité de l'hypothèse :

- ALLIANCE (Ibrutinib + rituximab, bendamustine + rituximab, ibrutinib)
- CAM-307 (Alemtuzumab vs. Chlorambucil)
- CLL11 (Chlorambucil vs. Chlorambucil + rituximab)
- Complement-1 (Chlorambucil + ofatumumab vs. Chlorambucil)
- MaBLé (Bendamustine + rituximab vs. Chlorambucil + rituximab)

Quatre allaient à dans le sens d'une violation de l'HRP :

- ELEVATE-TN (Acalabrutinib, acalabrutinib + obinutuzumab, chlorambucil + obinutuzumab)
- CLL11 (Chlorambucil vs. Chlorambucil + obinutuzumab)
- ILLUMINATE (ibrutinib + obinutuzumab vs. Chlorambucil + obinutuzumab)
- RESONATE-2 (Ibrutinib vs. Chlorambucil)

Deux comparaisons semblaient violer l'HRP durant les cinq premiers mois de suivi pour ensuite la respecter

- CLL11 (Chlorambucil + rituximab vs. Chlorambucil + obinutuzumab)
- CLL14 (Vénétoclax + obinutuzumab vs. Chlorambucil + obinutuzumab)

Une MAR standard a finalement été conduite car la majorité des études respectent l'HRP. De plus, chlorambucil monothérapie et ibrutinib + obinutuzumab n'ont pas été identifiés comme comparateurs pertinents, stratégies pour lesquelles l'HRP n'apparaissait pas valide

- Sept études présentaient des résultats évalués par un comité de revue indépendant tandis que deux études présentaient des résultats évalués au niveau investigateur.
- Le cross-over était autorisé dans trois études et non autorisé dans quatre.
- De l'hétérogénéité a été observée au niveau des caractéristiques de baseline des patients en raison de l'existence de critères d'inclusion/exclusion additionnels dans certaines études. »

Une méta-analyse en réseau a été menée chez les patients en rechute ou réfractaires au traitement ; elle n'a pas été mobilisée compte-tenu du périmètre de l'évaluation économique limité à la première ligne de traitement et n'est donc pas présentée.

Afin de pallier les limites de la MAR, la faisabilité d'une méta-analyse à polynômes fractionnaires a été explorée à partir des observations des essais ELEVATE-TN et ILLUMINATE. Néanmoins, l'analyse exploratoire a montré une mauvaise qualité d'ajustement et la non-convergence des modèles.

Une approche par la méthode *restricted mean survival time* (RMST) a également été explorée, qui consiste à recalculer les HR après ajustement sur une période pré-définie. Cette analyse conduit à des HR variant de 0,05 à 0,09 selon les comparaisons deux à deux, par rapport aux HR observés dans les essais cliniques princeps, à partir des observations faites selon l'investigateur ce qui d'après l'industriel, permet d'anticiper un effet limité du recours à ces HR sur le résultat par rapport à la MAR utilisée.

### Essais cliniques pour estimer la survie post-progression

L'industriel mobilise les quatre essais cliniques ci-dessous pour estimer la survie post-progression.

Tableau 13. Essais cliniques pour estimer la survie post-progression

Essais	Population(s)	Bras de traitement
ELEVATE-TN	CLL en 1 <sup>e</sup> ligne	Acalabrutinib (N=179) Acalabrutinib + obinutuzumab (N=179) Chlorambucil + obinutuzumab (N=177)
ASCEND	CLL en échec ou réfractaire à une 1 <sup>e</sup> ligne	Acalabrutinib (N=155) Idelalisib + rituximab bendamustine + rituximab (N=155)
RESONATE	CLL en échec ou réfractaire à une 1 <sup>e</sup> ligne	Ibrutinib (N=195) Ofatumumab (N=196)
MURANO	CLL en échec ou réfractaire à une 1 <sup>e</sup> ligne	Vénétoclax + rituximab (N=194) Bendamustine + rituximab (N=195)

## Analyse HAS

### Essai ELEVATE-TN

L'essai clinique comportait une analyse hiérarchique des critères de jugement, prévoyant la comparaison d'acalabrutinib en bithérapie à l'obinutuzumab + chlorambucil puis la comparaison d'acalabrutinib en monothérapie à l'obinutuzumab + chlorambucil. Pour acalabrutinib en monothérapie, seuls les résultats relatifs à la survie sans progression sont statistiquement significatifs. En particulier, aucune différence significative sur la survie globale n'est mise en évidence.

### Méta-analyse

La méta-analyse comporte de nombreuses limites relatives aux comparaisons intégrées dans la modélisation, détaillées ci-dessous :

- l'hypothèse des risques proportionnels, préalable nécessaire à l'utilisation de HR dans l'analyse comparative, n'est pas vérifiée dans l'essai clinique qui constitue le point d'entrée d'acalabrutinib dans le réseau, invalidant le recours au HR pour cette comparaison directe et les comparaisons suivantes ;
- pour les comparateurs inclus dans la modélisation, l'hypothèse des risques proportionnels n'est pas vérifiée (chlorambucil + obinutuzumab vs. chlorambucil, chlorambucil vs. ibrutinib) ou pas vérifiée au début de l'essai clinique (chlorambucil + obinutuzumab vs. rituximab + chlorambucil) pour plusieurs comparaisons mobilisées dans le réseau ;
- certains essais cliniques ne disposent que de résultats évalués selon l'investigateur (MaBle, RESONATE-2) alors que les résultats évalués par un comité indépendant sont retenus dans les autres essais, entraînant un biais potentiel dans la comparaison ;
- les caractéristiques des patients ne sont pas rapportées de façon homogène (par exemple la présence d'anomalies génomiques, non rapportée dans les essais MaBle et CLL11), et lorsqu'elles sont disponibles, peuvent varier sensiblement entre les essais (par exemple, la part des patients avec un niveau de  $\beta$ 2-microglobuline  $>3.5$  mg/L varie entre 32 et 39% dans l'essai CLL11 et entre 74% et 79% dans l'essai ELEVATE-TN et la part de patients avec un score CIRS $>6$  à l'inclusion varie entre 27% et 30% dans ELEVATE-TN et entre 72% et 78% dans l'essai CLL11) ;
- les HR sont estimés en référence à acalabrutinib qui se trouve en fin de réseau, ce qui ne respecte pas la recommandation de prendre comme point de référence le traitement disposant du plus grand nombre de liaisons ;
- jusqu'à trois liaisons sont parfois nécessaires pour permettre la comparaison entre acalabrutinib et certains traitements, sachant que chaque liaison supplémentaire ajoute un niveau de variance supplémentaire, ce qui introduit une très forte incertitude dans l'estimation. L'existence de plusieurs « chemins » possibles pour aboutir à certaines comparaisons et leur cumul dans l'estimation du HR ne compense pas l'incertitude générée par les multiples comparaisons. Les estimations issues de chaque « chemin » ne sont pas fournies ;
- une analyse à partir d'une boucle fermée proposée par l'industriel comparant bendamustine + rituximab à ibrutinib montre un HR significatif dans la liaison directe et un HR non significatif dans la liaison indirecte, ce qui illustre la fragilité d'une comparaison passant par plusieurs liaisons.

Pour l'estimation de la survie globale s'ajoutent en outre les limites suivantes :

- la plupart des essais n'ont pas produit de données matures pour la survie globale et certains ne rapportaient pas de données de survie globale ;

- certains essais autorisaient le cross-over et d'autres non et la survie globale était rapportée en intention de traiter, intégrant pour certains essais l'effet du second traitement et pour d'autres essais le seul effet du traitement initial.

Bien que la méta-analyse en réseau produise mathématiquement des HR, significatifs pour la plupart, de l'effet traitement relatif d'acalabrutinib par rapport à ses comparateurs, les limites de l'analyse, et en particulier la non-vérification de l'hypothèse des risques proportionnels, rendent ces résultats irrecevables pour fonder une comparaison économique, que ce soit dans l'estimation de la survie sans progression ou de l'estimation de la survie globale.

L'approche par polynômes fractionnaires n'est pas conclusive et ne permet pas d'estimer un effet relatif des traitements. Elle a en outre été explorée à partir d'une comparaison issue de l'essai ILLUMINATE, non mobilisé dans l'évaluation économique du fait de l'exclusion du comparateur concerné (ibrutinib + obinutuzumab).

L'approche par la méthode *restricted mean survival time* (RMST) permet de s'affranchir de l'hypothèse des risques proportionnels. Cependant, l'analyse réalisée est insuffisante pour conforter l'analyse. En effet, l'industriel compare les HR estimés selon cette méthode aux HR sans ajustement observés dans les essais cliniques et considère que les différences étant minimes, aucun impact important n'est attendu de l'utilisation des uns ou des autres dans la modélisation. Or, d'une part les HR comparés dans les essais cliniques sont ceux observés selon l'investigateur, qui tend à favoriser le traitement évalué et ne sont pas les HR retenus en analyse de référence et dans la méta-analyse en réseau, et d'autre part, aucune simulation n'est réalisée sur la base des HR estimés selon la méthode RMST permettant de quantifier l'impact attendu du critère retenu. En outre, l'estimation des HR selon l'approche RMST n'est pas fournie pour l'essai CLL11, au cœur du réseau de comparaison indirecte.

### Essais cliniques en post-progression

Les essais cliniques mobilisés pour estimer la survie globale post-progression doivent être analysés au regard de leur utilisation dans la modélisation, en particulier pour les essais conduits chez les patients traités après échec du premier traitement (cf. partie suivante sur les traitements consécutifs). Concernant l'étude ELEVATE-TN, pour laquelle la pertinence est indiscutable, l'immaturation des données, et en particulier l'absence de mise en évidence d'effet significatif sur la survie, et le faible recul sur le devenir des patients après le cross-over, limitent fortement son usage.

### Méthode d'estimation

- Courbe de temps jusqu'à progression d'acalabrutinib en monothérapie

L'adéquation à la courbe de Kaplan-Meier du bras acalabrutinib des lois paramétriques Exponentielle, Weibull, Gompertz, Log-normal, Log-logistic et Gamma a été testée. La sélection repose sur la meilleure cohérence possible en termes d'inspection visuelle, les critères AIC et BIC et la plausibilité clinique.

- Courbe de temps jusqu'au décès avant progression d'acalabrutinib en monothérapie

L'adéquation à la courbe de Kaplan-Meier du bras acalabrutinib en monothérapie des lois paramétriques Exponentielle, Weibull, Gompertz, Log-normal, Log-logistic et Gamma a été testée. La sélection repose sur la meilleure cohérence possible en termes d'inspection visuelle, de critères AIC et BIC et de plausibilité clinique.

- Estimation de la progression des comparateurs

Les HR issus de la MAR sont appliqués pour estimer le temps jusqu'à progression et le temps jusqu'au décès avant progression pendant une durée de 28 mois, soit la durée médiane de suivi de l'essai clinique puis, par précaution, un HR de 1 est appliqué pour la simulation postérieure à ce suivi.

En analyse principale, le HR estimé dans la MAR pour la SSP est appliqué à la fois à la courbe de SSP et de SG avant progression. En analyse en scénario, le HR estimé dans la MAR pour la SG avant progression est appliqué à la courbe de survie globale avant progression.

L'industriel justifie son choix sur avis d'experts et par le fait que « des essais randomisés conduits en 1<sup>e</sup> ligne de traitement de la LLC ont montré qu'un gain en SSP résultait en une amélioration statistiquement significative en SG » selon les données présentées ci-dessous.

**Tableau 14. Effet traitement sur la survie sans progression et la survie globale en première ligne de traitement de la LLC (source : échange technique)**

Molécule	HR SSP [IC %]	HR SG [IC %]	Médiane de suivi (mois)	Source
<b>Obinutuzumab</b>	0,21 [0,16-0,28] P<0,001	0,68 [0,49-0,94] P=0,0196	62,5 mois	CLL-11
<b>Ibrutinib</b>	0,35 [0,22–0,56] P<0,001	0,17 [0,05–0,54] P<0,001	33,6 mois	ECOG-1912

#### – Traitement en seconde ligne

Les courbes de survie sans progression issues d'essais cliniques en seconde ligne de traitement sont appliquées aux patients des différents bras de traitement dans l'état post-progression.

Le choix du traitement tient compte du traitement reçu en première ligne. L'effet traitement est simulé en appliquant les données disponibles considérées comme les plus appropriées selon l'avis d'experts.

## Analyse HAS

### Courbes de temps

La méthode retenue pour sélectionner les fonctions paramétriques d'acalabrutinib est conforme aux recommandations méthodologiques.

### Hazard-ratios

L'invalidité de la MAR ne permet pas d'estimer le temps jusqu'à progression des comparateurs à partir des courbes extrapolées pour acalabrutinib.

Le choix d'appliquer le HR pendant les 28 premiers mois de la simulation pour limiter l'incertitude, s'il représente une approche prudente dans l'évaluation, ne permet pas de surmonter les limites de la MAR.

L'application des HR estimés pour la survie sans progression à la survie globale avant progression n'est pas recevable en l'absence de corrélation démontrée et quantifiée entre les deux paramètres. Les deux études citées, si elles montrent un effet significatif dans les deux cas, montrent également un effet amplifié dans un cas et atténué dans l'autre entre la survie sans progression et la survie globale, ne permettant pas d'estimer quantitativement un lien entre les deux paramètres.

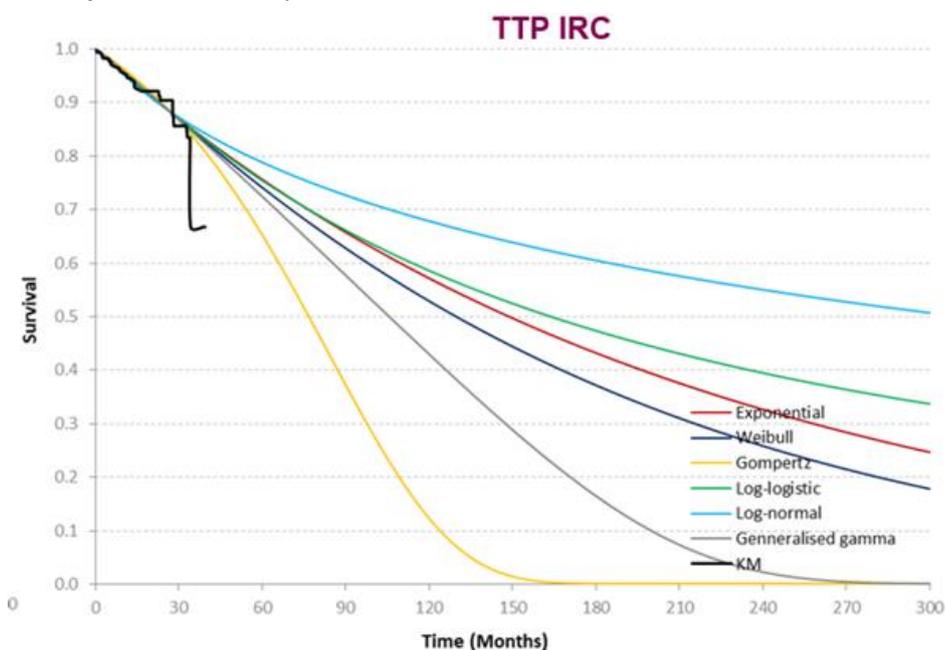
### Traitements de seconde ligne

L'approche retenue consistant à estimer l'effet des traitements de seconde ligne en appliquant les courbes de survie des essais réalisés en seconde ligne de traitement est recevable.

## Données introduites dans le modèle

- Courbe de temps jusqu'à progression d'acalabrutinib en monothérapie

Figure 5 Extrapolation du temps jusqu'à progression d'acalabrutinib en monothérapie selon le CRI (source : rapport technique de l'industriel)



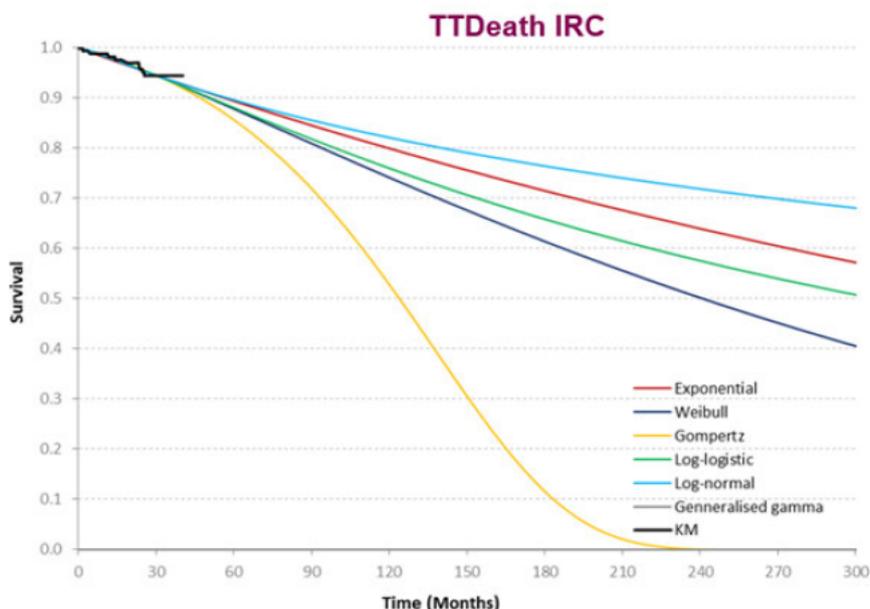
L'extrapolation via la fonction Exponentielle minimise les AIC/BIC et la fonction Gamma généralisée est celle qui prédit au mieux le délai jusqu'à progression selon l'avis d'experts. A l'échéance de 28 mois (durée d'application des HR issus de la MAR), la fonction Gompertz, qui était la moins favorable

à l'échéance de la simulation, devient la plus favorable à l'acalabrutinib. La fonction Exponentielle entraîne, quant à elle, une plus grande progression que la Gamma généralisée.

L'analyse de référence repose sur l'extrapolation de la courbe jusqu'à progression d'acalabrutinib en monothérapie via la fonction Gamma Généralisée. La fonction Gompertz, fonction la moins conservatrice, et la fonction Exponentielle, qui a le meilleur ajustement statistique et est plus conservatrice que la Gamma généralisée sur les 28 premiers mois de la simulation, sont testées en analyse de sensibilité.

- Courbe de temps jusqu'au décès d'acalabrutinib en monothérapie

Figure 6 Extrapolation du temps jusqu'au décès d'acalabrutinib en monothérapie selon le CRI (source : rapport technique de l'industriel)



L'extrapolation via la fonction exponentielle minimise les AIC/BIC et les fonctions Exponentielle et Gompertz sont celles qui prédisent le mieux le délai jusqu'au décès selon l'avis de deux experts. A l'échéance de 28 mois, la fonction Exponentielle entraîne un risque de décès pré-progression plus élevé que la fonction Gompertz.

L'analyse de référence repose sur l'extrapolation du temps jusqu'au décès via la fonction Gompertz. La fonction Exponentielle, qui présente le meilleur ajustement statistique, est testée en analyse de sensibilité.

Un scénario complémentaire utilisant la fonction Exponentielle pour l'extrapolation du temps jusqu'à progression et jusqu'au décès (c'est-à-dire donnant la priorité au critère statistique pour les deux courbes) est également présenté.

- Hazard-ratios

Les log HRs introduits dans le modèle sont présentés dans le tableau ci-dessous.

Tableau 15. Log HRs introduits dans le modèle pour simuler l'effet relatif des traitements (source : rapport technique de l'industriel)

VS →	Acalabrutinib
Acalabrutinib + obinutuzumab	0,53 [0,32-0,87]

<b>Chlorambucil + obinutuzumab</b>	5,02 [3,24-7,81]
<b>Ibrutinib</b>	2,86 [1,51-5,44]
<b>Bendamustine + rituximab</b>	6,88 [3,69-12,97]
<b>Chlorambucil + rituximab</b>	12,25 [7,38-20,60]

La combinaison des résultats de la MAR et du choix méthodologique d'appliquer un effet traitement pendant les 28 premiers mois de la simulation conduit aux courbes de risque ci-dessous.

Figure 7. Courbes de risque de progression de la maladie d'acalabrutinib en monothérapie et des différents comparateurs de l'analyse (source : rapport technique de l'industriel)

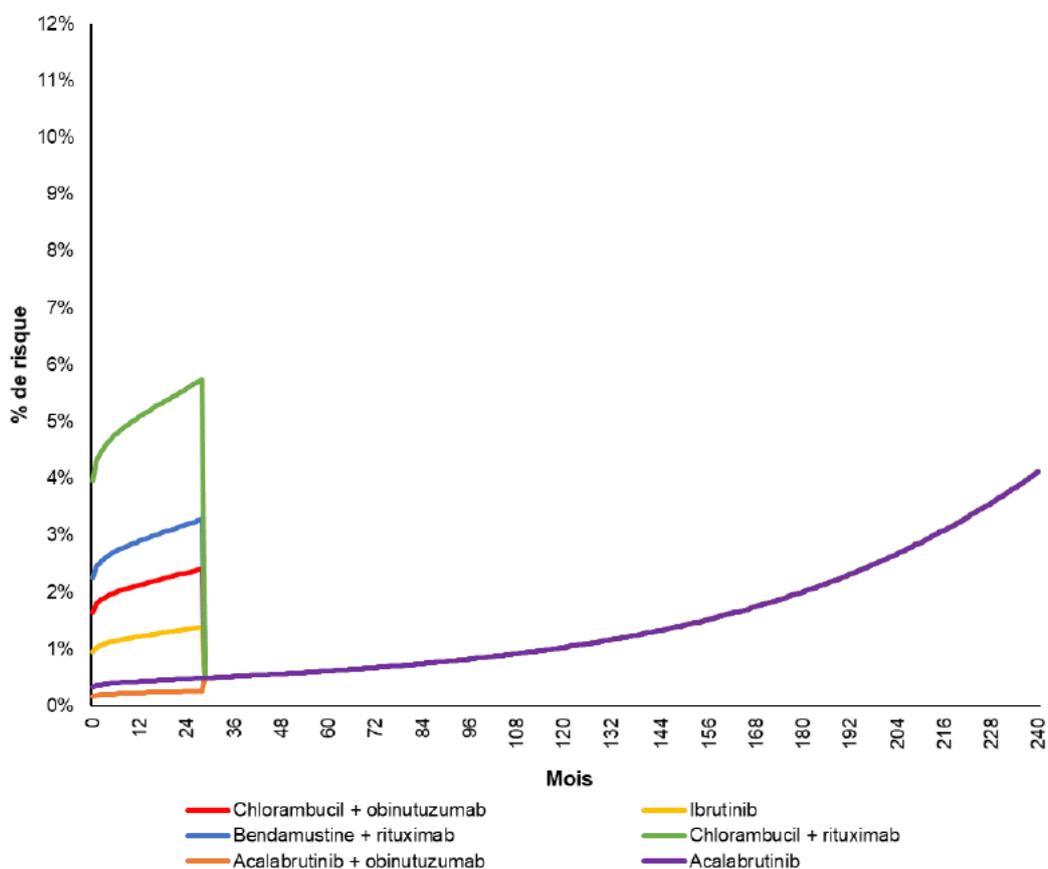
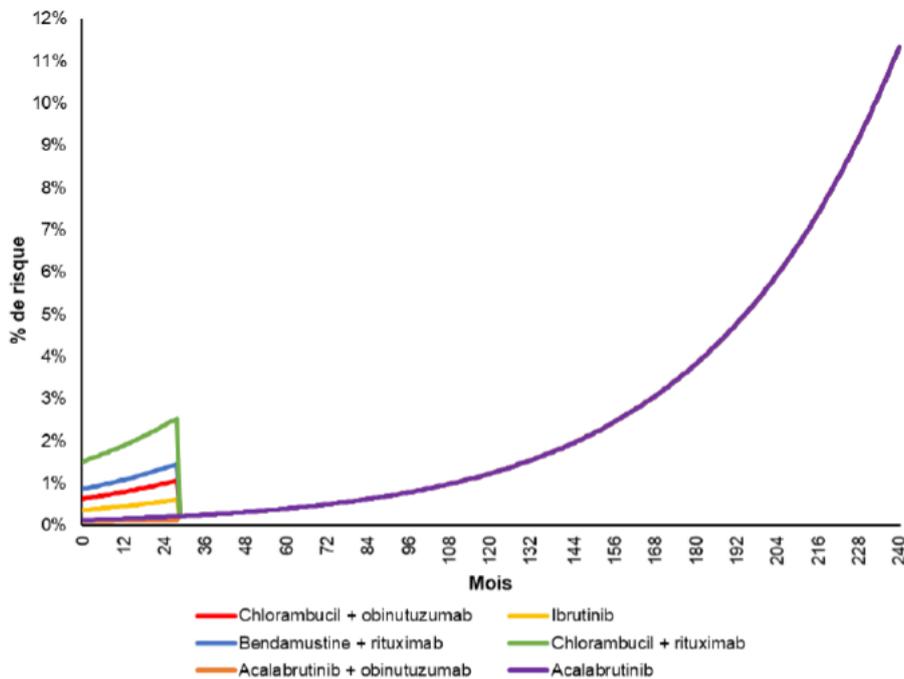


Figure 8. Courbes de risque de décès pré-progression de la maladie d'acalabrutinib en monothérapie et des différents comparateurs de l'analyse (source : rapport technique de l'industriel)



L'industriel simule en analyse de sensibilité l'application des HR de SG à la courbe de temps jusqu'au décès tels que présentés ci-dessous.

Tableau 16. Comparaison des HR de SSP et SG (source : échange technique)

VS →	Acalabrutinib en monothérapie	
	HRs de SSP	HRs de SG
<b>Acalabrutinib + obinutuzumab</b>	0,53 [0,32-0,87]	0,79 [0,36-1,73]
<b>Chlorambucil + obinutuzumab</b>	5,02 [3,24-7,81]	1,68 [0,79-3,60]
<b>Ibrutinib</b>	2,86 [1,51-5,44]	2,26 [0,79-6,45]
<b>Bendamustine + rituximab</b>	6,88 [3,69-12,97]	2,20 [0,79-6,16]
<b>Chlorambucil + rituximab</b>	12,25 [7,38-20,60]	2,63 [1,06-6,47]

– Traitements de seconde ligne

Les traitements de seconde ligne et les méthodes d'estimation retenus par l'industriel sont synthétisés dans le tableau ci-dessous.

Tableau 17. Estimation des secondes lignes de traitement (source : échange technique)

Traitement de 1 <sup>e</sup> ligne reçu à l'entrée du modèle	Traitements de 2 <sup>e</sup> ligne et plus		Estimation de la survie post-progression (SPP)
	Selon recommandations	Justification clinique	
<b>Traitements à base d'inhibiteurs de BTK :</b>  <b>En monothérapie :</b> <b>Acalabrutinib</b> <b>Ou</b> <b>Ibrutinib</b>  <b>En association :</b> <b>Acalabrutinib + Obinutuzumab</b>	Rituximab-Venetoclax	D'après MURANO, option supérieure à B+R en rechute (SSP estimée à 2 ans 81,5% vs 27,8%)  Limite A : la population de patients étudiée n'avait pas reçu d'inhibiteur de BTK en 1 <sup>ere</sup> ligne.	Traitement reçu post-progression durant la modélisation : V+R  Estimation de l'effet en utilisant les données de KM de SG publiées dans l'essai MURANO (Bras V+R)  Extrapolation Exponentielle CRI (analyse de référence)
	Venetoclax	Pas données de phase III	
	Acalabrutinib (uniquement si arrêt d'ibrutinib en 1 <sup>e</sup> ligne pour cause d'intolérance)	D'après ASCEND, option supérieure à I+R et B+R (SSP estimée à 1 an 88% vs 68% vs 69%).  Limite A	
	Rituximab-Bendamustine	D'après MURANO, option inférieure à V+R en rechute (SSP estimée à 2 ans 27,8% vs 81,5%).  Limite A	
	Rituximab-Idelalisib	D'après ASCEND, option inférieure à acalabrutinib en rechute (SSP estimée à 1 an 68% vs 88%).  Limite A	
	Pas de 2 <sup>e</sup> ligne	-	
	<b>Chimio-immunothérapie :</b>  <b>Chlorambucil + Obinutuzumab</b> <b>Ou</b> <b>Bendamustine + Rituximab</b> <b>Ou</b> <b>Chlorambucil + Rituximab</b>	Rituximab-Venetoclax	
Venetoclax		Pas données de phase III	
Acalabrutinib		D'après ASCEND, option supérieure à I+R et B+R (SSP estimée à 1 an 88% vs 68% vs 69%).	
Ibrutinib		D'après RESONATE, option supérieure à ofatumumab (SSP estimée à 1 an 90% vs 81%).	
Rituximab-Bendamustine		D'après MURANO, option inférieure à V+R en rechute (SSP estimée à 2 ans 27,8% vs 81,5%).	
Rituximab-Idelalisib		D'après ASCEND, option inférieure à acalabrutinib en rechute (SSP estimée à 1 an 68% vs 88%).	
Pas de 2 <sup>e</sup> ligne		-	

## Analyse HAS

### Courbe de temps jusqu'à progression d'acalabrutinib en monothérapie

La variabilité des résultats issus des fonctions d'extrapolation testées illustre la forte incertitude attachée à l'extrapolation temporelle des résultats observés dans l'essai clinique. La fonction retenue en analyse principale est justifiée sur un critère statistique et est susceptible de favoriser le produit évalué. L'exploration de l'incertitude réalisée permet d'en estimer l'impact.

### Courbe de temps jusqu'au décès d'acalabrutinib en monothérapie

La variabilité des résultats issus des fonctions d'extrapolation testées illustre la forte incertitude attachée à l'extrapolation temporelle des résultats observés dans l'essai clinique, d'autant plus concernant un critère de jugement pour lequel les données observées sont très limitées. L'exploration de l'incertitude réalisée permet d'en estimer l'impact et le choix retenu en analyse principale ne favorise pas le produit évalué.

### Hazard-ratios

L'industriel a choisi d'appliquer les effets relatifs des traitements, estimés pour la survie sans progression, à la fois comme effet relatif des traitements pour la survie sans progression et pour les décès avant progression, sans justifier ce choix, et alors que l'essai clinique de référence et la MAR en réseau ne mettent pas en évidence d'effet relatif des traitements statistiquement significatif sur la survie globale.

L'analyse de sensibilité fournie par l'industriel suggère un écart possible entre les HR selon le critère considéré et suggère en outre que cette approche est susceptible de favoriser l'acalabrutinib. Néanmoins, cette analyse de sensibilité repose sur l'intégration des HR estimés dans la MAR pour la survie globale avant progression, qui n'est pas recevable du fait de l'invalidation de la MAR. Cette analyse de l'incertitude doit donc être considérée avec précaution.

L'approche la plus conservatrice, consistant à considérer l'absence de tout effet relatif d'acalabrutinib sur la survie globale avant progression (HR = 1) en l'absence de démonstration d'effet dans l'essai clinique n'a pas été fournie (bien qu'annoncée en échange pré-dépôt et demandée lors de l'échange technique).

### Traitements consécutifs

Bien que plusieurs traitements de seconde ligne soient envisageables, la modélisation simule deux traitements différents : l'association venetoclax + rituximab en cas de traitement initial à base d'acalabrutinib ou d'ibrutinib, à partir des données de l'essai MURANO, et un traitement à base d'acalabrutinib ou d'ibrutinib tel qu'observé pour les patients traités par obinutuzumab + chlorambucil dans l'essai ELEVATE-TN dans tous les autres cas. Dans le premier cas, les limites principales tiennent à la population de l'essai clinique qui n'avait pas reçu le traitement modélisé en première ligne de traitement et aux limites de l'étude MURANO, qui n'avait notamment pas démontré d'effet relatif significatif sur la survie globale. Dans le second cas, la limite principale tient à l'immaturation des données observées chez les patients après progression.

#### 4.1.3.5. Estimation d'occurrence des événements intercurrents

### Événements indésirables

Les EI intégrés dans la modélisation sont détaillés dans le tableau ci-dessous.

Tableau 18. Événements indésirables de grade ≥3, associés à un taux de survenue supérieur ou égal à 2% pour au moins l'un des traitements inclus dans ELEVATE-TN (source : rapport technique de l'industriel)

Événements indésirables	Acalabrutinib + Obinutuzumab (N=178)		Acalabrutinib (N=179)		Chlorambucil + Obinutuzumab (N=169)		Ibrutinib (N=135)		Bendamustine + Rituximab (N=176)		Chlorambucil + rituximab (N=225)	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Neutropénie	53	29,8%	17	9,5%	70	41,4%	14	10,4%	0	0,0%	60	26,7%
Thrombocytopénie	15	8,4%	5	2,8%	20	11,8%	3	2,2%	0	0,0%	8	3,6%
Anémie	10	5,6%	12	6,7%	12	7,1%	8	5,9%	22	12,5%	10	4,4%
Neutropénie fébrile	3	1,7%	2	1,1%	9	5,3%	3	2,2%	13	7,4%	4	1,8%
Diarrhée	8	4,5%	1	0,6%	3	1,8%	5	3,7%	0	0,0%	0	0,0%
Infection des voies respiratoires supérieures	4	2,2%	0	0%	1	0,6%	3	2,2%	14	8,0%	0	0,0%
Pneumonie	10	5,6%	4	2,2%	3	1,8%	5	3,7%	0	0,0%	11	4,9%
Réaction liée à la perfusion	4	2,2%	0	0%	9	5,3%	0	0,0%	0	0,0%	9	4,0%
Augmentation de l'alanine aminotransférase	5	2,8%	1	0,6%	3	1,8%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
Diminution du nombre de neutrophiles	2	1,1%	0	0%	5	3%	0	0,0%	71	40,3%	0	0,0%
Syndrome de lyse tumorale	2	1,1%	0	0%	13	7,7%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
Syncope	4	2,2%	2	1,1%	1	0,6%	1	0,7%	0	0,0%	0	0,0%
Hypertension	5	2,8%	4	2,2%	5	3%	6	4,4%	25	14,2%	0	0,0%
Sources	ELEVATE-TN		ELEVATE-TN		ELEVATE-TN		Burger 2015		Woyach 2018		Goede 2014	

## Analyse HAS

### Événements indésirables

La sélection des seuls événements survenus chez plus de 2% des patients dans un groupe de traitement ne devrait pas avoir d'impact significatif sur les résultats compte tenu des faibles écarts observés entre les groupes et de la répartition des EI exclus dans les trois groupes de traitement et du faible impact de la prise en compte des EI en général estimé dans l'analyse de sensibilité réalisée sans tenir compte des EI.

#### 4.1.4. Mesure et valorisation des états de santé en utilité

##### 4.1.4.1. Sources de données

Le modèle prend en compte la qualité de vie associée à la progression du patient dans les différents états de santé. Les QALY sont calculés à partir du temps passé dans chaque état de santé, multiplié par l'utilité associée à cet état de santé. Les utilités des états de santé sont définies pour la SSP et la SPP.

Le questionnaire EQ-5D-3L a été collecté dans l'essai ELEVATE-TN. La matrice de pondération française du questionnaire EQ-5D-3L a été utilisée pour obtenir des utilités françaises.

Tableau 19. Scores moyens d'utilité (EQ5D-3L) selon l'état de santé et valeurs manquantes de l'état post-progression – ELEVATE-TN (source : d'après le rapport technique de l'industriel)

Etat de santé	Score EQ5D – CRI			
	Valeurs Moyenne (SE)	Nombre de patients concernés	Nombre de patients avec information collectée	% de données manquantes
Sans progression	0,809 (0,004)	535	516	4%
Post-progression	0,823 (0,009)	111	45	59%

L'état de santé « post-progression » étant associé à un meilleur score que l'état « sans progression », les données collectées pour le score EQ-5D post-progression sont jugées incohérentes. L'industriel l'explique par le nombre de données manquantes, à hauteur de 65%, auprès des patients après progression.

Le laboratoire a conduit une revue systématique de la littérature mais aucune publication d'intérêt n'a pu être identifiée.

L'industriel s'est donc appuyé sur l'avis économique d'obinutuzumab publié en 2018 en reprenant les valeurs d'utilité de cet avis.

Concernant les événements indésirables, des décrets d'utilité liés aux événements indésirables appliqués pendant un nombre de jours prédéfini ont été intégrés au modèle. Les valeurs proviennent également de l'avis obinutuzumab publié en 2018.

##### 4.1.4.2. Méthode d'estimation

Selon l'avis obinutuzumab de 2018, le laboratoire avait mené une étude ad-hoc de révélation des préférences de la population générale française pour obtenir des scores moyens d'utilité associés aux

différents stades de la maladie ainsi que des décrets d'utilité liés aux événements indésirables. Les valeurs d'utilité par état de santé ont été initialement estimées via l'interrogation de 100 adultes en face à face, grâce à la méthode du *composite time trade-off*.

Tableau 20. Valeurs initiales et retenues dans l'analyse principale (source : rapport technique de l'industriel)

Etats de santé	Valeurs reportées dans l'avis obinutumab	Valeurs utilisées en analyse principale
Sans progression - Traitement oral (moyenne)	0,822	0,813 (Moyenne)
Sans progression - Traitement IV (moyenne)	0,803	
Post-progression (moyenne)	0,700	0,700

Concernant les événements indésirables, les valeurs retenues pour la modélisation sont listées dans les tableaux ci-dessous.

Tableau 21. Décrets d'utilité liés aux événements indésirables intégrés au modèle et durées d'application (source : rapport technique de l'industriel)

Événement indésirable	Valeur du décrement d'utilité	Hypothèse	Durée d'application du décrement (en jours)	Hypothèse
Neutropénie	-0,271	-	15,1	-
Thrombocytopénie	-0,242	-	23,2	-
Anémie	-0,355	-	16,1	-
Neutropénie fébrile	-0,271	Similaire à « neutropénie »	15,1	Similaire à « neutropénie »
Diarrhée	-0,260	Moyenne des valeurs reportées dans l'avis CEESP publié	18,1	Moyenne des valeurs reportées dans l'avis CEESP publié
Infection des voies respiratoires supérieures	-0,273	Similaire à « infection »	18,1	Similaire à « infection »
Pneumonie	-0,260	Moyenne des valeurs reportées dans l'avis CEESP publié	18,1	Moyenne des valeurs reportées dans l'avis CEESP publié
Réaction liée à la perfusion	-0,159	-	1	-
Augmentation de l'alanine aminotransférase	-0,260	Moyenne des valeurs reportées dans l'avis CEESP publié	18,1	Moyenne des valeurs reportées dans l'avis CEESP publié
Diminution du nombre de neutrophiles	-0,271	Similaire à « neutropénie »	15,1	Similaire à « neutropénie »

Syndrome de lyse tumorale	-0,260	Moyenne des valeurs reportées dans l'avis CEESP publié	18,1	Moyenne des valeurs reportées dans l'avis CEESP publié
Syncope	-0,260	Moyenne des valeurs reportées dans l'avis CEESP publié	18,1	Moyenne des valeurs reportées dans l'avis CEESP publié
Hypertension	-0,260	Moyenne des valeurs reportées dans l'avis CEESP publié	18,1	Moyenne des valeurs reportées dans l'avis CEESP publié

L'industriel a testé en analyse de sensibilité les valeurs d'utilité issues de l'essai ELEVATE-TN en simulant les valeurs observées selon que la progression était jugée par le comité indépendant ou par l'investigateur.

## Analyse HAS

### Sources de données

Compte-tenu des résultats non cohérents collectés durant l'essai ELEVATE-TN, l'approche retenue par l'industriel est recevable. Compte-tenu des autres valeurs disponibles présentées par l'industriel, le choix n'est pas de nature à favoriser le produit évalué.

L'absence de scores d'utilité fondés sur le questionnaire générique EQ-5D (recommandé par le guide HAS) n'est pas conforme aux recommandations.

### Méthode d'estimation

Les durées d'application des décrets d'utilité pour EI n'ont pas été discutées au regard des durées de l'essai clinique, qui n'étaient pas relevées.

L'application des décrets d'utilité sous la forme d'un forfait au premier cycle de la modélisation conduit à ne pas prendre en compte ces désutilités pour les traitements post-progression, ce qui constitue une limite de l'analyse.

Cependant, d'une façon générale, l'impact des EI sur le résultat de l'évaluation est limité.

## 4.1.5. Mesure et valorisation des coûts

### 4.1.5.1. Coûts pris en compte

Les composantes de consommation de ressources prises en compte dans le modèle incluent :

- Le coût des traitements
  - Acquisition, administration (coûts de transports aller-retour inclus), suivi
- Le coût de suivi lié à la pathologie
  - Pré et post-progression
- Le coût des traitements consécutifs
- Le coût de prise en charge des événements indésirables (coûts de transports aller-retour inclus)
- Le coût de fin de vie

### 4.1.5.2. Mesure, valorisation et calcul des coûts

Tous les coûts sont valorisés en Euros<sub>2020</sub>.

## Coût des traitements

### → Coûts d'acquisition

Les coûts de traitement ont été estimés à partir des tarifs des traitements issus de la liste en sus pour les molécules onéreuses administrées à l'hôpital ou de la base de données des médicaments de l'assurance maladie pour les molécules administrées en ville, associés aux honoraires de dispensation des pharmaciens, de la posologie RCP des traitements étudiés et de l'intensité de la dose relative moyenne (RDI) (source ELEVATE-TN).

Tableau 22. Coûts d'acquisition des traitements étudiés (source : rapport technique de l'industriel)

Molécule	Unité	Dose par unité (mg)	Quantité par boîte	Prix par boîte PPTTC (€)	Honoraires de dispensation (€)	Prix total (€) (PPTTC)	Source
Acalabrutinib	Gélule	100	60	██████	6,68	██████	AstraZeneca
Obinutuzumab	Flacon	1000	1	2 953,40	0	2 953,40	Liste en sus (juillet 2020)
Chlorambucil	Gélule	2	30	18,65	6,68	25,33	Base des Médicaments et Information Tarifaires (octobre 2020)
Ibrutinib	Gélule	140	90	5 428,38	6,68	5 435,06	Base des Médicaments et Information Tarifaires (octobre 2020)
Bendamustine	Flacon	100	1	77,16	0	77,16	Liste en sus (juillet 2020)
Rituximab	Flacon	500	1	720,80	0	720,80	Liste en sus (juillet 2020)

Tableau 23. Posologie des traitements étudiés (source : rapport technique de l'industriel)

Molécule	Voie	Me- sure	Dose par ad- ministration	Nombre d'admi- nistration par jour	Fréquence par cycle de traite- ment	Nombre de jours par cycle de traite- ment
<b>Acalabrutinib</b>						
Acalabrutinib	Orale	Mg	100	2	56	28
<b>Acalabrutinib + obinutuzumab</b>						
Acalabrutinib	Orale	Mg	100	2	56	28
Obinutuzumab	IV	Mg	1000	0,04 (1/28)	1	28
<b>Chlorambucil + obinutuzumab</b>						
Chlorambucil	Orale	Mg/kg	0,5	0,07 (2/28)	2	28
Obinutuzumab	IV	Mg	1000	0,04 (1/28)	1	28
<b>Ibrutinib</b>						

Ibrutinib	Orale	Mg	420	1	28	28
<b>Bendamustine + rituximab</b>						
Bendamustine	IV	Mg/m <sup>2</sup>	90	0,07 (2/28)	2	28
Rituximab	IV	Mg/m <sup>2</sup>	479,2	0,04 (1/28)	1	28
<b>Chlorambucil + Rituximab</b>						
Chlorambucil	Orale	Mg/kg	0,5	0,07 (2/28)	2	28
Rituximab	IV	Mg/m <sup>2</sup>	479,2	0,04 (1/28)	1	28

Le RDI a été estimé à partir du ratio entre la dose réelle cumulée (en mg) et la dose cumulée prévue (en mg) (cf. évènements intercurrents de la modélisation).

Le tableau ci-dessous décrit les valeurs de RDI retenues dans la modélisation.

Tableau 24. RDI retenus dans la modélisation (source : rapport technique de l'industriel)

Molécule	RDI (moyenne [DS])	Source
<b>Acalabrutinib</b>		
Acalabrutinib	96,8 (8,01)	ELEVATE-TN
Acalabrutinib + obinutuzumab	94,6 (10,49)	ELEVATE-TN
<b>Obinutuzumab</b>		
Acalabrutinib + obinutuzumab	94,5 (18,35)	ELEVATE-TN
Obinutuzumab + chlorambucil	93,8 (19,01)	ELEVATE-TN
<b>Chlorambucil</b>		
Obinutuzumab + chlorambucil	83,4 (24,60)	ELEVATE-TN
Chlorambucil + Rituximab	92,6	Hypothèse (moyenne des données d'ELEVATE-TN)
<b>Ibrutinib</b>		
Ibrutinib	92,6	Hypothèse (moyenne des données d'ELEVATE-TN)
<b>Idélalisib</b>		
Idélalisib + rituximab	92,6	Hypothèse (moyenne des données d'ELEVATE-TN)
<b>Bendamustine</b>		
Bendamustine + rituximab	92,6	Hypothèse (moyenne des données d'ELEVATE-TN)
<b>Rituximab</b>		
Bendamustine + rituximab	92,6	Hypothèse (moyenne des données d'ELEVATE-TN)
Chlorambucil + rituximab	92,6	Hypothèse (moyenne des données d'ELEVATE-TN)
Idélalisib + rituximab	92,6	Hypothèse (moyenne des données d'ELEVATE-TN)
Vénétoclax + rituximab	92,6	Hypothèse (moyenne des données d'ELEVATE-TN)
<b>Vénétoclax</b>		
Vénétoclax + rituximab	92,6	Hypothèse (moyenne des données d'ELEVATE-TN)

Une analyse en scénario a été réalisée en considérant un RDI de 1 pour tous les traitements.

### → Coûts d'administration

Seules les molécules administrées par voie intraveineuse (IV) ont été associées à un coût d'administration. Celui-ci correspond soit au coût moyen d'une administration en hôpital de jour ou au coût moyen en hospitalisation complète, tous deux estimés via l'ENC.

Le coût moyen d'une administration IV en hospitalisation complète a été estimé à 7 958 € (actualisation €2020). L'ENC ne fournissant pas d'information sur la prise en charge de ces GHM pour les établissements privés dans l'année de consultation, seuls les établissements publics ont été pris en compte par l'industriel. Les tarifs T2A n'ont pas été pris en compte, ce que l'industriel justifie par les taux de sondage supérieurs à 20% et une erreur relative montrant un échantillonnage bon ou correct.

Le coût moyen de l'administration IV en hôpital de jour été estimé à 409 € (actualisation €2020). L'ENC comporte des données pour la prise en charge des administrations IV en hôpital de jour pour les établissements publics et privés. Le taux de sondage des établissements publics étant de 20% avec un échantillonnage correct, l'industriel n'a pas jugé nécessaire d'utiliser les tarifs T2A en substitution. Cependant, le taux de sondage des établissements privés étant de 8% avec un échantillonnage mauvais et selon les recommandations du guide de la HAS, les tarifs T2A ont été utilisés par l'industriel.

Pour chaque traitement de première ligne concerné, la proportion de patients recevant l'administration intraveineuse en hospitalisation de jour et celle en hospitalisation complète ont été estimées selon les avis d'experts.

Tableau 25. Proportion de patients ayant une administration IV en hospitalisation de jour ou complète et coût moyen d'administration estimé selon les avis d'experts (source : rapport technique de l'industriel)

Traitements	% de patients en hospitalisation de jour	% de patients en hospitalisation complète	Coût moyen pondéré actualisé de l'administration
Bendamustine + Rituximab	70%	30%	2 672 €
Acalabrutinib + Obinutuzumab	90%	10%	1 164 €
Chlorambucil + Obinutuzumab	90%	10%	1 164 €
Chlorambucil + Rituximab	95%	5%	786 €

Des analyses de sensibilité considérant 100% d'administration en hospitalisation et 100% d'administration en hospitalisation complète ont été réalisées.

L'industriel a également valorisé le transport sanitaire qu'il ajoute à chaque coût de la séance de chimiothérapie. En prenant en compte le coût moyen par trajet brut au niveau national de 51 € (€2015) rapporté dans le Rapport des Comptes de Sécurité Sociale de juin 2016 et en considérant deux trajets pour un transport aller-retour, le coût en €2020 estimé par l'industriel est de 104 € après application de l'indice des prix à la consommation. Les experts ont ensuite estimé, pour chaque traitement de première ligne, la part de patients ayant recours à un transport sanitaire dans le cadre de leur administration intraveineuse.

Tableau 26. Proportion de patients ayant recours à un transport sanitaire (source : rapport technique de l'industriel)

Molécule	% de patients ayant recours à un transport sanitaire	Coût actualisé
Bendamustine + Rituximab	71%	74 €

Acalabrutinib + Obinutuzumab	50%	52 €
Chlorambucil + Obinutuzumab	50%	52 €
Chlorambucil + Rituximab	50%	

En conclusion, le coût total d'une administration en IV, incluant le coût moyen d'une séance de chimiothérapie plus le coût des patients bénéficiant d'un transport sanitaire est donc de :

- Bendamustine + Rituximab :  $2\,672 + 74 = 2\,746$  €
- Acalabrutinib + Obinutuzumab :  $1\,164 + 52 = 1\,216$  €
- Chlorambucil + Obinutuzumab :  $1\,164 + 52 = 1\,216$  €
- Chlorambucil + Rituximab :  $786 + 52 = 838$  €

### ➔ Coûts de suivi des traitements

Les consommations de ressources propres au suivi des traitements ont été estimées par l'industriel sur avis d'experts. On y retrouve des consultations médicales, des examens biologiques et d'imagerie. Aucune hospitalisation liée au suivi des traitements n'a été identifiée par les experts. Les experts ont identifié deux groupes de traitements ayant un suivi similaire :

- Acalabrutinib, acalabrutinib + obinutuzumab et ibrutinib
- Idelalisib + Rituximab, vénétoclax + rituximab, chlorambucil + rituximab et chlorambucil + obinutuzumab

Lorsque le suivi des traitements comprenait des consultations ou examens similaires à ceux du suivi de la pathologie (voir partie suivante), les ressources n'ont été valorisées qu'une seule fois pour éviter un double-compte. Ainsi, dans les tableaux suivants, les consommations de ressources non prises en compte dans le suivi des traitements sont des consommations déjà prises en compte dans le suivi de la pathologie.

Tableau 27. Consultations médicales de suivi des traitements (source : rapport technique de l'industriel)

Traitements	Res-sources médicales	Quantité moyenne estimée par cycle de 28 jours	Prise en compte ?	Justification basée sur la fréquence de la ressource dans le suivi de la pathologie	Coût par cycle de 28 jours (€)	Source
<b>CONSULTATIONS MEDICALES</b>						
Acalabrutinib	Hématologue	0,31	Non	Suivi en pré progression 0,24 (re-calculé à 0,30)	-	Consommation par mois avis d'experts Coûts activité, prescriptions et honoraires des professionnels de santé APE (année 2017), actualisé en 2020 par l'IPC
Acalabrutinib + Obinutuzumab				Suivi en post-progression 0,35		
Ibrutinib	Cardiologue	0,10	Non	Suivi en pré progression 0,13 Suivi en post-progression 0,13	-	
	Généraliste	0,31	Non	Suivi en pré progression 0,38 Suivi en post-progression 0,69	-	

<b>TOTAL par cycle de 28 jours (en €)</b>					0 €	
<b>Idelalisib + Rituximab</b>	Hématologue	0,29	Non	Suivi en pré progression 0,24 (recalculé à 0,30)	-	Consommation par mois avis d'experts Coûts activité, prescriptions et honoraires des professionnels de santé APE (année 2017), actualisé en 2020 par l'IPC
				Suivi en post-progression 0,35		
<b>Vénétoclax + Rituximab</b>	Généraliste	0,31	Non	Suivi en pré progression 0,38	-	
<b>Chlorambucil + Rituximab</b>				Suivi en post-progression 0,69		
<b>Chlorambucil + Obinutuzumab</b>						
<b>Bendamustine + Rituximab</b>						
<b>TOTAL par cycle de 28 jours (en €)</b>					0 €	

Tableau 28. Examens biologiques de suivi des traitements (source : rapport technique de l'industriel)

Traitements	Ressources médicales	Quantité moyenne estimée par cycle de 28 jours	Prise en compte ?	Justification basée sur la fréquence de la ressource dans le suivi de la pathologie	Coût par cycle de 28 jours (€)	Source
<b>EXAMENS BIOLOGIQUES</b>						
<b>Tous</b>	NFS	0,64	Non	Suivi en pré progression 1,06 Suivi en post-progression 0,97	-	
	Créatininémie	0,34	Non	Suivi en pré progression 0,83 Suivi en post-progression 0,84	-	
	Ionogramme	0,34	Non	Suivi en pré progression 0,72 Suivi en post-progression 0,84	-	
	EPP	0,26	Non	Suivi en pré progression 0,41 Suivi en post-progression 0,51	-	
	Bilan hépatique	0,34	Non	Suivi en pré progression 0,64 Suivi en post-progression 0,82	-	
	Test de Coombs	0,08	Non	Suivi en pré progression 0,14 Suivi en post-progression 0,40	-	
	Bêta 2 microglobuline	0,26	Non	Suivi en pré progression 0,27 Suivi en post-progression 0,34	-	
	LDH	0,26	Non	Suivi en pré progression 0,67 Suivi en post-progression 0,94	-	
	CRP	0,37	Non	Suivi en pré progression 0,71	-	

				Suivi en post-progression 1,12		
Uricémie	0,34	Non		Suivi en pré progression 1,03 Suivi en post-progression 1,84	-	
IGG	0,08	Non		Suivi en pré progression 0,34 Suivi en post-progression 0,19	-	
Haptoglobine	0,08	2L		Suivi en pré progression 0,31 (Bilan hémolyse) Suivi en post-progression 0	1L 0 € 2L 0,41 €	
Bilirubine	0,08	1L et 2L		Suivi en pré progression 0 Suivi en post-progression 0	1L 0,17 € 2L 0,17 €	
Sérologie VIH	0,08	1L et 2L		Suivi en pré progression 0 Suivi en post-progression 0	1L 0,93 € 2L 0,93 €	
Sérologie VHC	0,08	1L et 2L		Suivi en pré progression 0 Suivi en post-progression 0	1L 0,99 € 2L 0,99 €	
Sérologie VHB	0,08	1L et 2L		Suivi en pré progression 0 Suivi en post-progression 0	1L 3,10 € 2L 3,10 €	
Réticulocytes	0,64	1L et 2L		Suivi en pré progression 0 Suivi en post-progression 0	1L 3,30 € 2L 3,30 €	
Forfaits (sécurité pour un échantillon sanguin, prise en charge pré-analytique et prélèvement par ponction veineuse directe)	0,64	Non		Suivi en pré progression 1,84 Suivi en post-progression 1,84	-	A chaque acte biologique  Code acte 9105 5B 9005 17B 9070 1,5 TB  Table Nationale de Codage de Biologie (v62, du 02/06/2020)
<b>TOTAL par cycle de 28 jours (en €) en 1<sup>e</sup> ligne</b>					8,50 €	
<b>TOTAL par cycle de 28 jours (en €) en 2<sup>e</sup> ligne</b>					8,91 €	

Tableau 29. Examens d'imagerie de suivi des traitements (source : rapport technique de l'industriel)

Traitements	Ressources médicales	Quantité moyenne estimée par cycle de 28 jours	Prise en compte ?	Justification basée sur la fréquence de la ressource dans le suivi de la pathologie	Coût cycle de 28 jours (€)	par de	Source
<b>EXAMENS D'IMAGERIE</b>							

<b>Acalabrutinib</b>	Echographie cardiaque	0,08	Non	Suivi en pré progression 0,10 Suivi en post-progression 0,10	-	Code DZQM006 Classification Commune des Actes Médicaux (CCAM v64 tarifs applicables au 08.08.2020 et au 01.10.2020)
<b>Acalabrutinib + Obinutuzumab</b>	DZQM006 Échographie transcutanée de l'abdomen, avec échographie transcutanée du petit bassin [pelvis]					
<b>Ibrutinib</b>	Electrocardiogramme (ECG)  DEQP003 Électrocardiographie sur au moins 12 dérivations	0,08	Non	Suivi en pré progression 0,31 Suivi en post-progression 0,31	-	Code DEQP003 Classification Commune des Actes Médicaux (CCAM v64 tarifs applicables au 08.08.2020 et au 01.10.2020)
<b>TOTAL par cycle de 28 jours (en €)</b>					0 €	
<b>Idelalisib + Rituximab</b>	Electrocardiogramme (ECG)	0,08	Non	Suivi en pré progression 0,31 Suivi en post-progression 0,31	-	Code DEQP003 Classification Commune des Actes Médicaux (CCAM v64 tarifs applicables au 08.08.2020 et au 01.10.2020)
<b>Vénétoclax + Rituximab</b>	DEQP003 Électrocardiographie sur au moins 12 dérivations					
<b>Chlorambucil + Rituximab</b>						
<b>Chlorambucil + Obinutuzumab</b>						
<b>Bendamustine + Rituximab</b>						
<b>TOTAL par cycle de 28 jours (en €)</b>					0 €	

## Coût de suivi de la pathologie

Les coûts de suivi intégrés au modèle comprennent :

- Les consultations médicales
- Les examens biologiques
- Les examens d'imagerie

Aucun coût de suivi en lien avec des hospitalisations n'a été jugé pertinent par l'industriel au regard des avis d'experts.

Au sein du modèle, l'industriel répartit les coûts de suivi liés à la pathologie en :

- Coût de suivi en pré progression
- Coût de suivi en post-progression

Le laboratoire a mené une revue systématique de la littérature sur le fardeau de la maladie mais n'a pas retrouvé de données françaises. La valorisation de la prise en charge ambulatoire des patients repose donc sur l'avis d'experts cliniciens recueillis par des questionnaires sur la prise en charge ambulatoire et hospitalière des patients, la moyenne des réponses des experts a été considérée.

- Coûts des consultations médicales

Ces coûts prennent en compte les dépassements d'honoraires. Ils ont été estimés par l'industriel à partir des données 2017 de l'assurance maladie sur l'activité et les honoraires des médecins actifs à part entière (APE) en France métropolitaine. Pour chaque spécialité d'intérêt, le total des honoraires (incluant le tarif de l'assurance maladie et les dépassements d'honoraires) a été divisé par le total d'actes recensés.

Tableau 30. Détail de la valorisation des consultations médicales (source : rapport technique de l'industriel)

	Activités des médecins APE France métropolitaine (2017) tout acte	Nombre d'APE	Total des honoraires	Coût consultation (€2017)	Coût consultation (€2020)
<b>Généraliste</b>	206 659 944	42 048	6 885 950 034,06 €	33,32 €	33,43 €
<b>Hématologue</b>	81 374	26	6 432 336,54 €	79,05 €	79,32 €
<b>Cardiologue</b>	13 726 094	3 134	985 392 923,54 €	71,79 €	72,04 €

- Coûts des examens biologiques

Les tarifs de chaque examen ont été extraits de la Table Nationale de Biologie (v.62 du 02/06/2020) et sont valorisés sur la base du tarif B en vigueur (1B = 0,27 €).

Tableau 31. Coûts des examens biologiques (source : rapport technique de l'industriel)

Examens biologiques	Intitulé	Code acte	(s)	Cotations	Coûts (€)	Source
<b>NFS</b>	Hémogramme y compris plaquettes (NFS, NFP)	1104		25B	6,75 €	Table Nationale de Codage de Biologie (v62, du 02/06/2020))
<b>Créatininémie</b>	Créatine phosphokinase (CPK) (sang)	0592		6B	1,62 €	
<b>Ionogramme</b>	Sang ionogramme complet (NA + K + CL + CO2 + PROTIDES)	1610		22B	5,94 €	

<b>EPP</b>	Electrophorèse des protéines sériques (protéinogramme)	0570	50B	13,50 €
<b>Bilan rénal</b>	Créatininémie, urée, protéinurie	0592 0591 2004	+ 6B + 6B + +6B	4,86 €
<b>Bilan hépatique</b>	Transaminases, phosphatases alcalines, bilirubine, albumine, protéines totales	0522 0514 1601 1906 2258	+ 10B + 6B + + 8B + 6B + + 6B +	9,72 €
<b>Test de Coombs</b>	Test direct de Coombs (anti-globuline spécifique)	1154	15B	4,05 €
<b>Bêta 2 microglobuline</b>	Beta 2 microglobuline (dosage) (sang)	0324	30B	8,10 €
<b>LDH</b>	Mesure de la lactate déshydrogénase (sang)	0521	7B	1,89 €
<b>CRP</b>	Mesure de la protéine C réactive (sang)	1804	8B	2,16 €
<b>Calcémie</b>	Sang calcium (calcémie, ca)	0578	6B	1,62 €
<b>Uricémie</b>	Sang acide urique (uricémie)	0532	6B	1,62 €
<b>Phosphorémie</b>	Sang phosphore minéral (phosphorémie p)	0563	6B	1,62 €
<b>IGG</b>	Dosage des immunoglobulines G	1815	20B	5,40 €
<b>Bilan de l'hémostase</b>	Exploration de base de l'hémostase (tp + tca + plaq.)	1128	42B	11,34 €
<b>Mesure CD4/CD8</b>	Lymphocytes helpers/suppresseurs (cd4, cd8, cd3 ...)	1122	80B	21,60 €
<b>Bilan hémolyse</b>	Profil protéique d'une hémolyse haptoro + oroso + hemopexine(sang)	1384	100B	27,00 €
<b>Immunophénotypage lymphocytaire</b>	Phénotypage des cellules anormales (moelle ou sang) lymphocytes helpers/suppresseurs (cd4, cd8, cd3 ...)	1103+1122	300B+80B	102,60 €
<b>Caryotype sanguin</b>	Caryotype oncologique sang, moelle ou tissus avec cellules hématopoïétiques	0906	800B	216,00 €
<b>Haptoglobine</b>	Haptoglobine (dosage) (sang)	1813	20B	5,40 €
<b>Bilirubine</b>	Sang bilirubine (bil)	1801	8B	2,16 €
<b>Sérologie VIH</b>	Infection à VIH 1 et 2 sd de dépistage	0388	45B	12,15 €
<b>Sérologie VHC</b>	Hépatite c (VHC) sd de dépistage ac anti-VHC	3784	48B	12,96 €
<b>Sérologie VHB</b>	Hépatite b (VHB) : dépistage et/ou diagnostic	4500	150B	40,5 €
<b>Réticulocytes</b>	Réticulocytes (rc) numération	1109	19B	5,13 €

A ces coûts unitaires, l'industriel ajoute des forfaits techniques :

- Le forfait sécurité (5B) : 1,35 €
- Le tarif de prélèvement par ponction veineuse (1,5TB) : 3,78 € (TB = 2,52 €)
- Le forfait pré-analytique (17B) : 4,59 €

Le coût total d'un acte technique s'élève à 9,72 €. Le coût relatif aux forfaits techniques n'est compté qu'une seule fois lorsque plusieurs examens sont réalisés en même temps.

- Coûts des examens d'imagerie

Les coûts proviennent de la Classification Commune des Actes Médicaux (CCAM v64 tarifs applicables au 08.08.2020 et au 01.10.2020).

Tableau 32. Coûts des examens d'imagerie (source : rapport technique de l'industriel)

Actes techniques	Code acte	Libellé de l'acte	Coûts (€)	Source
Scanner thoraco-abdomino-pelvien (TAP)	ZCQH001	Scanographie de l'abdomen et du petit bassin [pelvis], avec injection intraveineuse de produit de contraste	50,54 €	Classification Commune des Actes Médicaux (CCAM v64 tarifs applicables au 08.08.2020 et au 01.10.2020)
Echographie cardiaque	DZQM006	Échographie-doppler transthoracique du cœur et des vaisseaux intrathoraciques	96,49 €	
Electrocardiogramme (ECG)	DEQP003	Électrocardiographie sur au moins 12 dérivations	14,26 €	

### ➔ Valorisation de la prise en charge des coûts de suivi en pré-progression

La nature et la fréquence des examens biologiques et des examens d'imagerie ont été évaluées selon les avis d'experts chez les patients atteints de LLC.

Pour rappel, seule la prise en charge ambulatoire est prise en compte.

Tableau 33. Description et valorisation de la prise charge en pré-progression (source : rapport technique de l'industriel)

Prise en charge	Coût unitaire (€)	Quantité moyenne par cycle de 28 jours	Coût par cycle de 28 jours (€)	Source
<b>CONSULTATIONS MEDICALES</b>				
Généraliste	33,43 €	0,38	12,82 €	Consommation par mois avis d'experts Coûts activité, prescriptions et honoraires des professionnels de santé APE (année 2017), actualisé en 2020 par l'IPC
Hématologue	79,32 €	0,30	23,79 €	
Cardiologue	72,04 €	0,13	9,66 €	
<b>EXAMENS BIOLOGIQUES</b>				
NFS	6,75 €	1,06	7,15 €	Code acte 1104, 25B Table National de Codage de Biologie (v62, du 02/06/2020)
Créatininémie	1,62 €	0,83	1,34 €	Code acte 0592, 6B

				Table National de Codage de Biologie (v62, du 02/06/2020)
<b>Ionogramme</b>	5,94 €	0,72	4,29 €	Code acte 1610, 22B Table National de Codage de Biologie (v62, du 02/06/2020)
<b>EPP</b>	13,50 €	0,41	5,47 €	Code acte 0570, 50B Table National de Codage de Biologie (v62, du 02/06/2020)
<b>Bilan rénal</b>	4,86 €	0,64	3,13 €	Code acte 0592+0591+2004, 6B+6B+6B Table National de Codage de Biologie (v62, du 02/06/2020)
<b>Bilan hépatique</b>	9,72 €	0,64	6,27 €	Code acte 0522+0514+1601+1906+2258, 10B+6B+8B+6B+6B Table National de Codage de Biologie (v62, du 02/06/2020)
<b>Test de Coombs</b>	4,05 €	0,14	0,57 €	Code acte 1154, 15B Table National de Codage de Biologie (v62, du 02/06/2020)
<b>Bêta 2 microglobuline</b>	8,10 €	0,27	2,17 €	Code acte 324, 30B Table National de Codage de Biologie (v62, du 02/06/2020)
<b>LDH</b>	1,89 €	0,67	1,26 €	Code acte 521, 7B Table National de Codage de Biologie (v62, du 02/06/2020)
<b>CRP</b>	2,16 €	0,71	1,53 €	Code acte 1804, 8B Table National de Codage de Biologie (v62, du 02/06/2020)
<b>Calcémie</b>	1,62 €	1,03	1,68 €	Code acte 0578, 6B Table National de Codage de Biologie (v62, du 02/06/2020)
<b>Uricémie</b>	1,62 €	1,03	1,68 €	Code acte 0532, 6B Table National de Codage de Biologie (v62, du 02/06/2020)
<b>Phosphorémie</b>	1,62 €	1,84	2,98 €	Code acte 0563, 6B Table National de Codage de Biologie (v62, du 02/06/2020)
<b>IGG</b>	5,40 €	0,34	1,82 €	Code acte 1815, 20B Table National de Codage de Biologie (v62, du 02/06/2020)
<b>Bilan de l'hémostase</b>	11,34 €	0,92	10,43 €	Code acte 1128, 42B Table National de Codage de Biologie (v62, du 02/06/2020)

Mesure CD4/CD8	21,60 €	0,15	3,31 €	Code acte 1122, 80B Table National de Codage de Biologie (v62, du 02/06/2020)
Bilan hémolyse	27,00 €	0,31	8,28 €	Code acte 1384, 100B Table National de Codage de Biologie (v62, du 02/06/2020)
Immunophénotypage lymphocytaire	102,60 €	0,08	7,87 €	Code acte 1103+1122, 300B+80B Table National de Codage de Biologie (v62, du 02/06/2020)
Forfaits (sécurité pour un échantillon sanguin, prise en charge pré-analytique et prélèvement par ponction veineuse directe)	9,72 €	1,84	17,88 €	A chaque acte biologique Code acte 9105 5B 9005 17B 9070 1,5 TB Table National de Codage de Biologie (v62, du 02/06/2020)
<b>EXAMENS D'IMAGERIE</b>				
Scanner thoraco-abdomino-pelvien (TAP)  ZCQH001 Scanographie de l'abdomen et du petit bassin [pelvis], avec injection intraveineuse	50,54 €	0,12	6,13 €	Code ZCQH002 Classification Commune des Actes Médicaux (CCAM v64 tarifs applicables au 08.08.2020 et au 01.10.2020)
Echographie cardiaque  DZQM006 Échographie transcutanée de l'abdomen, avec échographie transcutanée du petit bassin [pelvis]	96,49 €	0,10	9,86 €	Code DZQM006 Classification Commune des Actes Médicaux (CCAM v64 tarifs applicables au 08.08.2020 et au 01.10.2020)
Electrocardiogramme (ECG)  DEQP003 Électrocardiographie sur au moins 12 dérivations	14,26 €	0,31	4,37 €	Code DEQP003 Classification Commune des Actes Médicaux (CCAM v64 tarifs applicables au 08.08.2020 et au 01.10.2020)
<b>TOTAL par cycle de 28 jours (en €)</b>			155,75 €	

Le résumé des coûts de suivi par cycle de 28 jours est présenté ci-dessous.

Tableau 34. Coûts des consommations de ressources par cycle de 28 jours en pré-progression (source : rapport technique de l'industriel)

Consommation de ressources	Coût par cycle de 28 jours (€)
Consultations médicales	46,27 €
Examens biologiques	89,11 €
Examens d'imagerie	20,37 €
<b>TOTAL par cycle de 28 jours (en €)</b>	<b>155,75 €</b>

➔ **Valorisation de la prise en charge des coûts de suivi en post-progression**

La nature et la fréquence des examens biologiques et des examens d'imagerie ont été évaluées selon les avis d'experts chez les patients atteints de LLC.

Pour rappel, seule la prise en charge ambulatoire est prise en compte.

Tableau 35. Description et valorisation de la prise charge en post-progression (source : rapport technique de l'industriel)

Prise en charge	Coût unitaire (€)	Quantité moyenne par cycle de 28 jours	Coût par cycle de 28 jours (€)	Source
<b>CONSULTATIONS MEDICALES</b>				
Généraliste	33,43 €	0,69	23,07 €	Consommation par mois avis d'experts Coûts activité, prescriptions et honoraires des professionnels de santé APE (année 2017), actualisé en 2020 par l'IPC
Hématologue	79,32 €	0,35	28,14 €	
Cardiologue	72,04 €	0,13	9,66 €	
<b>EXAMENS BIOLOGIQUES</b>				
NFS	6,75 €	0,97	6,56 €	Code acte 1104, 25B Table National de Codage de Biologie (v62, du 02/06/2020)
Créatininémie	1,62 €	0,84	1,36 €	Code acte 0592, 6B Table National de Codage de Biologie (v62, du 02/06/2020)
Ionogramme	5,94 €	0,84	4,99 €	Code acte 1610, 22B Table National de Codage de Biologie (v62, du 02/06/2020)
EPP	13,50 €	0,51	6,86 €	Code acte 0570, 50B Table National de Codage de Biologie (v62, du 02/06/2020)
Bilan rénal	4,86 €	0,77	3,73 €	Code acte 0592+0591+2004, 6B+6B+6B Table National de Codage de Biologie (v62, du 02/06/2020)
Bilan hépatique	9,72 €	0,82	7,92 €	Code acte 0522+0514+1601+1906+2258, 10B+6B+8B+6B+6B Table National de Codage de Biologie (v62, du 02/06/2020)
Test de Coombs	4,05 €	0,40	1,60 €	Code acte 1154, 15B Table National de Codage de Biologie (v62, du 02/06/2020)
Bêta 2 microglobuline	8,10 €	0,34	2,73 €	Code acte 324, 30B Table National de Codage de Biologie (v62, du 02/06/2020)

<b>LDH</b>	1,89 €	0,94	1,77 €	Code acte 521, 7B Table National de Codage de Biologie (v62, du 02/06/2020)
<b>CRP</b>	2,16 €	1,12	2,43 €	Code acte 1804, 8B Table National de Codage de Biologie (v62, du 02/06/2020)
<b>Calcémie</b>	1,62 €	1,84	2,98 €	Code acte 0578, 6B Table National de Codage de Biologie (v62, du 02/06/2020)
<b>Uricémie</b>	1,62 €	1,84	2,98 €	Code acte 0532, 6B Table National de Codage de Biologie (v62, du 02/06/2020)
<b>Phosphorémie</b>	1,62 €	1,84	2,98 €	Code acte 0563, 6B Table National de Codage de Biologie (v62, du 02/06/2020)
<b>IGG</b>	5,40 €	0,19	1,03 €	Code acte 1815, 20B Table National de Codage de Biologie (v62, du 02/06/2020)
<b>Bilan de l'hémostase</b>	11,34 €	0,08	0,87 €	Code acte 1128, 42B Table National de Codage de Biologie (v62, du 02/06/2020)
<b>Mesure CD4/CD8</b>	21,60 €	0,31	6,62 €	Code acte 1122, 80B Table National de Codage de Biologie (v62, du 02/06/2020)
<b>Bilan hémolyse</b>	27,00 €	0,31	8,28 €	Code acte 1384, 100B Table National de Codage de Biologie (v62, du 02/06/2020)
<b>Caryotype sur sang</b>	102,60 €	0,08	16,56 €	Code acte 0906, 800B Table National de Codage de Biologie (v62, du 02/06/2020)
<b>Forfaits (sécurité pour un échantillon sanguin, prise en charge pré-analytique et prélèvement par ponction veineuse directe)</b>	9,72 €	1,84	17,88 €	A chaque acte biologique Code acte 9105 5B 9005 17B 9070 1,5 TB Table National de Codage de Biologie (v62, du 02/06/2020)
<b>EXAMENS D'IMAGERIE</b>				
<b>Scanner thoraco-abdomino-pelvien (TAP)</b>  <b>ZCQH001 Scanographie de l'abdomen et du petit bassin [pelvis], avec injection intraveineuse</b>	50,54 €	0,22	11,36 €	Code ZCQH002 Classification Commune des Actes Médicaux (CCAM v64 tarifs applicables au 08.08.2020 et au 01.10.2020)

<b>Echographie cardiaque</b>	96,49 €	0,10	9,86 €	Code DZQM006 Classification Commune des Actes Médicaux (CCAM v64 tarifs applicables au 08.08.2020 et au 01.10.2020)
<b>DZQM006 Échographie transcutanée de l'abdomen, avec échographie transcutanée du petit bassin [pelvis]</b>				
<b>Electrocardiogramme (ECG)</b>	14,26 €	0,31	4,37 €	Code DEQP003 Classification Commune des Actes Médicaux (CCAM v64 tarifs applicables au 08.08.2020 et au 01.10.2020)
<b>DEQP003 Électrocardiographie sur au moins 12 dérivations</b>				
<b>TOTAL par cycle de 28 jours (en €)</b>			186,62 €	

Le résumé des coûts de suivi par cycle de 28 jours est présenté ci-dessous.

Tableau 36. Coûts des consommations de ressources par cycle de 28 jours en post-progression (source : rapport technique de l'industriel)

Consommation de ressources	Coût par cycle de 28 jours (€)
Consultations médicales	60,87 €
Examens biologiques	100,14 €
Examens d'imagerie	25,60 €
<b>TOTAL par cycle de 28 jours (en €)</b>	<b>186,62 €</b>

L'impact du coût total de suivi lié à la pathologie en pré et post-progression est testé en analyse de sensibilité.

### Coût des traitements consécutifs

L'industriel a intégré dans son modèle une 2<sup>e</sup> ligne de traitement lors de la progression.

Les experts ont été consultés sur la répartition des patients entre les différentes 2<sup>e</sup> lignes possibles en fonction de la 1<sup>e</sup> ligne reçue. Les valeurs moyennes obtenues ont été ajustées pour atteindre 100% de redistribution des patients.

Les résultats des séquençages de traitements estimés par l'industriel sont présentés ci-dessous. Ces pourcentages sont testés en analyse de sensibilité probabiliste.

Tableau 37. Distribution des patients dans les 2<sup>e</sup> lignes en fonction du traitement reçu en 1<sup>e</sup> ligne (source : rapport technique de l'industriel)

		2 <sup>e</sup> ligne						
		Acalabrutinib	Ibrutinib	Idelalisib + rituximab	Ben-damustine + rituximab	Vénétoclax + rituximab	Pas de 2L	Total*
1 <sup>e</sup> ligne	Acalabrutinib	-	13,1%	5,2%	5,8%	74,9%	0,9%	100%
	Acalabrutinib + Obinutuzumab	-	10,9%	5,2%	5,8%	76,0%	2,0%	100%

	Chlorambucil + Obinutuzumab	22,3%	40,7%	5,2%	4,1%	24,3%	3,3%	100%
	Ibrutinib	12,3%	-	5,0%	4,3%	74,8%	3,6%	100%
	Bendamustine + Rituximab	24,8%	41,7%	3,9%	-	26,1%	3,5%	100%
	Chlorambucil + Rituximab	26,0%	44,1%	4,1%	0,9%	20,9%	4,0%	100%

\*Le total peut ne pas être égal à 100 en raison des arrondis

Les coûts d'acquisition et d'administration associés à ces stratégies ont été pris en compte et sont présentés ci-dessous.

Tableau 38. Coûts d'acquisition des traitements consécutifs (source : rapport technique de l'industriel)

Molécule	Unité	Dose par unité (mg)	Quantité par boîte	Prix par boîte (€) PPTTC	Honoraires de dispensation (€)	Prix total (€) (PPTTC)	Source
Acalabrutinib	Gélule	100	60	████████	6,68	████████	AstraZeneca
Ibrutinib	Gélule	140	90	5 428,38	6,68	5 435,06	Base des Médicaments et Information Tarifaires (octobre 2020)
Idelalisib	Gélule	150	60	3 727,31	6,68	3 733,99	Base des Médicaments et Information Tarifaires (octobre 2020)
Bendamustine	Flacon	100	1	77,16	0	77,16	Liste en sus (juillet 2020)
Rituximab	Flacon	500	1	720,80	0	720,80	Liste en sus (juillet 2020)
Venetoclax	Gélule	100	112	5 076,07	6,68	5 082,75	Base des Médicaments et Information Tarifaires (octobre 2020)

Les posologies des traitements issues des RCP de chaque médicament et présentées ci-dessous.

Tableau 39. Posologie des traitements consécutifs (source : rapport technique de l'industriel)

Molécule	Voie	Me- sure	Dose par ad- ministration	Nombre d'admi- nistration par jour	Fréquence par cycle de traite- ment	Nombre de jours par cycle de traite- ment
<b>Acalabrutinib</b>						
Acalabrutinib	Orale	Mg	100	2	56	28
<b>Ibrutinib</b>						
Ibrutinib	Orale	Mg	420	1	28	28
<b>Bendamustine + rituximab</b>						
Bendamustine	IV	Mg/m <sup>2</sup>	70	0,07 (2/28)	2	28
Rituximab	IV	Mg/m <sup>2</sup>	479,2	0,04 (1/28)	1	28
<b>Vénétoclax + rituximab</b>						

Vénétoclax	Orale	Mg	400	1	28	28
Rituximab	IV	Mg/m <sup>2</sup>	479,2	0,04 (1/28)	1	28
<b>Idelalisib + Rituximab</b>						
Idelalisib	Orale	Mg	150	2	56	28
Rituximab	IV	Mg/m <sup>2</sup>	479,2	0,04 (1/28)	1	28

L'industriel a estimé sur avis d'experts, pour chaque traitement de seconde ligne concerné, la part de patients recevant l'administration intraveineuse en hospitalisation de jour et celle recevant l'administration intraveineuse en hospitalisation complète comme présenté ci-dessous.

Tableau 40. Proportion de patients ayant une administration IV en hospitalisation de jour ou complète et coût moyen d'administration estimé selon les avis d'experts (source : rapport technique de l'industriel)

Traitements	% de patients en hospitalisation de jour	% de patients en hospitalisation complète	Coût moyen pondéré actualisé de l'administration
Bendamustine + Rituximab	70%	30%	2 672 €
Idelalisib + Rituximab	90%	10%	1 164 €
Vénétoclax + Rituximab	50%	50%	4 183 €

L'industriel a estimé sur avis d'experts, pour chaque traitement de première ligne, la part de patients ayant recours à un transport sanitaire dans le cadre de leur administration intraveineuse.

Tableau 41. Proportion de patients ayant recours à un transport sanitaire (source : rapport technique de l'industriel)

Molécule	% de patients ayant recours à un transport sanitaire	Coût actualisé
Bendamustine + Rituximab	71%	74 €
Idelalisib + Rituximab	50%	52 €
Vénétoclax + Rituximab	50%	52 €

En conclusion, le coût total d'une administration en IV des traitements consécutifs, incluant le coût moyen d'une séance de chimiothérapie plus le coût des patients bénéficiant d'un transport sanitaire est donc de :

- Bendamustine + Rituximab :  $2\,672 + 74 = 2\,746$  €
- Idelalisib + Rituximab :  $1\,164 + 52 = 1\,216$  €
- Vénétoclax + Rituximab :  $4\,183 + 52 = 4\,235$  €

### Coût de prise en charge des effets indésirables

Les événements indésirables de grade  $\geq 3$ , associés à un taux de survenue supérieur ou égal à 2% pour au moins l'un des traitements inclus dans ELEVATE-TN ont été considérés dans l'analyse de référence (cf. partie sur les événements intercurrents du modèle).

Pour les stratégies non évaluées dans ELEVATE-TN, les événements indésirables retenus ont été recherchés dans la littérature. Lorsque l'information n'était pas disponible, un taux de 0% (conservateur) a été considéré par l'industriel.

Chaque événement indésirable d'intérêt a été, si possible, associé à un code CIM10. Les GHM associés à ces codes CIM10 pour l'année 2019 ont ensuite été identifiés via le site ScanSanté. Les GHM dont l'effectif de séjours était inférieur à 1% du total des séjours associés aux codes CIM10 identifiés n'ont pas été pris en compte. Afin de respecter la perspective collective, les GHM ont été valorisés selon l'ENC 2017. Cependant, les tarifs T2A 2020 ont été utilisés si le taux de sondage ENC était inférieur à 20% ou si l'indicateur de fiabilité ENC indiquait un échantillonnage « mauvais ».

Les coûts estimés de prise en charge des événements indésirables inclus dans l'analyse sont détaillés ci-dessous.

Tableau 42. Coûts de prise en charge des événements indésirables (source : rapport technique de l'industriel)

Événements indésirables	Coût moyen pondéré (€)	Coût de transport aller-retour (€)	Coût total pondéré actualisé (€)
Neutropénie	3 255 €	104 €	3 360 €
Thrombocytopénie	1 807 €		1 911 €
Anémie	1 512 €		1 616 €
Neutropénie fébrile	3255 €		3 360 €
Diarrhée	3 066 €		3 170 €
Infection des voies respiratoires supérieures	1 270 €		1 374 €
Pneumonie	2 523 €		2 628 €
Réaction liée à la perfusion	816 €		920 €
Augmentation de l'alanine aminotransférase	2 183 €*		2 288 €
Diminution du nombre de neutrophiles	3 255 €		3 360 €
Syndrome de lyse tumorale	3 108 €		3 213 €
Syncope	1 129 €		1 234 €
Hypertension	1 205 €		1 310 €

\* A défaut d'avoir pu identifier des codes CIM10 pertinents pour l'événement « Augmentation de l'alanine aminotransférase », la moyenne des coûts des autres effets indésirables a été prise en compte

### Coût de soins de fin de vie

Des coûts de fin de vie sont appliqués par l'industriel à tous les patients qui décèdent dans le modèle au dernier cycle précédant le décès.

Le coût moyen de fin de vie actualisé a été estimé à 4 567 €. Le détail du calcul, à partir des GHM de soins palliatifs, est présenté ci-dessous. Que ce soit pour le secteur public ou privé, les taux de sondage étant inférieurs à 20% ou l'échantillonnage étant qualifié de mauvais, les tarifs T2A 2020 ont été utilisés.

Tableau 43. Calcul du coût de fin de vie (source : rapport technique de l'industriel)

Secteur	GHM	Libellé	Taux de sondage	Erreur relative de l'échantillonnage	Nombre de séjours National 2017 (DGF et OQN)	Coût complet hors structure (ENC 2017)	Tarif T2A 2020	Coût/tarif considéré
Public	23Z02T	Soins Palliatifs, avec ou sans acte, très courte durée	23%	MAUVAIS	5 123	768 €	540 €	540 €
Public	23Z02Z	Soins Palliatifs, avec ou sans acte	12%	Bon	70 169	7 942 €	GHS 7992 4 035€ GHS 7993 5 243 € GHS 7994 6 052 €  Moyenne des trois = 5110 €	5 110 €
Privé	23Z02T	Soins Palliatifs, avec ou sans acte, très courte durée	9,5%	Bon	734	521 €	423 €	423 €
Privé	23Z02Z	Soins Palliatifs, avec ou sans acte	5,6%	Bon	21 002	6 949 €	GHS 7992 3 008 € GHS 7993 3 908 € GHS 7994 4 509 €  Moyenne des trois = 3 808 €	3 808 €
<b>Coût moyen pondéré</b>								4 552 €
<b>Coût moyen pondéré actualisé</b>								4 567 €

### Analyse HAS

Les coûts pris en compte sont clairement présentés et suffisamment détaillés.

Concernant l'observance, les valeurs retenues dans la modélisation étant inférieures aux valeurs observées dans les essais pour les comparateurs, le choix de retenir le taux moyen observé dans l'essai ELEVATE-TN pour les comparateurs n'est pas de nature à favoriser le traitement évalué pour les premières lignes de traitement. L'impact de ce choix pour les secondes lignes de traitement est plus incertain. D'une façon générale, l'analyse de sensibilité réalisée en retenant un RDI de 1 indique que l'impact du RDI sur le résultat est limité.

En l'absence de données de littérature française identifiée par l'industriel malgré la conduite de revues de la littérature, de nombreux coûts, notamment de suivi des traitements et de suivi de la pathologie avant et après progression sont fondés sur avis d'experts sans discussion des

hypothèses (par exemple, l'absence de prise en compte d'hospitalisations dans le suivi de la maladie) au regard des recommandations. L'absence de sources multiples dans la valorisation des coûts constitue une limite de l'analyse.

#### 4.1.6. Validation

##### Vérification technique

La programmation du modèle a fait l'objet d'un contrôle qualité, y compris la validation de la logique de structure du modèle, des formules mathématiques, des séquences de calculs et des valeurs des nombres fournis comme entrées du modèle. Les erreurs identifiées lors de cette revue ont été corrigées.

##### Validation interne

Les calculs intermédiaires ont été vérifiés la validité des résultats prédits a été évaluée. L'impact attendu des paramètres a été vérifié avec des tests de valeurs extrêmes et la fonctionnalité de tous les programmes de Macro intégrés a été vérifiée.

##### Validation externe

Le manque de données publiées dans la littérature n'a pas permis le travail de validation externe.

##### Validation croisée

Le manque de données publiées dans la littérature a limité le travail de validation croisée..

#### Analyse HAS

L'absence de validation externe de la modélisation constitue une limite de l'analyse.

## 4.2. Présentation des résultats et exploration de l'incertitude

L'industriel a présenté des résultats complets aux horizons de 5 ans, 10 et 15 ans. La HAS retient l'analyse principale à 10 ans et ne présente que les RDCR principaux en coût par QALY pour les autres horizons.

Compte-tenu de la modélisation réalisée, les résultats concernent le traitement des patients inéligibles à la fludarabine à haute dose. Aucune analyse n'a été réalisée dans la population des patients porteurs de délétion 17p ou de mutation TP53.

### 4.2.1. Résultats dans l'analyse de référence

#### 4.2.1.1. Résultats de l'étude d'efficience

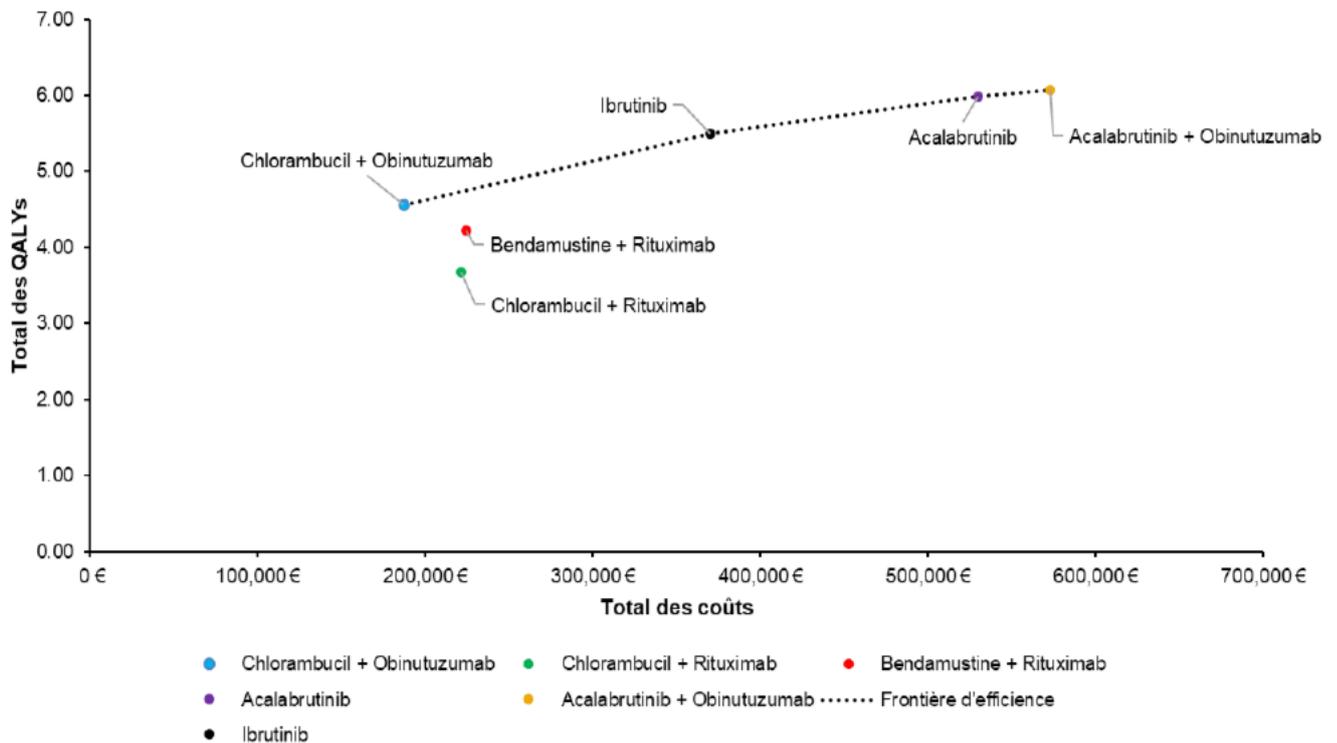
Tableau 44. Résultats incrémentaux de l'analyse de référence à 10 ans (source : rapport technique de l'industriel)

Traitements	RDCR (€/année de vie)*	RDCR (€/QALYs)*
Chlorambucil + Obinutuzumab (OC1b)	--	--
Chlorambucil + Rituximab (CR)	Dominée par la dominance stricte	Dominée par la dominance stricte

Bendamustine + Rituximab (BR)	Dominée par la dominance stricte	Dominée par la dominance stricte
Ibrutinib	158 329 €	194 532 €
Acalabrutinib	338 123 €	331 158 €
Acalabrutinib + Obinutuzumab (AO)	523 644 €	461 429 €

\* Des écarts de calcul peuvent être observés en raison des arrondis

Figure 9. Frontière d'efficacité de l'analyse de référence (QALYs) à 10 ans (source : rapport technique de l'industriel)



#### 4.2.1.2. Résultats de l'étude de coût

Tableau 45. Détails des postes de coûts de chaque comparateur inclus dans l'analyse de référence à 10 ans (source : rapport technique de l'industriel)

Postes de coût	Acalabrutinib	Acalabrutinib + Obinutuzumab	Chlorambucil + Obinutuzumab	Ibrutinib	Bendamustine + Rituximab	Chlorambucil + Rituximab
<b>Coûts des traitements primaires</b>						
Acquisition	████████	████████	████████	████████	████████	████████
Administration	██	████████	████████	██	████████	████████
Suivi	████	████	██	████	██	██
Sous-total	████████	████████	████████	████████	████████	████████
<b>Coûts de prise en charge de la pathologie</b>						
Pre-progression	████████	████████	████████	████████	████████	████████

Post-progression	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Sous-total	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Coûts des traitements subséquents						
Sous-total	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Coûts des de prise en charge des événements indésirables						
Sous-total	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Coûts de fin de vie						
Sous-total	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Total	██████	██████	██████	██████	██████	██████

#### 4.2.1.3. Résultats de l'étude sur les résultats de santé

Tableau 46. Résultats en années de vie gagnées et en QALY (actualisés) de l'analyse de référence à 10 ans (source : rapport technique de l'industriel)

Critères	Acalabrutinib	Acalabrutinib + Obinutuzumab	Chlorambucil + Obinutuzumab	Ibrutinib	Bendamustine + Rituximab	Chlorambucil + Rituximab
QALYs	5,98	6,07	4,56	5,50	4,23	3,67
Années de vie	7,63	7,71	6,01	7,16	5,64	5,02

\* Des écarts de calcul peuvent être observés en raison des arrondis

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

### 4.2.2.1. Analyse de l'incertitude liée aux choix structurants

Tableau 47. Paramètres de l'analyse de sensibilité sur les choix structurants (source : d'après le rapport technique de l'industriel)

Paramètre	Valeur dans l'analyse de référence	Borne basse	Borne haute	Sources/ justification
Horizon temporel	196 cycles de 28 jours soit 10 ans	66 cycles de 28 jours soit 5 ans	261 cycles de 28 jours soit 20 ans	-
Taux d'actualisation - Coûts et résultats	2,5%	0%	4%	-

Tableau 48. Résultats de l'analyse de sensibilité sur les choix structurants de l'analyse de référence à 10 ans (source : d'après le rapport technique de l'industriel)

Paramètre	RDCR		Variation	
	Borne basse	Borne haute	Borne basse	Borne haute
Valeur de référence vs ibrutinib : 331 158 €/QALY				
Horizon temporel	370 613 €	333 841 €	11,9%	0,8%
Taux d'actualisation - Coûts et résultats	332 032 €	330 284 €	0,3%	-0,3%

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

Tableau 49. Paramètres inclus dans les analyses sur les choix de modélisation (source : rapport technique de l'industriel)

N°	Paramètre	Analyse de référence	Analyse en scénario	Justification
1	Utilités	Scores d'utilité de l'avis obinutumumab	1A Sources des utilités : ELEVATE-TN-INV	Utilisation des valeurs de l'essai pivot
			1B Sources des utilités : ELEVATE-TN-IRC	
2	RDI	Inclus	2A Exclus (RDI = 1)	Étude de l'impact de ce paramètre sur les résultats
3	Événements pré-progression	Extrapolation courbe de TTP : Gamma généralisée  Extrapolation courbe de TTDeath : Gompertz	3A Extrapolation courbe de TTP : Gompertz	Utilisation de la fonction la moins conservatrice sur les 28 premiers mois de la simulation
			3B Extrapolation courbe de TTP : Exponentielle	Utilisation d'une fonction plus conservatrice sur les 28 premiers mois de la simulation et avec le meilleur ajustement
			3C Extrapolation courbe de TTDeath : Exponentielle	Utilisation de la fonction avec le meilleur ajustement
			3D Extrapolation courbe de TTP et TTDeath : Exponentielle	Utilisation de la fonction avec le meilleur ajustement
4	Événements post-progression	Acalabrutinib en monothérapie, AO, Ibrutinib : Survie globale de MURANO (bras vénétoclax + rituximab) extrapolée via fonction Exponentielle	4A Acalabrutinib en monothérapie, AO, Ibrutinib : Survie globale de MURANO (bras vénétoclax + rituximab) extrapolée via fonction Weibull	Utilisation de la fonction la plus conservatrice
			4B Acalabrutinib en monothérapie, AO, Ibrutinib : Survie post-progression d'ELEVATE (bras acalabrutinib poolés) extrapolée via fonction Exponentielle	Utilisation d'une option d'estimation de la SPP plus pessimiste
		OC1b, BR, CR : Survie post-progression d'ELEVATE (bras chlorambucil+ obinutuzumab) extrapolée via fonction Log logistique	4C OC1b, BR, CR : Survie globale de RESONATE (bras ibrutinib) extrapolée via fonction Weibull	Utilisation d'une option d'estimation de la SPP moins pessimiste
5	El retenu	El $\geq 2\%$ dans les deux bras étudiés	5A Non prise en compte des Els	Étude d'un scénario conservateur sur les Els

6	Prix d'acalabrutinib (PPTTC)	Prix revendiqué	6A	Variation du prix d'acalabrutinib
			6B	
			6C	
			6D	
			9B Administration à 100% en séances	
7	HR appliqué à la TTDeath	HR de la SSP estimé via la NMA appliqué à la TTDeath	7A Application du HR de SG à la TTDeath	Application des HRs de SG estimés via la NMA
8	HR appliqué à la TTP et à la TTDeath	HR de la SSP estimé via la NMA appliqué à la TTP et à la TTDeath	8A Borne basse de l'intervalle de confiance à 95% du HR de SSP	Test des valeurs extrêmes des HRs de SSP appliqués pour estimer les courbes de TTP et TTDeath des comparateurs d'acalabrutinib
			8B Borne haute de l'intervalle de confiance à 95% du HR de SSP	
9	Coûts d'administration	Prise en compte d'un coût pondéré entre administration en hospitalisation complète et administration en séances	9A Administration à 100% en hospitalisation complète	Test de l'impact d'une prise en compte homogène des administrations
			9B Administration à 100% en séances	

Tableau 50. Résultats des analyses en scénario sur un horizon temporel de 10 ans (d'après le rapport technique de l'industriel)

Scénarios	Traitements	Total des coûts	Total des QALYs	RDCR (€/QALYs)	Variation du RDCR (%)
<b>Scénario 1 : Utilités</b>	Scénario 1A : Source d'utilités : ELEVATE-TN INV				
	Frontière d'efficacité inchangée (comparaison vs ibrutinib)				
	Chlorambucil + Obinutuzumab (OC1b)	187 515 €	4.88	--	+27,3%
	Chlorambucil + Rituximab (CR)	221 397 €	4.09	Dominée par la dominance stricte	
	Bendamustine + Rituximab (BR)	224 206 €	4.58	Dominée par la dominance stricte	
	Ibrutinib	369 728 €	5.82	193 900 €	
	Acalabrutinib	529 857 €	6.20	421 459 €	
	Acalabrutinib + Obinutuzumab (AO)	572 952 €	6.26	718 109 €	
	Scénario 1B : Source d'utilités : ELEVATE-TN IRC				
	Frontière d'efficacité inchangée (comparaison vs ibrutinib)				
	Chlorambucil + Obinutuzumab (OC1b)	187 515 €	4,89	--	+30,0%
	Chlorambucil + Rituximab (CR)	221 397 €	4,11	Dominée par la dominance stricte	
	Bendamustine + Rituximab (BR)	224 206 €	4,60	Dominée par la dominance stricte	
	Ibrutinib	369 728 €	5,83	194 309 €	
Acalabrutinib	529 857 €	6,20	430 401 €		
Acalabrutinib + Obinutuzumab (AO)	572 952 €	6,26	748 153 €		
<b>Scénario 2 : RDI</b>	Scénario 2A : RDI à 100% pour tous les traitements				
	Frontière d'efficacité inchangée (comparaison vs ibrutinib)				
	Chlorambucil + Obinutuzumab (OC1b)	197 423 €	4,56	--	-4,3%
	Chlorambucil + Rituximab (CR)	233 647 €	3,67	Dominée par la dominance stricte	
	Bendamustine + Rituximab (BR)	234 820 €	4,23	Dominée par la dominance stricte	
	Ibrutinib	395 679 €	5,50	211 661 €	
Acalabrutinib	548 946 €	5,98	316 968 €		

	Acalabrutinib + Obinutuzumab (AO)	604 551 €	6,07	595 362 €	
<b>Scénario 3 : événements pré-progression</b>	Scénario 3A : Extrapolation courbe de TTP : Gompertz				
	Frontière d'efficacité inchangée (comparaison vs ibrutinib)				
	Chlorambucil + Obinutuzumab (OC1b)	202 331 €	4,53	--	-8,0%
	Chlorambucil + Rituximab (CR)	221 909 €	3,65	Dominée par la dominance stricte	
	Bendamustine + Rituximab (BR)	234 253 €	4,20	Dominée par la dominance stricte	
	Ibrutinib	363 850 €	5,48	170 322 €	
	Acalabrutinib	509 002 €	5,95	304 678 €	
	Acalabrutinib + Obinutuzumab (AO)	550 646 €	6,04	460 896 €	
	Scénario 3B : Extrapolation courbe de TTP : Exponentielle				
	Frontière d'efficacité inchangée (comparaison vs ibrutinib)				
	Chlorambucil + Obinutuzumab (OC1b)	180 915 €	4,58	--	+3,4%
	Chlorambucil + Rituximab (CR)	219 609 €	4,24	Dominée par la dominance stricte	
	Bendamustine + Rituximab (BR)	221 996 €	3,69	Dominée par la dominance stricte	
	Ibrutinib	372 247 €	5,51	205 528 €	
	Acalabrutinib	538 555 €	5,99	342 273 €	
	Acalabrutinib + Obinutuzumab (AO)	582 140 €	6,09	460 289 €	
	Scénario 3C : Extrapolation courbe de TTDeath : Exponentielle				
	Frontière d'efficacité inchangée (comparaison vs ibrutinib)				
	Chlorambucil + Obinutuzumab (OC1b)	187 346 €	4,66	--	-11,6%
	Chlorambucil + Rituximab (CR)	215 742 €	3,61	Dominée par la dominance stricte	

	Bendamustine + Rituximab (BR)	222 255 €	4,27	Dominée par la dominance stricte		
	Ibrutinib	384 480 €	5,68	192 025 €		
	Acalabrutinib	557 992 €	6,28	292 681 €		
	Acalabrutinib + Obinutuzumab (AO)	603 606 €	6,40	356 574 €		
	Scénario 3D : Extrapolation courbe de TTP et TTDeath : Exponentielle					
	Frontière d'efficience inchangée (comparaison vs ibrutinib)					
	Chlorambucil + Obinutuzumab (OC1b)	180 206 €	4,69	--		-9,2%
Chlorambucil + Rituximab (CR)	216 387 €	3,63	Dominée par la dominance stricte			
Bendamustine + Rituximab (BR)	217 322 €	4,29	Dominée par la dominance stricte			
Ibrutinib	388 465 €	5,71	202 899 €			
Acalabrutinib	569 644 €	6,32	300 694 €			
Acalabrutinib + Obinutuzumab (AO)	615 884 €	6,45	352 325 €			
<b>Scénario 4 : événements post-progression</b>	Scénario 4A :					
	Acalabrutinib en monothérapie, AO, Ibrutinib : Survie globale de MURANO (bras vénétoclax + rituximab) extrapolée via fonction Weibull					
	OC1b, BR, CR : Survie post-progression d'ELEVATE (bras chlorambucil + obinutuzumab) extrapolée via Log logistique					
	Frontière d'efficience inchangée (comparaison vs ibrutinib)					
	Chlorambucil + Obinutuzumab (OC1b)	187 515 €	4,56	--		-0,6%
	Chlorambucil + Rituximab (CR)	221 397 €	3,67	Dominée par la dominance stricte		
	Bendamustine + Rituximab (BR)	224 206 €	4,23	Dominée par la dominance stricte		
Ibrutinib	369 666 €	5,49	195 726 €			
Acalabrutinib	529 842 €	5,98	329 241 €			
Acalabrutinib + Obinutuzumab (AO)	572 952 €	6,07	457 139 €			

Scénario 4B :

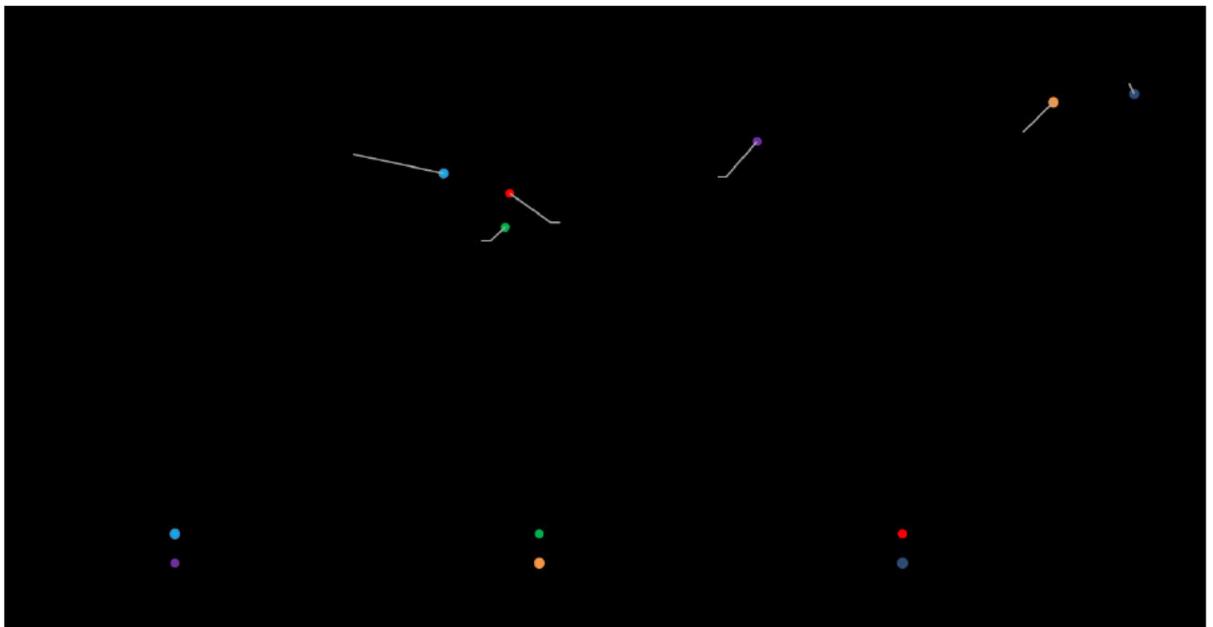
Acalabrutinib en monothérapie, AO, Ibrutinib : Survie post-progression d'ELEVATE (bras acalabrutinib poolés) extrapolée via fonction Exponentielle

OC1b, BR, CR : Survie post-progression d'ELEVATE (bras chlorambucil + obinutuzumab) extrapolée via fonction Log logistique

Frontière d'efficacité changée (comparaison vs OC1b)

Chlorambucil + Obinutuzumab (OC1b)	187 515 €	4,56	--	Changement de la frontière d'efficacité
Chlorambucil + Rituximab (CR)	221 397 €	3,67	Dominée par la dominance stricte	
Bendamustine + Rituximab (BR)	224 206 €	4,23	Dominée par la dominance stricte	
Ibrutinib	360 739 €	5,10	Dominée par la dominance généralisée	
Acalabrutinib	524 484 €	5,74	285 899 €	
Acalabrutinib + Obinutuzumab (AO)	568 785 €	5,88	310 763 €	

Frontière d'efficacité modifiée



Scénario 4C :

Acalabrutinib en monothérapie, AO, Ibrutinib : Survie globale de MURANO (bras vénétoclax + rituximab) extrapolée via fonction Exponentielle

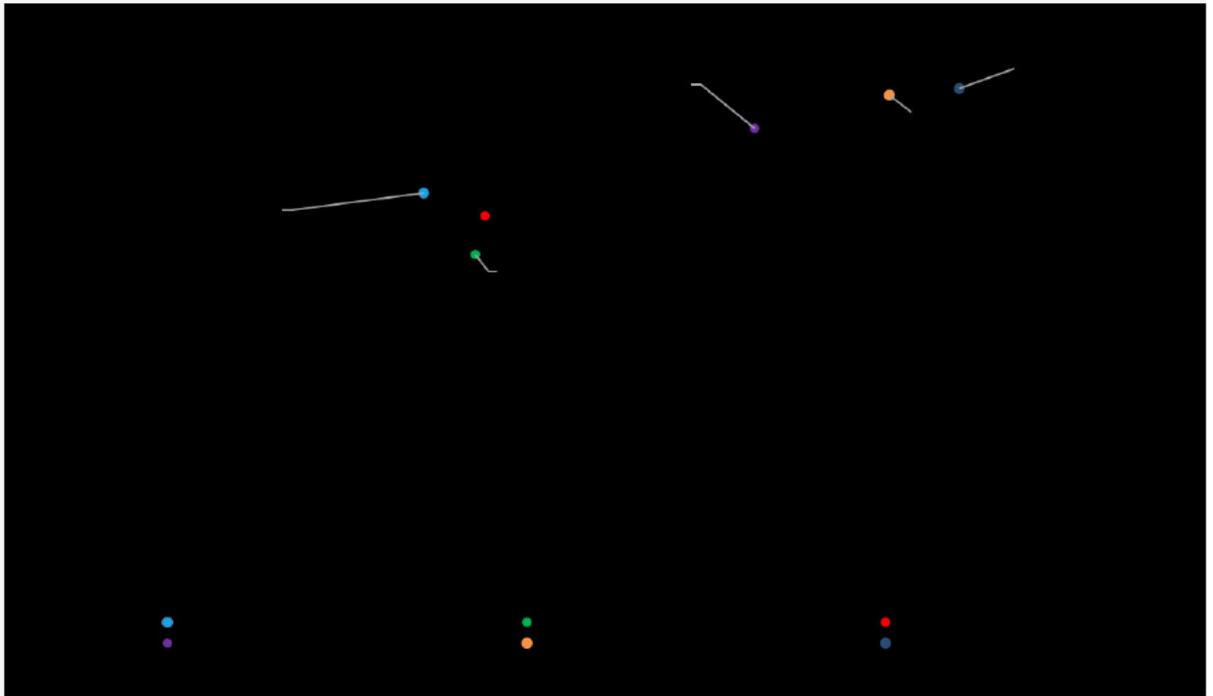
OC1b, BR, CR : Survie globale de RESONATE (bras ibrutinib) extrapolée via fonction Weibull

Frontière d'efficacité inchangée (comparaison vs ibrutinib)

	Chlorambucil + Obinutuzumab (OC1b)	203 070 €	4,81	--	+0,0%
	Chlorambucil + Rituximab (CR)	243 430 €	4,52	Dominée par la dominance stricte	
	Bendamustine + Rituximab (BR)	246 656 €	4,04	Dominée par la dominance stricte	
	Ibrutinib	369 728 €	5,50	242 819 €	
	Acalabrutinib	529 857 €	5,98	331 158 €	
	Acalabrutinib + Obinutuzumab (AO)	572 952 €	6,07	461 429 €	
<b>Scénario 5 : Els</b>	Scénario 5A : Non prise en compte des événements indésirables				
	Frontière d'efficacité inchangée (comparaison vs ibrutinib)				
	Chlorambucil + Obinutuzumab (OC1b)	185 009 €	4,57	--	+0,4%
	Chlorambucil + Rituximab (CR)	220 136 €	3,68	Dominée par la dominance stricte	
	Bendamustine + Rituximab (BR)	222 105 €	4,24	Dominée par la dominance stricte	
	Ibrutinib	368 854 €	5,50	197 572 €	
	Acalabrutinib	529 206 €	5,98	332 358 €	
Acalabrutinib + Obinutuzumab (AO)	571 102 €	6,08	425 589 €		
<b>Scénario 6 : Variation du prix d'acalabrutinib</b>	Scénario 6A : Variation du prix d'acalabrutinib de █████				
	Frontière d'efficacité changée (comparaison vs OC1b)				
	Chlorambucil + Obinutuzumab (OC1b)	177 870 €	4,56	--	Changement de la frontière d'efficacité
	Chlorambucil + Rituximab (CR)	206 737 €	3,67	Dominée par la dominance stricte	
	Bendamustine + Rituximab (BR)	212 253 €	4,23	Dominée par la dominance stricte	
	Ibrutinib	364 343 €	5,50	Dominée par la dominance généralisée	
Acalabrutinib	440 164 €	5,98	184 686 €		

Acalabrutinib + Obinutuzumab (AO)	479 717 €	6,07	423 501 €
---	-----------	------	-----------

Frontière d'efficacité modifiée



Scénario 6B : Variation du prix d'acalabrutinib de [REDACTED]

Frontière d'efficacité inchangée (comparaison vs ibrutinib)

Chlorambucil + Obinutuzumab (OC1b)	180 281 €	4,56	--	-39,5%
Chlorambucil + Rituximab (CR)	210 402 €	3,67	Dominée par la dominance stricte	
Bendamustine + Rituximab (BR)	215 241 €	4,23	Dominée par la dominance stricte	
Ibrutinib	365 689 €	5,50	197 944 €	
Acalabrutinib	462 587 €	5,98	200 390 €	
Acalabrutinib + Obinutuzumab (AO)	503 026 €	6,07	432 983 €	

Scénario 6C : Variation du prix d'acalabrutinib de [REDACTED]

Frontière d'efficacité inchangée (comparaison vs ibrutinib)

Chlorambucil + Obinutuzumab (OC1b)	182 693 €	4,56	--	-26,3%
Chlorambucil + Rituximab (CR)	214 067 €	3,67	Dominée par la dominance stricte	

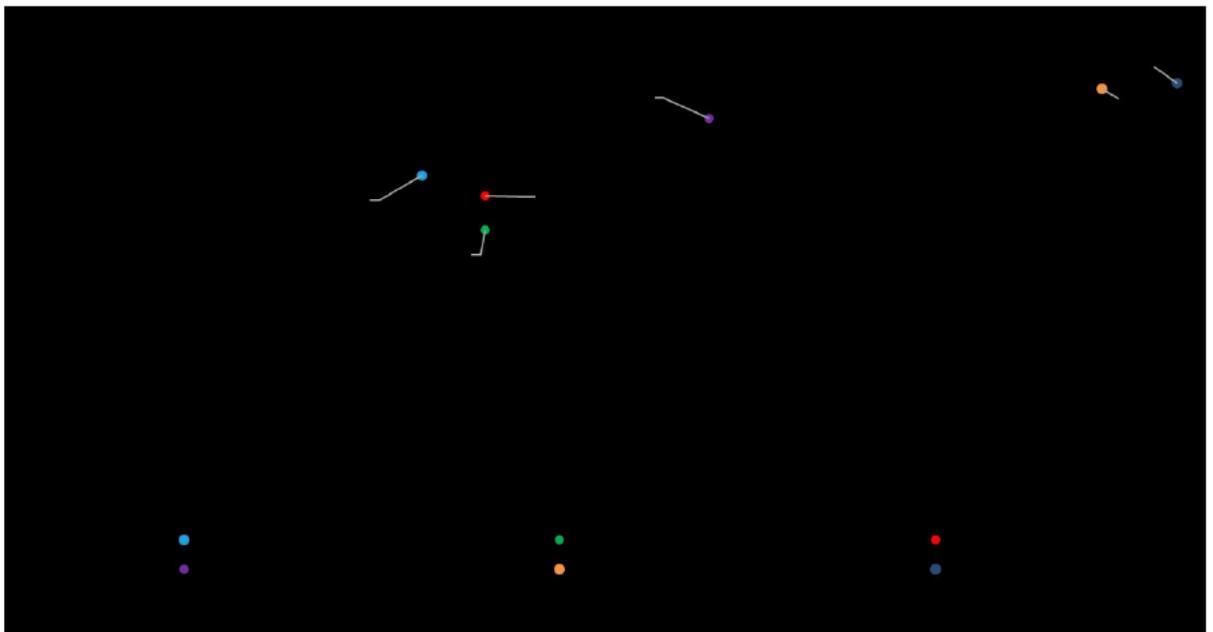
Bendamustine + Rituximab (BR)	218 230 €	4,23	Dominée par la dominance stricte
Ibrutinib	367 035 €	5,50	196 807 €
Acalabrutinib	485 010 €	5,98	243 980 €
Acalabrutinib + Obinutuzumab (AO)	526 335 €	6,07	442 465 €

Scénario 6D : Variation du prix d'acalabrutinib de [REDACTED]

Frontière d'efficience changée (acalabrutinib en monothérapie est dominée par la dominance généralisée)

Chlorambucil + Obinutuzumab (OC1b)	197 160 €	4,56	--	Changement de la frontière d'efficience
Chlorambucil + Rituximab (CR)	236 057 €	3,67	Dominée par la dominance stricte	
Bendamustine + Rituximab (BR)	236 159 €	4,23	Dominée par la dominance stricte	
Ibrutinib	375 112 €	5,50	189 983 €	
Acalabrutinib	619 550 €	5,98	Dominée par la dominance généralisée	
Acalabrutinib + Obinutuzumab (AO)	666 188 €	6,07	504 518 €	

Frontière d'efficience modifiée

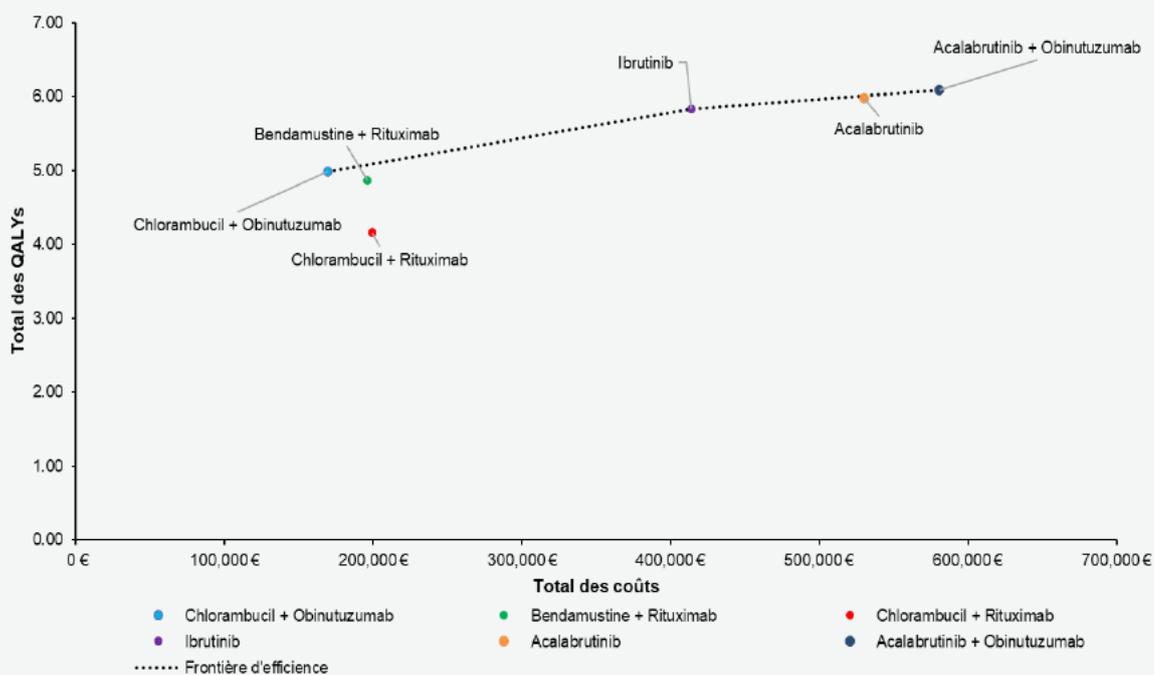


Scénario 7 : HR

Scénario 7A : Application du HR de SG à la TTDeath

Frontière d'efficience inchangée (comparaison vs ibrutinib)

<b>appliqué à la TTDeath</b>	Chlorambucil + Obinutuzumab (OC1b)	205 489 €	5,20	--	+26,2%
	Chlorambucil + Rituximab (CR)	245 556 €	4,84	Dominée par la dominance stricte	
	Bendamustine + Rituximab (BR)	260 304 €	4,50	Dominée par la dominance stricte	
	Ibrutinib	378 050 €	5,62	414 890 €	
	Acalabrutinib	529 857 €	5,98	417 872 €	
	Acalabrutinib + Obinutuzumab (AO)	571 267 €	6,05	558 197 €	
<b>Scénario 8 : HR appliqué à la TTP et à la TTDeath</b>	Scénario 8A : Utilisation des bornes basses des intervalles de confiance à 95% des HRs de SSP estimés pour chaque comparateur				
	Frontière d'efficience changée (acalabrutinib en monothérapie est dominée par la dominance généralisée)				
	Chlorambucil + Obinutuzumab (OC1b)	169 133 €	4,99	--	Changement de la frontière d'efficience
	Chlorambucil + Rituximab (CR)	196 219 €	4,87	Dominée par la dominance stricte	
	Bendamustine + Rituximab (BR)	199 609 €	4,16	Dominée par la dominance stricte	
	Ibrutinib	414 090 €	5,83	290 990 €	
	Acalabrutinib	529 857 €	5,98	Dominée par la dominance généralisée	
	Acalabrutinib + Obinutuzumab (AO)	580 760 €	6,09	648 770 €	
Frontière d'efficience modifiée					



Scénario 8B : Utilisation des bornes hautes des intervalles de confiance à 95% des HRs de SSP estimés pour chaque comparateur

Frontière d'efficacité inchangée (comparaison vs ibrutinib)

Chlorambucil + Obinutuzumab (OC1b)	206 740 €	4,09	--	-29,2%
Chlorambucil + Rituximab (CR)	234 524 €	3,33	Dominée par la dominance stricte	
Bendamustine + Rituximab (BR)	247 705 €	3,62	Dominée par la dominance stricte	
Ibrutinib	308 391 €	5,04	107 910 €	
Acalabrutinib	529 857 €	5,98	234 522 €	
Acalabrutinib + Obinutuzumab (AO)	557 585 €	6,01	798 604 €	

**Scénario 9 : Coûts d'administration**

Scénario 9A : Administration à 100% en hospitalisation complète

Frontière d'efficacité inchangée (comparaison vs ibrutinib)

Chlorambucil + Obinutuzumab (OC1b)	243 032 €	4,56	--	-0,9%
Chlorambucil + Rituximab (CR)	267 393 €	3,67	Dominée par la dominance stricte	
Bendamustine + Rituximab (BR)	295 047 €	4,23	Dominée par la dominance stricte	

Ibrutinib	380 654 €	5,50	146 927 €	
Acalabrutinib	539 383 €	5,98	328 263 €	
Acalabrutinib + Obinutuzumab (AO)	635 983 €	6,07	1 034 302 €	
Scénario 9B : Administration à 100% en séances				
Frontière d'efficacité inchangée (comparaison vs ibrutinib)				
Chlorambucil + Obinutuzumab (OCib)	178 585 €	4,56	--	+0,8%
Chlorambucil + Rituximab (CR)	192 734 €	4,23	Dominée par la dominance stricte	
Bendamustine + Rituximab (BR)	216 099 €	3,67	Dominée par la dominance stricte	
Ibrutinib	360 732 €	5,50	194 463 €	
Acalabrutinib	522 212 €	5,98	333 951 €	
Acalabrutinib + Obinutuzumab (AO)	560 215 €	6,07	406 908 €	

BR : bendamustine + rituximab ; CR : chlorambucil + rituximab ; EI : évènement indésirable ; HR : hazard-ratio ; INV : investigateur ; IRC : comité de revue indépendant, NMA : méta-analyse en réseau ; OCib : obinutuzumab + chlorambucil ; RDI : ratio d'exposition ; SG : survie globale ; SSP : survie sans progression ; TTDeath : temps jusqu'au décès (avant progression), TTP : temps jusqu'à progression.

#### 4.2.2.3. Analyse de l'incertitude liée aux paramètres

##### Analyse déterministe

L'analyse a été faite en référence à ibrutinib, comparateur de la frontière d'efficacité par rapport auquel est calculé le RDCR.

Tableau 51. Paramètres de l'analyse de sensibilité sur les paramètres (source : d'après le rapport technique de l'industriel)

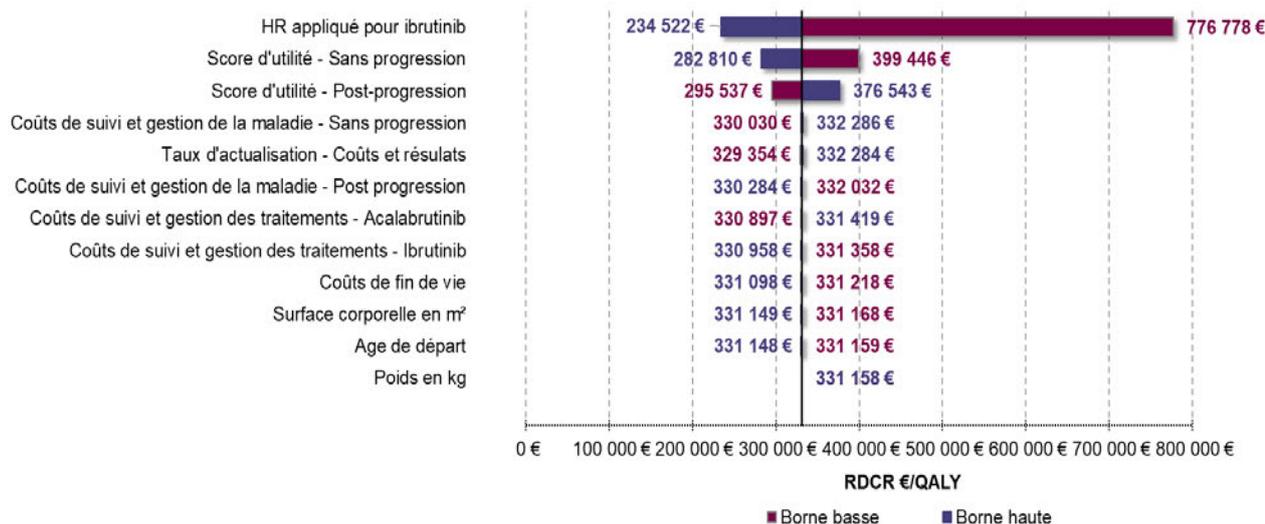
Paramètre	Valeur dans l'analyse de référence	Borne basse	Borne haute	Sources/ justification
Score d'utilité - Sans progression	0,81	0,75	0,87	Intervalles de confiance à 95%
Score d'utilité - Post-progression	0,70	0,63	0,77	Intervalles de confiance à 95%
HR appliqué pour ibrutinib	2,86	1,51	5,44	Intervalles de confiance à 95%
Coûts de suivi et gestion de la maladie - Sans progression	156	125	187	Variation arbitraire de +/- 20%

Coûts de suivi et gestion de la maladie - Post progression	187	149	224	Variation arbitraire de +/- 20%
Age de départ	70,30	69,65	70,95	Intervalles de confiance à 95%
Coûts de suivi et gestion des traitements - Acalabrutinib	8,50	6,80	10,20	Variation arbitraire de +/- 20%
Coûts de suivi et gestion des traitements - Ibrutinib	8,50	6,80	10,20	Variation arbitraire de +/- 20%
Poids moyen des patients (kg)	78,90	77,36	80,44	Intervalles de confiance à 95%
Surface corporelle des patients en m <sup>2</sup>	1,93	1,91	1,95	Intervalles de confiance à 95%
Coûts de fin de vie	4567	3654	5480	Variation arbitraire de +/- 20%

Tableau 52. Résultats de l'analyse de sensibilité sur les paramètres de l'analyse de référence à 10 ans (source : d'après le rapport technique de l'industriel)

Paramètre	RDCR		Variation	
	Borne basse	Borne haute	Borne basse	Borne haute
Valeur de référence vs ibrutinib : 331 158 €/QALY				
HR appliqué pour ibrutinib	776 778 €	234 522 €	134,6%	-29,2%
Score d'utilité - Sans progression	399 446 €	282 810 €	20,6%	-14,6%
Score d'utilité - Post-progression	295 537 €	376 543 €	-10,8%	13,7%
Coûts de suivi et gestion de la maladie - Sans progression	330 030 €	332 286 €	-0,3%	0,3%
Coûts de suivi et gestion de la maladie - Post progression	329 354 €	332 284 €	-0,5%	0,3%
Age de départ	330 897 €	331 419 €	-0,1%	0,1%
Coûts de suivi et gestion des traitements - Acalabrutinib	331 358 €	330 958 €	0,1%	-0,1%
Coûts de suivi et gestion des traitements - Ibrutinib	331 218 €	331 098 €	0,0%	0,0%
Coûts de fin de vie	331 168 €	331 149 €	0,0%	0,0%
Surface corporelle en m <sup>2</sup>	331 159 €	331 148 €	0,0%	0,0%
Poids en kg	331 158 €	331 158 €	0,0%	0,0%

Figure 10. Diagramme de tornade de l'analyse de référence à 10 ans (source : rapport technique de l'industriel)



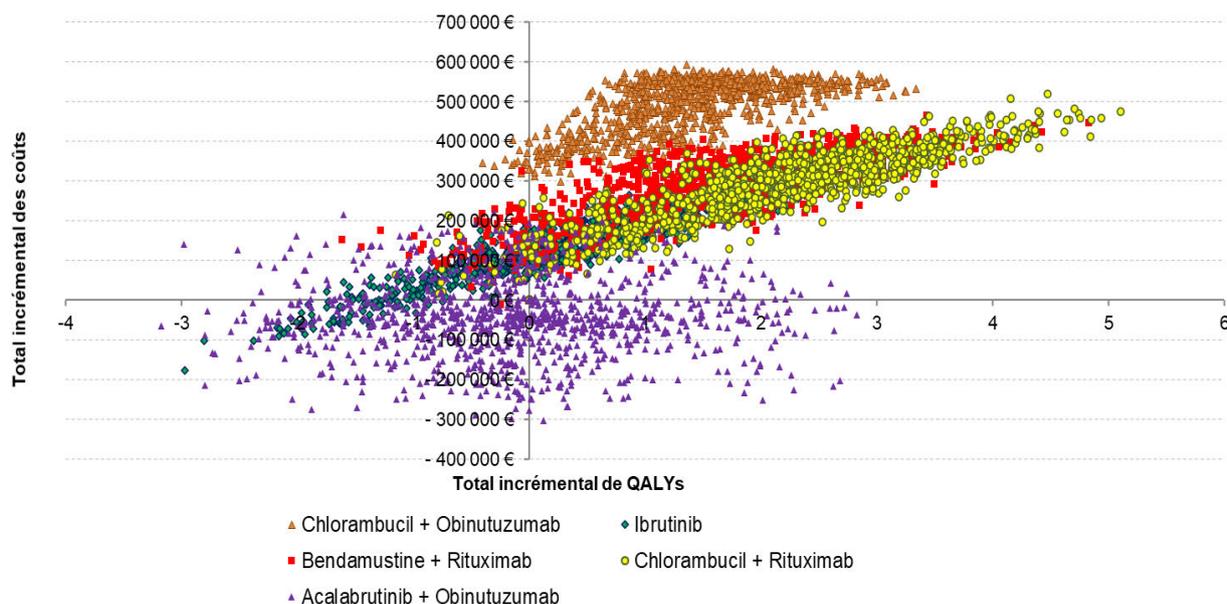
### Analyse probabiliste

Des analyses de sensibilité probabilistes multivariées ont été réalisées, dans la mesure où les distributions théoriques ou empiriques des paramètres étaient connues ou pouvaient être estimées.

Le nombre d'itérations des simulations de Monte Carlo a été de 1 000. La distribution bêta a été utilisée pour les entrées telles que les probabilités, proportions et valeurs d'utilité. La distribution gamma a été utilisée pour les coûts, les durées en jours d'application de la désutilité pour les EIs, l'âge de départ, la surface corporelle et le poids. La distribution de Dirichlet a été utilisée pour considérer la distribution des probabilités dans plus de deux catégories de données.

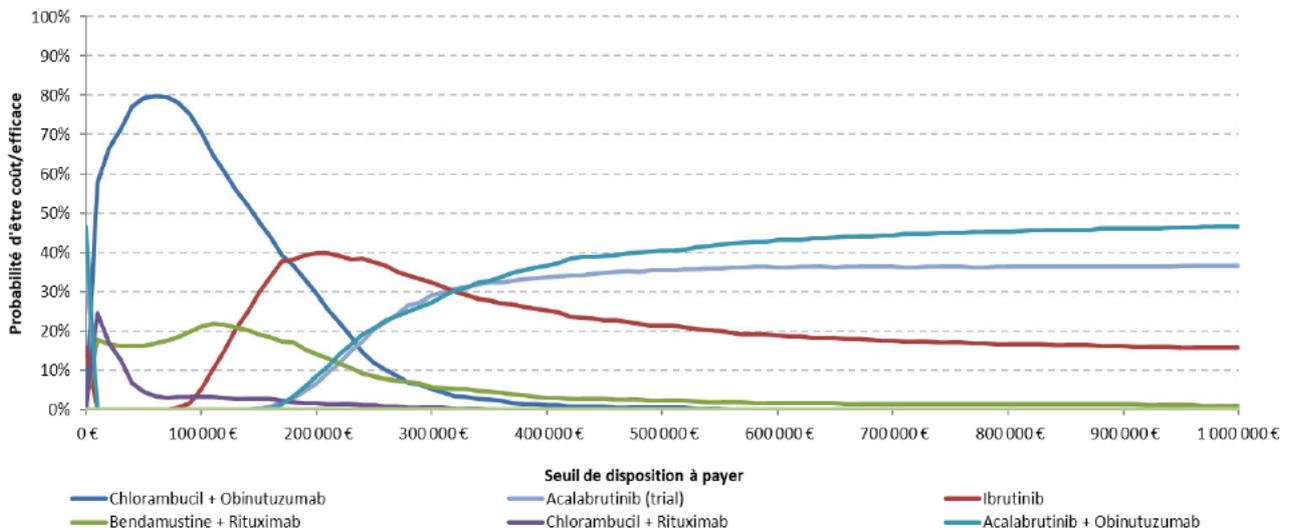
Pour les paramètres des courbes de survies, une distribution normale multivariée estimée selon une décomposition de Cholesky a été utilisée.

Figure 11. Repère coût résultats incrémentaux de l'ASP de l'analyse de référence à 10 ans



La probabilité de 36% qu'acalabrutinib maximise le bénéfice net est atteinte pour une disposition à payer de 650 000 €/QALY.

Figure 12. Courbe d'acceptabilité de l'analyse de référence à 10 ans



### 4.2.3. Analyses complémentaires

La possibilité d'une analyse exploratoire se concentrant sur le sous-groupe de patients porteurs d'une délétion 17p ou mutation TP53 a été évaluée et a été abandonnée du fait des obstacles méthodologiques rencontrés.

- les bras acalabrutinib en monothérapie et acalabrutinib + obinutuzumab (AO) de l'essai ELEVATE-TN comportaient un faible nombre de patients porteurs d'une délétion 17p ou mutation TP53 (respectivement 23 et 25 patients) ;
- l'essai n'a enregistré qu'un faible nombre d'événements, ce qui nécessitait de regrouper les données des bras acalabrutinib en monothérapie et en bithérapie ;
- l'autre comparateur pertinent d'acalabrutinib en monothérapie au sein de cette sous-population est ibrutinib (en monothérapie), qui n'a pas pu être intégré dans la MAR réalisée dans la sous-population en raison du manque de données publiées sur les patients porteurs d'une délétion 17p ou mutation TP53 traités par ibrutinib ;
- les scores d'utilité et les coûts ne sont pas disponibles pour la sous-population d'intérêt.

L'industriel n'a pas jugé opportun ni pertinent d'effectuer cette analyse en sous-groupe sur les patients porteurs d'une délétion 17p ou mutation TP53.

#### Analyse HAS

La HAS rappelle que dans le cas d'une frontière d'efficience comportant plusieurs produits, le coût à consentir pour obtenir des gains en santé générés par un produit est le cumul des RDCR des produits situés sous ce produit sur la frontière. Par exemple, ici, le coût à consentir pour obtenir le gain en santé généré par acalabrutinib (331 158 €/QALY), vient s'ajouter au coût déjà consenti pour obtenir le gain généré par ibrutinib (194 532 €/QALY par rapport à chlorambucil + obinutuzumab).

La HAS regrette l'absence d'analyse de sensibilité sur le prix des comparateurs et l'absence d'équation expliquant le RDCR en fonction du prix du produit évalué. Les éléments disponibles indiquent :

- qu'une baisse de prix de ██████ d'acalabrutinib modifie la frontière d'efficience. Le RDCR est alors estimé à 184 686 € vs. chlorambucil + obinutuzumab (ibrutinib est alors dominé) ;
- qu'une baisse de prix de ██████ d'acalabrutinib conduit à une baisse de 39,5% du RDCR vs. ibrutinib ;

- qu’une baisse de prix de [REDACTED] d’acalabrutinib conduit à une baisse de 26,3% du RDCR vs. ibrutinib ;
- qu’une augmentation de prix de [REDACTED] d’acalabrutinib modifie la frontière d’efficience en excluant acalabrutinib.

L’analyse exploratoire réalisée confirme l’impossibilité de réaliser une analyse robuste chez les patients porteurs d’une délétion 17p ou d’une mutation TP53.

## 4.3. Discussion et conclusion

### 4.3.1. Discussion et conclusion de l’industriel

L’analyse principale permet de documenter l’efficience d’acalabrutinib en monothérapie par rapport à ses comparateurs pertinents dans la prise en charge en 1<sup>e</sup> ligne de traitement de la LLC, chez les patients non éligibles à la fludarabine à pleine dose, et chez les patients présentant une délétion 17p ou une mutation TP53.

Les résultats de l’analyse de référence montrent que les traitements suivants sont sur la frontière d’efficience :

- Acalabrutinib en monothérapie
- Acalabrutinib + obinutuzumab
- Ibrutinib
- Chlorambucil + obinutuzumab

Les résultats de l’analyse de référence présentent un RDCR à 15 ans de 333 841 € /QALY et de 342 080 €/année de vie pour la stratégie acalabrutinib en monothérapie versus ibrutinib :

- Le bénéfice clinique associée à acalabrutinib en monothérapie représente un gain incrémental de 0,52 QALY (7,30 versus 6,79) et un gain incrémental de 0,51 année de vie (9,46 versus 8,96) versus ibrutinib. Ce bénéfice se traduit à la fois par une augmentation du temps passé en vie dans les états de santé du modèle et notamment du temps passé en vie sans progression mais aussi par une qualité de vie des patients plus longtemps préservée.
- Le coût total associé à acalabrutinib en monothérapie est de 585 468 € par patient versus 412 340 € pour ibrutinib. La différence de coût est notamment expliquée par la durée de traitement plus longue sous acalabrutinib que sous ibrutinib en raison de ses bénéfices cliniques supérieurs et notamment l’allongement de la durée de vie des patients traités.

La courbe d’acceptabilité de l’ASP montre qu’acalabrutinib en monothérapie ou AO ont une probabilité plus élevée d’être coût/efficace, en comparaison des autres stratégies, à partir du moment où la disposition à payer dépasse 300 000 €/QALY.

Le manque de données publiées en LLC limite le travail de validation des résultats. L’incertitude associée à cette analyse a donc été documentée en proposant des hypothèses et scénarios alternatifs.

- Le recours aux valeurs d’utilités estimées via ELEVATE-TN augmente le RDCR versus ibrutinib de respectivement 28% et 30% selon la prise en compte des critères INV ou IRC. Les bornes de variation retenues dans l’analyse de sensibilité déterministe correspondent aux intervalles de confiance estimés des valeurs d’utilité de l’avis publié et limitent l’augmentation et la diminution du RDCR d’acalabrutinib versus ibrutinib à respectivement +21%/-15% et +14%/-11% pour la survie sans ou avec progression.
- Le manque de maturité des données ne permet pas de sélectionner avec certitude les fonctions d’extrapolation les plus appropriées pour les événements pré-progression ainsi que les options

d'estimation de la SPP les plus adéquates. Les scénarios proposés avec des fonctions d'extrapolations alternatives montrent que les événements pré-progression ont un impact important avec une variation du RDCR de -22% à +12%.

- Le scénario étudiant l'impact d'une application des HRs de SG pour obtenir les courbes de TTDeath des comparateurs conduit à une augmentation du RDCR d'acalabrutinib en monothérapie vs ibrutinib de près de 34%.
- Le changement de la fonction d'extrapolation de l'option d'estimation de la survie post-progression retenue en analyse de référence entraîne une baisse du RDCR de 1% ce qui démontre un impact faible des extrapolations retenues au sein de cette option d'estimation de la SPP.
- Les bornes de variation retenues dans l'analyse de sensibilité déterministe pour l'HR appliqué à ibrutinib correspondent aux bornes de l'intervalle de confiance estimé et provoquent une grande variabilité du RDCR. En effet, cette variabilité s'étend de -28% à +130% et s'explique par la largeur de l'intervalle de confiance calculé par la MAR.
- Afin d'apprécier l'impact sur la frontière d'efficacité, deux scénarios ont été conduits en plus via l'utilisation des bornes basses (scénario 8A) et hautes (scénario 8B) des intervalles de confiance à 95% des HRs de SSP estimés pour chaque comparateur. Dans le cas de la comparaison avec ibrutinib, les HRs appliqués varient de respectivement -47% et +90% selon le scénario 8A ou 8B. Ces variations induisent une modification de la frontière d'efficacité, avec exclusion d'acalabrutinib, pour le scénario 8A et une diminution du RDCR vs ibrutinib de plus de 28% pour le scénario 8B. Il faut cependant souligner pour le scénario 8A qu'acalabrutinib ne se trouve pas dominée par la dominance stricte malgré la baisse de 47% de son efficacité relative vs ibrutinib et que son exclusion de la frontière d'efficacité est faible.
- Dans l'ensemble, les coûts intégrés à l'analyse de sensibilité déterministe démontrent un impact faible (<1%) sur les résultats de l'analyse d'efficacité.
- Les événements indésirables ont également un impact faible sur les résultats de l'analyse d'efficacité puisque leur non prise en compte augmente le RDCR de moins de 1%.
- La possibilité de réaliser une analyse en sous-groupe sur les patients porteurs d'une délétion 17p ou mutation TP53 a été explorée afin d'évaluer le potentiel impact de sous-groupe sur le résultat global de cette analyse d'efficacité et il n'a pas été jugé envisageable d'effectuer cette analyse en sous-groupe.
- La frontière d'efficacité est similaire entre les analyses avec des horizons temporels de 15 et 10 ans. En effet, CR et BR sont dominées par la dominance stricte tandis qu'acalabrutinib en monothérapie est comparée à ibrutinib avec des RDCR de respectivement 333 841 €/QALY et 331 158 €/QALY.
- L'analyse à 5 ans montre cependant une modification de la frontière d'efficacité où ibrutinib se trouve dominé par la dominance généralisée et où acalabrutinib en monothérapie est comparé à OC1b avec un RDCR de 370 613 €. Cette modification de la frontière d'efficacité s'explique par le côté conservateur de cet horizon temporel où les BTKi n'ont pas pleinement le temps de démontrer leurs gains significatifs en survie globale en comparaison des chimio-immunothérapies.

Par manque d'études publiées en LLC avec un recul suffisamment pertinent, il n'est à ce jour, pas possible d'utiliser la littérature disponible pour venir infirmer ou confirmer les résultats en termes d'effets de santé, coûts et RDCR présentés dans le cadre de ce dossier.

### 4.3.2. Discussion et conclusion de la HAS

La modélisation repose sur une évaluation de l'efficacité relative. Celle-ci est documentée par une MAR dont les fragilités limitent son utilisation dans la modélisation. En particulier, l'effet relatif inconstant des traitements dans le temps ne permet pas de comparer simultanément tous les traitements de l'évaluation économique. En outre, les résultats semblent très sensibles à cette estimation de l'effet traitement comme l'indiquent plusieurs analyses de sensibilité.

D'une façon générale, l'évaluation économique comporte de nombreuses fragilités à l'origine d'incertitudes fortes et les résultats ne peuvent être interprétés qu'en tenant compte de ces limites.

Lorsque la frontière d'efficacité comporte plusieurs options thérapeutiques, le RDCR doit être compris comme le surcoût à consentir pour un gain de santé supplémentaire, par rapport à un traitement qui représente déjà lui-même un surcoût et un gain en santé par rapport au point d'origine de la frontière. A ce titre, il est intéressant de noter que l'association acalabrutinib + obinutuzumab, pour laquelle l'industriel demande le remboursement et revendique une ASMR IV, se situe sur la frontière d'efficacité, à un niveau nettement supérieur à la monothérapie par acalabrutinib.

L'analyse présentée ne concerne qu'une partie de la population pour laquelle le traitement est indiqué, et une partie également de la population pour laquelle le laboratoire demande un remboursement.

Dans ce contexte, l'analyse présentée est très restreinte par rapport à l'usage possible du traitement, et présente des limites méthodologiques qui en réduisent considérablement la portée.

# 5. Complément D. Analyse critique et résultats de l'analyse d'impact budgétaire

## 5.1. Présentation et analyse critique de la méthodologie

Si l'analyse d'impact budgétaire diffère d'une analyse coût-efficacité dans ses objectifs, de nombreux éléments sont communs aux deux analyses. Dans le cas présent, les stratégies comparées, les données sources d'efficacité, et la plupart des paramètres modélisés sont identiques. Ces éléments ont été discutés dans le cadre de l'analyse critique de l'analyse coût-efficacité ; les critiques formulées et leur impact potentiel sur les conclusions restent valables dans le cadre de l'analyse d'impact budgétaire. Seuls les éléments propres à l'analyse d'impact budgétaire sont présentés et discutés dans cette section.

### 5.1.1. Objectif de l'analyse proposée

L'objectif de cette analyse d'impact budgétaire est d'estimer les conséquences financières annuelles sur le budget de l'assurance maladie liées à l'introduction d'acalabrutinib dans la prise en charge en 1<sup>er</sup> ligne de traitement de la LLC, chez les patients non éligibles à la fludarabine à pleine dose, et chez les patients présentant une délétion 17p ou une mutation TP53.

La population concernée par cette analyse d'impact budgétaire correspond à une partie du périmètre des indications pour lesquelles l'industriel sollicite une demande d'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics.

Le périmètre de remboursement est restreint par rapport aux indications de l'AMM en lien avec les caractéristiques des patients de l'étude ELEVATE-TN.

#### Analyse HAS

Le périmètre de l'analyse d'impact budgétaire est limité à l'indication pour laquelle l'industriel sollicite une ASMR III. Le recours au traitement dans les indications pour lesquelles l'industriel revendique une ASMR IV est susceptible de modifier sensiblement l'impact budgétaire de l'arrivée d'acalabrutinib sur le marché.

### 5.1.2. Choix structurants de l'analyse d'impact budgétaire

#### Perspective et horizon temporel

La perspective adoptée est une perspective assurance maladie obligatoire.

L'horizon temporel du modèle, retenu en analyse de référence, est de 3 ans.

Les résultats annuels de l'analyse d'impact budgétaire (AIB) ne sont pas actualisés.

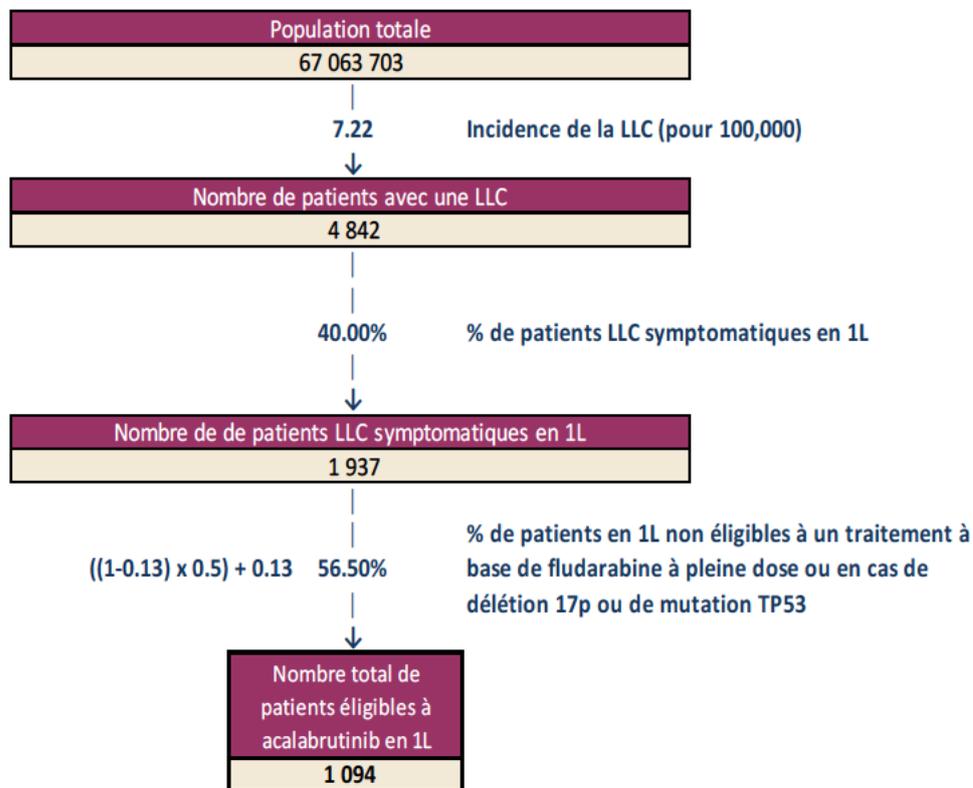
#### Population d'analyse et population cible

Une nouvelle cohorte incidente de patients entre dans le modèle à chaque année de l'horizon temporel. Chaque cohorte est suivie jusqu'à la fin de la simulation, soit pendant 3 ans, 2 ans ou 1 an selon la date d'entrée dans le modèle.

L'impact budgétaire total d'acalabrutinib pour une année donnée correspond à la somme de l'impact budgétaire induit par chaque cohorte incidente pour cette année-là.

La population cible d'acalabrutinib dans cette demande est représentée par, d'une part, les patients atteints de LLC au stade B ou C de Binet, en 1<sup>e</sup> ligne de traitement, sans délétion 17p ni mutation TP53m et qui ne sont pas éligibles à un traitement à base de fludarabine à pleine dose, et d'autre part, par les patients porteurs d'une délétion 17p ou mutation TP53m.

Figure 13. Estimation de la taille de la population cible (source : rapport technique de l'industriel)



Le tableau ci-dessous présente les tailles de populations incidentes estimées pour les trois années de l'analyse d'impact budgétaire.

Tableau 53. Tailles des populations incidentes utilisées dans le modèle d'impact budgétaire en analyse de référence

	Année 1	Année 2	Année 3
Analyse de référence	1 094	1 096	1 097

### Scénarios comparés

L'analyse compare une situation sans acalabrutinib et une situation avec acalabrutinib.

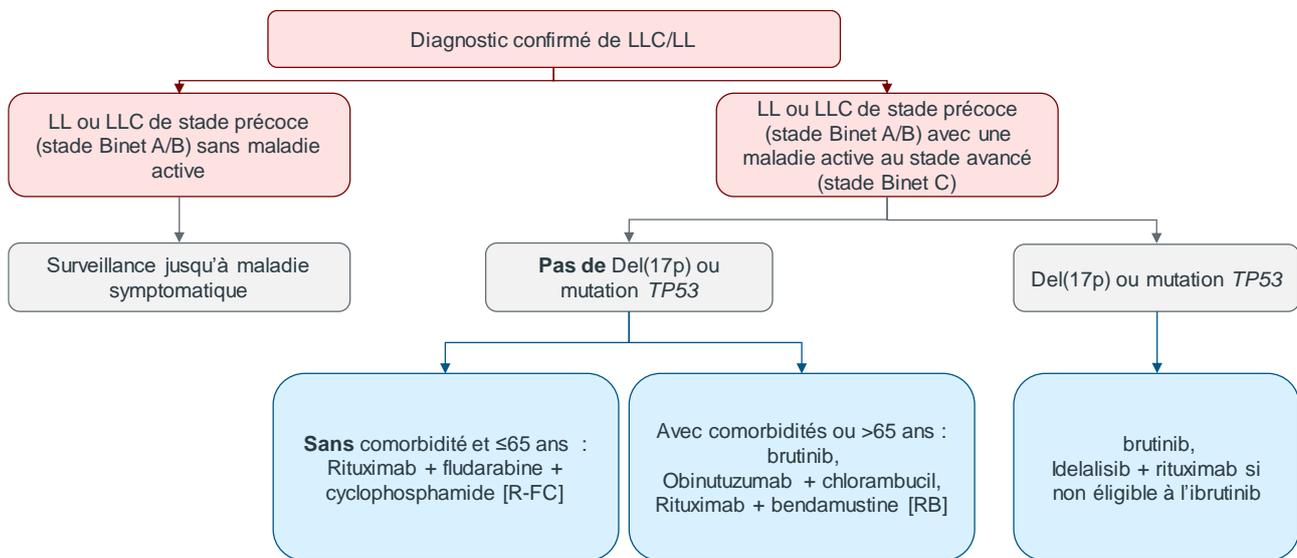
Dans le scénario sans acalabrutinib, les traitements disponibles sont obinutuzumab en association à chlorambucil (OC1b), bendamustine en association à rituximab (BR), Chlorambucil en association à bendamustine (C1b-R) et Ibrutinib

Dans le scénario avec acalabrutinib, les traitements disponibles sont obinutuzumab en association à chlorambucil (OC1b), bendamustine en association à rituximab (BR), Chlorambucil en association à bendamustine (C1b-R), Ibrutinib, acalabrutinib en association à l'obinutuzumab (AO) et acalabrutinib en monothérapie

La sélection des interventions retenues pour cette analyse a été fondée sur deux algorithmes de séquençage des traitements, une étude de marché et sur consultation d'experts.

Le premier algorithme considéré a été adapté sur la base des avis de la commission de la transparence.

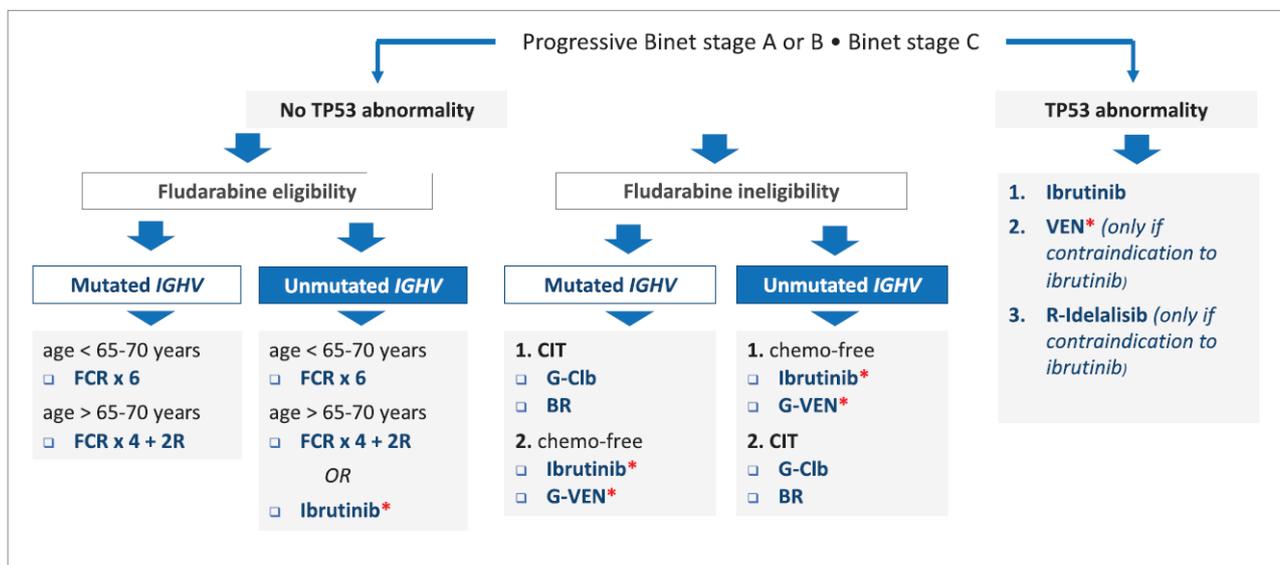
Figure 14. Algorithme adapté sur la base des avis de la commission de la transparence (source : rapport technique de l'industriel)



LLC Leucémie lymphoïde chronique LL Leucémie lymphoïde Del Délétion CSH Cellules souches hématopoïétiques

Le deuxième algorithme considéré provient des recommandations FILO récemment publiées.

Figure 15. Algorithme des recommandations FILO en 1<sup>er</sup> ligne (source : rapport technique de l'industriel)



\* Pas de remboursement en France pour cette indication

BR : Bendamustine + Rituximab ; CIT : chimio immuno thérapies ; FCR : Fludarabine + Cyclophosphamide + Rituximab ; G-Clb : Chlorambucil + Obinutuzumab ; G-VEN : Vénétoclax + Obinutuzumab ; IGHV : chaîne lourde des immunoglobulines ; R-Idelalisib : Rituximab + Idelalisib

Le tableau ci-dessous répertorie les traitements recommandés par les deux algorithmes ainsi que leurs parts de marché observées. Les parts de marché estimées datent de fin 2019 et sont basées sur l'analyse des données de prescriptions hospitalières de 136 patients français réalisée par IQVIA. Les populations étudiées dans cette analyse de parts de marché étaient définies comme suit :

- Patients à haut-risque testés positifs pour la délétion 17p et/ou positifs pour la mutation TP53.

- Patients inéligibles à un traitement à base de fludarabine à pleine dose (FCR) et patients testés négatifs pour la délétion 17p et/ou négatifs pour la mutation TP53 + moins aptes ou non aptes à recevoir un traitement intensif

Tableau 54. Comparaison des recommandations et des parts de marché patients observées (source : rapport technique de l'industriel)

Traitement	Recommandations CT En vigueur		Recommandations FILO 2020		Etude de marché 2019*		Avis experts
	Population inéligible à FCR	Population High Risk/ Del17p/TP53m	Population inéligible à FCR	Population High Risk/ Del17p/TP53m	Population inéligible à FCR	Population High Risk/ Del17p/TP53m	
Ibrutinib	Oui	Oui	Oui	Oui	2%	74%	<i>Pertinent</i>
Bendamustine + Rituximab	Oui	-	Oui	-	38%	7%	<i>Pertinent</i>
Chlorambucil + Rituximab	-	-	-	-	18%	-	<i>Pertinent</i>
Chlorambucil + Obinutuzumab	Oui	-	Oui	-	16%	-	<i>Pertinent</i>
Vénétoclax + Obinutuzumab	-	-	Oui	-	-	-	<i>Pertinent</i>
Idécalisib + Rituximab	-	Oui	-	-	-	-	<i>Non pertinent</i>
Ibrutinib + Obinutuzumab	-	-	Oui	Oui	-	-	<i>Non pertinent</i>
Bendamustine	-	-	-	-	-	4%	<i>Non pertinent</i>
Chlorambucil + Ofatumumab	-	-	-	-	-	4%	<i>Non pertinent</i>
Chlorambucil	-	-	-	-	4%	-	<i>Non pertinent</i>
Cyclophosphamide + Fludarabine	-	-	-	-	-	4%	<i>Non pertinent</i>

Cyclophosphamide + Rituximab + Vincristine	-	-	-	-	2%	-	<i>Non pertinent</i>
Fludarabine + Cyclophosphamide + Rituximab	-	-	-	-	11%	4%	<i>Non pertinent</i>
Ibrutinib + Rituximab	-	-	-	-	-	4%	<i>Non pertinent</i>
Rituximab	-	-	-	-	4%	-	<i>Non pertinent</i>
Vénétoclax	-	-	-	<i>Oui</i>	4%	-	<i>Non pertinent</i>

\* Le total peut ne pas être égal à 100% à cause des arrondis

Après regroupement des informations et consultation d'experts, quatre comparateurs pertinents ont été identifiés :

- Ibrutinib
- Bendamustine + Rituximab
- Chlorambucil + Rituximab
- Chlorambucil + Obinutuzumab

De plus, l'association acalabrutinib + obinutuzumab constitue un futur comparateur d'acalabrutinib en monothérapie, en anticipation de son arrivée sur le marché.

Les motifs d'exclusion justifiant la non prise en compte de certains traitements en tant que comparateurs pertinents sont détaillés ci-dessous.

Tableau 55. Justifications des traitements exclus (source : rapport technique de l'industriel)

Traitement	Justifications de l'exclusion
Idéalisisib + Rituximab	Les parts de marché et l'intention de prescription sont attendues comme étant faibles selon les experts consultés. Ceci semble être confirmé par l'absence de cette association dans les résultats de l'étude de marché.
Ibrutinib + Obinutuzumab	Obtention le 20 mars 2020 d'un avis défavorable (SMR insuffisant) au remboursement pour IMBRUVICA en association à l'obinutuzumab dans le traitement des patients adultes atteints de leucémie lymphoïde chronique (LLC) non préalablement traités.

<b>Vénétoclax</b> + <b>Obinutuzumab</b>	Anticipation de la non-demande d'accès au remboursement de l'extension d'indication de VENCLYXTO en association à l'obinutuzumab dans le traitement des patients adultes atteints de leucémie lymphoïde chronique (LLC) non préalablement traités.
<b>Bendamustine</b>	Peu utilisé en pratique clinique courante (données de l'étude de marché et confirmation par les experts) et non recommandé.
<b>Chlorambucil</b> + <b>Ofatumumab</b>	Peu utilisé en pratique clinique courante (données de l'étude de marché et confirmation par les experts) et non recommandé.
<b>Chlorambucil</b>	Peu utilisé en pratique clinique courante (données de l'étude de marché et confirmation par les experts) et non recommandé.
<b>Cyclophosphamide</b> + <b>Fludarabine</b>	Peu utilisé en pratique clinique courante (données de l'étude de marché et confirmation par les experts) et non recommandé.
<b>Cyclophosphamide</b> + <b>Rituximab</b> + <b>Vincristine</b>	Peu utilisé en pratique clinique courante (données de l'étude de marché et confirmation par les experts) et non recommandé.
<b>Fludarabine</b> + <b>Cyclophosphamide</b> + <b>Rituximab</b>	Peu utilisé en pratique clinique courante (données de l'étude de marché et confirmation par les experts) et non recommandé. Les experts ont justifié que les 11% de patients non éligibles à FCR qui ont malgré tout reçu FCR devaient être des patients de plus de 65 ans avec un bon état de forme général.
<b>Ibrutinib</b> + <b>Rituximab</b>	Peu utilisé en pratique clinique courante (données de l'étude de marché et confirmation par les experts) et non recommandé.
<b>Rituximab</b>	Peu utilisé en pratique clinique courante (données de l'étude de marché et confirmation par les experts) et non recommandé.
<b>Vénétoclax</b>	<i>Peu utilisé en pratique clinique courante (données de l'étude de marché et confirmation par les experts).</i>

### Analyse HAS

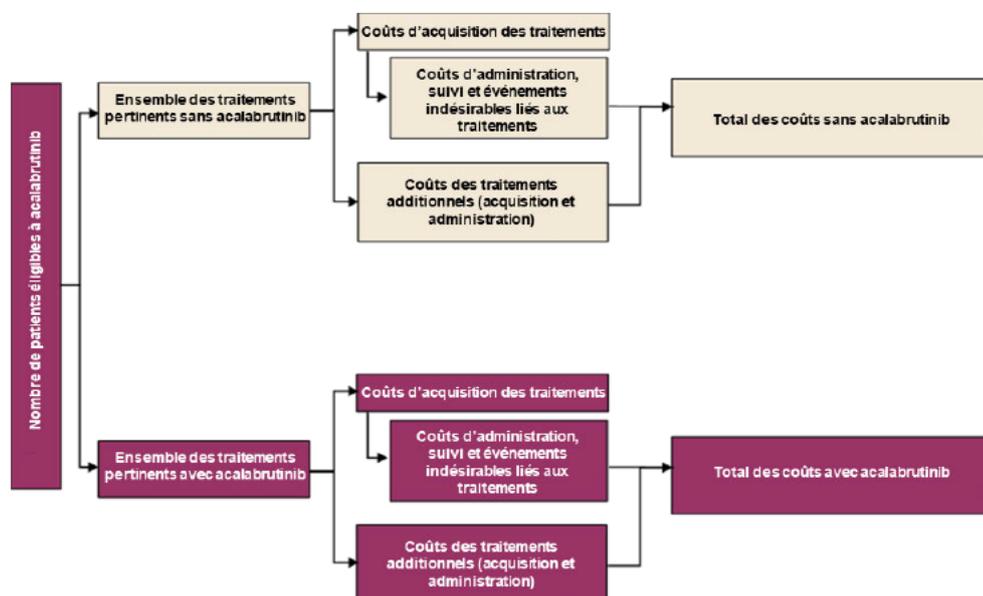
Les choix structurants et l'analyse sont conformes aux recommandations de la HAS et cohérents avec l'analyse proposée par l'industriel.

Le choix des comparateurs soulève les mêmes remarques que celles mentionnées pour l'évaluation de l'efficacité, notamment concernant l'absence de prise en compte de l'association venetoclax + obinutuzumab.

## 5.1.3. Méthode et hypothèses

### 5.1.3.1. Description générale du modèle

Figure 16. Vue d'ensemble de l'analyse d'impact budgétaire d'acalabrutinib (source : rapport technique de l'industriel)



Les parts de marché ont été estimées chez les patients LLC en 1<sup>er</sup> ligne de traitement, à partir des données de part marché actuelles.

### 5.1.3.2. Parts de marché

Tableau 56. Parts de marché pour le scénario sans acalabrutinib (source : rapport technique de l'industriel)

	Année 1*	Année 2*	Année 3*
Acalabrutinib	■	■	■
Acalabrutinib + Obinutuzumab	■	■	■
Chlorambucil + Obinutuzumab	■	■	■
Ibrutinib	■	■	■
Bendamustine + Rituximab	■	■	■
Chlorambucil + Rituximab	■	■	■
<b>Total</b>	<b>100%</b>	<b>100%</b>	<b>100%</b>

\*Le total peut ne pas être égal à 100 en raison des arrondis

Tableau 57 - Parts de marché pour le scénario avec acalabrutinib (source : rapport technique de l'industriel)

	Année 1*	Année 2*	Année 3*
Acalabrutinib	■	■	■
Acalabrutinib + Obinutuzumab	■	■	■

Chlorambucil + Obinutuzumab	■	■	■
Ibrutinib	■	■	■
Bendamustine + Rituximab	■	■	■
Chlorambucil + Rituximab	■	■	■
<b>Total</b>	<b>100%</b>	<b>100%</b>	<b>100%</b>

\*Le total peut ne pas être égal à 100 en raison des arrondis

### 5.1.3.3. Mesure et valorisation des coûts

Les ressources consommées et les coûts unitaires permettant de les valoriser correspondent à ceux estimés dans le cadre de l'analyse d'efficacité.

Dans le modèle, les postes de coûts suivants ont été pris en compte afin de décrire la prise en charge des patients atteints de LLC :

- Coûts d'acquisition des molécules
- Coûts d'administration des molécules en intraveineuse (coûts de transport aller-retour inclus)
- Coûts de suivi des traitements
- Coûts de prise en charge des événements indésirables (coûts de transport aller-retour inclus)
- Coûts des traitements consécutifs (acquisition et administration)

L'analyse ne prend pas en compte les coûts de prise en charge de la maladie ; un impact mineur de leur part sur les résultats est toutefois attendu.

Les coûts de l'AIB diffèrent sur deux éléments par rapport à l'analyse d'efficacité :

- non-prise en compte du RDI dans l'analyse principale (coût d'acquisition des traitements),
- estimation des coûts selon la perspective de l'assurance maladie (par ex., non prise en compte des dépassements d'honoraires, coûts hospitaliers sur la base des tarifs plutôt que de l'ENC).

Seuls les coûts différents de l'analyse d'efficacité sont présentés ici.

#### Coût d'administration

Le coût total d'une administration en IV, incluant le coût moyen d'une séance de chimiothérapie plus le coût des patients bénéficiant d'un transport sanitaire est de :

- Bendamustine + Rituximab :  $2\,223 + 74 = 2\,297$  €
- Acalabrutinib + Obinutuzumab :  $982 + 52 = 1\,034$  €
- Chlorambucil + Obinutuzumab :  $982 + 52 = 1\,034$  €
- Chlorambucil + Rituximab :  $671 + 52 = 723$  €

#### Coût de suivi des traitements

Tableau 58. Résumé des coûts liés au suivi des traitements par cycle de 28 jours (source : rapport technique de l'industriel)

Traitements	Consommation de res-sources	Coût mensuel (€)
Acalabrutinib	Consultations médicales	23,65 €

Acalabrutinib + obinutuzumab Ibrutinib	Examens biologiques	36,45 €
	Examens d'imagerie	9,23 €
<b>TOTAL mensuel (en €)</b>		<b>69,33 €</b>
Chlorambucil + obinutuzumab Bendamustine + rituximab Vénétoclax + rituximab Chlorambucil + rituximab Idélalisib + rituximab	Consultations médicales	17,71 €
	Examens biologiques	36,45 €
	Examens d'imagerie	1,19 €
	<b>TOTAL mensuel (en €)</b>	<b>55,35 €</b>

## Coût des événements indésirables

Tableau 59. Coûts de prise en charge des événements indésirables (source : rapport technique de l'industriel)

Événements indésirables	Coût moyen pondéré (€)	Coût de transport aller-re-tour (€)	Coût total pondéré actualisé (€)
Neutropénie	3 002 €	104 €	3 106 €
Thrombocytopénie	1 807 €		1 911 €
Anémie	1 512 €		1 616 €
Neutropénie fébrile	3 002 €		3 106 €
Diarrhée	3 066 €		3 170 €
Infection des voies respiratoires supérieures	1 270 €		1 374 €
Pneumonie	2 523 €		2 628 €
Réaction liée à la perfusion	423 €		528 €
Augmentation de l'alanine aminotransférase	2 086 €		2 191 €
Diminution du nombre de neutrophiles	3 002 €		3 106 €
Syndrome de lyse tumorale	3 108 €		3 213 €
Syncope	1 117 €		1 221 €
Hypertension	1 205 €		1 310 €

## Coût des traitements consécutifs

La répartition des traitements de seconde ligne en fonction de la 1<sup>er</sup> ligne est similaire à l'analyse d'efficacité.

Le coût total d'une administration en IV des traitements consécutifs, incluant le coût moyen d'une séance de chimiothérapie plus le coût des patients bénéficiant d'un transport sanitaire est donc de :

- Bendamustine + Rituximab :  $2\,223 + 74 = 2\,297$  €
- Idélalisib + Rituximab :  $982 + 52 = 1\,034$  €

- Venetoclax + Rituximab :  $3\,466 + 52 = 3\,518$  €

La durée de traitement en première ligne est utilisée pour chaque comparateur pour estimer les coûts d'acquisition, administration, suivi et événements indésirables. La durée de traitement des deuxième lignes est requise pour estimer un coût moyen d'acquisition et d'administration de traitements post-progression.

### → Durée des traitements de première ligne

La durée de traitement associée à acalabrutinib, acalabrutinib + obinutuzumab et ibrutinib est égale à la durée moyenne de survie sans progression estimée dans l'analyse de référence du modèle d'efficacité. Les durées moyennes de traitement estimées en première ligne sont présentées dans le Tableau 60ci-dessous. Le modèle calcule les coûts de tous les traitements en fonction de leur durée moyenne d'administration estimée en première ligne.

Tableau 60. Durée moyenne de traitement estimée en première ligne (source : rapport technique de l'industriel)

Traitements	Durée moyenne de traitement estimée en première ligne (en mois)	Source
<b>Acalabrutinib</b>		
Acalabrutinib	80,14	Valeur correspondant à la durée moyenne de survie sans progression récupérée via l'analyse de référence du modèle d'efficacité.
<b>Acalabrutinib + obinutuzumab</b>		
Acalabrutinib	85,43	Valeur correspondant à la durée moyenne de survie sans progression récupérée via l'analyse de référence du modèle d'efficacité.
Obinutuzumab	7,36	Obinutuzumab a une dose d'attaque de 100mg + 900mg + 1000mg + 1000mg en cycle 1 et des doses de 1000 mg IV toutes les 4 semaines pour un total de 6 administrations.  Obinutuzumab est donc administré sur 168 jours ou $\frac{6 \times 28}{12} \approx 5,52$ mois.  En considérant $1,087$ ( $\frac{6}{5,52}$ ) dose par mois, et une dose mensuelle moyenne d'administration de 1087mg ( $\frac{1,087}{1000}$ ) on obtient donc 7,36 mois de traitement théorique ( $\frac{8000}{1087}$ ).
<b>Ibrutinib</b>		
Ibrutinib	60,63	Valeur correspondant à la durée moyenne de survie sans progression récupérée via l'analyse de référence du modèle d'efficacité.
<b>Bendamustine + rituximab</b>		
Bendamustine	5,52	Ces traitements ont une durée d'administration fixe de 6 cycles de 28 jours. Cette durée est ensuite ramenée en mois étant donné que le modèle d'impact budgétaire calcule les coûts mensuels :  $\frac{6 \times 28}{12} \approx 5,52$
Rituximab		

Chlorambucil + rituximab		
Chlorambucil	5,52	Ces traitements ont une durée d'administration fixe de 6 cycles de 28 jours. Cette durée est ensuite ramenée en mois étant donné que le modèle d'impact budgétaire calcule les coûts mensuels : $\frac{6 \cdot 28}{\left(\frac{365,25}{12}\right)} \approx 5,52$
Rituximab		
Chlorambucil + obinutuzumab		
Chlorambucil	5,52	Ce traitement a une durée d'administration fixe de 6 cycles de 28 jours. Cette durée est ensuite ramenée en mois étant donné que le modèle d'impact budgétaire calcule les coûts mensuels : $\frac{6 \cdot 28}{\left(\frac{365,25}{12}\right)} \approx 5,52$
Obinutuzumab	7,36	Obinutuzumab a une dose d'attaque de 100mg + 900mg + 1000mg + 1000mg en cycle 1 et des doses de 1000 mg IV toutes les 4 semaines pour un total de 6 administrations. Obinutuzumab est donc administré sur 168 jours ou $\frac{6 \cdot 28}{\left(\frac{365,25}{12}\right)} \approx 5,52$ mois. En considérant 1,087 $\left(\frac{6}{5,52}\right)$ dose par mois, et une dose mensuelle moyenne d'administration de 1087mg $\left(\frac{1,087}{1000}\right)$ on obtient donc 7,36 mois de traitement théorique $\left(\frac{8000}{1087}\right)$ .

La durée moyenne de survie sans progression en mois estimée via le modèle d'efficacité est ensuite utilisée pour chaque traitement afin d'estimer :

- La durée entre la fin du traitement de première ligne et le début du traitement de deuxième ligne pour les thérapies avec règles d'arrêt de traitement,
- Le début du traitement de deuxième ligne pour les thérapies prises jusqu'à progression.

Tableau 61. Durée moyenne de survie sans progression des traitements de première ligne (source : rapport technique de l'industriel)

Traitements	Durée moyenne de survie sans progression (en mois)	Source
Acalabrutinib	80,14	Valeur correspondant à la durée moyenne de survie sans progression récupérée via l'analyse de référence du modèle d'efficacité.
Acalabrutinib + obinutuzumab	85,43	Valeur correspondant à la durée moyenne de survie sans progression récupérée via l'analyse de référence du modèle d'efficacité.
Ibrutinib	60,63	Valeur correspondant à la durée moyenne de survie sans progression récupérée via l'analyse de référence du modèle d'efficacité.

<b>Bendamustine + rituximab</b>	34,75	Valeur correspondant à la durée moyenne de survie sans progression récupérée via l'analyse de référence du modèle d'efficience.
<b>Chlorambucil + rituximab</b>	18,62	Valeur correspondant à la durée moyenne de survie sans progression récupérée via l'analyse de référence du modèle d'efficience.
<b>Chlorambucil + obinutuzumab</b>	44,57	Valeur correspondant à la durée moyenne de survie sans progression récupérée via l'analyse de référence du modèle d'efficience.

## → Durée des traitements de deuxième ligne

Tableau 62. Durée moyenne de traitement estimée en deuxième ligne (source : rapport technique de l'industriel)

Traitements	Durée moyenne de traitement estimée en deuxième ligne (en mois)	Source
<b>Acalabrutinib</b>		
Acalabrutinib	50,7	Valeur correspondant à la durée moyenne de survie avec progression récupérée via l'analyse de référence du modèle d'efficience.
<b>Ibrutinib</b>		
Ibrutinib	63,3	Valeur correspondant à la durée moyenne de survie avec progression récupérée via l'analyse de référence du modèle d'efficience.
<b>Idélalisib + rituximab</b>		
Idélalisib	16,8	Courbe de SSP du bras idelalisib + rituximab de l'étude ASCEND
Rituximab	5,52	Ce traitement a une durée d'administration fixe de 6 cycles de 28 jours. Cette durée est ensuite ramenée en mois étant donné que le modèle d'impact budgétaire calcule les coûts mensuels : $\frac{6 \cdot 28}{\left(\frac{265,25}{12}\right)} \approx 5,52$
<b>Bendamustine + rituximab</b>		
Bendamustine	5,52	Ce traitement a une durée d'administration fixe de 6 cycles de 28 jours. Cette durée est ensuite ramenée en mois étant donné que le modèle d'impact budgétaire calcule les coûts mensuels : $\frac{6 \cdot 28}{\left(\frac{265,25}{12}\right)} \approx 5,52$
Rituximab	5,52	Ce traitement a une durée d'administration fixe de 6 cycles de 28 jours. Cette durée est ensuite ramenée en mois étant donné que le modèle d'impact budgétaire calcule les coûts mensuels : $\frac{6 \cdot 28}{\left(\frac{265,25}{12}\right)} \approx 5,52$

Vénétoclax + rituximab		
Vénétoclax	24	D'après son RCP, le venetoclax est pris pendant 24 mois lors de l'association à rituximab.
Rituximab	5,52	Ce traitement a une durée d'administration fixe de 6 cycles de 28 jours. Cette durée est ensuite ramenée en mois étant donné que le modèle d'impact budgétaire calcule les coûts mensuels : $\frac{6 \times 28}{\left(\frac{265,25}{12}\right)} \approx 5,52$

### → Intégration des durées moyennes et coûts moyens de deuxième ligne dans le modèle

Pour chaque traitement pris en première ligne, une durée moyenne et un coût moyen pondéré de deuxième ligne sont estimés en combinant d'une part, les séquençages de traitements et d'autre part, les durées moyennes de traitements estimées en deuxième ligne.

Un coût total de traitement de deuxième ligne est ensuite estimé en fonction de la durée moyenne de traitement de deuxième ligne et les coûts mensuels d'acquisition et d'administration.

Tableau 63. Coût total des deuxièmes lignes de traitements (source : rapport technique de l'industriel)

Traitements	Molécules	Durée moyenne de traitement estimée en deuxième ligne (en mois)	Coûts mensuels d'acquisition	Coûts mensuels d'administration	Coût total
Acalabrutinib	Acalabrutinib	50.7	██████	0 €	██████
Ibrutinib	Ibrutinib	63.3	5 514 €	0 €	349 248 €
Idélalisib + rituximab	Idélalisib	16.8	3 788 €	0 €	77 850 €
	Rituximab	5.5	1 450 €	1 124 €	
Bendamustine + rituximab	Bendamustine	5.5	227 €	4 994 €	36 813 €
	Rituximab	5.5	1 450 €	0 €	
Vénétoclax + rituximab	Vénétoclax	24.0	5 525 €	0 €	161 714 €
	Rituximab	5.5	1 450 €	3 824 €	

Le tableau ci-dessous présente le coût moyen pondéré des deuxièmes lignes de traitement en fonction du traitement reçu en première ligne.

Tableau 64. Estimation du coût moyen mensuel pondéré de la deuxième ligne de traitement (source : rapport technique de l'industriel)

Traitements reçus en première ligne	Coût mensuel moyen pondéré de la deuxième ligne (en €)
Acalabrutinib	██████
Acalabrutinib + obinutuzumab	██████

Chlorambucil + obinutuzumab	██████████
Ibrutinib	██████████
Bendamustine + rituximab	██████████
Chlorambucil + rituximab	██████████

## Coût des événements indésirables

Les événements indésirables de grades  $\geq 3$ , associés à un taux de survenue supérieur ou égal à 2% pour au moins l'un des traitements inclus dans ELEVATE-TN sont considérés dans l'analyse.

Pour les stratégies non évaluées dans ELEVATE-TN, les survenues des événements indésirables retenus ont été recherchées dans la littérature. Lorsque l'information n'était pas disponible, un taux de 0% a été considéré.

### Analyse HAS

L'estimation des coûts est très proche de celle réalisée pour l'analyse d'efficacité, avec deux modifications principales :

- la valorisation selon la perspective de l'assurance maladie plutôt que sociétale, à travers les tarifs plutôt que l'ENC et sans prendre en compte les dépassements d'honoraires,
- la non-prise en compte des coûts de fin de vie,
- la censure des coûts à la fin de l'horizon temporel, plus court que celui de l'analyse d'efficacité.

Ces choix méthodologiques sont recevables au regard des recommandations.

A de nombreuses reprises, les experts sont sollicités pour renseigner la nature et la fréquence des actes techniques. Une discussion de ces estimations au regard de la littérature ou des recommandations aurait été souhaitable.

Le choix de ne pas prendre en compte les coûts de suivi est regrettable. L'industriel étaye son argument sur la base d'une faible part des coûts de suivi dans le coût total des stratégies estimé dans l'analyse d'efficacité sur l'horizon temporel de l'analyse d'impact budgétaire (entre 2 et 7% du coût total selon les stratégies).

## 5.2. Présentation des résultats et exploration de l'incertitude

### 5.2.1. Résultats de l'analyse d'impact budgétaire

#### 5.2.1.1. Populations rejointes simulées par le modèle

Tableau 65. Effectifs des populations incidentes sur 3 ans par traitement (source : rapport technique de l'industriel)

Traitement	Année 1	Année 2	Année 3
<b>Scénario sans acalabrutinib</b>			
Chlorambucil + Obinutuzumab	████	████	████

Ibrutinib	■	■	■
Bendamustine + Rituximab	■	■	■
Chlorambucil + Rituximab	■	■	■
<b>Total</b>	■	■	■
<b>Scénario avec acalabrutinib</b>			
Acalabrutinib	■	■	■
Acalabrutinib + Obinutuzumab	■	■	■
Chlorambucil + Obinutuzumab	■	■	■
Ibrutinib	■	■	■
Bendamustine + Rituximab	■	■	■
Chlorambucil + Rituximab	■	■	■
<b>Total</b>	■	■	■

### 5.2.1.2. Coûts totaux et désagrégés par poste

Tableau 66. Coût total par poste et par an pour les trois premières années (scénario sans acalabrutinib) (source : rapport technique de l'industriel)

Coûts	Année 1	Année 2	Année 3	Total
Coûts des traitements primaires	■	■	■	■
Acquisition	■	■	■	■
Administration	■	■	■	■
Suivi	■	■	■	■
Coûts des traitements additionnels	■	■	■	■
Coûts des événements indésirables	■	■	■	■
<b>Total</b>	■	■	■	■

Tableau 67. Coût total par poste et par an pour les trois premières années (scénario avec acalabrutinib) (source : rapport technique de l'industriel)

Coûts	Année 1	Année 2	Année 3	Total
Coûts des traitements primaires	■	■	■	■
Acquisition	■	■	■	■

Administration	14 624 597 €	8 721 291 €	4 874 584 €	28 220 473 €
Suivi	466 807 €	838 384 €	1 442 870 €	2 748 061 €
Coûts des traitements additionnels	0 €	1 298 503 €	6 715 339 €	8 013 842 €
Coûts des événement indésirables	1 991 573 €	1 603 638 €	1 224 233 €	4 819 443 €
<b>Total</b>	██████████	██████████	██████████	██████████

### 5.2.1.3. Impact budgétaire

Tableau 68. Impact budgétaire relatif à l'introduction d'acalabrutinib sur 3 ans (source : rapport technique de l'industriel)

Coûts	Année 1	Année 2	Année 3	Total
Coûts des traitements primaires	██████████	██████████	██████████	██████████
Acquisition	██████████	██████████	██████████	██████████
Administration	██████████	██████████	██████████	██████████
Suivi	██████████	██████████	██████████	██████████
Coûts des traitements additionnels	██	██	██████████	██████████
Coûts des événement indésirables	██████████	██████████	██████████	██████████
<b>Total</b>	██████████	██████████	██████████	██████████

#### Analyse HAS

Les postes de coût et la méthode de valorisation sont clairement présentés. L'impact budgétaire d'acalabrutinib représente une augmentation de 15% du budget de l'assurance maladie dans le périmètre évalué.

### 5.2.2. Analyses de sensibilité de l'analyse d'impact budgétaire

Les sources principales d'incertitude identifiées sont liées aux parts de marché, à la taille de la population et au prix d'acalabrutinib.

Tableau 69. Résumé des analyses en scénario proposées (source : d'après le rapport technique de l'industriel)

Scénarios	Valeurs de référence	Valeurs testées	Impact budgétaire total à 3 ans
Parts de marché d'acalabrutinib (en monothérapie et en association avec obinutuzumab) au sein des BTKi en année 3	52%	Scénario 1A : 42%	██████████ (-5%)
		Scénario 1B : 62%	██████████ € (+5%)
Taille de population incidente cible	Taille estimée	Scénario 2A : -10%	██████████ (-10%)
		Scénario 2B : +10%	██████████ (+10%)
Prix d'acalabrutinib	Prix revendiqué	Scénario 3A ██████████	██████████ (-38%)

### 5.2.2.1. Paramètres des scénarios sur les parts de marché

Tableau 70. Parts de marché pour le scénario 1A avec acalabrutinib (en monothérapie et en association avec obinutuzumab) représentant 42% des BTKi en année 3 (source : rapport technique de l'industriel)

	Année 1	Année 2	Année 3
Acalabrutinib	████	████	████
Acalabrutinib + Obinutuzumab	████	████	████
Chlorambucil + Obinutuzumab	████	████	████
Ibrutinib	████	████	████
Bendamustine + Rituximab	████	████	████
Chlorambucil + Rituximab	████	████	████
<b>Total</b>	100%	100%	100%

\*Le total peut ne pas être égal à 100 en raison des arrondis

Tableau 71. Parts de marché pour le scénario 1B avec acalabrutinib (en monothérapie et en association avec obinutuzumab) représentant 62% des BTKi en année 3 (source : rapport technique de l'industriel)

	Année 1	Année 2	Année 3
Acalabrutinib	████	████	████
Acalabrutinib + Obinutuzumab	████	████	████
Chlorambucil + Obinutuzumab	████	████	████
Ibrutinib	████	████	████
Bendamustine + Rituximab	████	████	████
Chlorambucil + Rituximab	████	████	████
<b>Total</b>	100%	100%	100%

\*Le total peut ne pas être égal à 100 en raison des arrondis

### 5.2.2.2. Paramètres des scénarios sur les tailles de populations incidentes

Tableau 72. Tailles des populations incidentes utilisées dans le modèle d'impact budgétaire (source : rapport technique de l'industriel)

	Année 1	Année 2	Année 3
Analyse de référence	████	████	████

Scénario 2A – Variation de la taille des populations incidente de [REDACTED]	985	986	988
Scénario 2B – Variation de la taille des populations incidente de [REDACTED]	1 204	1 205	1 207

### 5.2.2.3. Paramètres des scénarios sur le prix d'acalabrutinib

Tableau 73. Prix d'acalabrutinib utilisés dans le modèle d'impact budgétaire (source : rapport technique de l'industriel)

	Prix total (€) (PPTTC)
Analyse de référence	[REDACTED]
Scénario 3A – Variation du prix d'acalabrutinib de [REDACTED]	[REDACTED]
Scénario 3B – Variation du prix d'acalabrutinib de [REDACTED]	[REDACTED]

#### Analyse HAS

Les analyses de sensibilité sont clairement présentées. Un scénario tenant compte d'évolutions de prix pour les comparateurs auraient permis une analyse plus approfondie de l'incertitude attachée au résultat.

## 5.3. Discussion et conclusion

Dans le scénario sans acalabrutinib, le coût total s'élèverait à environ [REDACTED] d'euros sur 3 ans.

L'introduction d'acalabrutinib pour la prise en charge en 1<sup>e</sup> ligne de traitement de la LLC, chez les patients non éligibles à un traitement à base de fludarabine à pleine dose, ou bien en 1<sup>e</sup> ligne en cas de délétion 17p ou de mutation TP53m entrainerait un coût total sur 3 ans de [REDACTED] d'euros.

Ainsi l'impact budgétaire lié à l'introduction d'acalabrutinib serait de [REDACTED] sur 3 ans.

L'introduction d'acalabrutinib permettrait une économie globale sur 3 ans des coûts des traitements additionnels et de gestion des événements indésirables de respectivement [REDACTED] €.

L'impact budgétaire est fortement dominé par les coûts associés aux traitements primaires ; ce surcroît de coût est estimé [REDACTED] et les économies réalisées sur les autres postes de coûts, à 3 ans, ne permettent pas de compenser ce coût additionnel.

En fonction des analyses de sensibilité, cet impact sur 3 ans varierait entre [REDACTED] d'euros et [REDACTED] d'euros.

# Table des annexes

---

Annexe 1.	Documents supports	110
Annexe 2.	Échange technique avec l'industriel	111

## 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 23/11/2020) ;
- Rapport technique (version 23/11/2020) ;

Version électronique du modèle économique au format Excel (version 23/11/2020)

- Rapport technique (version actualisée du 02/03/2021) ;

Version électronique du modèle économique au format Excel (version du 23/11/2020) ;

- Réponses aux questions techniques adressées le 02/03/2021.

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 23/11/2020)
- Documents supports

## Annexe 2. Échange technique avec l'industriel

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

### Analyse d'efficience

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

Les questions posées peuvent amener l'industriel à proposer d'autres modifications non spécifiées par le service, dès lors qu'elles sont dûment argumentées.

Tableau 74. Principaux éléments d'attention

Choix de l'industriel	Modification recommandée	Question
Horizon temporel de 15 ans	Horizons temporels de 5 et 10 ans	4
Application du HR de la survie sans progression à la survie globale pré-progression	Application d'un HR de 1	16

Certaines analyses de sensibilité supplémentaires pourraient améliorer l'exploration de l'incertitude au regard de l'évaluation déposée initialement, notamment celles qui sont reportées dans le Tableau 75 ci-dessous. Les questions posées peuvent amener l'industriel à proposer d'autres analyses de sensibilité que celles proposées, s'il le juge pertinent.

Tableau 75. Analyses de sensibilité supplémentaires (liste non exhaustive)

Principales analyses de sensibilité souhaitées	Question
Modalités d'administration des traitements	27
Variation du hazard-ratio (HR) de tous les comparateurs	29

### Préambule

1. Certains choix méthodologiques importants ont été modifiés par rapport aux éléments présentés lors de la rencontre pré-dépôt (par exemple sur l'estimation de l'effet relatif des traitements sur la survie globale). Pouvez-vous nous indiquer les justifications de ces changements ?
2. Pouvez-vous nous indiquer :
  - le montant de l'indemnité maximale d'acalabrutinib sous ATU ?
  - le nombre de patients traités sous ATU ?
3. Pouvez-vous nous indiquer
  - si la dose moyenne par patient, estimée à [REDACTED] € par an, est valorisée HT ou TTC ?
  - le CA dans l'indication par an (à 2 ans), en précisant s'il s'agit d'un montant HT ou TTC ?
  - si le CA toutes indications confondues de [REDACTED] par an s'entend HT ou TTC ?

### Choix structurants de l'évaluation

#### Horizon temporel

4. Des analyses complètes, y compris les analyses de sensibilité à des horizons de 5 ans et de 10 ans sont attendues. Une analyse déterministe à 5 ans est attendue.

*Explication : l'écart entre le recueil des données cliniques et l'horizon temporel de 15 ans génère une incertitude importante.*

### **Comparateurs**

5. Pouvez-vous nous indiquer pourquoi les experts jugent qu'idelalisib + rituximab n'est pas un comparateur pertinent bien que recommandé par la HAS ?

---

## **Choix de modélisation**

### **Population simulée**

6. Pouvez-vous nous indiquer quelles données externes permettraient de juger la représentativité de la population simulée par rapport à la population d'analyse ?

*Explication : seules des données sur direx d'experts soutiennent votre argument.*

7. Pouvez-vous préciser si tous les patients de l'essai clinique sans anomalies génomiques sont bien inéligibles à la fludarabine à haute dose ou si certains patients cumulent les deux caractéristiques ?
8. Pouvez-vous nous indiquer davantage de données sur la population de patients traités en France ?

*Explication : la comparabilité est très limitée en l'état (âge, comorbidités et anomalies génomiques)*

### **Modélisation**

9. Pouvez-vous nous confirmer que le paramètre RDI n'a d'impact que sur les coûts dans la modélisation ?
10. Concernant le RDI, pouvez-vous :
  - expliquer pourquoi des valeurs différentes sont présentées pour les mêmes molécules (acalabrutinib + obinutuzumab / 94,6 % et 94,5%) et obinutuzumab + chlorambucil / 93,8% et 83,4%), avec la même source dans le tableau 21 page 60 ?
  - discuter la valeur moyenne appliquée aux comparateurs au regard de données éventuellement disponibles dans des essais cliniques ?
11. Concernant les événements indésirables :
  - confirmez-vous qu'ils sont traités de la même façon en pré-progression et post-progression ?
  - pouvez-vous lister les événements de grade 3 et plus écartés avec leur fréquence par traitement dans les trois bras et discuter l'impact attendu de l'exclusion ?
  - Compte-tenu de la méthode d'identification (recherche des événements identifiés dans l'essai ELEVATE-TN dans les essais cliniques des comparateurs), pouvez-vous discuter le risque de ne pas tenir compte d'événements observés chez les comparateurs (et pas avec acalabrutinib) ?
12. Concernant les traitements consécutifs, confirmez-vous que leur efficacité est estimée et extrapolée à partir des courbes des essais cliniques et que leurs coûts sont définis sur direx d'experts, en fonction du traitement reçu en 1<sup>e</sup> ligne, de façon indépendante ? Le cas échéant, pouvez-vous discuter dans quelle mesure les direx d'experts sont cohérents avec les observations de l'essai clinique ?

## **Gestion de la dimension temporelle et comparaison**

13. Pouvez-vous discuter l'impact attendu du choix d'appliquer un HR pour estimer l'effet relatif de tous les comparateurs plutôt que d'extrapoler directement les courbes observées pour les comparateurs inclus dans l'essai clinique ?
14. Pouvez-vous justifier le choix de prendre acalabrutinib comme point de référence dans la méta-analyse en réseau plutôt qu'un comparateur plus central dans le réseau, et discuter l'impact attendu de ce choix ?
15. Pouvez-vous discuter l'incertitude associée aux multiples liaisons nécessaires pour comparer acalabrutinib à ses comparateurs ?
16. Pouvez-vous justifier le choix d'appliquer le HR estimé pour la survie sans progression à la survie globale pré-progression ? Pouvez-vous indiquer les arguments selon lesquels le gain de survie sans progression serait corrélé au gain en survie globale ? Le cas échéant une analyse intégrant un HR de 1 est attendu, compte-tenu de l'absence d'effet statistiquement significatif estimé dans la méta-analyse en réseau.
17. Pouvez-vous justifier le choix des 2e lignes de traitement par une logique clinique, en présentant éventuellement les données sous la forme d'un tableau à trois colonnes : selon la 1ère ligne (col 1), quel traitement peut être envisagé d'un point de vue clinique (col 2), comment l'effet de ce traitement est-il estimé compte-tenu des données disponibles (col. 3) ?
18. Pouvez-vous nous confirmer que la figure 12 page 41 du rapport technique d'efficacité concerne bien le TTP IRC (et non INV) d'acalabrutinib ? Pouvez-vous intégrer la courbe Kaplan Meier de l'essai clinique dans la figure 12 ?
19. Pouvez-vous nous confirmer que la figure 14 page 43 du rapport technique efficacité concerne bien le TDeath IRC (et non INV) d'acalabrutinib ? Pouvez-vous intégrer la courbe Kaplan Meier de l'essai clinique dans la figure 14 ?

#### Identification, mesure et valorisation des utilités

20. Dans l'analyse de référence, l'état de santé "sans progression" est valorisé par une utilité calculée à partir d'une moyenne de deux utilités provenant d'une étude ad hoc de révélation des préférences de la population générale française pour différents stades de la maladie menée dans le cadre de la soumission de Gazyvaro de 2018. Ces utilités ont été estimées pour l'état de santé "Survie sans progression sous traitement de 1<sup>e</sup> ligne par voie intra-veineuse" d'une part et pour l'état de santé "Survie sans progression sous traitement de 1<sup>e</sup> ligne par voie orale" d'autre part. Pouvez-vous davantage justifier votre choix ?
21. Pouvez-vous préciser pourquoi il n'y a pas de valeurs pour l'état pré-progression dans le tableau 24 page 64 ?
22. Pouvez-vous discuter les valeurs retenues dans la modélisation à partir des valeurs retenues dans des évaluations similaires (littérature ou rapports d'évaluation technologique de tout traitement en 1<sup>e</sup> ligne de LLC) ?
23. Pouvez-vous indiquer si la durée d'application des désutilités liées aux événements indésirables est cohérente avec les durées observées dans les essais cliniques ?
24. Pouvez-vous corriger les dernières lignes du tableau 29 page 68 ?

#### Identification, mesure et valorisation des coûts

25. Concernant les coûts de suivi des traitements, en cas de ressource identifiée à la fois en suivi des traitements et en suivi de la pathologie, vous détaillez pour chaque situation la stratégie privilégiée afin d'éviter un double comptage. Ainsi, nous pouvons lire à la p83 du dossier d'efficacité :

"Situation 1 - La ressource est identifiée à la fois en suivi des traitements et en suivi de la pathologie avec une fréquence plus élevée dans le suivi des traitements :

- Il est alors considéré que le suivi de la pathologie intègre dans sa fréquence le suivi des traitements pour éviter le double comptage
- Aucun coût par cycle de 28 jours n'est donc spécifiquement entré pour cette ressource dans le suivi des traitements"

Pouvez-vous préciser ce point ?

26. A de nombreuses reprises, les experts sont sollicités pour renseigner la nature et la fréquence des actes techniques. A noter également qu'aucun coût de suivi en lien avec l'hospitalisation n'a été jugé pertinent au regard des avis d'experts. Pouvez-vous conforter ces données par des éléments de la littérature afin de renforcer leurs avis ?
27. Des analyses de sensibilité déterministes considérant une administration à 100% des traitements en séance et à 100% en hospitalisation complète sont attendues.

### Validation

28. Pouvez-vous discuter vos résultats au regard des résultats soumis à des agences d'évaluation technologique ou publiés, le cas échéant pour un comparateur dans la même indication ?

---

### Analyses de sensibilité

29. Une analyse plus approfondie de l'incertitude associée à la méta-analyse en réseau est attendue (en particulier, une variation des HR de tous les comparateurs).

### Présentation des résultats

30. Dans le tableau de synthèse 58 page 97, pouvez-vous clarifier la population d'analyse, différente de la population présentée dans le reste du dossier ?

---

### Analyse d'impact budgétaire

Lorsque l'analyse d'impact budgétaire est liée à l'analyse de l'efficacité, toute modification de l'analyse d'efficacité entraîne une modification adaptée de l'AIB.

### Scénarios comparés

31. Page 29, dans le scénario avec acalabrutinib, pouvez-vous confirmer que l'ATU concerne les patients inéligibles à la fludarabine et non à l'ibrutinib ?

### Estimation des coûts

32. L'AIB tient-elle compte des coûts de prise en charge de la maladie (hors suivi des traitements) ?

*Explication : ce choix ne semble pas cohérent avec l'objectif de l'AIB annoncé page 18 (impact sur le budget de l'assurance maladie).*

33. Un scénario sans prise en compte du RDI (RDI = 1) est attendu.

# Table des illustrations et des tableaux

---

## Table des figures

Figure 1. Périmètres de l'AMM, de la demande de remboursement et de l'évaluation économique	21
Figure 2. Structure du modèle (source : rapport technique de l'industriel)	26
Figure 3 Hiérarchisation des critères de jugement (source : rapport technique de l'industriel)	31
Figure 4. Réseau de la méta-analyse pour la survie sans progression (source : rapport technique de l'industriel)	33
Figure 5 Extrapolation du temps jusqu'à progression d'acalabrutinib en monothérapie selon le CRI (source : rapport technique de l'industriel)	41
Figure 6 Extrapolation du temps jusqu'au décès d'acalabrutinib en monothérapie selon le CRI (source : rapport technique de l'industriel)	42
Figure 7. Courbes de risque de progression de la maladie d'acalabrutinib en monothérapie et des différents comparateurs de l'analyse (source : rapport technique de l'industriel)	43
Figure 8. Courbes de risque de décès pré-progression de la maladie d'acalabrutinib en monothérapie et des différents comparateurs de l'analyse (source : rapport technique de l'industriel)	44
Figure 9. Frontière d'efficacité de l'analyse de référence (QALYs) à 10 ans (source : rapport technique de l'industriel)	71
Figure 10. Diagramme de tornade de l'analyse de référence à 10 ans (source : rapport technique de l'industriel)	86
Figure 11. Repère coût résultats incrémentaux de l'ASP de l'analyse de référence à 10 ans	86
Figure 12. Courbe d'acceptabilité de l'analyse de référence à 10 ans	87
Figure 13. Estimation de la taille de la population cible (source : rapport technique de l'industriel)	92
Figure 14. Algorithme adapté sur la base des avis de la commission de la transparence (source : rapport technique de l'industriel)	93
Figure 15. Algorithme des recommandations FILO en 1 <sup>er</sup> ligne (source : rapport technique de l'industriel)	93
Figure 16. Vue d'ensemble de l'analyse d'impact budgétaire d'acalabrutinib (source : rapport technique de l'industriel)	97

## Table des tableaux

Tableau 1. Synthèse des réserves sur l'étude d'efficacité	7
Tableau 2. Synthèse des réserves sur l'étude d'impact budgétaire	8
Tableau 3. Contexte administratif*	9
Tableau 4. Contexte clinique	10
Tableau 5. Essais cliniques en cours	10

Tableau 6. Choix structurants de l'analyse de référence	21
Tableau 7. Sélection des comparateurs d'acalabrutinib en monothérapie (source : d'après le dossier de l'industriel)	22
Tableau 8. Caractéristiques de la population simulée (source : rapport technique de l'industriel)	24
Tableau 9. HR des essais cliniques introduits dans la MAR pour le critère de survie sans progression de la population ITT (source : rapport technique de l'industriel)	33
Tableau 10. Résultats de la MAR pour la survie sans progression dans la population en intention de traiter en 1 <sup>e</sup> ligne (source : rapport technique de l'industriel)	34
Tableau 11. HR des essais cliniques introduits dans la MAR pour le critère de survie globale de la population ITT (source : rapport technique de l'industriel)	35
Tableau 12. Résultats de la MAR pour la survie globale dans la population en intention de traiter en 1 <sup>e</sup> ligne (source : rapport technique de l'industriel)	35
Tableau 13. Essais cliniques pour estimer la survie post-progression	37
Tableau 14. Effet traitement sur la survie sans progression et la survie globale en première ligne de traitement de la LLC (source : échange technique)	40
Tableau 15. Log HRs introduits dans le modèle pour simuler l'effet relatif des traitements (source : rapport technique de l'industriel)	42
Tableau 16. Comparaison des HR de SSP et SG (source : échange technique)	44
Tableau 17. Estimation des secondes lignes de traitement (source : échange technique)	45
Tableau 18. Événements indésirables de grade $\geq 3$ , associés à un taux de survenue supérieur ou égal à 2% pour au moins l'un des traitements inclus dans ELEVATE-TN (source : rapport technique de l'industriel)	47
Tableau 19. Scores moyens d'utilité (EQ5D-3L) selon l'état de santé et valeurs manquantes de l'état post-progression – ELEVATE-TN (source : d'après le rapport technique de l'industriel)	48
Tableau 20. Valeurs initiales et retenues dans l'analyse principale (source : rapport technique de l'industriel)	49
Tableau 21. Décréments d'utilité liés aux événements indésirables intégrés au modèle et durées d'application (source : rapport technique de l'industriel)	49
Tableau 22. Coûts d'acquisition des traitements étudiés (source : rapport technique de l'industriel)	51
Tableau 23. Posologie des traitements étudiés (source : rapport technique de l'industriel)	51
Tableau 24. RDI retenus dans la modélisation (source : rapport technique de l'industriel)	52
Tableau 25. Proportion de patients ayant une administration IV en hospitalisation de jour ou complète et coût moyen d'administration estimé selon les avis d'experts (source : rapport technique de l'industriel)	53
Tableau 26. Proportion de patients ayant recours à un transport sanitaire (source : rapport technique de l'industriel)	53
Tableau 27. Consultations médicales de suivi des traitements (source : rapport technique de l'industriel)	54

Tableau 28. Examens biologiques de suivi des traitements (source : rapport technique de l'industriel)	55
Tableau 29. Examens d'imagerie de suivi des traitements (source : rapport technique de l'industriel)	56
Tableau 30. Détail de la valorisation des consultations médicales (source : rapport technique de l'industriel)	58
Tableau 31. Coûts des examens biologiques (source : rapport technique de l'industriel)	58
Tableau 32. Coûts des examens d'imagerie (source : rapport technique de l'industriel)	60
Tableau 33. Description et valorisation de la prise charge en pré-progression (source : rapport technique de l'industriel)	60
Tableau 34. Coûts des consommations de ressources par cycle de 28 jours en pré-progression (source : rapport technique de l'industriel)	62
Tableau 35. Description et valorisation de la prise charge en post-progression (source : rapport technique de l'industriel)	63
Tableau 36. Coûts des consommations de ressources par cycle de 28 jours en post-progression (source : rapport technique de l'industriel)	65
Tableau 37. Distribution des patients dans les 2 <sup>e</sup> lignes en fonction du traitement reçu en 1 <sup>e</sup> ligne (source : rapport technique de l'industriel)	65
Tableau 38. Coûts d'acquisition des traitements consécutifs (source : rapport technique de l'industriel)	66
Tableau 39. Posologie des traitements consécutifs (source : rapport technique de l'industriel)	66
Tableau 40. Proportion de patients ayant une administration IV en hospitalisation de jour ou complète et coût moyen d'administration estimé selon les avis d'experts (source : rapport technique de l'industriel)	67
Tableau 41. Proportion de patients ayant recours à un transport sanitaire (source : rapport technique de l'industriel)	67
Tableau 42. Coûts de prise en charge des événements indésirables (source : rapport technique de l'industriel)	68
Tableau 43. Calcul du coût de fin de vie (source : rapport technique de l'industriel)	69
Tableau 44. Résultats incrémentaux de l'analyse de référence à 10 ans (source : rapport technique de l'industriel)	70
Tableau 45. Détails des postes de coûts de chaque comparateur inclus dans l'analyse de référence à 10 ans (source : rapport technique de l'industriel)	71
Tableau 46. Résultats en années de vie gagnées et en QALY (actualisés) de l'analyse de référence à 10 ans (source : rapport technique de l'industriel)	72
Tableau 47. Paramètres de l'analyse de sensibilité sur les choix structurants (source : d'après le rapport technique de l'industriel)	72
Tableau 48. Résultats de l'analyse de sensibilité sur les choix structurants de l'analyse de référence à 10 ans (source : d'après le rapport technique de l'industriel)	72
Tableau 49. Paramètres inclus dans les analyses sur les choix de modélisation (source : rapport technique de l'industriel)	73

Tableau 50. Résultats des analyses en scénario sur un horizon temporel de 10 ans (d'après le rapport technique de l'industriel)	74
Tableau 51. Paramètres de l'analyse de sensibilité sur les paramètres (source : d'après le rapport technique de l'industriel)	84
Tableau 52. Résultats de l'analyse de sensibilité sur les paramètres de l'analyse de référence à 10 ans (source : d'après le rapport technique de l'industriel)	85
Tableau 53. Tailles des populations incidentes utilisées dans le modèle d'impact budgétaire en analyse de référence	92
Tableau 54. Comparaison des recommandations et des parts de marché patients observées (source : rapport technique de l'industriel)	94
Tableau 55. Justifications des traitements exclus (source : rapport technique de l'industriel)	95
Tableau 56. Parts de marché pour le scénario sans acalabrutinib (source : rapport technique de l'industriel)	97
Tableau 57 - Parts de marché pour le scénario avec acalabrutinib (source : rapport technique de l'industriel)	97
Tableau 58. Résumé des coûts liés au suivi des traitements par cycle de 28 jours (source : rapport technique de l'industriel)	98
Tableau 59. Coûts de prise en charge des événements indésirables (source : rapport technique de l'industriel)	99
Tableau 60. Durée moyenne de traitement estimée en première ligne (source : rapport technique de l'industriel)	100
Tableau 61. Durée moyenne de survie sans progression des traitements de première ligne (source : rapport technique de l'industriel)	101
Tableau 62. Durée moyenne de traitement estimée en deuxième ligne (source : rapport technique de l'industriel)	102
Tableau 63. Coût total des deuxièmes lignes de traitements (source : rapport technique de l'industriel)	103
Tableau 64. Estimation du coût moyen mensuel pondéré de la deuxième ligne de traitement (source : rapport technique de l'industriel)	103
Tableau 65. Effectifs des populations incidentes sur 3 ans par traitement (source : rapport technique de l'industriel)	104
Tableau 66. Coût total par poste et par an pour les trois premières années (scénario sans acalabrutinib) (source : rapport technique de l'industriel)	105
Tableau 67. Coût total par poste et par an pour les trois premières années (scénario avec acalabrutinib) (source : rapport technique de l'industriel)	105
Tableau 68. Impact budgétaire relatif à l'introduction d'acalabrutinib sur 3 ans (source : rapport technique de l'industriel)	106
Tableau 69. Résumé des analyses en scénario proposées (source : d'après le rapport technique de l'industriel)	106

Tableau 70. Parts de marché pour le scénario 1A avec acalabrutinib (en monothérapie et en association avec obinutuzumab) représentant 42% des BTKi en année 3 (source : rapport technique de l'industriel)	107
Tableau 71. Parts de marché pour le scénario 1B avec acalabrutinib (en monothérapie et en association avec obinutuzumab) représentant 62% des BTKi en année 3 (source : rapport technique de l'industriel)	107
Tableau 72. Tailles des populations incidentes utilisées dans le modèle d'impact budgétaire (source : rapport technique de l'industriel)	107
Tableau 73. Prix d'acalabrutinib utilisés dans le modèle d'impact budgétaire (source : rapport technique de l'industriel)	108
Tableau 74. Principaux éléments d'attention	111
Tableau 75. Analyses de sensibilité supplémentaires (liste non exhaustive)	111

# Références bibliographiques

---

Burger, J.A., et al., Ibrutinib as Initial Therapy for Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia. *New England Journal of Medicine*, 2015. 373(25): p. 2425-2437

Chanan-Khan, Asher, et al. "Ibrutinib combined with bendamustine and rituximab compared with placebo, bendamustine, and rituximab for previously treated chronic lymphocytic leukaemia or small lymphocytic lymphoma (HELIOS): a randomised, double-blind, phase 3 study." *The Lancet Oncology* 17.2 (2016): 200-211.

Eichhorst, Barbara, et al. "First-line chemoimmunotherapy with bendamustine and rituximab versus fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab in patients with advanced chronic lymphocytic leukaemia (CLL10): an international, open-label, randomised, phase 3, non-inferiority trial." *The lancet oncology* 17.7 (2016): 928-942.

Haute Autorité de Santé. Choix méthodologiques pour l'évaluation économique à la HAS, juillet 2020.

Ghia, P. et al. ASCEND: Phase III, Randomized Trial of Acalabrutinib Versus Idelalisib Plus Rituximab or Bendamustine Plus Rituximab in Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. *J. Clin. Oncol.* (2020) doi:10.1200/JCO.19.03355.

Goede, V., et al., Obinutuzumab plus chlorambucil in patients with CLL and coexisting conditions. *N Engl J Med*, 2014. 370(12): p. 1101-10.

Sharman, J. P. et al. Acalabrutinib with or without obinutuzumab versus chlorambucil and obinutuzumab for treatment-naïve chronic lymphocytic leukaemia (ELEVATE-TN): a randomised, controlled, phase 3 trial. *The Lancet* 395, 1278–1291 (2020).

Woyach, J.A., et al., Ibrutinib Regimens versus Chemoimmunotherapy in Older Patients with Untreated CLL. *N Engl J Med*, 2018. 379(26): p. 2517-2528

# Abréviations et acronymes

---

<b>AMM</b>	Autorisation de mise sur le marché
<b>AO</b>	Acalabrutinib + obinutuzumab
<b>APE</b>	Actif à part entière
<b>ASMR</b>	Amélioration du service médical rendu
<b>ATU</b>	Autorisation temporaire d'utilisation
<b>AV</b>	Année de vie
<b>BR</b>	Bendamustine + rituximab
<b>CA</b>	Chiffre d'affaires
<b>CEESP</b>	Commission d'évaluation économique et de santé publique
<b>CR</b>	Chlorambucil + rituximab
<b>CRI</b>	Comité de revue indépendant
<b>EI</b>	Évènement indésirable
<b>FCR</b>	Fludarabine + cyclophosphamide + rituximab
<b>HAS</b>	Haute Autorité de santé
<b>HR</b>	Hazard-ratio
<b>HRP</b>	Hypothèse des risques proportionnels
<b>ITT</b>	Intention de traiter
<b>LLC</b>	Leucémie lymphoïde chronique
<b>MAR</b>	Méta-analyse en réseau
<b>OC1b</b>	Chlorambucil + obinutuzumab
<b>QALY</b>	Quality-adjusted life year (i.e. année de vie pondérée par la qualité)
<b>RDCR</b>	Ratio différentiel coût-résultat
<b>RDI</b>	Intensité de la dose relative
<b>RMST</b>	Restricted mean survival time
<b>SEESP</b>	Service évaluation économique et santé publique
<b>SG</b>	Survie globale
<b>SPP</b>	Survie post-progression
<b>SSP</b>	Survie sans progression
<b>TRO</b>	Taux de réponse objective

---

Retrouvez tous nos travaux sur  
[www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)

---

