



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

AVIS D'EFFICIENCE

# Nplate® (Romiplostim)

**Date de validation par la CEESP : 3 février 2015**

Ce document est téléchargeable sur  
[www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)  
Haute Autorité de santé  
Service documentation – Information des publics  
2, avenue du Stade de France – F 93218 Saint-Denis La Plaine Cedex  
Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00 – Fax : +33 (0)1 55 93 74 00



Abréviations .....	5
<b>1. Avis de la CEESP .....</b>	<b>8</b>
1.1 Objectif et contexte de l'étude .....	8
1.2 Conformité de l'évaluation économique aux recommandations méthodologiques de la HAS .....	8
1.2.1 Analyse coût-efficacité .....	8
1.2.1 Analyse d'impact budgétaire .....	8
1.3 Conclusion de la CEESP sur l'efficience .....	8
1.4 Données complémentaires .....	10
<b>2. Annexe 1 – Contexte de la demande .....</b>	<b>11</b>
2.1 Objet de la demande .....	11
2.2 Définition et histoire naturelle du PTI .....	11
2.3 Prise en charge du PTI chronique .....	11
2.4 Produit et indication concernés par la demande .....	12
2.5 Historique d'autorisation de mise sur le marché .....	13
2.6 Historique du remboursement .....	13
2.1 Population cible .....	15
2.2 Documents support de l'analyse critique .....	15
<b>3. Annexe 2 - Analyse critique détaillée du modèle d'efficience .....</b>	<b>16</b>
3.1 Objectif de l'étude économique proposée .....	16
3.1.1 Objectif tel que proposé par l'industriel .....	16
3.1.2 Analyse critique de l'objectif .....	16
3.2 Choix structurants concernant l'évaluation .....	16
3.2.1 Les choix structurants tels que présentés par l'industriel .....	16
3.2.2 Analyse critique concernant les choix structurants .....	18
3.3 La modélisation .....	19
3.3.1 La modélisation telle que présentées par l'industriel .....	19
3.3.2 Analyse critique concernant la modélisation .....	26
3.4 Mesure et valorisation des états de santé .....	29
3.4.1 Evaluation des résultats de santé telle que présentée par les auteurs .....	29
3.4.2 Analyse critique de l'estimation des résultats de santé .....	31
3.5 Mesure et valorisation des coûts .....	32
3.5.1 Evaluation des coûts telle que présentée par les auteurs .....	32
3.5.2 Analyse critique de l'évaluation des coûts .....	39
3.6 Présentation des résultats et analyses de sensibilité .....	40
3.6.1 Présentation par les auteurs .....	40
3.6.1 Analyse critique de la présentation des résultats et de l'analyse de sensibilité .....	53
3.7 Commentaires généraux (si besoin) .....	54
<b>4. Annexe 3 – Synthèse de l'analyse critique .....</b>	<b>55</b>
<b>5. Annexe 5 – Echange avec l'industriel .....</b>	<b>56</b>
Bibliographie .....	60

## Abréviations

AIC .....	<i>Akaike information criteria</i>
ASA.....	amélioration du service attendu
ASMR....	amélioration du service médical rendu
ATIH.....	Agence technique de l'information sur l'hospitalisation
CEESP..	Commission d'évaluation économique et de santé publique
CEPS ....	Comité économique des produits de santé
CES.....	Collège des économistes de la santé
DCI.....	dénomination commune internationale
ECR .....	essai contrôle randomisé
EI.....	événement indésirable
ENCC....	étude nationale de coûts à méthodologie commune
GHM.....	groupe homogène de malades
HAS.....	Haute Autorité de santé
IgIV.....	immunoglobuline intraveineuse
MMF.....	mycophenolate mofétyl
PNDS....	protocole national de diagnostic et de soins
PSA.....	<i>probabilistic sensitivity analysis</i>
PTI .....	purpura thrombopénique immunitaire
QALY ....	<i>quality adjusted life year</i>
RDCR....	ratio différentiel coût résultat
RCP .....	résumé des caractéristiques du produit
RR.....	risque relatif
SA .....	service attendu
SMR .....	service médical rendu

Tableau 1. Séquence de traitements d'après les leaders d'opinion sollicités par les auteurs. Source : dossier industriel .....	18
Tableau 2. Délais moyens de réponse aux traitements. Source: dossier industriel et données complémentaires .....	22
Tableau 3. Estimation de la durée moyenne (en nombre de cycle de 4 semaines) de réponse au traitement par romiplostim et par eltrombopag, fondée sur différentes fonctions. Source : dossier industriel .....	23
Tableau 4. Durée moyenne de réponse au traitement. Source: dossier industriel .....	23
Tableau 5. Probabilités de saignement par cycle, calculées à partir des données de Weitz 2012 .....	24
Tableau 6. Distribution (%) des saignements nécessitant une hospitalisation (inpatient bleed) .....	24
Tableau 7. Probabilité par cycle qu'un patient ayant une concentration plaquettaire <50 x 10 <sup>9</sup> /L reçoive un traitement d'urgence. Source: dossier industriel et échange technique.....	25
Tableau 8. Probabilité de décès additionnelle par cycle, pour les différents types de saignements sévères. Source: dossier industriel.....	25
Tableau 9. Probabilité par cycle qu'un patient ayant une concentration plaquettaire <50 x 10 <sup>9</sup> /L reçoive un traitement d'urgence. Correction par la HAS du Tableau fourni par l'industriel .....	29
Tableau 10 Données d'utilité associées aux états de santé simulés dans le modèle (rapport technique p.38).....	30
Tableau 11 Résultats de santé en années de vie gagnée estimés par le modèle par états de santé pour les 3 stratégies (critère de réponse durable) .....	30
Tableau 12. Hypothèses sur les doses de traitement. Source: dossier industriel et données complémentaires .....	33
Tableau 13. Ressources utilisées dans le modèle. Source : dossier l'industriel.....	34
Tableau 14 Coût d'acquisition des traitements, Source : dossier l'industriel et échange technique.....	35
Tableau 15 Coûts d'administration, Source : dossier l'industriel.....	36
Tableau 16 Coûts de prise en charge des saignements, Source : dossier l'industriel.....	36
Tableau 17 Coût moyen des traitements pour la stratégie Romiplostim (critère de réponse durable) Source: Industriel Données complémentaires.....	37
Tableau 18 Coût moyen des traitements pour la stratégie Eltrombopag (critère de réponse durable). Source: Industriel Données complémentaires.....	37
Tableau 19 Coût moyen des traitements pour la stratégie Prise en charge standard (critère de réponse durable). Source : Industriel Données complémentaires .....	38
Tableau 20 Coûts totaux associés à l'administration de traitements d'urgence, la prise en charge des saignement et les hospitalisations (critère de réponse durable) source: Industriel Données complémentaires .....	38
Tableau 21 Résultats (en €/QALY) de l'analyse de référence (critère de réponse durable) Source: Industriel Données Complémentaires .....	40
Tableau 22 Résultats (en €/année de vie sauvée) de l'analyse de référence (critère de réponse durable) Source: Industriel Données Complémentaires.....	41
Tableau 23 Résultats (en €/QALY) de l'analyse de référence (critère de réponse globale) Source: Industriel Données Complémentaires .....	41
Tableau 24 Résultats (en €/année de vie sauvée) de l'analyse de référence (critère de réponse globale) Source: Industriel Données Complémentaires .....	41
Tableau 25 Résultat de l'analyse : borne supérieure de l'intervalle de confiance sur la probabilité de réponse au traitement (Cooper 2014) (critère : taux de réponse durable). Source : Industriel Données complémentaires .....	44
Tableau 26 Résultat de l'analyse : borne inférieure de l'intervalle de confiance sur la probabilité de réponse au traitement (Cooper 2014) (critère : taux de réponse durable). Source : Industriel Données complémentaires .....	45
Tableau 27 Analyse sensibilité probabiliste : 1000 simulations (critère de réponse durable). Source: Industriel Données complémentaires .....	47

Tableau 28 Analyse sensibilité probabiliste : 1000 simulations (critère de réponse globale). Source: Industriel Données complémentaires .....	47
Tableau 33 Résultat de l'analyse : Prix revendiqué par l'industriel dans l'analyse de référence (critère : taux de réponse durable). Source : Industriel Données complémentaires .....	48
Tableau 34 Résultat de l'analyse : - 2,5%, du prix revendiqué par l'industriel dans l'analyse de référence (676,88€) (critère : taux de réponse durable). Source : Industriel Données complémentaires .....	48
Tableau 35 Résultat de l'analyse : -5% du prix revendiqué par l'industriel dans l'analyse de référence (660,58€) (critère : taux de réponse durable). Source : Industriel Données complémentaires.....	48
Tableau 36 Résultat de l'analyse : +2.5% du prix revendiqué par l'industriel dans l'analyse de référence (709,49 €) (critère : taux de réponse durable). Source : Industriel Données complémentaires.....	48
Tableau 37 Résultat de l'analyse : Taux d'actualisation de 2.5% (critère : taux de réponse durable). Source : Industriel Données complémentaires.....	48
Tableau 38 Résultat de l'analyse : taux d'actualisation de 3% (critère : taux de réponse durable). Source : Industriel Données complémentaires.....	49
Tableau 39 Résultat de l'analyse : taux d'actualisation de 6% (critère : taux de réponse durable). Source : Industriel Données complémentaires.....	49
Tableau 40 Résultat de l'analyse : Horizon temporel 5 ans (critère : taux de réponse durable). Source : Industriel Données complémentaires .....	50
Tableau 41 Résultat de l'analyse de référence : fonction d'extrapolation Log Normal (critère : taux de réponse durable). Source : Industriel Données complémentaires .....	50
Tableau 42 Résultat de l'analyse : fonction d'extrapolation Weibull (critère : taux de réponse durable). Source : Industriel Données complémentaires.....	51
Tableau 43 Résultat de l'analyse : fonction d'extrapolation exponentielle (critère : taux de réponse durable). Source : Industriel Données complémentaires .....	51
Tableau 44 Résultat de l'analyse : fonction d'extrapolation Log Logistic (critère : taux de réponse durable). Source : Industriel Données complémentaires .....	51
Tableau 45 Résultat de l'analyse : fonction d'extrapolation Gompertz (critère : taux de réponse durable). Source : Industriel Données complémentaires .....	52
Tableau 46 Résultat de l'analyse : âge moyen de début de traitement de 62 ans (critère : taux de réponse durable). Source : Industriel Données complémentaires .....	52

# 1. Avis de la CEESP

## 1.1 Objectif et contexte de l'étude

L'objectif de cette étude, soumise par l'industriel Amgen, est d'évaluer l'efficience du romiplostim (NPlate) dans le traitement du purpura thrombopénique idiopathique (PTI) chronique, en comparaison du eltrombopag (Revolade) et de la prise en charge médicale standard, chez l'adulte splénectomisé réfractaire aux autres traitements (par exemple corticoïdes, immunoglobulines) et chez l'adulte non splénectomisé quand la chirurgie est contre-indiquée.

Cette étude soutient une demande de renouvellement d'inscription sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics. L'industriel revendique le maintien de l'ASMR de niveau II, précédemment attribuée. La demande d'inscription répond aux critères énoncés par le décret. Le chiffre d'affaire pour l'année 2013 déclaré par l'industriel est de 28,7 millions d'€.

## 1.2 Conformité de l'évaluation économique aux recommandations méthodologiques de la HAS

### 1.2.1 Analyse coût-efficacité

La méthode sur laquelle repose l'étude économique relative au romiplostim est considérée comme acceptable même si des réserves importantes au regard des recommandations de la HAS sont à noter (détaillées dans l'Annexe 2 de l'avis).

Ces réserves importantes portent sur :

- l'incertitude attachée à l'estimation de l'efficacité relative du romiplostim par rapport au eltrombopag,
- l'exploration insuffisante de cette incertitude,
- l'estimation des utilités,
- la présence de nombreuses erreurs.

L'ensemble des réserves est détaillé dans l'annexe 4 de l'avis.

### 1.2.1 Analyse d'impact budgétaire

Une évaluation économique doit impérativement être déposée par l'industriel pour que le dossier soit recevable et qu'une conclusion de la CEESP en termes d'efficience puisse être formulée. En revanche, le choix d'intégrer dans le dossier une analyse d'impact budgétaire est laissé à l'appréciation de l'industriel. Dans le cadre de ce dossier, aucune analyse d'impact budgétaire n'a été fournie par l'industriel.

## 1.3 Conclusion de la CEESP sur l'efficience

La CEESP considère que les résultats du modèle fourni par l'industriel, dans le cadre d'une procédure de renouvellement d'inscription, et décrits ci-dessous doivent être considérés avec une extrême prudence compte-tenu de l'incertitude attachée à l'efficacité comparative de ces traitements et à l'exploration insuffisante de cette incertitude dans les analyses de sensibilité déterministes et probabilistes :

- D'après les résultats du modèle fourni par l'industriel, au prix revendiqué et sur un horizon temporel vie entière, la stratégie romiplostim serait dominante par rapport à la prise en charge standard, c'est-à-dire qu'elle serait à la fois moins coûteuse et plus efficace :

- elle permettrait d'économiser 48 285€ et de gagner 0,671 QALY lorsque l'on utilise le critère de réponse plaquettaire durable, dans la population combinée (patients splénectomisés et non splénectomisés) ;
- elle permettrait d'économiser 63 745€ et de gagner 1,065 QALY lorsque l'on utilise le critère de réponse plaquettaire globale, dans la population combinée.
- D'après les résultats du modèle, la stratégie romiplostim serait également dominante par rapport à la stratégie eltrombopag :
  - elle permettrait d'économiser 26 016€ et de gagner 0,485 QALY lorsque l'on utilise le critère de réponse plaquettaire durable dans la population combinée ;
  - elle permettrait d'économiser 7 711€ et de gagner 0,657 QALY lorsque l'on utilise le critère de réponse plaquettaire globale dans la population combinée.

Ces derniers résultats s'expliqueraient par le fait que le surcoût estimé, par le modèle, du romiplostim par rapport à eltrombopag, qui est de 146 937€ (i.e. différence de coût d'acquisition et d'administration du romiplostim et du eltrombopag, par patient et sur l'horizon vie entière, lorsque l'on utilise le critère de réponse plaquettaire durable), serait compensé par une diminution des coûts associés à une diminution du nombre d'administration de traitements d'urgence et du nombre de saignements sur l'horizon temporel vie entière.

- Concernant la comparaison entre romiplostim et la prise en charge standard, la CEESP relève que les études sur les autres comparateurs qu'eltrombopag étaient des études observationnelles, très hétérogènes, souvent non comparatives. Les résultats du modèle qui découlent de ces études doivent donc être interprétés avec une extrême prudence.
- Concernant la comparaison entre romiplostim et eltrombopag, les données disponibles ne permettent pas d'affirmer qu'il existe une différence d'efficacité entre le romiplostim et le eltrombopag. La CEESP émet de fortes réserves sur la capacité de romiplostim à générer des économies de coûts par rapport eltrombopag, qui soient suffisantes pour compenser le surcoût initial du romiplostim.
  - Une comparaison indirecte (par la méthode de méta-régression bayésienne) a été faite pour évaluer l'efficacité comparative entre romiplostim et eltrombopag, :
    - Lorsque l'on privilégie, comme critère d'efficacité, la réponse plaquettaire durable, qui était le critère de jugement principal des essais pivots du romiplostim et qui est le critère cliniquement le plus pertinent, la différence d'efficacité entre les deux traitements n'est pas statistiquement significative : l'odds ratio (OR) issu de la comparaison indirecte est en faveur du romiplostim mais l'intervalle de crédibilité inclut 1 (0,20 [0,01–2,13]). La HAS reconnaît néanmoins que des résultats non significatifs sont fréquents en matière de comparaison indirecte car la puissance de ces comparaisons dépend de la taille des essais inclus, taille qui est calculée dans le seul objectif d'étudier les comparaisons initialement prévues.
    - Lorsque l'on privilégie comme critère d'efficacité, la réponse plaquettaire globale, la différence d'efficacité entre les deux traitements est statistiquement significative (OR : 0,15 (0,02–0,84)). Il s'agit toutefois d'un critère cliniquement moins pertinent dans la mesure où il ne prend pas seulement en compte les réponses durables au traitement, mais également les réponses transitoires.

De surcroît, la CEESP relève que l'efficacité du romiplostim sur la diminution de la survenue de saignements n'a pas été démontrée par les études cliniques comparatives.

Les limites des données cliniques, qui conditionnent les résultats de l'évaluation économique, sont d'autant plus problématiques :

- qu'il s'agit d'une réinscription : la CEESP constate qu'aucune des nouvelles données produites ne permettent de vérifier que la différence de prix entre romiplostim et eltrombopag est justifiée par une différence d'efficacité avérée entre les deux produits, qui se traduirait par une diminution plus importante du nombre d'administration de traitements d'urgence et des saignements avec romiplostim ;
- que l'incertitude sur ces données d'efficacité n'a pas été explorée au moyen d'analyses de sensibilité satisfaisantes :
  - Les choix des bornes, dans l'analyse déterministe, et les choix de la distribution, dans l'analyse probabiliste, ne reflètent pas la variabilité des OR issus de la comparaison indirecte.
  - Au final, les seules valeurs fournies par l'industriel permettant réellement d'explorer l'incertitude attachée à la différence de réponse plaquettaire (durable ou globale) entre romiplostim et eltrombopag sont les résultats d'une analyse en scénario testant les bornes basses et hautes de l'intervalle de crédibilité de l'OR :
    - si l'on utilise comme valeur de l'OR, la borne basse de l'intervalle de crédibilité, romiplostim serait une stratégie dominante,
    - si l'on utilise comme valeur de l'OR la borne haute de de l'intervalle de crédibilité, le RDCR associé au romiplostim, comparé à eltrombopag, serait de 827 866€/QALY (critère de réponse plaquettaire durable) et de 123 642€/QALY (critère de réponse plaquettaire globale)

Enfin, en complément de ces analyses de scénario, la HAS a réalisé, à partir du modèle soumis par l'industriel, une simulation complémentaire visant à estimer le RDCR si l'efficacité entre les deux traitements était équivalente en termes de réponse plaquettaire durable (OR =1) : dans ce cas, le RDCR serait de à 97 999 €/QALY.

Il est considéré que les simulations réalisées par l'industriel pour tester l'impact de variations de prix (-2,5%, -5%, +2,5%) présentent peu d'intérêt car elles ont été appliquées dans des analyses où la variabilité des OR n'a pas été prise en compte. La HAS a toutefois réalisé des simulations du RDCR à partir du modèle soumis par l'industriel, avec ces mêmes variations de prix, dans l'hypothèse d'une efficacité entre les deux traitements équivalente en termes de réponse plaquettaire durable. Si le prix du romiplostim baissait de 2,5%, le RDCR serait de 76 438€/QALY ; si le prix du romiplostim baissait de 5%, le RDCR serait de 54 876€/QALY.

## 1.4 Données complémentaires

Il est nécessaire d'apporter des données sur l'efficacité comparative du romiplostim versus eltrombopag.

## 2. Annexe 1 – Contexte de la demande

### 2.1 Objet de la demande

Cette étude économique a été réalisée dans le cadre d'une demande de premier renouvellement d'inscription de la spécialité Nplate® (romiplostim) sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics et sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux, déposée par AMGEN SAS. Le romiplostim est indiqué dans le traitement du purpura thrombopénique immunitaire (PTI) chronique de l'adulte en échec aux traitements habituels chez les patients splénectomisés réfractaires et chez les patients non splénectomisés lorsque la chirurgie est contre-indiquée.

L'industriel revendique un maintien de l'ASMR de niveau II précédemment attribué (10 juin 2009).

### 2.2 Définition et histoire naturelle du PTI

Le purpura thrombopénique immunitaire (PTI) est défini par la présence d'une thrombopénie (nombre de plaquettes <  $100 \times 10^9/L$ ) due à la présence d'auto-anticorps antiplaquettaires qui entraînent leur destruction (principalement dans la rate), et à un défaut de production médullaire d'origine immunologique (Neunert 2011). Les plaquettes jouent un rôle primordial dans le processus de coagulation sanguine. Leur concentration normale est de  $150 - 400 \times 10^9/L$  mais les saignements spontanés n'apparaissent généralement qu'à partir de concentrations inférieures à  $30 \times 10^9/L$ . Le PTI peut survenir à tous les âges mais l'indication retenue dans le présent dossier est limitée aux cas adultes.

Le PTI est une maladie rare. Sa prévalence est estimée à 25 pour 100 000 habitants d'après Orphanet et son incidence à 1,6 pour 100 000 habitants par an, d'après une étude conduite dans le Nord de la Grande Bretagne (Neylon 2003).

Le PTI est asymptomatique dans un tiers des cas. Il se manifeste le plus souvent par un syndrome hémorragique cutanéomuqueux avec purpura. En cas de thrombopénie sévère, il peut entraîner des saignements viscéraux graves (hématurie, hémorragie digestive ou cérébro-méningée) qui peuvent être fatales. Le PTI affecte de façon importante la qualité de vie des patients pour lesquels le risque de saignement est toujours présent, les contraignant à limiter leurs activités.

La mortalité du PTI est difficile à quantifier étant donné que la plupart des études sont anciennes. Une étude récente suggère que, parmi les personnes de plus de 60 ans, la mortalité est 2,2 fois supérieure parmi les patients atteints de PTI que parmi les individus de la population générale sans PTI (Norgaard 2011).

On distingue trois périodes dans l'histoire naturelle du PTI :

- Le PTI nouvellement diagnostiqué (depuis moins de 3 mois) ;
- Le PTI persistant qui couvre une période comprise entre 3 et 12 mois après le diagnostic ;
- Le PTI chronique ayant plus de 12 mois d'évolution.

Les rémissions spontanées sont rares chez l'adulte.

### 2.3 Prise en charge du PTI chronique

Le suivi des patients présentant un PTI chronique nécessite une surveillance régulière étroite du taux de plaquettes et des symptômes cliniques associés et le recours à des traitements de secours (immunosuppresseurs, immunoglobulines intraveineuses [IgIV]) en cas de diminution excessive du taux de plaquettes et/ou de syndrome hémorragique engageant le pronostic vital.

Les objectifs du traitement du PTI chronique (HAS, PND 2009) est d'obtenir un taux de plaquettes qui prévienne les saignements majeurs (plutôt que de ramener le taux de plaquettes à la

normale), de limiter les effets indésirables liés aux traitements, d'améliorer ou maintenir la qualité de vie, et de maintenir l'insertion familiale et socioprofessionnelle.

Lorsque le nombre de plaquettes est  $> 30 \times 10^9/L$ , aucun traitement n'est généralement nécessaire sauf en cas de risque hémorragique. Lorsque le nombre de plaquettes est  $< 30 \times 10^9/L$ , les corticoïdes par voie orale sont le traitement de 1<sup>ère</sup> ligne. Lorsque le syndrome hémorragique est sévère, l'utilisation des IgIV en association avec les corticoïdes par voie orale est justifiée.

En cas de PTI persistant ou chronique avec numération plaquettaire  $< 30 \times 10^9/L$  et saignement ou risque hémorragique et inefficacité de l'utilisation séquentielle des corticoïdes ou des IgIV, un traitement de 2<sup>e</sup> ligne pourra être mis en place par un médecin spécialiste. Le traitement de référence des formes chroniques est la splénectomie avec un taux de succès de 60% à 70% ; mais la splénectomie est associée à un risque de mortalité liée à l'opération ainsi qu'aux complications à long terme de l'asplénie. Elle n'est recommandée que pour les patients ayant un état général suffisamment bon.

Dans les formes chroniques, lorsque la splénectomie est contre-indiquée, le traitement peut faire appel aux agonistes du récepteur de la thrombopoïétine (romiplostim ou eltrombopag) ou au rituximab (protocole thérapeutique temporaire pour ce dernier mais données d'efficacité limitées) (HAS, PNDS 2009). L'industriel indique que, dans la pratique française, le rituximab n'est, selon des avis d'experts, pas considéré comme une alternative du romiplostim et que la pratique positionne le rituximab dans la stratégie thérapeutique du PTI chronique en amont des agonistes du récepteur de la thrombopoïétine.

En cas de PTI réfractaire (persistance d'une thrombopénie après administration de plusieurs lignes de traitements dont la splénectomie, et si le malade reste exposé à un risque hémorragique (plaquettes  $< 20$  à  $30 \times 10^9/L$ )), les choix thérapeutiques sont limités. Ces autres traitements, qui sont des immunosuppresseurs, ont des effets indésirables importants. Il existe peu de données sur leur efficacité (séries de cas). Les effets indésirables doivent être pris en compte dans l'évaluation du bénéfice/risque de ces traitements.

## 2.4 Produit et indication concernés par la demande

Le romiplostim est un traitement de recours dans le traitement du PTI chronique de l'adulte en échec aux traitements habituels chez les patients splénectomisés réfractaires et chez les patients non splénectomisés lorsque la chirurgie est contre-indiquée. Il s'agit du premier facteur de croissance plaquettaire synthétique agoniste des récepteurs de la thrombopoïétine endogène, indiqué dans le PTI chronique. En imitant l'action de la thrombopoïétine, le romiplostim stimule la production de plaquette, augmentant ainsi leur nombre dans le sang. L'objectif du romiplostim est de restaurer la réponse plaquettaire et de la maintenir dans le temps. Avec l'eltrombopag, ce sont les deux seuls traitements de long terme à avoir démontré leur efficacité chez les patients réfractaires aux autres traitements ou pour lesquels les autres traitements sont contre-indiqués.

Le romiplostim est administré une fois par semaine par injection sous la peau et il nécessite une surveillance particulière. La dose de départ est fonction du poids du patient ( $1 \mu\text{g}/\text{kg}$ ), puis ajustée toutes les semaines pour maintenir le nombre de plaquette aux niveaux visés (la posologie hebdomadaire du romiplostim doit être augmentée par palier de  $1 \mu\text{g}/\text{kg}$  jusqu'à ce que le patient atteigne une concentration en plaquettes  $\geq 50 \times 10^9/L$ ). La concentration plaquettaire doit être évaluée toutes les semaines jusqu'à atteindre un taux stable ( $\geq 50 \times 10^9/L$  pendant au moins 4 semaines à la même posologie). Ensuite la concentration doit être évaluée mensuellement.

Le traitement peut être interrompu si le nombre de plaquettes devient trop élevé. L'administration du romiplostim doit être arrêtée après quatre semaines de traitement à la dose maximale, si le nombre de plaquettes n'atteint pas des concentrations suffisantes pour réduire le risque de saignement. La posologie maximale hebdomadaire de  $10 \mu\text{g}/\text{kg}$  ne doit pas être dépassée. Certains patients dont la concentration en plaquettes s'est stabilisée peuvent s'administrer eux-mêmes le médicament après avoir reçu les instructions appropriées. Les patients doivent être suivis cliniquement de manière régulière et la poursuite du traitement doit être envisagée par le médecin

pour chaque patient. La réapparition d'une thrombopénie est probable à l'interruption du traitement.

Les mises en gardes et précautions particulières d'emploi décrites dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP) incluent : réapparition de la thrombopénie et saignements après l'interruption du traitement, augmentation de la réticuline de la moelle osseuse, complications thrombotiques/thromboemboliques, erreurs médicamenteuses (surdosage et sousdosage), progression de syndromes myélodysplasiques existants et perte de réponse thérapeutique au traitement par romiplostim. Les effets indésirables les plus fréquemment observés comprennent des réactions d'hypersensibilité (y compris des cas d'éruption cutanée, d'urticaire et d'angio-oedème) et des céphalées. Ces effets indésirables sont décrits comme étant très fréquents.

Le médicament est disponible en flacons de 250 µg et de 500 µg

- Poudre et solvant pour solution injectable, poudre en flacon + solvant en seringue pré-remplie, kit pour reconstitution - 250 µg de romiplostim, (boîte de 1 flacon)
- Poudre et solvant pour solution injectable, poudre en flacon + solvant en seringue pré-remplie, kit pour reconstitution - 250 µg de romiplostim, (boîte de 4 flacons)
- Poudre et solvant pour solution injectable, poudre en flacon + solvant en seringue pré-remplie, kit pour reconstitution - 500 µg de romiplostim, (boîte de 1 flacon)
- Poudre et solvant pour solution injectable, poudre en flacon + solvant en seringue pré-remplie, kit pour reconstitution - 500 µg de romiplostim, (boîte de 4 flacons)

Le prix du romiplostim est de 602,50 € HT (693,18 € TTC au 1/1/2012) pour la présentation 250 µg et de 1205,00 € HT (1345,25 € TTC au 1/1/2012) pour la présentation 500 µg. Le prix dans les autres pays européens pour lesquels l'industriel a fourni cette information est identique en France, en Italie et Espagne ( ), il est plus élevé en Allemagne ( ) et moins élevé au Royaume-Uni ( ).

La demande d'inscription répond aux critères énoncés par le décret dans la mesure où l'industriel revendique pour ce produit une amélioration du service médical rendu de niveau II et un impact significatif sur les dépenses de l'assurance maladie (> 20 millions d'€ par an).

## 2.5 Historique d'autorisation de mise sur le marché

Le romiplostim a fait l'objet d'une autorisation de mise sur le marché le 4 février 2009 dans le cadre d'une procédure européenne centralisée dans l'indication suivante :

- Romiplostim est indiqué chez l'adulte splénectomisé présentant un purpura thrombopénique auto-immun (PTI) (idiopathique), chronique, réfractaire aux autres traitements (par exemple corticoïdes, immunoglobulines).
- Romiplostim peut être envisagé comme traitement de seconde intention chez l'adulte non splénectomisé quand la chirurgie est contre-indiquée.

Le romiplostim a reçu la désignation de médicament orphelin le 27 mai 2005.

## 2.6 Historique du remboursement

Le romiplostim a fait l'objet d'un avis favorable de la Commission de la Transparence en vue de son inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux et/ou sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités le 10 juin 2009. Le service médical rendu était jugé important et l'amélioration du service médical rendu était jugée également importante (niveau II).

L'avis de la CT de 2009 repose sur les données d'efficacité issues de deux essais contrôlés randomisés (ECR) de phase 3 en double aveugle, de faibles tailles, comparant le romiplostim en association au traitement standard avec le traitement standard seul chez les patients splénectomisés (42 patients assignés au bras romiplostim et 21 au bras placebo) et les patients non splénectomi-

sés (41 dans le bras romiplostim et 21 dans le bras placebo) ayant une concentration plaquettaire  $<30 \times 10^9/L$ . Le critère de jugement principal était le pourcentage de patients ayant une réponse plaquettaire durable (taux de plaquettes hebdomadaire supérieur ou égal à  $50 \times 10^9/L$ , pendant 6 semaines sur les 8 dernières de l'étude, en l'absence de recours à un traitement d'urgence). Chez les patients réfractaires malgré la splénectomie, le pourcentage de patients ayant eu une réponse durable dans le groupe romiplostim (38,1%) a été supérieur à celui observé dans le groupe placebo (0,0%,  $p < 0,0013$ ). Chez les patients non splénectomisés, le romiplostim s'est également montré supérieur au placebo : 61,0% avec le romiplostim versus 4,8% avec le placebo de patients ayant eu une réponse durable ( $p < 0,001$ ).

Les critères de jugement secondaires étaient : le pourcentage de patients ayant une réponse globale définie par une réponse plaquettaire durable ou transitoire (taux de plaquettes hebdomadaire  $\geq 50 \times 10^9/L$  pendant au moins 4 semaines sans que celle-ci soit pour autant qualifiée de durable) ; la durée de réponse globale ; le pourcentage de patients ayant nécessité un traitement d'urgence.

Chez les patients splénectomisés, le pourcentage de patients ayant une réponse globale a été supérieur dans le groupe romiplostim (78,6%) à celui observé dans le groupe placebo (0,0%,  $p < 0,0001$ ). Chez les patients non splénectomisés, le pourcentage de patients ayant une réponse globale était également supérieur dans le groupe romiplostim (87,8%) à celui observé dans le groupe placebo (14,3%,  $p < 0,0001$ ). La durée de réponse globale observée au cours des 6 mois des ECR était supérieure dans le groupe romiplostim que dans le groupe placebo chez les patients splénectomisés (12,3 mois vs 0,2 mois ;  $p < 0,0001$ ) et chez les patients non splénectomisés (15,2 mois vs 1,3 mois ;  $p < 0,0001$ ). Les traitements d'urgence (IgIV et corticostéroïdes principalement) ont été utilisés moins fréquemment dans le bras romiplostim que dans le bras placebo chez les patients splénectomisés (26,2% vs 57,1% ;  $p = 0,0175$ ) et chez les patients non splénectomisés (17,1% vs 61,9% ;  $p = 0,0004$ ).

En revanche, l'incidence des saignements (qui n'était ni un critère principal ni un critère secondaire et a été analysé comme critère de tolérance), quelle que soit leur sévérité, n'a pas été différente entre le romiplostim et le placebo dans les 2 essais pivotaux. Dans une étude de suivi à long terme, non comparative (étude en ouvert d'extension des 2 ECR pivotaux où l'ensemble des patients ayant une concentration plaquettaire  $<50 \times 10^9/l$  ont reçu du romiplostim) une diminution de l'incidence globale des saignements a été observée par rapport à l'état initial. Toutefois, la CT soulignait que ces résultats ne permettaient pas de tirer de conclusion sur l'efficacité du romiplostim sur la réduction des saignements, en particulier les saignements cliniquement significatifs ou graves pouvant mettre en jeu le pronostic vital des patients.

Par ailleurs, la CT attirait l'attention sur les risques d'erreurs de dosage du fait de la reconstitution du produit dans un petit volume et du prélèvement de très faibles quantités de la solution reconstituée en début de traitement et pour les patients de poids les plus faibles. En conséquence, la CT a souhaité examiner les données de pharmacovigilance, notamment celles relatives aux erreurs de dosages (reconstitution ou prélèvement), dans le cadre d'un réexamen de romiplostim à 18 mois.

Le romiplostim est pris en charge dans la plupart des pays européens (à l'exception de Chypre, de la Norvège et de la Pologne).

Il existe un autre agoniste du récepteur de la thrombopoïétine : eltrombopag. Ce médicament, qui s'administre par voie orale, a la même indication que la romiplostim. Il a reçu une AMM centralisée le 11 mars 2010. L'avis de la CT sur eltrombopag, daté du 30 juin 2010, lui a accordé un SRM important et une ASMR de niveau II, partagée avec le romiplostim.

Il est à noter qu'en application de l'article R.163-21 du code de la sécurité sociale, la CT a souhaité réévaluer conjointement le romiplostim et le eltrombopag, tous deux indiqués dans le PTI chronique. Le eltrombopag ne fait cependant pas l'objet d'un avis d'efficience car il ne répond pas au critère d' « impact significatif sur les dépenses de l'assurance maladie ».

## 2.1 Population cible

L'industriel estime, dans le dossier déposé auprès de la CT, la population cible du romiplostim à 1 887 patients (699 non splénectomisés et 1 188 patients splénectomisés).

Au moment de la demande de réinscription, la population rejointe était d'environ 600 patients.

## 2.2 Documents support de l'analyse critique

Deux documents ont initialement été transmis par l'industriel à la HAS en avril 2014 :

- Le rapport de présentation,
- Le rapport technique en anglais de l'étude coût-efficacité,

Une liste de questions techniques a été adressée à l'industriel. Une réponse écrite a été fournie par l'industriel (juin 2014).

L'industriel, ayant constaté une erreur dans certaines données incluses dans le modèle, a transmis, en novembre 2014, une nouvelle version des deux documents suscités.

Des documents complémentaires ont également été fournis dans le dossier :

- La version électronique du modèle sous Excel (Romiplostim cost-effectiveness model France),
- Les publications citées par l'industriel,
- Le dossier déposé auprès de la commission de la transparence,
- La note d'intérêt économique transmise au CEPS.

Par ailleurs les rapports des deux études observationnelles suivantes ont été transmis par l'industriel à la demande de la HAS pendant l'examen du dossier :

- Etude 20070225<sup>1</sup>, rapport intermédiaire (données au cut-off du 2/9/2013) daté du 27/02/2014 ;
- Etude 20101323<sup>2</sup> (FOCUS), rapport final.

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

---

<sup>1</sup> Le but de l'étude 20070225 est de fournir des données sur l'utilisation du romiplostim en vie réelle dans la prise en charge du PTI. Etude conduite dans 7 pays européens, y compris la France.

<sup>2</sup> L'objectif principal de l'étude 20101323 était d'évaluer les conditions réelles de prescription de romiplostim dans les unités hospitalières d'hématologie, de médecine interne et de pédiatrie et dans les cabinets privés en France: les indications thérapeutiques et les habitudes de prescription de romiplostim.

## 3. Annexe 2 - Analyse critique détaillée du modèle d'efficience

### 3.1 Objectif de l'étude économique proposée

#### 3.1.1 Objectif tel que proposé par l'industriel

L'objectif de l'étude est d'estimer l'efficience du romiplostim dans la prise en charge du purpura thrombopénique immunologique (PTI) dans les deux indications retenues dans le cadre de l'AMM comparé à eltrombopag et à la prise en charge standard :

- dans le traitement du PTI (idiopathique), chronique, réfractaire aux autres traitements (par exemple corticoïdes, immunoglobulines) chez l'adulte splénectomisé ;
- dans le traitement du PTI comme traitement de seconde intention chez l'adulte non splénectomisé quand la chirurgie est contre-indiquée.

#### 3.1.2 Analyse critique de l'objectif

L'objectif répond à l'objectif d'une évaluation de l'efficience.

### 3.2 Choix structurants concernant l'évaluation

#### 3.2.1 Les choix structurants tels que présentés par l'industriel

##### L'analyse économique et le choix du critère de résultat

L'analyse mise en œuvre est de type coût-utilité prenant le QALY comme critère de résultat de santé.

Suite à l'échange technique, à la demande de la HAS, l'industriel a également présenté les résultats de santé en termes d'années de vie gagnée.

A la suite de l'échange technique entre l'industriel et la HAS, il est apparu que les résultats de l'analyse coût par QALY et coût par année de vie gagnée variaient selon le critère utilisé pour définir la réponse au traitement (taux de réponse globale ou taux de réponse durable) et selon la méthode de comparaison indirecte mobilisée (comparaison des deux bras actifs des essais pivotaux romiplostim et eltrombopag ou comparaison indirecte fondée sur une méta-régression bayésienne (Cooper 2014)). L'industriel a donc fourni les résultats pour chacune de ces options.

L'industriel annonce également des résultats en termes de coût incrémental par année de réponse plaquettaire, par épisode de saignement évité et par hospitalisation évitée, mais ne fournit pas ces résultats.

##### La perspective

La perspective retenue n'est pas clairement identifiée. Dans le rapport de présentation, il est indiqué que la perspective est collective, tandis que dans la conclusion du rapport technique il est indiqué que la perspective est celle de l'assurance maladie. En définitive, les coûts pris en compte dans le modèle prennent en compte les restes-à-charge pour les patients (coût de traitement et coûts des consultations), ce qui permet de conclure qu'il s'agit d'une perspective collective, même si l'ensemble des coûts directs ne sont pas pris en compte (ex. coût de transports).

##### L'horizon temporel et l'actualisation

L'horizon temporel est la vie entière. A la demande de la HAS, l'industriel a également présenté les résultats pour un horizon temporel de 5 ans.

Le taux d'actualisation retenu pour les coûts et les résultats est de 4% par an. Suite à l'échange technique, l'industriel a fait varier le taux d'actualisation en analyse de sensibilité de 2,5%, 3% et 6% par an.

### La population d'analyse

La population ciblée correspond à celle de l'indication du romiplostim et correspond donc une population mixte de patients splénectomisés et non splénectomisés, représentative de la population française concernée. Les proportions de patients splénectomisés (39%) et non splénectomisés (61%) correspondent à celles observées parmi les participants français à l'étude observationnelle 20070225. Différentes répartitions ont été testées dans le cadre des analyses de sensibilité déterministes, jusqu'à une répartition de 70% de patients splénectomisés (hypothèse avancée par les leaders d'opinions sollicités par l'industriel).

Les résultats du modèle sont présentés pour la population totale de patients ainsi que séparément pour les patients splénectomisés et les patients non splénectomisés.

L'âge moyen de la population d'analyse est de 56 ans. 48% sont des hommes conformément aux données issues de l'étude observationnelle 20070225. Le poids moyen est de 75,51 kg.

Les patients rentrent dans le modèle avec une concentration en plaquettes inférieure à  $50 \times 10^9/l$ . Ce seuil plaquettaire est supérieur à celui des patients inclus dans les deux essais pivotaux (i.e.  $< 30 \times 10^9/L$ ). L'industriel justifie l'utilisation de ce seuil par le fait que (i) la plupart des études trouvées dans la littérature relatives à la réponse plaquettaire utilisent un seuil de  $50 \times 10^9/L$  et (ii) les probabilités de recevoir un traitement d'urgence utilisées dans le modèle sont calibrées afin de refléter l'utilisation de ces traitements dans les essais cliniques (en majorité utilisés chez des patients ayant une concentration plaquettaire  $< 30 \times 10^9/L$ ).

### Les stratégies comparées

Le romiplostim est comparé à eltrombopag et à la prise en charge standard. La prise en charge standard correspond à une séquence de huit traitements actifs différents. Dans chacune des trois stratégies du modèle, 80% des patients ont reçu du rituximab (anticorps monoclonal anti-CD20), en amont des autres traitements.

- rituximab suivi de romiplostim suivi de prise en charge standard ;
- rituximab suivi d'eltrombopag suivi de prise en charge standard ;
- prise en charge standard, qui inclut le rituximab.

A l'entrée dans le modèle les patients sont traités par romiplostim ou eltrombopag. Dans la stratégie prise en charge standard, les patients sont dans l'état « attente vigilante » (« watch and rescue »).

Lorsqu'un patient ne répond pas au traitement initial (concentration en plaquettes n'atteignant pas  $\geq 50 \times 10^9/L$ ) ou devient réfractaire au traitement (plaquettes tombant en dessous du seuil de  $50 \times 10^9/L$ ), il est placé sous « attente vigilante » pendant un cycle avant de débiter le traitement actif suivant.

Dans chacune des trois stratégies, les patients reçoivent les traitements suivants dans des proportions strictement équivalentes : azathioprine, cyclophosphamide, mycophénolate mofétyl (MMF), cyclosporine, dapsone, danazol, vinca-alcaloïdes. Ces proportions sont déterminées à partir d'une étude réalisée auprès de 169 cliniciens au Royaume-Uni (Amgen, 2008) (Tableau 1). Leur pertinence dans le contexte français a été validée par des leaders d'opinions français (un médecin interniste et un hématologue). Les patients reçoivent un seul traitement à la fois. Les auteurs du modèle soulignent que les séquences de traitements sont identiques pour les deux sous-populations (patients splénectomisés et non splénectomisés). D'après l'industriel, cette hypothèse est soutenue par les avis des leaders d'opinion (« There isn't a clear difference of use of romiplostim in the two subpopulations »).

**Tableau 1. Séquence de traitements d'après les leaders d'opinion sollicités par les auteurs. Source : dossier industriel**

S1	Intervention	%	S2	Intervention	%	S3	Intervention	%
1	Rituximab	80%	1	Rituximab	80%	1	Rituximab	80%
2	Romiplostim	100%	2	Eltrombopag	100%	2	Azathioprine	79%
3	Azathioprine	79%	3	Azathioprine	79%	3	Cyclophosphamide	30%
4	Cyclophosphamide	30%	4	Cyclophosphamide	30%	4	MMF	35%
5	MMF	35%	5	MMF	35%	5	Cyclosporine	5%
6	Cyclosporine	5%	6	Cyclosporine	5%	6	Dapsone	35%
7	Dapsone	35%	7	Dapsone	35%	7	Danazol	5%
8	Danazol	5%	8	Danazol	5%	8	Vinca alkaloids	5%
9	Vinca alkaloids	5%	9	Vinca alkaloids	5%	9	Watchful waiting	100%
10	Watchful waiting	100%	10	Watchful waiting	100%			

### 3.2.2 Analyse critique concernant les choix structurants

#### L'analyse économique et le choix du critère de résultat

L'analyse principale de type coût-utilité est conforme aux recommandations méthodologiques de la HAS. Suite à la demande de la HAS, l'industriel a également présenté les résultats en termes de coût par année de vie gagnée, conformément aux recommandations de la HAS. La présentation des résultats selon le critère de définition de la réponse plaquettaire permet d'explorer l'impact des différents choix méthodologiques envisageables.

#### La perspective

La perspective collective est conforme aux recommandations méthodologiques de la HAS.

#### L'horizon temporel et l'actualisation

L'horizon temporel vie entière est cohérent avec la pathologie considérée et conforme aux recommandations de la HAS.

Dans une analyse de sensibilité, l'industriel a évalué l'impact d'une durée de traitement de 1 an. A la demande de la HAS, l'industriel a également réalisé une analyse de sensibilité avec un horizon temporel à 5 ans.

Le taux d'actualisation de 4% par an est conforme aux recommandations de la HAS.

#### La population d'analyse

L'âge moyen de la population d'analyse est l'âge moyen au diagnostic de PTI observé dans l'étude observationnelle 20070225 (56 ans) et non celui du début de traitement observé dans cette même étude (62 ans). A l'issue de l'échange technique, l'industriel a néanmoins réalisé une analyse de sensibilité sur ce paramètre qui montre que, même si l'hypothèse retenue dans l'analyse de référence est favorable au romiplostim, ce dernier reste dominant vs les comparateurs si un âge de 62 ans est utilisé.

#### Les stratégies comparées

Les stratégies comparées sont conformes aux pratiques cliniques.

L'industriel indique que le fait que 80% des patients dans chacune des trois stratégies aient reçu du rituximab en amont du romiplostim ou de l'eltrombopag est fondé sur les données des deux études observationnelles (20070225 : 69% des patients avaient reçu une prescription de rituximab avant de recevoir du romiplostim ; FOCUS : 73,6% des patients français avaient reçu une pres-

cription de rituximab avant de recevoir du romiplostim). Cependant, le choix d'une valeur supérieure à ces données françaises (i.e. 80%) n'est pas justifié par les auteurs. L'influence de la valeur ce paramètre sur les résultats du modèle n'a pas été explorée par l'industriel. D'après les simulations réalisées par la HAS, le choix d'utiliser une proportion supérieure à celle observée n'est pas un choix conservateur car il est en faveur de romiplostim, même si celui-ci reste dominant pour des proportions de patients sous rituximab supérieure à 30%.

### 3.3 La modélisation

#### 3.3.1 La modélisation telle que présentées par l'industriel

##### La structure du modèle

##### Type de modèle

Le modèle est un modèle décisionnel incluant un processus de Markov. Le schéma du modèle est illustré dans la Figure 1.

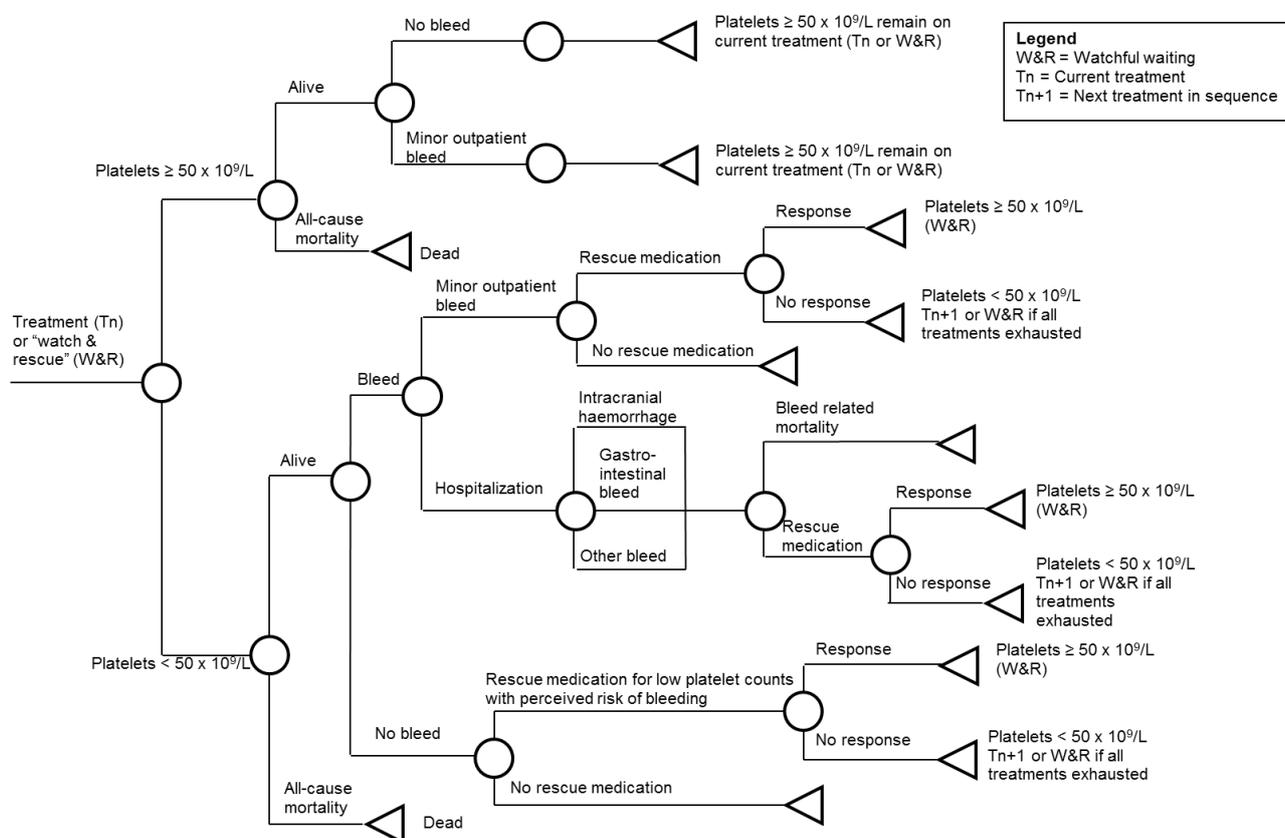


Figure 1. Schéma de la structure du modèle. Source: dossier industriel

##### Description des états de santé

Dans sa description du modèle, l'industriel indique que le modèle comprend 3 états de santé principaux :

- plaquettes  $< 50 \times 10^9/L$  ;
- plaquettes  $\geq 50 \times 10^9/L$  ;
- décès.

D'autres états de santé sont mentionnés à différents endroits du document : plaquettes suffisantes, pas de saignement en ambulatoire (« no outpatient bleed ») ; plaquettes basses, pas de saignement en ambulatoire (« no outpatient bleed »).

### Principales hypothèses simplificatrices sur la structure et les états de santé

Cet item n'est pas renseigné par l'industriel de manière explicite.

### Prise en compte de la dimension temporelle et durée des cycles

#### La population simulée

Voir Population d'analyse en 3.2.1.

#### L'estimation des probabilités

#### Efficacité du traitement

L'efficacité des différents traitements utilisés dans le modèle est caractérisée par 3 paramètres :

- Probabilité de réponse initiale au traitement ;
- Délai de réponse au traitement (plaquettes  $> 50 \times 10^9/l$ ) ;
- Durée d'efficacité du traitement (temps de survenue de l'échec au traitement en raison de perte de réponse, d'événements indésirables ou d'autres causes).

#### Probabilité de réponse initiale

Aucune étude n'a comparé le romiplostim ni à eltrombopag, ni à d'autres traitements actifs. Des méthodes de comparaison indirecte ont par conséquent dû être utilisées. La réponse au traitement est définie comme le fait d'atteindre une concentration plaquettaire  $\geq 50 \times 10^9/L$ .

- *Réponse aux traitements actifs utilisés dans la prise en charge standard*

Les probabilités de réponse aux différents médicaments inclus dans la prise en charge standard ont été estimées à partir de données identifiées par une revue de la littérature. Lorsque les données étaient disponibles, des taux de réponses spécifiques ont été utilisés pour les patients splénectomisés et non splénectomisés. Lorsque plusieurs études étaient disponibles sur un même traitement, les données ont été synthétisées en divisant la somme des patients répondant au traitement dans les différentes études par la somme des patients à risque.

Dans le modèle, lorsqu'un patient ne répond pas à un médicament (concentration en plaquettes n'atteignant pas  $\geq 50 \times 10^9/L$ ), il reçoit le médicament actif suivant après avoir passé un cycle en « attente vigilante » (voir 3.2.1).

- *Réponse au romiplostim et à eltrombopag*

Les probabilités de réponse au romiplostim et au eltrombopag ont été estimées à partir des données issues des ECR pivots : deux essais pour romiplostim (voir 2.6) et un essai pour eltrombopag (RAISE : essai contre placebo ayant inclus 197 patients dont 36% de splénectomisés et 64% de non splénectomisés). Les critères de jugement (principaux et secondaires) étaient différents pour les ECR pivots romiplostim et pour l'ECR pivot eltrombopag.

Afin de pouvoir comparer l'efficacité de eltrombopag à celle de romiplostim, une analyse *post-hoc* des données de l'essai RAISE a été réalisée, en utilisant les définitions utilisées dans les essais pivots du romiplostim (voir 2.6)(Kuter et al, 2008). La réponse durable (taux de plaquettes hebdomadaire supérieur ou égal à  $50 \times 10^9/L$  pendant 6 semaines sur les 8 dernières de l'étude, en l'absence de recours à un traitement d'urgence) et la réponse globale (réponse durable ou transitoire [taux de plaquettes hebdomadaire  $\geq 50 \times 10^9/L$  pendant au moins 4 semaines sans que celle-ci soit pour autant qualifiée de durable]) ont ainsi été calculées pour les deux médicaments.

Dans sa soumission initiale, l'industriel avait utilisé les résultats d'une comparaison indirecte naïve, dite « non ajustée », qui comparait les données issues des seuls bras traitement des ECR pivotaux

du romiplostim et du eltrombopag. Il indiquait que les leaders d'opinion consultés lui avaient déconseillé d'utiliser les résultats d'une comparaison indirecte dite « ajustée » disponible et fondée sur une méta-régression bayésienne (Cooper 2012, Cooper 2014) car ceux-ci surestimaient l'efficacité relative du romiplostim. La méthode de comparaison indirecte utilisée dans la version initiale du modèle soumise à la HAS a toutefois été jugée invalide et la HAS a demandé à l'industriel, dans le cadre de l'échange technique, de privilégier la méthode de comparaison indirecte fondée sur la méta-régression bayésienne. Cette méta-régression a produit un odds ratio (OR) pour le taux de réponse globale de eltrombopag vs romiplostim de 0,15 (intervalle de crédibilité à 95% : 0,02–0,84). L'industriel souligne que l'OR présente certaines limites en raison du grand intervalle de crédibilité autour de la moyenne (en partie due à la faible réponse des patients dans les bras placebo de romiplostim et eltrombopag). Il souligne aussi que les résultats doivent être interprétés avec prudence en raison de l'hétérogénéité entre les schémas d'étude, les populations de patients et les définitions des critères de réponse. Lorsque l'on utilise le critère de réponse durable la méta-régression produit un OR du taux de réponse durable de eltrombopag vs romiplostim de 0,20 (0,01–2,13).

L'OR obtenu par méta-régression bayésienne a été converti en risque relatif (RR) selon la formule de Zhang et al. (Zhang 1998).

$$RR = \frac{OR}{(1 - P_{rom}) + (P_{rom} * OR)}$$

où  $P_{rom}$  représente la probabilité de réponse au romiplostim. Cette probabilité a été estimée pour la population du modèle en pondérant les taux de réponse observés dans les études pivots romiplostim chez les splénectomisés (0,786) et chez les non splénectomisés (0,878) par les proportions de splénectomisés (0,39) et de non splénectomisés (0,61) dans la population modélisée. On obtient ainsi une probabilité de réponse au romiplostim de 0,842 pour l'ensemble de la population modélisée si l'on utilise le critère de réponse globale et de 0,521 si l'on utilise le critère de réponse durable.

En utilisant la formule de Zhang ci-dessus et la probabilité de réponse globale au romiplostim, le RR (ou en fait la probabilité relative de réponse globale) du eltrombopag par rapport au romiplostim est estimé à 0,528. On peut ensuite en déduire la probabilité de réponse globale à eltrombopag en multipliant le RR par la probabilité de réponse au romiplostim, ce qui donne :  $0,842 \times 0,528 = 0,444$ . Cette même formule permet de calculer la probabilité de réponse durable à eltrombopag, soit 0,178.

Le détail des calculs tels que repris ci-dessus n'était cependant pas présenté dans le dossier soumis par l'industriel.

Dans l'analyse de référence, l'industriel a privilégié la réponse globale. Il a indiqué dans le cadre de l'échange technique qu'il était possible d'utiliser le taux de réponse durable comme critère d'efficacité pour comparer le romiplostim au eltrombopag, mais qu'il n'était pas possible d'utiliser ce critère pour évaluer l'efficacité des médicaments inclus dans la stratégie de prise en charge standard. D'après l'industriel, utiliser le critère de réponse durable conduirait à survaloriser l'efficacité de la stratégie prise en charge standard par rapport aux stratégies romiplostim et eltrombopag. Il a cependant également fourni les résultats du modèle lorsque la réponse au traitement utilisée était la réponse durable. Il a toutefois été choisi de présenter les résultats selon les deux critères de réponse plaquettaire (durable et globale), à l'exception de certaines sections de l'avis dans lesquelles les résultats du modèle lorsque le critère de réponse durable est utilisé ont été privilégiés par la HAS pour favoriser la clarté du document.

#### - *Délai de réponse au traitement*

La réponse au traitement n'est pas immédiate pour la plupart des traitements. Le délai de réponse au traitement est définie comme étant la durée moyenne pour un patient répondant à atteindre un taux de plaquettes  $>50 \times 10^9/L$ . Les valeurs utilisées dans le modèle sont fondées sur les délais maximum de réponse issus du rapport de consensus international (Provan, 2010). Tous les pa-

tients qui initient un traitement reçoivent un traitement pendant toute la durée de réponse moyenne. Pendant cette période, il est supposé que la concentration en plaquettes du patient est inférieure à  $50 \times 10^9/L$  et que le patient peut recevoir un traitement d'urgence. Il est supposé que médicament d'urgence a une réponse immédiate et par conséquent un délai moyen de réponse de 0. Le délai moyen de réponse initiale supposée pour chaque traitement est résumé dans le Tableau 2.

**Tableau 2. Délais moyens de réponse aux traitements. Source: dossier industriel et données complémentaires**

Treatment	Initial assessment period (4-week cycles)	International Consensus Report Description of Time to Response (Provan, 2010)
Romiplostim	1 (réponse globale) 2 (réponse durable)	1 - 4 weeks
Eltrombopag	1 (réponse globale) 2 (réponse durable)	2 weeks
Rituximab	2	1 - 8 weeks
Azathioprine	6	3 – 6 months
Mycophenolate mofetil	2	4 – 6 weeks
Cyclosporine	1	3 – 4 weeks
Danazol	6	3 – 6 months
Dapsone	1	3 weeks
Cyclophosphamide	4	1 – 16 weeks
Vinca alkaloids	1	5 – 7 days
<i>Rescue medications:</i>		
IVIg	0	2 – 4 days
IV Steroids	0	several days to weeks

- *Durée d'efficacité du traitement*

La durée d'efficacité du traitement (réponse plaquettaire) est définie comme étant la durée moyenne pendant laquelle le patient utilise le traitement, avant qu'il n'arrête le traitement en raison d'une perte de réponse, d'événements indésirables ou d'autres raisons.

Lorsque le patient répond au traitement, on suppose que sa concentration en plaquette reste supérieure à  $50 \times 10^9/L$ . A l'inverse, l'échec du traitement est modélisé comme un cycle avec un nombre de plaquettes  $< 50 \times 10^9/L$ .

La durée d'efficacité du romiplostim n'a pas pu être calculée à partir des deux RCT pivotaux dont la durée était de 24 semaines. Ce paramètre a été estimé à partir des données de l'étude d'extension en ouvert (Kuter 2013). L'industriel indique que les raisons les plus fréquentes d'arrêt de traitement étaient le retrait du consentement, les événements indésirables, le manque d'efficacité ou la nécessité d'utiliser un autre traitement. L'industriel indique que ces données ont été extrapolées à l'aide de différentes fonctions : Weibull, log normale, log logistique, exponentielle et Gompertz. Le choix s'est porté sur la fonction exponentielle qui présentait le meilleur ajustement aux données selon le critère d'information d'Akaike (AIC). La durée d'efficacité de eltrombopag a été estimée de la même manière, à partir des résultats de l'extension en ouvert de l'ECR pivot.

L'estimation de la durée moyenne d'efficacité pour romiplostim et eltrombopag estimée à partir des différentes fonctions d'extrapolation sont présentées dans le Tableau 3.

**Tableau 3. Estimation de la durée moyenne (en nombre de cycle de 4 semaines) de réponse au traitement par romiplostim et par eltrombopag, fondée sur différentes fonctions. Source : dossier industriel**

Curve	AIC	Estimated Response Time
Exponential	598.945	134.92
Weibull	597.422	118.82
Gompertz	600.939	91.40
Log Normal	581.616	171.63
Log logistic	591.968	285.59

La durée moyenne d'efficacité des autres traitements a été estimée en ajustant une fonction exponentielle aux données disponibles dans la littérature qui faisait état du pourcentage de patients toujours sous traitement à n'importe quel point dans le temps. Une fonction exponentielle a été choisie car, pour la plupart des traitements, il n'y avait que quelques points disponibles. La durée moyenne pour les différents traitements est indiquée dans le Tableau 4.

**Tableau 4. Durée moyenne de réponse au traitement. Source: dossier industriel**

Treatment	Mean duration of response (4-week cycles)	Source
<i>Active treatments:</i>		
Romiplostim	171.6	(Kuter, 2013)
Eltrombopag	87.6	(Bussel, 2013)
Rituximab	18.9	(Cooper, 2004), (Godeau, 2008), (Zaja, 2008)
Azathioprine	20.3	(Quiquandon, 1990)
Mycophenolate mofetil	5.7	(Hou, 2003)
Cyclosporine	12.9	(Kappers-Klunne, 2001)
Danazol	145.4	(Maloisel, 2004) (McMillan, 2004) (Schiavotto, 1993) (Majer, 1990) (Nozaki, 1990) (Mylvaganam, 1989) (Mazzucconi, 1987) (Buelli, 1985) (McVerry, 1985) (Ahn, 1989)
Dapsone	19.4	(Godeau, 1997)
Cyclophosphamide	27.0	ASH guidelines (George, 1996)
Vinca alkaloids	1.4	ASH guidelines (George, 1996)
<i>Rescue medications:</i>		
IVIg	1	ASH guidelines (George, 1996)
Anti-D	1	ASH guidelines (George, 1996)
IV Steroid	1	ASH guidelines (George, 1996)

## Saignements

La morbidité et la mortalité liées aux saignements sont associées à des coûts et à des diminutions de la qualité de vie. Les traitements d'urgence sont utilisés en cas de saignement ou lorsqu'il y a nécessité de prévenir un saignement.

- *Probabilité de saignement*

La probabilité de saignement dépend de la concentration plaquettaire. Ces probabilités sont calculées à partir d'une analyse rétrospective des données des deux ECR pivotaux (Weitz 2012). Le risque de saignement par cycle a été calculé en poolant les données issues des bras romiplostim et placebo des deux essais sous l'hypothèse que la probabilité de saignement était strictement liée à la concentration plaquettaire et était indépendante du traitement et du fait d'être splénectomisé ou non.

Les probabilités, par cycle, de saignement traité en ambulatoire (« outpatient bleed ») et de saignement traité en hospitalisation (« inpatient bleed ») pour des concentrations plaquettaires supérieures et inférieures à  $50 \times 10^9/L$  sont les suivantes :

**Tableau 5. Probabilités de saignement par cycle, calculées à partir des données de Weitz 2012**

	« Inpatient bleed »	« outpatient bleed »
Plaquettes > $50 \times 10^9/L$	0,0030	0,1264
Plaquettes < $50 \times 10^9/L$	0,0369	0,4077

- *Type de saignement nécessitant une hospitalisation*

Parmi les saignements nécessitant une hospitalisation, trois types de saignements (intra-crânien, gastro-intestinal, autre) sont modélisés. Leurs proportions relatives sont issues d'une analyse des deux ECR pivotaux (Weitz 2012). Ici encore, les données des bras placebo et romiplostim des 2 essais sont poolées sous l'hypothèse que le type de saignement est indépendant du traitement et du fait d'être splénectomisé ou non.

**Tableau 6. Distribution (%) des saignements nécessitant une hospitalisation (inpatient bleed)**

Hémorragie intracrânienne	0,0714
Saignement gastro-intestinal	0,2143
Autre saignement	0,7143
Total	1

**Probabilité d'utilisation des traitements d'urgence**

Dans le modèle, les patients reçoivent des traitements d'urgence :

- lorsqu'ils ont un saignement nécessitant une hospitalisation
- lorsqu'ils sont considérés à haut risque de saignement, i.e. concentration plaquettaire <  $50 \times 10^9/L$  (ces patients peuvent n'avoir pas encore eu de saignement ou ils peuvent avoir eu un saignement mineur traité en ambulatoire).

Les traitements d'urgence sont des IgIV ou des corticostéroïdes. Les immunoglobuline anti-D ne sont plus utilisées en France. Les transfusions de plaquettes n'ont pas été considérées dans le modèle en raison du manque de données.

L'utilisation des IgIV dans le modèle est estimée à partir des données observées dans les ECR pivots. L'utilisation de traitement d'urgence chez les patients ayant une concentration plaquettaire  $\geq 50 \times 10^9/L$  était très faible dans les essais et n'a dès lors pas été incluse dans le modèle. Dans le modèle, les patients situés dans l'état « attente vigilante » peuvent recevoir un traitement d'urgence. La probabilité qu'un patient dans l'état « attente vigilante » reçoive un traitement d'urgence a été calculée à partir d'une analyse des deux ECR pivots (Weitz 2009) et elle est pré-

sentée dans le Tableau 7. L'industriel explique que l'utilisation des traitements d'urgence a été calculée à partir du seul bras placebo des ECR car l'inclusion du bras romiplostim aurait abouti à une réduction disproportionnée de l'utilisation des traitements d'urgence. Les nombres d'épisodes nécessitant l'utilisation de corticostéroïdes ont été modifiés par l'industriel suite à l'échange technique (splénectomisés : 6 au lieu de 7 ; non-splénectomisés : 8 au lieu de 9).

Le calcul des probabilités de traitement d'urgence (IgIV and corticostéroïdes) par cycle a été calculé avec la formule  $p = 1 - e^{-rt}$  où  $r$  est le nombre d'événements nécessitant un traitement d'urgence pendant un nombre de cycles  $t$  ( $t$  étant le nombre de semaines de suivi divisé par le nombre de semaines dans un cycle, i.e. 4).

La probabilité d'utilisation de traitements d'urgence par cycle a été ensuite calculée en additionnant la probabilité d'utilisation des IgIV et la probabilité d'utilisation des corticostéroïdes. Les chiffres pour les patients splénectomisés et non splénectomisés ont été pondérés afin d'obtenir une probabilité pour une population combinée (composée de 39% de splénectomisés et 61% de non splénectomisés).

**Tableau 7. Probabilité par cycle qu'un patient ayant une concentration plaquettaire <50 x 10<sup>9</sup>/L reçoive un traitement d'urgence. Source: dossier industriel et échange technique**

Patient group	Number of episodes requiring IVIg	Number of episodes requiring steroids	Person-weeks of follow-up	Per cycle rate of IVIg use	Per cycle rate of steroid use	Per cycle rate of all rescue meds
Non-splenectomised	27	6*	335	0.32	0.07	0.39
Splenectomised	41	8*	341	0.48	0.09	0.57
Combined population*				0.38	0.08	0.46

\*corrigé suite à l'échange technique (voir texte)

## Mortalité

On distingue deux types de mortalité dans le modèle : la mortalité résultant de saignements sévères et la mortalité toute cause.

La mortalité toute cause est fondée sur les tables de mortalité françaises (INSEE 2012). Le risque de décès par cycle est calculé en fonction de la répartition par sexe de la population du modèle et sous l'hypothèse que tous les patients rentrent dans le modèle au même âge. Le risque de décès est supposé être distribué de façon uniforme au cours des 13 cycles composant une année.

Les patients ayant un saignement sévère ont un risque accru de décès. Le modèle fait l'hypothèse que ce risque accru se produit pendant la durée du cycle au cours duquel le saignement a lieu. Les risques de mortalité associés à chaque type de saignement sont fondés sur une étude des hospitalisations pour PTI aux Etats-Unis à partir d'un échantillon (20%) représentatif des hospitalisations aux Etats-Unis pendant la période 2003-2006 (Danese 2009). Les risques de mortalité des patients ayant différents types de saignement sévère retrouvés dans cette étude ont été utilisés dans le modèle (Tableau 8).

Les probabilités de décès après un saignement par cycle ont été calculées en additionnant les probabilités de décès pour les différents types de saignement du Tableau 8 à la probabilité de décès toute cause.

**Tableau 8. Probabilité de décès additionnelle par cycle, pour les différents types de saignements sévères. Source: dossier industriel**

Bleed type	Cycle rate of death post bleed
Other Bleed	0.017
GI Bleed	0.046

Intracranial Haemorrhage	0.132
--------------------------	-------

### Probabilité d'événements indésirables

Les événements indésirables (EI) sont à prendre en compte dans le traitement du PTI. Ils n'ont cependant pas été pris en compte dans le modèle en raison du manque de données disponibles sur l'occurrence de ces événements indésirables ainsi que sur leur impact sur les coûts et sur la qualité de vie.

L'industriel indique que le fait de ne pas prendre en compte les événements indésirables est une hypothèse conservatrice lorsqu'on compare le romiplostim aux traitements standards. Les données disponibles indiquent que le romiplostim a un bon profil de sécurité en particulier en comparaison avec les traitements standards, basés sur l'immunosuppression, ce qui peut prédisposer les patients à des infections graves, une cause majeure de décès chez les patients atteints de PTI. Toutefois, l'exclusion des effets indésirables associés à romiplostim et d'autres traitements peut sous-estimer les coûts globaux de traitement signalés dans cette analyse. Romiplostim et eltrombopag ont tous les deux une tolérance acceptable.

## 3.3.2 Analyse critique concernant la modélisation

### La structure du modèle

#### Type de modèle

Le modèle proposé est un type de modèle fréquemment utilisé dans les analyses coût-efficacité en santé, et conforme aux recommandations de la HAS.

Il n'est pas précisé dans le rapport initial si le modèle a fait l'objet d'analyse de validation interne ou externe. Suite à l'échange technique, l'industriel indique que le modèle a été validé par plusieurs autorités de santé dont le NICE et a été publié (Lee 2013). Cependant, aucune information n'est fournie ni la manière dont les validités interne et externe du modèle ont été testées ni sur les résultats de ces tests.

#### Description des états de santé

La description des états de santé n'est pas claire. Une lecture complète du document et un examen du modèle informatique a été nécessaire pour comprendre qu'il y a 8 états de santé :

- Plaquettes  $\geq 50 \times 10^9/L$  sans saignement
- Plaquettes  $\geq 50 \times 10^9/L$  avec saignements traités en ambulatoire
- Plaquettes  $< 50 \times 10^9/L$  sans saignement
- Plaquettes  $< 50 \times 10^9/L$  avec saignements traités en ambulatoire
- Plaquettes  $< 50 \times 10^9/L$  avec saignement viscéral
- Plaquettes  $< 50 \times 10^9/L$  avec hémorragie intracrânienne
- Plaquettes  $< 50 \times 10^9/L$  avec autre saignement traités en hospitalisation
- Décès (décès liées aux hémorragies et décès toutes causes)

Ces états de santé compatibles avec l'histoire de la maladie et avec le mécanisme d'action des traitements.

## Principales hypothèses simplificatrices sur la structure et les états de santé

Les hypothèses simplificatrices suivantes ont été faites :

- Le risque de saignement est fonction de la concentration plaquettaire et est indépendante du traitement et du fait d'être splénectomisé ou non.
- Seuls les patients ayant une concentration plaquettaire  $< 50 \times 10^9/L$  sont susceptibles de recevoir des traitements d'urgence.
- La mortalité liée au PTI est fonction des saignements sévères.
- Les effets indésirables des traitements ne sont pas pris en compte.

## Prise en compte de la dimension temporelle et durée des cycles

La durée des cycles est compatible avec l'histoire de la maladie et avec le mécanisme d'action et la fréquence d'administration du traitement.

### La population simulée

Voir Population d'analyse en 3.3.2.

### L'estimation des probabilités

#### *Probabilité de réponse initiale au traitement*

- *Réponse aux traitements actifs utilisés dans la prise en charge standard*

A la demande de la HAS, l'industriel a fourni des informations sur la méthode suivie (e.g. stratégie de recherche, critères d'inclusion, dates) pour réaliser la revue de littérature visant à identifier des données sur la probabilité de réponse aux traitements utilisés dans la prise en charge standard. Cependant, aucune information sur les études retenues concernant le design et le nombre de participants n'a été fournie. La vérification des paramètres dérivés de ces études nécessiterait par conséquent de retourner aux données sources. Les études disponibles sont des études observationnelles, la plupart étant des séries de cas. Par ailleurs, la revue de littérature a été réalisée en mai 2008 et n'a pas été mise à jour, ce qui implique que des études potentiellement pertinentes publiées après cette date peuvent ne pas avoir été incluses dans cette revue de littérature.

De simples moyennes pondérées<sup>3</sup> ont été utilisées pour synthétiser la réponse aux traitements dans les différentes études pour chacun des différents comparateurs, quelles que soient les définitions des résultats utilisées.

En tout état de cause, étant donné que les études sur les autres comparateurs qu'eltrombopag étaient des études non randomisées et très hétérogènes et que la mise en œuvre d'une méthode comparaison indirecte avec romiplostim n'était pas possible, les résultats observés sont susceptibles d'être sujettes à des biais et doivent donc être interprétés avec une extrême prudence.

- *Réponse au romiplostim et au eltrombopag*

A la demande de la HAS lors de l'échange technique, l'industriel a modifié sa méthode pour estimer l'efficacité relative du romiplostim et du eltrombopag sur la réponse plaquettaire : il s'est fondé sur les résultats de la méta-régression bayésienne de Cooper et non plus sur les données des seuls bras traitements des essais comme envisagé dans le dossier initial. En effet, cette dernière approche consistait à traiter les données des ECR comme des données observationnelles, perdant de fait tout le bénéfice de la randomisation.

Concernant le critère de réponse au traitement, l'industriel a utilisé dans la version initiale du modèle le taux de réponse globale. Il est relevé que le critère durable est plus pertinent d'un point de

<sup>3</sup> Somme des patients répondant au traitement dans les différentes études divisée par la somme des patients à risque (voir 3.2.1).

vue clinique comme l'indique l'avis de la Commission de la transparence dans lequel il est précisé, au sujet de la place du traitement dans la stratégie thérapeutique : « Lorsque le PTI a une évolution chronique (définie par une durée d'évolution supérieure à 6 mois) l'objectif du traitement est d'obtenir une augmentation durable du nombre de plaquettes au-delà d'un seuil de 30 à 50x10<sup>9</sup>/l. » (Avis CT Nplate, 10 juin 2009 et Avis CT Revolade 30 juin 2010).

La méta-régression bayésienne de Cooper a produit des OR pour les deux critères : taux de réponse globale et taux de réponse durable. L'OR fondé sur le taux de réponse durable, même s'il indique une meilleure efficacité du romiplostim par rapport au eltrombopag, n'est pas statistiquement significatif (i.e. OR : 0,20 ; CI 95% : 0,01-2,13 ; Cooper 2014).

A la demande de la HAS l'industriel a également fourni les résultats du modèle lorsque le taux de réponse durable est utilisé.

### Probabilité de saignement

L'analyse des taux de saignement à partir des essais pivotaux du romiplostim est une analyse post-hoc, ce critère de jugement n'ayant pas été défini dans le protocole. En outre, comme repris dans l'avis de la CT de juin 2009, dans les deux ECR pivots combinés, l'incidence des saignements quelle que soit la sévérité n'a pas été différente entre romiplostim (57%) et placebo (61%) (HAS 2009). Les saignements de grades 2 et plus<sup>4</sup> ont été observés chez 15,5% des patients sous romiplostim et 34,1% des patients sous placebo (OR = 0,35 ; IC95% = [0,14 ; 0,85]). Les saignements de grades 3 et plus ont été observés chez 7,1% des patients sous romiplostim et 12,2% des patients sous placebo (OR = 0,55 ; IC95% = [0,16 ; 1,96]). Les saignements considérés comme graves ont été observés chez 5 patients du groupe romiplostim (6,0%) et chez 4 patients du groupe placebo (9,8%) (OR = 0,59 ; IC95% = [0,15 ; 2,31]).

Comme indiqué en 3.1.1, les probabilités de saignement ont été calculées en fonction de la concentration plaquettaire à partir des données poolées des bras traitement et placebo des deux ECR pivot du romiplostim, sous l'hypothèse que la probabilité de saignement est uniquement fonction de la concentration plaquettaire, et est indépendante du traitement et du fait d'être splénectomisé ou non.

Les probabilités de saignement sont des données de faible niveau de preuve et doivent être considérée avec circonspection.

### Utilisation des traitements d'urgence

Il existe une incohérence entre les nombres d'épisodes ayant nécessité un traitement d'urgence et les probabilités par cycle de recevoir un tel traitement, tels que présentés dans le Tableau 7 (voir 3.3.1). Une erreur avait déjà été signalée lors de l'échange technique et une correction (modification des nombres d'épisodes nécessitant un traitement par corticostéroïdes) avait été apportée par l'industriel. Il subsiste cependant une incohérence entre les nombres d'événements et les probabilités par cycle. A partir des nombres d'épisodes ayant nécessité un traitement par IgIV fournies par l'industriel (Tableau 7), la HAS trouvé les valeurs pour les probabilités par cycle indiquées en gras dans le tableau ci-dessous.

<sup>4</sup> Les saignements ont été classés selon la Common Technology Criteria for Adverse Events (CTAE) en grades 1 à 5. 1=léger ; 2=modéré ; 3=sévère ou médicalement significatif mais sans mise en jeu immédiate du pronostic vital ; 4=mise en jeu du pronostic vital ; 5=décès lié à l'événement indésirable.

**Tableau 9. Probabilité par cycle qu'un patient ayant une concentration plaquettaire <math> < 50 \times 10^9/L </math> reçoive un traitement d'urgence. Correction par la HAS du Tableau fourni par l'industriel**

Patient group	Number of episodes requiring IVIg	Number of episodes requiring steroids	Person -weeks of follow-up	Per cycle rate of IVIg use	Per cycle rate of steroid use	Per cycle rate of all rescue meds
Non-splenectomised	27	6	335	<b>0.28</b> (au lieu de 0.32)	0.07	<b>0.33</b> (au lieu de 0.39)
Splenectomised	41	8	341	<b>0.38</b> (au lieu de 0.48)	0.09	<b>0.44</b> (au lieu de 0.57)
Combined population				<b>0.32</b> (au lieu de 0.38)	0.08	<b>0.37</b> (au lieu de 0.46)

L'influence de ce paramètre sur les résultats est relativement importante. Une simulation du modèle réalisée par la HAS indique que le gain du bras romiplostim en termes de coûts diminue de 30%.

### Mortalité

L'impact du romiplostim et du eltrombopag sur la mortalité n'a pas été démontrée dans les essais. Un critère intermédiaire (les saignements, eux-mêmes estimés à partir de la réponse plaquettaire) étant utilisé pour modéliser l'effet du romiplostim sur la mortalité, les résultats en termes de mortalité doivent par conséquent être considérés avec prudence.

Le fait d'ajouter la probabilité de décès toute cause à la probabilité de décès chez les patients ayant un saignement (issue de l'étude de Danese 2009 ; qui inclut toute cause de décès) pourrait amener à une surestimation de la mortalité, ce qui représente une hypothèse en faveur du produit. A la demande de la HAS lors de l'échange technique, ce point a été discuté par l'industriel qui estime que cette surestimation est négligeable.

### Probabilité d'événements indésirables

Même s'il semble effectivement que le fait de ne pas prendre en compte les événements indésirables parait être une hypothèse conservatrice, il faut noter qu'il existe un doute sur les effets indésirables à long terme de romiplostim et eltrombopag.

## 3.4 Mesure et valorisation des états de santé

### 3.4.1 Evaluation des résultats de santé telle que présentée par les auteurs

#### Méthode et données

Comme indiqué plus haut, huit états de santé sont simulés dans le modèle :

- Plaquettes  $\geq 50 \times 10^9/L$  sans saignement
- Plaquettes  $\geq 50 \times 10^9/L$  avec saignements traités en ambulatoire
- Plaquettes  $< 50 \times 10^9/L$  sans saignement
- Plaquettes  $< 50 \times 10^9/L$  avec saignements traités en ambulatoire
- Plaquettes  $< 50 \times 10^9/L$  avec saignement viscéral
- Plaquettes  $< 50 \times 10^9/L$  avec hémorragie intracrânienne
- Plaquettes  $< 50 \times 10^9/L$  avec autre saignement traités en hospitalisation
- Décès (décès liés aux hémorragies et décès toutes causes)

Les niveaux d'utilité attachés à ces différents états de santé sont estimés à partir de trois sources différentes (Tableau 10) :

- Données de qualité de vie issues de l'essai pivot romiplostim : les données des deux bras (traitement et placebo) étaient poolés (Sanz 2008), elles ont été utilisées pour estimer le niveau d'utilité associé aux deux états suivants :

- « Plaquettes < 50 x 10<sup>9</sup>/L sans saignement »
- « Plaquettes ≥ 50 x 10<sup>9</sup>/L sans saignement »
- Données d'utilité issues de l'étude Szende, 2010 dont l'objectif principal était de mesurer l'utilité associée à différents états de santé liés au PTI auprès d'un échantillon représentatif de la population générale au Royaume-Uni, elles ont été utilisées pour estimer le niveau de qualité de vie associé aux trois états suivants :
  - « Plaquettes < 50 x 10<sup>9</sup>/L avec saignements traités en ambulatoire »
  - « Plaquettes ≥ 50 x 10<sup>9</sup>/L avec saignements traités en ambulatoire »
  - « Plaquettes < 50 x 10<sup>9</sup>/L avec hémorragie intracrânienne »
- Les données d'utilité utilisées pour évaluer la qualité de vie des patients ayant subi une hémorragie viscérale à l'issue d'un AVC (Mc Namara, 1997) sont utilisées pour approximer le niveau d'utilité associé aux deux états de santé suivants :
  - « Plaquettes < 50 x 10<sup>9</sup>/L avec saignement viscéral »
  - « Plaquettes < 50 x 10<sup>9</sup>/L avec autre saignement traités en hospitalisation »

Une analyse de sensibilité a été réalisée en utilisant les données d'utilité recueillies par Szende 2010 pour les états :

- « Plaquettes < 50 x 10<sup>9</sup>/L sans saignement »
- « Plaquettes ≥ 50 x 10<sup>9</sup>/L sans saignement »

Les valeurs d'utilités pour les 7 états de santé simulés dans le modèle sont présentées dans le tableau ci-dessous (l'utilité pour le 8<sup>e</sup> état de santé du modèle, le décès, étant 0).

**Tableau 10 Données d'utilité associées aux états de santé simulés dans le modèle (rapport technique p.38)**

State	EQ-5D utilities	TTO utilities
Platelet ≥ 50 x 10 <sup>9</sup> /L and no bleed	<b>0.794</b>	0.863
Platelet ≥ 50 x 10 <sup>9</sup> /L and OP bleed	0.734 <sup>b</sup>	<b>0.734</b>
Platelet < 50 x 10 <sup>9</sup> /L and no bleed	<b>0.762</b>	0.841
Platelet < 50 x 10 <sup>9</sup> /L and OP bleed	0.732 <sup>b</sup>	<b>0.732</b>
Platelet < 50 x 10 <sup>9</sup> /L and intracranial haemorrhage	0.038 <sup>b</sup>	<b>0.038</b>
Platelets <50 x 10 <sup>9</sup> /L and GI bleeding	<b>0.54<sup>a</sup></b>	
Platelets <50 x 10 <sup>9</sup> /L and other bleeding	<b>0.54<sup>a</sup></b>	

a Taken from McNamara b TTO utilities from Szende

les valeurs en gras sont celles utilisées dans la modélisation

### Résultats de santé (QALY et années de vie)

Suite à l'échange technique, les résultats de santé en termes de QALY et d'années de vie gagnés estimés par le modèle dans les différents états de santé et pour les trois stratégies sont présentés par l'industriel (voir Tableau 11 pour les résultats en années de vie).

**Tableau 11 Résultats de santé en années de vie gagnée estimés par le modèle par états de santé pour les 3 stratégies (critère de réponse durable)**

Health State	Romiplostim	Eltrombopag	SoC
--------------	-------------	-------------	-----

Platelets > 50,000 No Bleed	7.458	5.735	5.297
Platelets < 50,000 No Bleed	3.138	3.902	4.038
Platelets > 50,000 OP Bleed	1.079	0.830	0.766
Platelets < 50,000 OP Bleed	2.420	3.013	3.132
Platelets < 50,000 Other Bleed	0.270	0.340	0.366
Platelets < 50,000 GI Bleed	0.081	0.102	0.110
Platelets < 50,000 IH Bleed	0.027	0.034	0.037

### 3.4.2 Analyse critique de l'estimation des résultats de santé

#### Méthode et données

Comme indiqué plus haut, les états de santé simulés dans le modèle sont compatibles avec l'histoire de la maladie et le mécanisme d'action des traitements.

L'industriel a utilisé trois sources différentes, de sources étrangères et utilisant des méthodes différentes pour estimer les niveaux d'utilité des différents états de santé du modèle. Le fait d'utiliser des données de sources différentes et fondées sur des méthodes différentes ne sont pas discutées par l'industriel et la méthodologie de ces différentes études et leurs limites ne sont pas explicitées.

(1) L'étude de Sanz 2011 estime les utilités *via* le questionnaire EQ5D administré aux participants des 2 essais pivotaux et valorisation à partir d'une matrice de pondération américaine (elle-même établie par la méthode du time trade-off (TTO)).

Le fait que des tarifs américains aient été utilisés n'est ni discuté ni même mentionné par l'industriel.

Les valeurs d'utilité mentionnées dans le rapport de l'industriel pour les 2 états de santé n'ont pas pu être retrouvées dans la publication de Sanz. Aucune explication n'est fournie sur la manière dont ces utilités ont été obtenues.

L'industriel ne justifie pas la raison pour laquelle les autres utilités n'ont pas pu être obtenues à partir des données d'EQ5D recueillies dans les 2 essais pivotaux.

(2) L'étude de Szende a estimé les utilités par élicitation directe par la méthode du TTO des préférences pour différents scénarios de santé (vignettes) relatifs au PTI d'un échantillon représentatif de la population générale au Royaume-Uni. Comme le montre le tableau fourni par l'industriel (Tableau 10), cette méthode produit des niveaux d'utilité supérieurs à ceux obtenus à partir de l'EQ5D pour les 2 états de santé pour lesquels les deux valeurs d'utilité sont fournies. Comme l'indique l'analyse de sensibilité (3.6.1) et malgré que ces résultats soient contre-intuitifs, une sous-estimation de l'utilité dans l'état « plaquettes > 50 000 sans saignement » et une surestimation de l'état « plaquettes < 50 000 avec saignements mineurs traités en ambulatoire (OP) » seraient en faveur du romiplostim. L'influence du choix des valeurs d'utilités sur les résultats n'est pas discutée par l'industriel.

(3) L'industriel indique que les valeurs d'utilité pour 2 états de santé proviennent d'une étude par Mc Namara. Cette référence est une étude coût-efficacité américaine qui a utilisé des données d'utilité provenant d'une autre étude (Solomon 1994). Cette autre étude, sur les préférences de patients pour des complications d'AVC, n'est ni décrite, ni mentionnée par l'industriel. Les utilités présentées par l'industriel pour les 2 états de santé donnés n'ont par ailleurs pas pu être retrouvés à la lecture de la publication de Mc Namara.

#### Résultats

Les résultats de santé montrent que l'essentiel du gain de la stratégie se fait pour l'état de santé « plaquettes >50 000/10<sup>9</sup>/L sans saignement.

## 3.5 Mesure et valorisation des coûts

### 3.5.1 Evaluation des coûts telle que présentée par les auteurs

#### Coûts pris en compte

L'analyse intègre :

- Le coût des traitements, de leur administration et les coûts de suivi ;
- Le coût des saignements.

#### Mesure, valorisation et calcul des coûts

#### Mesure des coûts

Les coûts des traitements pour chaque stratégie incluent les coûts d'acquisition des médicaments leur administration, les tests biologiques et le suivi des patients. Initialement, l'industriel avait mesuré le coût d'acquisition du romiplostim à partir des doses observées dans le cadre de l'étude observationnelle pour la population française (étude 20070225). La consommation moyenne de flacons par patient par semaine était calculée en divisant le nombre cumulé de flacons par la durée d'observation, prenant de fait en compte le fait que des patients peuvent avoir manqué des doses au cours de leur traitement. Toutefois, pendant la phase d'examen du modèle par la HAS, il est apparu à l'industriel que les résultats de cette étude présentaient des incohérences et qu'il était donc préférable d'utiliser les doses moyennes de romiplostim administrées dans le cadre de l'essai clinique. En outre la HAS avait souligné la nécessité d'utiliser les mêmes sources de données pour évaluer les doses moyennes de traitement et l'efficacité du traitement.

Les coûts d'acquisition des médicaments sont mesurés:

- Pour le romiplostim : le coût est estimé à partir de la dose moyenne de traitement administré dans les deux essais pivot (Kuter 2008). Les auteurs du modèle distinguent deux méthodes d'estimation de la dose moyenne selon que l'on privilégie le critère de réponse durable ou globale.
  - ▶ Critère de réponse durable : les auteurs estiment une dose initiale qui correspond à la dose reçue par les patients pendant les 8 semaines de traitement (soit deux cycles dans le modèle) et une dose de long terme qui correspond à la dose reçue par les patients qui sont répondeurs aux traitement entre la 9<sup>e</sup> et la 24<sup>e</sup> semaine. Si dans les RCT des patients étaient surdosés, la dose maximale considérée pour le calcul des doses était celle recommandée dans le RCP (10µg/kg), ce qui correspond à la pratique clinique. Dans les RCT, 5 patients non répondeurs sur 632 patients s'étaient vus administrés une dose supérieure à cette dose maximale. La dose moyenne observée dans l'essai a été ajustée en fonction du poids moyen des patients français dans l'étude observationnelle 20070225 (75,5kg versus 83,7kg). Le gaspillage de flacons a été pris en compte en arrondissant le nombre de flacons de 250 µg à l'unité supérieure.
  - ▶ Critère de réponse globale : les auteurs utilisent une méthode similaire. La seule différence concerne la durée sur laquelle la dose initiale est calculée qui est alors de 4 semaines (soit un cycle dans le modèle).
- Pour l'eltrombopag : les doses journalières moyennes administrées correspondent aux doses observées dans l'essai PRAISE (GSK, 2010) : dans cet essai, dans le bras traitement, tous les patients se voyaient administrer une dose de 50mg/jour, entre le 29<sup>e</sup> jour et le dernier jour de l'essai, entre 15 et 28% des patients recevaient une dose de 25 mg, tandis qu'entre 29 et 53% recevait une dose de 75mg. Les auteurs du modèle proposent une méthode de calcul pour estimer une dose moyenne à partir de ces données qui aboutit à une estimation d'une dose moyenne de 55 mg/jour. Cette méthode de calcul n'aboutit pas à un résultat cohérent par rapport aux données sur l'essai PRAISE (Cheng 2011) ;
- Pour les autres médicaments (rituximab, aziathropine, cyclosporine, méthylprédisolone, dexaméthasone, IgIV) : à partir des doses recommandées par Provan (2010) et à partir des hypo-

thèses suivantes fondées sur les données de l'étude observationnelle pour la population française (étude 20070225) :

- ▶ Taille moyenne de 1,69 kg ;
- ▶ Poids moyen de 75,51 kg ;
- ▶ Surface corporelle de 1,79m<sup>2</sup>

Les hypothèses retenues par l'industriel sur les doses moyennes des traitements sont présentés dans le Tableau 12.

**Tableau 12. Hypothèses sur les doses de traitement. Source: dossier industriel et données complémentaires**

	<b>Dose</b>	<b>Unit</b>	<b>Days</b>	<b>Time Period</b>	<b>Dosing Guidelines from International Consensus Report</b>
Romiplostim : dose initiale (réponse durable)	1,25	250mcg vial		2 cycles	1-10 µg/kg weekly
Romiplostim : dose initiale (réponse globale)	1,13	250mcg vial		1 cycle	1-10 µg/kg weekly
Romiplostim : dose de long terme (réponse durable)	1,20	250mcg vial		per cycle	1-10 µg/kg weekly
Romiplostim : dose de long terme (réponse globale)	1,28	250mcg vial		per cycle	1-10 µg/kg weekly
Rituximab	375	mg/m <sup>2</sup>	4	one off	375 mg/m <sup>2</sup> weekly x4. Responders may require retreatment months to years later
Eltrombopag	55	mg	28	per cycle	25-75 mg orally daily
Azathioprine	2	mg/kg	28	per cycle	1-2mg/kg
Dapsone	75	mg	28	per cycle	75mg daily
Danazol	600	mg	28	per cycle	200mg 2-4 times daily
MMF	2	g	28	per cycle	1000mg twice daily for at least 3-4 wks.
Cyclosporine	3	mg/kg	28	per cycle	5mg/kg/d for 6 days then 2.5-3 mg/kg/d
Cyclophosphamide	1	g/m <sup>2</sup>	28	per cycle	(1-2 mg/kg orally daily for at least 16 wks.) or IV (0.3-1 g/m <sup>2</sup> for 1-3 doses)
Vinca alkaloids	10	mg	3	per cycle	vincristine total dose of 6 mg (1-2 mg per vinblastine total dose of 30 mg (10 mg per infusion weekly)
IVIg	1	g/kg	2	per cycle	0.4 g/kg/d for 5 days or infusions of 1 g/kg/d for 1-2 days
IV Steroids (dexamethasone)	40	mg	4	per cycle	Dexamethasone 40mg daily for 4 days every 2-4 weeks. for 1-4 cycles Methylprednisolone 30mg/kg/d for 7 days Prednis(ol)one 0.5-2 mg/kg/d for 2-4 weeks

Sources: Provan, 2010

Les coûts d'administration et de suivi sont mesurés à partir de données sur les consommations de ressources issues de recommandations (Provan 2010 ; Arnold 2007) et elles ont été validées par les leaders d'opinion français interrogés :

- administration du romiplostim par le personnel infirmier ;
- administration du rituximab, de la cyclophosphamide, des vinca-alcaloïdes, des IgIV et des corticostéroïdes IV dans le cadre de séjours hospitaliers de plus ou moins longue durée (les auteurs ont considéré que l'administration de certains traitements nécessitait plusieurs séjours hospitaliers);
- tests sanguins ;
- tests hépatiques ;
- consultations médicales.

Les séjours hospitaliers associés à l'administration des produits sont classés par les auteurs au moyen de trois catégories « Complete, Day and Short ». Les auteurs associent chacune de ces catégories à un GHM particulier :

- le séjour dit « complete hospital visit » est associé au GHM 16M12T correspondant à un « Purpuras, niveau 1 »
- le séjour dit « day hospital visit » et le séjour dit « short hospital visit » sont tous les deux associés au GHM 16M12T correspondant à un « Purpura, très courte durée »

Les hypothèses retenues par les auteurs sur les ces consommations de ressources sont présentés dans le Tableau 13.

Les auteurs précisent que, dans le scénario de référence, ils ont considéré que le romiplostim était administré systématiquement par un personnel infirmier et non par le patient lui-même.

**Tableau 13. Ressources utilisées dans le modèle. Source : dossier l'industriel**

	Blood tests	Physician appt	Hospital Visit (Complete, Day, Short)	Romiplostim nurse admin	Hepatic testing
Romiplostim - 1st 8 weeks	4	1	(0,0,0)	4	
Romiplostim - post 8 weeks	1	1	(0,0,0)	4	
Romiplostim - self administration	0	0	(0,0,0)		
Rituximab - 1st month	4	0	(0,3,1)		1
Rituximab - monitoring	1	1	(0,0,0)		0.3
Eltrombopag - 1st 8 weeks	4	1	(0,0,0)		1
Eltrombopag - post 8 weeks	1	1	(0,0,0)		0.3
Azathioprine	4	2	(0,0,0)		
Danazol	4	2	(0,0,0)		
Dapsone	4	2	(0,0,0)		
MMF	4	2	(0,0,0)		
Cyclosporine	4	2	(0,0,0)		
Cyclophosphamide	2	0	(0,2,0)		
Vinca alkaloids	0	0	(0,4,0)		
Watchful waiting	4	2	(0,0,0)		
IVIg			(0,0,2)		
IV Steroids			(1,0,0)		

Sources: Provan, 2010; Arnold, 2007; Kuter, 2008; GSK, 2010; Roche Products Limited, 2011; validated by French KOLs.

Les coûts des saignements sont mesurés à partir des coûts des séjours hospitaliers associés à chaque type de saignement. Chaque type de saignements fait l'objet d'une hospitalisation. L'identification des GHM associés à chaque type de saignement repose sur l'avis des leaders d'opinion :

- les coûts des séjours hospitaliers à la suite de « saignements mineurs (patient traité en ambulatoire) » sont estimés à partir d'une moyenne pondérée par leur fréquence des coûts des GHM associés à un saignement de nez (épitaxis de très courte durée : 03M06T) et à un séjour court pour saignement gastro-intestinal (transfert et autres séjours courts pour hémorragie digestive : 06M04T).
- les coûts des séjours des « autres saignements » nécessitant une hospitalisation sont estimés à partir du GHM associé à un saignement gastro-intestinal ;
- les coûts des séjours hospitaliers à la suite de « saignements gastro-intestinaux » sont estimés à partir d'une moyenne pondérée par leur fréquence des coûts des GHM associés à un saignement gastro-intestinal (06M04 niveau 1 à 4) ;
- les coûts des séjours hospitaliers à la suite de « hémorragie intracrânienne » sont estimés à partir d'une moyenne pondérée par leur fréquence des coûts associés aux GHM AVC (« Acci-

dents vasculaires intracérébraux non transitoires » (01M30) et « Autres accidents vasculaires cérébraux non transitoires » (01M31), niveaux 1 à 4 + transfert).

### Valorisation des coûts

Les coûts des traitements sont valorisés à partir des données disponibles sur les sites de l'Assurance maladie :

- les coûts d'acquisition des médicaments sont résumés dans le tableau 15 ;
- les coûts des ressources médicales consommées dans le cadre de l'administration des traitements et du suivi des patients sont résumés dans le tableau 16 ;
- les auteurs indiquent avoir pris en compte les coûts des dépassements d'honoraire pour la consultation médicale et pour l'administration du romiplostim par le personnel infirmier en s'appuyant sur les données éco-santé de l'IRDES ;

**Tableau 14 Coût d'acquisition des traitements, Source : dossier l'industriel et échange technique**

	Cost	Source
Romiplostim per vial	€693.18	CIP 3925810 NPLATE 250mcgx1 - NSF website : ameli.fr, consulted in December 2013
Rituximab, 100mg	€269,21	UCD 9197702 MABTHERA 100mg - NSF website : ameli.fr, consulted in December 2013
Azathioprine, 100 tablets	€24.95	CIP 3854990 AZATHIOPRINE 100mgx100 - NSF website : ameli.fr, consulted in December 2013
MMF: 50 * 500mg	€78.24	CIP 35952707 CELLCEPT 500mgx50- Vidal website : asp.evidal.net, consulted in December 2013
Cyclosporine: 60 * 100mg	€232.93	CIP 34630606 NEORAL 100mgx60 - Vidal website : asp.evidal.net, consulted in December 2013
Eltrombopag: dose moyenne de 55mg	€2,234.69	Moyenne du prix de REVOLADE 25mg (CIP 3400933745864) et de REVOLADE 50mg (CIP 3400937458931) pour une dose de 55mg telle que retenue dans le scénario de référence x28 ameli.fr, consulted in December 2013
Dapsone: 90 * 1.5mg	€17.02	CIP 3842716 INDAPAMIDE 1,5mgx90- NSF website : ameli.fr, consulted in December 2013
Danazol: 100 * 200mg	€90.45	CIP 3230114 DANATROL 200mgx100 - NSF website : ameli.fr, consulted in December 2013
Cyclophosphamide per g	€ 5.096	CIP 3035890 ENDOXAN 50mgx50 - NSF website : ameli.fr, consulted in December 2013
Vinca alkaloids per mg	€1.758	CIP 3112024 VELBE(Vinblastine) 10mg pdre - NSF website : ameli.fr, consulted in December 2013
IVIg per g	€56.16	UCD 9199055 GAMMAGARD 10g poudre pour solution perfusion - NSF website : ameli.fr, consulted in December 2013
IV Steroids per mg	€0.0141 (Methylprednisolone) €0.21(Dexamethasone)	Methylprednisolone: CIP 3867722 SOLUMEDROL 1g poudre et 15,6ml solvant Dexamethasone: CIP 3430623 DEXAMETHASONE 4mg/ml x3 ampoules

**Tableau 15 Coûts d'administration, Source : dossier l'industriel**

	<b>Cost</b>	<b>Source</b>
Blood tests	€13.50	Code TNB 1104 Hémogramme - NSF website : ameli.fr consulted in December 2013
Physician Appointment	€25.99	Tarif Consultation Spécialiste - NSF website : ameli.fr consulted in December 2013 + extra fees from IRDES Eco-Santé website consulted in December 2013
Nurse appointment for administration of romiplostim	€8.58	Tarif pour Injection sous-cutanée en Soins infirmiers spécialisés, à domicile - NGAP on NSF website : ameli.fr, consulted in December 2013+ extra fees from IRDES Eco-Santé website consulted in December 2013
Complete Hospital Visit	€3,196.41	Weighted averages from PMSI data, on ATIH website (relative to hospital data in France) consulted in December 2013 – ENCC approach – DRGs identified by the main diagnosis (ICD 10 code 69.3) and validated by French experts - DRG considered 16M121
Day Hospital Visit	€1,020.94	Weighted averages from PMSI data, on ATIH website (relative to hospital data in France) consulted in December 2013– ENCC approach– DRG identified by the main diagnosis (ICD 10 code 69.3) and validated by French experts DRG considered 16M12T
Short Hospital Visit	€2,270.23	Weighted averages from PMSI data, on ATIH website (relative to hospital data in France) consulted in December 2013– ENCC approach– DRGs identified by the main diagnosis (ICD 10 code 69.3) and validated by French experts with a weighting by the frequency of DRGs DRGs considered (16M12 T-1)
Hepatic testing (and blood film testing)	€10.53	Code TNB 0522 Test ASAT, ALAT - NSF website : ameli.fr consulted in December 2013

Les coûts des séjours hospitaliers sont valorisés à partir des données de l'Agence technique de l'information hospitalière (ATIH) consultées en décembre 2013.

**Tableau 16 Coûts de prise en charge des saignements, Source : dossier l'industriel**

<b>Costs of managing bleeds</b>	<b>Source</b>	<b>Model</b>
Outpatient bleed	Assumed as nose bleeding (épistaxis) and day-hospitalisation for GI bleed : weighted average of DRGs 03M06T / 06M04T - ENCC approach on ATIH website (relative to hospital data in France) on ATIH website (relative to hospital data in France)	€836.00
Other bleed requiring hospitalisation	Assumed as GI bleed	€4,761.00
Gastrointestinal bleed	Weighted average of DRGs relative GI bleeds : DRGs 06M04(1-4) on ATIH website (relative to hospital data in France) ENCC approach	€4,761.00
Intracranial haemorrhage	Weighted average of DRGs relative to stroke : DRGs 01M30(T-4) / 01M31 (T-4) on ATIH website (relative to hospital data in France) ENCC approach	€5,784.00

### Calcul du coût

Le calcul de coût de chaque traitement est effectué :

- en multipliant la dose moyenne observée ou la dose recommandée par le coût d'acquisition du produit (Cf. tableau ci-dessous) ;
- en multipliant les coûts d'administration et de suivi (consultations médicales, paramédicale, tests biologique et séjours hospitalier) par la fréquence de consommation de ces ressources.
- en additionnant les deux valeurs obtenues ci-dessus.

Le coût des saignements est effectué en multipliant le coût des séjours hospitaliers par la probabilité de survenue des saignements (Cf. modélisation).

### Résultats de l'analyse de coût

A la suite de l'échange technique, le coût moyen estimé dans le modèle par médicament et pour les 3 postes de coûts est présenté par l'industriel pour les 3 stratégies comparées. Les Tableau 17, Tableau 18 et Tableau 19 reprennent les coûts par médicament pour chacune des 3 stratégies par patient, sur l'horizon vie entière. On observe que le romiplostim est presque 5,8 fois plus coûteux qu'eltrombopag (171 101€ contre 29 041€), sans compter les coûts d'administration de ces deux traitements (5 475€ pour romiplostim versus 598 € pour eltrombopag). D'après les auteurs, ce surcoût est compensé par une augmentation du taux de réponse plaquettaire et une plus longue durée de réponse plaquettaire qui a pour conséquence une diminution du temps passé dans l'état « attente vigilante », une diminution des saignements et donc une diminution des traitements d'urgence.

**Tableau 17 Coût moyen des traitements pour la stratégie Romiplostim (critère de réponse durable)**  
Source: Industriel Données complémentaires

	Treatment costs	Administration Costs	Bleed Costs*
Rituximab	1,508	€4,710	€3,052
Romiplostim	€171,101	€5,475	€2,831
Azathioprine	€1,051	€0	€2,709
Cyclophosphamide	€142	€7,764	€776
MMF	€179	€108	€786
Cyclosporine	€68	€29	€97
Dapsone	€784	€235	€676
Danazol	€111	€156	€134
Vinca alkaloids	€5	€227	€95
Watchful waiting	€373,035	€240,479	€39,218
Total	€547,983	€259,183	€50,373

\*Includes cost of bleeds on the subsequent line of watch and rescue

**Tableau 18 Coût moyen des traitements pour la stratégie Eltrombopag (critère de réponse durable).**  
Source: Industriel Données complémentaires

	Treatment costs	Administration Costs	Bleed Costs*
Rituximab	€1,508	€4,710	€3,052
Eltrombopag	€29,041	€598	€3,369
Azathioprine	€1,284	€0	€3,306

Cyclophosphamide	€175	€9,529	€951
MMF	€219	€132	€963
Cyclosporine	€83	€36	€120
Dapsone	€963	€290	€830
Danazol	€140	€195	€165
Vinca alkaloids	€6	€279	€117
Watchful waiting	€468,970	€302,311	€50,216
Total	€502,388	€318,080	€63,088

\*Includes cost of bleeds on the subsequent line of watch and rescue

**Tableau 19 Coût moyen des traitements pour la stratégie Prise en charge standard (critère de réponse durable). Source : Industriel Données complémentaires**

	Treatment costs	Administration Costs	Bleed Costs*
Rituximab	€1,508	€4,710	€3,052
Azathioprine	€1,406	€0	€3,618
Cyclophosphamide	€192	€10,471	€1,046
MMF	€240	€145	€1,056
Cyclosporine	€91	€39	€131
Dapsone	€1,059	€317	€912
Danazol	€156	€217	€182
Vinca alkaloids	€6	€307	€129
Watchful waiting	€497,551	€320,705	€56,579
Total	€502,208	€336,911	€66,705

**Tableau 20 Coûts totaux associés à l'administration de traitements d'urgence, la prise en charge des saignement et les hospitalisations (critère de réponse durable) source: Industriel Données complémentaires**

Treatment arm	Administrations of rescue medication over lifetime	Bleeds over lifetime	Hospitalisations over lifetime	Incremental cost saving due to bleeds	Incremental cost saving due to administrations of rescue medication
Combined Population					
Romiplostim	97.087	77.007	6.479		

Eltrombopag	116.701	82.558	7.809	€ 12,715	€ 157,767
SoC	121.661	83.135	8.221	€ 16,332	€ 204,741
Splenectomised Population					
Romiplostim	128.092	75.459	6.294		
Eltrombopag	146.768	79.283	7.218	€ 8,823	€ 150,492
SoC	150.897	79.427	7.465	€ 10,736	€ 189,082
Non-Splenectomised Population					
Romiplostim	79.629	77.829	6.525		
Eltrombopag	98.475	84.485	8.105	€ 15,087	€ 150,690
SoC	103.924	85.464	8.664	€ 20,242	€ 202,532

### 3.5.2 Analyse critique de l'évaluation des coûts

#### Coûts pris en compte

L'ensemble des coûts pris en compte dans le modèle sont globalement conformes aux recommandations de la HAS. Il existe toutefois un certain nombre d'imprécisions. Par exemple, contrairement à ce qu'il était indiqué dans la première version du document le coût associé à la réalisation de la ponction de moelle osseuse n'est pas pris en compte dans le modèle. Pourtant, le RCP du romiplostim précise qu'une ponction et une biopsie de moelle osseuse doit être réalisée, en particulier chez les patients âgés de plus de 60 ans.

#### La mesure, la valorisation et le calcul des coûts

##### Mesure des coûts

La méthode de mesure des coûts d'acquisition de romiplostim et de eltrombopag est détaillée. En revanche, la méthode de calcul des dépassements d'honoraire pour la consultation auprès d'un médecin spécialiste et du calcul du coût d'une injection sous-cutanée à domicile par une infirmière n'est pas précisée. La méthode de mesure des coûts hospitaliers associés aux saignements est moins robuste dans la mesure où elle repose exclusivement sur les avis des leaders d'opinion. De plus le fait qu'il ait été considéré que tous les saignements donnent lieu à une hospitalisation (de jour ou complète) n'est pas suffisamment discutée. Il est en effet envisageable que certains saignements soient pris en charge en ambulatoire et non à l'hôpital comme cela est considéré dans le modèle.

##### Valorisation des coûts

La valorisation des coûts telle que présentée dans le rapport technique comprenait de nombreuses erreurs qui ont été corrigées à l'issue de l'échange technique (Cf. Annexe 5 – Echange avec l'industriel).

##### Résultats de l'analyse de coût

Les résultats de l'analyse de coût modifié à la suite de l'échange technique sont davantage détaillés qu'ils ne l'étaient dans le rapport technique initial. Ils montrent que l'essentiel du gain en termes de coût grâce à la stratégie romiplostim est due à la diminution des coûts des traitements d'urgence (watchful waiting).

## 3.6 Présentation des résultats et analyses de sensibilité

### 3.6.1 Présentation par les auteurs

#### Résultats de l'étude économique

Dans l'analyse de référence le traitement du PTI par romiplostim est une stratégie dominante par rapport à la stratégie de prise en charge standard et par rapport à eltrombopag, dans la population combinée (patients splénectomisés et non-splénectomisés), à la fois lorsque l'on utilise comme critère d'efficacité le taux de réponse plaquettaire durable et lorsque l'on utilise le taux de réponse plaquettaire globale. Cela signifierait que cette stratégie permet de gagner des QALY et des années de vie gagnés et qu'elle est moins coûteuse que son comparateur.

- D'après les résultats du modèle, la stratégie romiplostim serait dominante par rapport à la prise en charge standard, c'est-à-dire qu'elle serait à la fois moins coûteuse et plus efficace :
  - elle permettrait d'économiser 48 285€ et de gagner 0,671 QALY lorsque l'on utilise le critère de réponse durable sur la concentration en plaquettes;
  - elle permettrait d'économiser 63 745€ et de gagner 1,065 QALY lorsque l'on utilise le critère de réponse globale sur la concentration en plaquettes.
- D'après les résultats du modèle, la stratégie romiplostim serait également dominante par rapport à la stratégie eltrombopag :
  - elle permettrait d'économiser 26 016€ et de gagner 0,485 QALY lorsque l'on utilise le critère de réponse durable sur la concentration en plaquettes ;
  - elle permettrait d'économiser 7 711€ et de gagner 0,657 QALY lorsque l'on utilise le critère de réponse globale sur la concentration en plaquettes

Les résultats de l'analyse de référence sont présentés dans le Tableau 21 et le Tableau 22, le Tableau 23 et le Tableau 24 pour la population combinée, pour les patients splénectomisés et pour les patients non splénectomisés.

**Tableau 21 Résultats (en €/QALY) de l'analyse de référence (critère de réponse durable) Source: Industriel Données Complémentaires**

Treatment arm	Costs	QALYs	Incremental costs	Incremental QALYs	ICER
Combined Population					
Romiplostim	€857,539	11,07			
Eltrombopag	€ 883 556	10,58	-€26,016	0,485	Dominant
SoC	€ 905 824	10,40	-€48,285	0,671	Dominant
Splenectomised Population					
Romiplostim	€1,035,630	11,07			
Eltrombopag	€ 1 070 664	10,73	-€35,034	0,339	Dominant
SoC	€ 1 092 075	10,62	-€56,445	0,447	Dominant
Non-Splenectomised Population					
Romiplostim	€754,183	11,09			
Eltrombopag	€ 770 278	10,52	-€16,096	0,571	Dominant
SoC	€ 791 027	10,26	-€36,845	0,825	Dominant

**Tableau 22 Résultats (en €/année de vie sauvée) de l'analyse de référence (critère de réponse durable) Source: Industriel Données Complémentaires**

Treatment arm	Costs	LYs	Incremental costs	Incremental LYs	ICER
Combined Population					
Romiplostim	€857,539	14.47			
Eltrombopag	€ 883,556	13.96	-€26,016	0.517	Dominant
SoC	€ 905,824	13.75	-€48,285	0.727	Dominant
Splenectomised Population					
Romiplostim	€1,035,630	14.47			
Eltrombopag	€ 1,070,664	14.11	-€35,034	0.362	Dominant
SoC	€ 1,092,075	13.98	-€56,445	0.487	Dominant
Non-Splenectomised Population					
Romiplostim	€754,183	14.50			
Eltrombopag	€ 770,278	13.89	-€16,096	0.608	Dominant
SoC	€ 791,027	13.61	-€36,845	0.893	Dominant

**Tableau 23 Résultats (en €/QALY) de l'analyse de référence (critère de réponse globale) Source: Industriel Données Complémentaires**

Treatment arm	Costs	QALYs	Incremental costs	Incremental QALYs	ICER
Combined Population					
Romiplostim	€842,079	11.46			
Eltrombopag	€ 849,790	10.80	-€7,711	0.657	Dominant
SoC	€ 905,824	10.40	-€63,745	1.065	Dominant
Splenectomised Population					
Romiplostim	€993,537	11.52			
Eltrombopag	€ 1,025,992	10.92	-€32,455	0.602	Dominant
SoC	€ 1,092,075	10.62	-€98,538	0.899	Dominant
Non-Splenectomised Population					
Romiplostim	€749,876	11.43			
Eltrombopag	€ 744,133	10.76	€5,743	0.670	€ 8,568
SoC	€ 791,027	10.26	-€41,151	1.170	Dominant

**Tableau 24 Résultats (en €/année de vie sauvée) de l'analyse de référence (critère de réponse globale) Source: Industriel Données Complémentaires**

Treatment arm	Costs	LYs	Incremental costs	Incremental LYs	ICER
Combined Population					
Romiplostim	€842,079	14.89			
Eltrombopag	€ 849,790	14.20	-€7,711	0.698	Dominant
SoC	€ 905,824	13.75	-€63,745	1.148	Dominant
Splenectomised Population					

Romiplostim	€993,537	14.95			
Eltrombopag	€ 1,025,992	14.31	-€32,455	0.642	Dominant
SoC	€ 1,092,075	13.98	-€98,538	0.970	Dominant
Non-Splenectomised Population					
Romiplostim	€749,876	14.87			
Eltrombopag	€ 744,133	14.16	€5,743	0.711	€ 8,078
SoC	€ 791,027	13.61	-€41,151	1.261	Dominant

## Prise en compte de l'incertitude et analyse de sensibilité

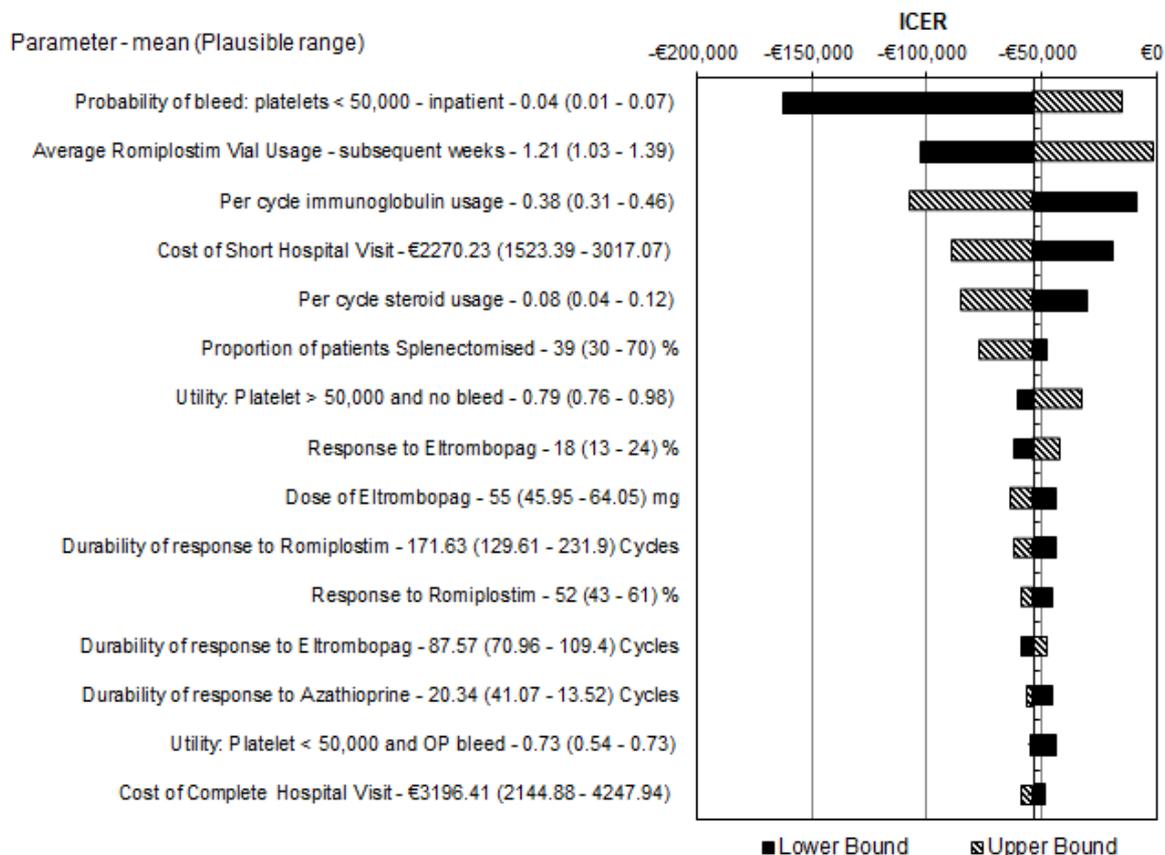
### Analyse de sensibilité déterministe

Deux diagrammes de Tornado montrant les variations du RDCR en fonction de variations des valeurs de certains paramètres pris un à un, sont présentés ; l'un compare le romiplostim au eltrombopag (**Erreur ! Source du renvoi introuvable.**) et l'autre le romiplostim à la prise en charge standard (Figure 3).

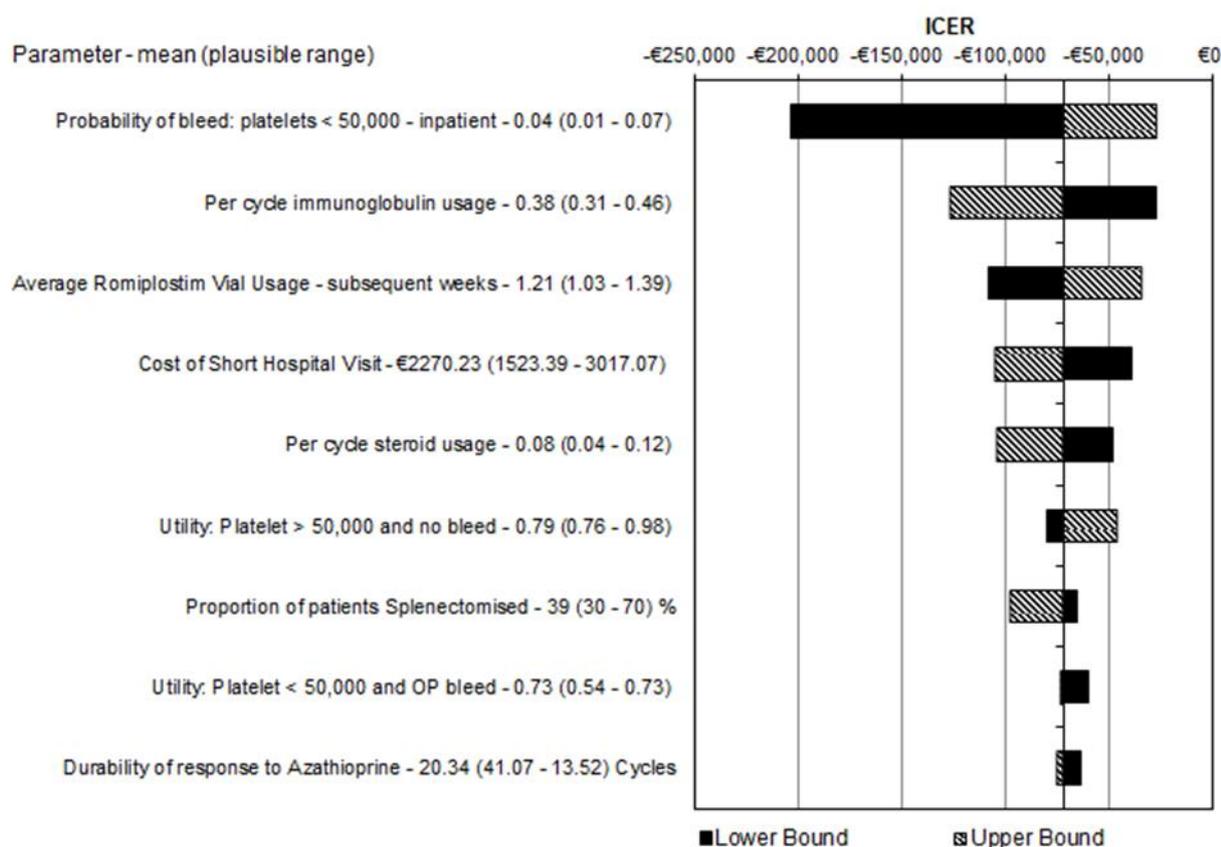
L'industriel précise que les limites supérieures et inférieures des valeurs des paramètres testés dans l'analyse de sensibilité correspondent dans la mesure du possible à leur intervalle de confiance à 95% (IC 95%) ou, lorsqu'un IC 95% n'était pas disponible, à une fourchette de valeur plausible autour de la valeur moyenne.

L'industriel indique que les paramètres clés ayant une influence sur les résultats sont : la probabilité de saignement chez les patients avec une concentration en plaquettes  $<50 \times 10^9/L$  ; la probabilité par cycle de recevoir un traitement d'urgence (IgIV ou corticostéroïdes IV) ; l'utilité du stade en « bonne santé » (i.e. plaquettes  $>50 \times 10^9/L$  sans saignement) ; le nombre moyen de flacon de romiplostim utilisé par cycle. Il indique pour les fourchettes de valeurs définies pour les variables représentées dans les graphiques de Tornado, le romiplostim est toujours dominant.

**Figure 2 Diagramme de Tornado - Comparaison du romiplostim au eltrombopag pour la population combinée (critère de réponse durable) Source: Industriel Données complémentaires**



**Figure 3 Diagramme de Tornado - Comparaison du romiplostim à la prise en charge standard pour la population combinée (critère de réponse durable) Source: Industriel Données complémentaires**



L'industriel a réalisé une analyse de scénario où la réponse plaquettaire du eltrombopag a été calculée en tenant compte des bornes supérieures et inférieures de l'intervalle de crédibilité à 95% de l'OR (Cooper 2014).

- si l'on utilise comme valeur de l'odds ratio la borne basse de l'intervalle de crédibilité, romiplostim serait une stratégie dominante, elle permettrait d'économiser 48 407€ et de gagner 0,625 QALY (critère de ré-pense plaquettaire durable) et elle permettrait d'économiser 54 732€ et de gagner 0,947 QALY (critère de réponse plaquettaire globale)
- si l'on utilise comme valeur de l'odds ratio la borne haute de de l'intervalle de crédibilité le RDCR associé au romiplostim, comparé à eltrombopag, serait de 827 866€/QALY (critère de réponse plaquettaire durable) et de 123 642€/QALY (critère de réponse plaquettaire globale)

**Tableau 25 Résultat de l'analyse : borne supérieure de l'intervalle de confiance sur la probabilité de réponse au traitement (Cooper 2014) (critère : taux de réponse durable). Source : Industriel Données complémentaires**

Treatment arm	Costs	QALYs	Incremental costs	Incremental QALYs	ICER
Combined Population					
Romiplostim	€ 857,539	11.07			
Eltrombopag	€ 814,296	11.01	€ 43,243	0.052	€ 827,866
SoC	€ 905,824	10.40	-€ 48,285	0.671	Dominant
Splenectomised Population					

Romiplostim	€ 1,035,630	11.07			
Eltrombopag	€ 982,396	11.08	€ 53,234	-0.008	Dominant
SoC	€ 1,092,075	10.62	-€ 56,445	0.447	Dominant
Non-Splenectomised Population					
Romiplostim	€ 754,183	11.09			
Eltrombopag	€ 718,765	10.98	€ 35,417	0.107	€ 330,559
SoC	€ 791,027	10.26	-€ 36,845	0.825	Dominant

**Tableau 26 Résultat de l'analyse : borne inférieure de l'intervalle de confiance sur la probabilité de réponse au traitement (Cooper 2014) (critère : taux de réponse durable). Source : Industriel Données complémentaires**

Treatment arm	Costs	QALYs	Incremental costs	Incremental QALYs	ICER
Combined Population					
Romiplostim	€ 857,539	11.07			
Eltrombopag	€ 905,946	10.44	-€ 48,407	0.625	Dominant
SoC	€ 905,824	10.40	-€ 48,285	0.671	Dominant
Splenectomised Population					
Romiplostim	€ 1,035,630	11.07			
Eltrombopag	€ 1,090,642	10.65	-€ 55,012	0.417	Dominant
SoC	€ 1,092,075	10.62	-€ 56,445	0.447	Dominant
Non-Splenectomised Population					
Romiplostim	€ 754,183	11.09			
Eltrombopag	€ 791,955	10.32	-€ 37,773	0.766	Dominant
SoC	€ 791,027	10.26	-€ 36,845	0.825	Dominant

### Analyse de sensibilité probabiliste

L'industriel a réalisé une analyse de sensibilité probabiliste pour explorer l'impact sur le RDCR de l'incertitude sur la valeur des paramètres. Mille simulations ont été réalisées afin d'obtenir des résultats reproductibles et fiables.

Suite à l'échange technique, des précisions ont été données par l'industriel sur les distributions retenues dans les analyses probabilistes, telles que présentées dans le tableau ci-dessous.

Type de paramètre	Distribution	Justification
<b>Taux de réponse</b>	Beta	Naturellement limitée entre 0 et 1, ce qui correspond aux limites des taux de réponse
<b>Durée de traitement</b>	Normale / normale multivariée	Le théorème de la limite centrale établit que la distribution d'échantillonnage des moyennes d'échantillonnage s'approche de la distribution normale à mesure que la taille de l'échantillon devient plus importante, i.e. pour tenter d'obtenir l'échantillon d'une population moyenne plutôt que d'obtenir la moyenne par individu, l'estimation devrait être normalement distribuée.  De plus, les informations disponibles pour les traitements comparateurs n'apportent pas de preuve qu'une distribution alternative doit

être utilisée.

L'exception à ceci est la durée de traitement pour romiplostim et eltrombopag, pour laquelle, une distribution normale multivariée a été utilisée pour permettre une covariance entre les paramètres.

<b>Taux de saignements</b>	Beta	Limité entre 0 et 1
<b>Utilités</b>	Triangulaire	<p>Les déviations standards rapportées ont été très larges et ont permis de chevaucher plusieurs états de santé.</p> <p>Ainsi, afin de prévenir ces chevauchements d'état de santé, nous avons défini des limites inférieures et supérieures basées sur les celles d'états de santé comparables. Par exemple, il était prévu qu'un patient présentant un saignement traité en ambulatoire et un taux de plaquettes <math>&gt;50 \times 10^9/L</math> devrait avoir une meilleure utilité qu'un patient présentant un saignement traité en ambulatoire mais ayant un taux de plaquettes <math>&lt; 50 \times 10^9/L</math>.</p> <p>Une distribution triangulaire est bornée par des valeurs supérieures et inférieures définies, les valeurs d'échantillonnage sont le plus souvent proche du mode défini (dans ce cas, la moyenne trouvée dans la littérature).</p>
<b>Proportion de patients recevant un traitement</b>	Beta	Naturellement limité entre 0 et 1, ce qui correspond aux limites de la proportion de patients recevant un traitement.
<b>Coûts</b>	Normale	<p>Le théorème de la limite centrale établit que la distribution d'échantillonnage des moyennes d'échantillonnage s'approche de la distribution normale à mesure que la taille de l'échantillon devient plus importante, i.e. pour tenter d'obtenir l'échantillon d'une population moyenne plutôt que d'obtenir la moyenne par individu, l'estimation devrait être normalement distribuée.</p> <p>Comme les coûts sont issus d'une grande base de données, la distribution normale est adaptée. Les coûts échantillonnés ont été testés afin d'être sûr que les valeurs négatives n'avaient pas été échantillonnées.</p>
<b>Caractéristiques des patients</b>	Normale	Supposée être normale selon le théorème de la limite central.
<b>Autres</b>		L'utilisation moyenne de romiplostim est échantillonnée en utilisant une distribution gamma et une distribution triangulaire a été utilisée pour la proportion de patients splénectomisés.

Ceci est basé sur les informations recueillies auprès de cliniciens mais pas assez exhaustive pour déterminer une distribution.

L'analyse probabiliste montre que, comparé au eltrombopag, le romiplostim est dominant dans 100% des cas. Il est aussi dominant dans 100% des cas comparé au traitement standard.

**Tableau 27 Analyse sensibilité probabiliste : 1000 simulations (critère de réponse durable). Source: Industriel Données complémentaires**

Romiplostim comparé to	Probability that romiplostim is dominant	Probability that romiplostim is cost effective*	Incremental costs	Incremental QALYs	Cost per QALY (ICER)
Combined Population					
Eltrombopag	90.0%	99.5%	-€34,086	0.627	Dominant
SoC	97.3%	100%	-€59,076	0.845	Dominant

**Tableau 28 Analyse sensibilité probabiliste : 1000 simulations (critère de réponse globale). Source: Industriel Données complémentaires**

Romiplostim comparé to	Probability that romiplostim is dominant	Probability that romiplostim is cost effective*	Incremental costs	Incremental QALYs	Cost per QALY (ICER)
Combined Population					
Eltrombopag	65.5%	94.6%	-€18,017	0.851	Dominant
SoC	93.6%	100%	-€80,739	1.353	Dominant

Les auteurs indiquent que romiplostim est une stratégie dominante (à la fois moins coûteuse et plus efficace) par rapport à eltrombopag 90% des cas et la prise en charge standard dans 97,3% des cas.

### Analyses de sensibilité en scénarios

L'industriel a fournis les résultats de l'analyse lorsque la méthode de comparaison indirecte fondée sur la comparaison des deux bras actifs des essais pivotaux romiplostim et eltrombopag est utilisée (méthode utilisée dans la version soumise initialement à la HAS).

Lorsque cette méthode de comparaison indirecte est utilisée romiplostim n'est plus une stratégie dominante lorsqu'elle est comparée à eltrombopag. Le RDCR s'élève à :

- population combinée : 49 241€/QALY (réponse durable), 49 802€/QALY (réponse globale)
- population de patients splénectomisés : 176 853€/QALY (réponse durable), 36 900€/QALY (réponse globale)
- population de patients non- splénectomisés 29 400€/QALY (réponse durable), 51 635€/QALY (réponse globale)

Trois prix différents ont été testés à l'issue de l'échange technique : - 2,5%, - 5% et + 2,5%. Les résultats sont présentés dans les tableaux ci-dessous.

**Tableau 29 Résultat de l'analyse : Prix revendiqué par l'industriel dans l'analyse de référence (critère : taux de réponse durable). Source : Industriel Données complémentaires**

Treatment Path	Costs	QALYs	Incremental Costs	Incremental QALYs	ICER
Romiplostim	€857,539	11.07			
Eltrombopag	€883,556	10.58	-€26,016	0.485	Dominant
SoC	€905,824	10.40	-€48,285	0.671	Dominant

**Tableau 30 Résultat de l'analyse : - 2,5%, du prix revendiqué par l'industriel dans l'analyse de référence (676,88€) (critère : taux de réponse durable). Source : Industriel Données complémentaires**

Treatment Path	Costs	QALYs	Incremental Costs	Incremental QALYs	ICER
Romiplostim	€853,478	11.07			
Eltrombopag	€883,556	10.58	-€30,077	0.485	Dominant
SoC	€905,824	10.40	-€52,345	0.671	Dominant

**Tableau 31 Résultat de l'analyse : -5% du prix revendiqué par l'industriel dans l'analyse de référence (660,58€) (critère : taux de réponse durable). Source : Industriel Données complémentaires**

Treatment Path	Costs	QALYs	Incremental Costs	Incremental QALYs	ICER
Romiplostim	€849,417	11.07			
Eltrombopag	€883,556	10.58	-€34,138	0.485	Dominant
SoC	€905,824	10.40	-€56,406	0.671	Dominant

**Tableau 32 Résultat de l'analyse : +2.5% du prix revendiqué par l'industriel dans l'analyse de référence (709,49 €) (critère : taux de réponse durable). Source : Industriel Données complémentaires**

Treatment Path	Costs	QALYs	Incremental Costs	Incremental QALYs	ICER
Romiplostim	€861,602	11.07			
Eltrombopag	€883,556	10.58	-€21,953	0.485	Dominant
SoC	€905,824	10.40	-€44,221	0.671	Dominant

L'industriel a fournis les résultats de l'analyse lorsqu'un taux d'actualisation de 2.5%, de 3% et de 6%. Romiplostim reste la stratégie dominante comparée à eltrombopag et la stratégie standard quelque que soit le taux d'actualisation retenu.

**Tableau 33 Résultat de l'analyse : Taux d'actualisation de 2.5% (critère : taux de réponse durable). Source : Industriel Données complémentaires**

Treatment arm	Costs	QALYs	Incremental costs	Incremental QALYs	ICER
---------------	-------	-------	-------------------	-------------------	------

Combined Population					
Romiplostim	€1,039,352	13.10			
Eltrombopag	€ 1,068,042	12.48	-€28,691	0.626	Dominant
SoC	€ 1,091,863	12.24	-€52,511	0.861	Dominant
Splenectomised Population					
Romiplostim	€1,257,680	13.12			
Eltrombopag	€ 1,297,520	12.68	-€39,839	0.437	Dominant
SoC	€ 1,320,928	12.54	-€63,248	0.575	Dominant
Non-Splenectomised Population					
Romiplostim	€912,718	13.13			
Eltrombopag	€ 929,611	12.39	-€16,893	0.739	Dominant
SoC	€ 951,366	12.07	-€38,648	1.059	Dominant

**Tableau 34 Résultat de l'analyse : taux d'actualisation de 3% (critère : taux de réponse durable).**  
**Source : Industriel Données complémentaires**

Treatment arm	Costs	QALYs	Incremental costs	Incremental QALYs	ICER
Combined Population					
Romiplostim	€973,103	12.37			
Eltrombopag	€ 1,000,945	11.79	-€27,843	0.574	Dominant
SoC	€ 1,024,295	11.57	-€51,193	0.791	Dominant
Splenectomised Population					
Romiplostim	€1,176,765	12.37			
Eltrombopag	€ 1,214,976	11.97	-€38,211	0.401	Dominant
SoC	€ 1,237,741	11.85	-€60,976	0.528	Dominant
Non-Splenectomised Population					
Romiplostim	€854,956	12.39			
Eltrombopag	€ 871,675	11.71	-€16,719	0.677	Dominant
SoC	€ 893,163	11.41	-€38,207	0.973	Dominant

**Tableau 35 Résultat de l'analyse : taux d'actualisation de 6% (critère : taux de réponse durable).**  
**Source : Industriel Données complémentaires**

Treatment arm	Costs	QALYs	Incremental costs	Incremental QALYs	ICER
Combined Population					
Romiplostim	€679,549	9.04			
Eltrombopag	€ 701,733	8.69	-€22,184	0.353	Dominant
SoC	€ 721,504	8.55	-€41,955	0.491	Dominant
Splenectomised Population					
Romiplostim	€818,296	9.04			
Eltrombopag	€ 847,440	8.79	-€29,144	0.247	Dominant
SoC	€ 866,029	8.71	-€47,733	0.327	Dominant
Non-Splenectomised Population					
Romiplostim	€598,927	9.06			
Eltrombopag	€ 613,122	8.64	-€14,195	0.415	Dominant
SoC	€ 631,872	8.45	-€32,946	0.604	Dominant

L'industriel a fourni les résultats de l'analyse pour un horizon temporel de 5 ans. On note que romiplostim n'est plus une stratégie dominante sur cet horizon temporel par rapport à eltrombopag dans la population combinée (23 283€/QALY) et dans la population de patients non-splénectomisés (53 949€).

**Tableau 36 Résultat de l'analyse : Horizon temporel 5 ans (critère : taux de réponse durable). Source : Industriel Données complémentaires**

Treatment arm	Costs	QALYs	Incremental costs	Incremental QALYs	ICER
Combined Population					
Romiplostim	€ 202,675	3.46			
Eltrombopag	€ 201,712	3.42	€ 963	0.041	€ 23,283
SoC	€ 205,468	3.41	-€ 2,793	0.054	Dominant
Splenectomised Population					
Romiplostim	€ 233,300	3.46			
Eltrombopag	€ 233,864	3.43	-€ 564	0.030	Dominant
SoC	€ 237,386	3.42	-€ 4,086	0.035	Dominant
Non-Splenectomised Population					
Romiplostim	€ 184,011	3.46			
Eltrombopag	€ 181,446	3.42	€ 2,565	0.048	€ 53,949
SoC	€ 184,638	3.40	-€ 627	0.067	Dominant

L'industriel a fourni les résultats de l'analyse selon les différentes fonctions d'extrapolation utilisées pour estimer la durée de réponse aux traitements sur l'ensemble de l'horizon temporel. Romiplostim reste une stratégie dominante par rapport à eltrombopag et la stratégie de prise en charge standard quel que soit la fonction utilisée pour effectuer cette extrapolation. Le seul scénario dans lequel romiplostim cesse d'être une stratégie dominante est celui dans lequel une fonction Gompertz est utilisée et ce uniquement dans la population des patient non splénectomisés (soit 894€/QALY).

**Tableau 37 Résultat de l'analyse de référence : fonction d'extrapolation Log Normal (critère : taux de réponse durable). Source : Industriel Données complémentaires**

Treatment arm	Costs	QALYs	Incremental costs	Incremental QALYs	ICER
Combined Population					
Romiplostim	€ 857,539	11.07			
Eltrombopag	€ 883,556	10.58	-€ 26,016	0.485	Dominant
SoC	€ 905,824	10.40	-€ 48,285	0.671	Dominant
Splenectomised Population					
Romiplostim	€ 1,035,630	11.07			
Eltrombopag	€ 1,070,664	10.73	-€ 35,034	0.339	Dominant
SoC	€ 1,092,075	10.62	-€ 56,445	0.447	Dominant
Non-Splenectomised Population					
Romiplostim	€ 754,183	11.09			
Eltrombopag	€ 770,278	10.52	-€ 16,096	0.571	Dominant
SoC	€ 791,027	10.26	-€ 36,845	0.825	Dominant

**Tableau 38 Résultat de l'analyse : fonction d'extrapolation Weibull (critère : taux de réponse durable). Source : Industriel Données complémentaires**

Treatment arm	Costs	QALYs	Incremental costs	Incremental QALYs	ICER
Combined Population					
Romiplostim	€ 868,548	10.96			
Eltrombopag	€ 886,470	10.57	-€ 17,922	0.391	Dominant
SoC	€ 905,824	10.40	-€ 37,276	0.560	Dominant
Splenectomised Population					
Romiplostim	€ 1,047,823	11.00			
Eltrombopag	€ 1,073,228	10.72	-€ 25,405	0.274	Dominant
SoC	€ 1,092,075	10.62	-€ 44,252	0.374	Dominant
Non-Splenectomised Population					
Romiplostim	€ 763,116	10.95			
Eltrombopag	€ 773,142	10.49	-€ 10,025	0.458	Dominant
SoC	€ 791,027	10.26	-€ 27,911	0.689	Dominant

**Tableau 39 Résultat de l'analyse : fonction d'extrapolation exponentielle (critère : taux de réponse durable). Source : Industriel Données complémentaires**

Treatment arm	Costs	QALYs	Incremental costs	Incremental QALYs	ICER
Combined Population					
Romiplostim	€ 864,810	10.99			
Eltrombopag	€ 885,623	10.57	-€ 20,813	0.424	Dominant
SoC	€ 905,824	10.40	-€ 41,014	0.598	Dominant
Splenectomised Population					
Romiplostim	€ 1,043,673	11.02			
Eltrombopag	€ 1,072,482	10.72	-€ 28,809	0.297	Dominant
SoC	€ 1,092,075	10.62	-€ 48,402	0.399	Dominant
Non-Splenectomised Population					
Romiplostim	€ 760,091	11.00			
Eltrombopag	€ 772,309	10.50	-€ 12,219	0.498	Dominant
SoC	€ 791,027	10.26	-€ 30,936	0.736	Dominant

**Tableau 40 Résultat de l'analyse : fonction d'extrapolation Log Logistic (critère : taux de réponse durable). Source : Industriel Données complémentaires**

Treatment arm	Costs	QALYs	Incremental costs	Incremental QALYs	ICER
Combined Population					
Romiplostim	€ 842,481	11.21			
Eltrombopag	€ 875,295	10.62	-€ 32,814	0.584	Dominant
SoC	€ 905,824	10.40	-€ 63,343	0.812	Dominant
Splenectomised Population					
Romiplostim	€ 1,019,072	11.16			
Eltrombopag	€ 1,063,423	10.75	-€ 44,350	0.409	Dominant
SoC	€ 1,092,075	10.62	-€ 73,003	0.541	Dominant

Non-Splenectomised Population					
Romiplostim	€ 741,870	11.26			
Eltrombopag	€ 762,136	10.58	-€ 20,266	0.686	Dominant
SoC	€ 791,027	10.26	-€ 49,157	0.999	Dominant

**Tableau 41 Résultat de l'analyse : fonction d'extrapolation Gompertz (critère : taux de réponse durable). Source : Industriel Données complémentaires**

Treatment arm	Costs	QALYs	Incremental costs	Incremental QALYs	ICER
Combined Population					
Romiplostim	€ 890,152	10.71			
Eltrombopag	€ 893,718	10.52	-€ 3,566	0.189	Dominant
SoC	€ 905,824	10.40	-€ 15,672	0.316	Dominant
Splenectomised Population					
Romiplostim	€ 1,072,118	10.83			
Eltrombopag	€ 1,079,629	10.70	-€ 7,511	0.135	Dominant
SoC	€ 1,092,075	10.62	-€ 19,957	0.212	Dominant
Non-Splenectomised Population					
Romiplostim	€ 780,352	10.65			
Eltrombopag	€ 780,233	10.44	€ 119	0.216	€ 894
SoC	€ 791,027	10.26	-€ 10,675	0.389	Dominant

Les auteurs ont testé un scénario selon lequel l'âge moyen de début de traitement dans l'étude observationnelle 20070225 (62 ans) plutôt l'âge moyen retenu dans l'analyse de référence et correspondant qui correspond à l'âge moyen du diagnostic de PTI en France (à 56 ans). Romiplostim reste une stratégie dominante par rapport à eltrombopag et la prise en charge standard dans ce scénario.

**Tableau 42 Résultat de l'analyse : âge moyen de début de traitement de 62 ans (critère : taux de réponse durable). Source : Industriel Données complémentaires**

Treatment arm	Costs	QALYs	Incremental costs	Incremental QALYs	ICER
Combined Population					
Romiplostim	€ 760,866	10.04			
Eltrombopag	€ 787,831	9.64	-€ 26,965	0.400	Dominant
SoC	€ 810,841	9.48	-€ 49,976	0.559	Dominant
Splenectomised Population					
Romiplostim	€917,469	10.03			
Eltrombopag	€952,238	9.75	-€34,768	0.280	Dominant
SoC	€973,948	9.66	-€56,479	0.372	Dominant
Non-Splenectomised Population					
Romiplostim	€669,980	10.06			
Eltrombopag	€687,858	9.59	-€17,878	0.471	Dominant
SoC	€709,724	9.37	-€39,744	0.688	Dominant

### Analyse des limites et de la validité de l'étude

Les auteurs indiquent que les limites de l'étude résident dans l'absence de données sur la comparaison directe entre les stratégies. La deuxième limite est l'absence de données françaises publiées sur les parcours de soins pour les patients dans l'indication. En l'absence de ces données,

les auteurs se sont appuyés sur l'opinion de leaders d'opinion pour valider la pertinence des recommandations internationales dans le contexte français. Par ailleurs, les auteurs soulignent l'absence de données françaises de mortalité, ce qui les a conduits à utiliser des données américaines. Les analyses de sensibilité ont toutefois montré que ce paramètre avait peu d'impact sur les résultats. Enfin les auteurs rappellent que le modèle ne prend pas en compte les événements indésirables liés aux traitements ce qui peut conduire à sous-estimer les coûts de traitements. Dans le cadre de l'échange technique, l'industriel a indiqué que le modèle avait été validé par plusieurs autorités de santé dont un comité indépendant (Evidence Review group) dans le cadre de sa soumission au NICE. Il convient toutefois de préciser que des données nouvelles ont été intégrées dans le modèle (i.e. données sur la comparaison indirecte) par rapport à celles incluses dans le modèle soumis au NICE. Par ailleurs, l'adaptation au contexte français a conduit à intégrer d'autres données de coûts (mesure et valorisation) qui n'ont-elles pas fait l'objet d'une analyse critique par ces différents organismes.

### **3.6.1 Analyse critique de la présentation des résultats et de l'analyse de sensibilité**

#### **Résultats de l'étude économique**

Les résultats finalement transmis à la HAS, à l'issue de l'échange technique et à la suite de la correction des erreurs sur les doses de traitements, sont détaillées et permettent de privilégier certains choix méthodologiques par rapport à d'autres (choix du critère de réponse plaquettaire et choix de la méthode de comparaison indirecte). En revanche, ils sont très peu discutés par les auteurs. En particulier le fait que ces résultats sont fondés sur des différences d'efficacité non significative (pour la réponse durable) n'est jamais mis en exergue par les auteurs.

#### **Prise en compte de l'incertitude et analyse de sensibilité**

##### **Analyse de sensibilité déterministe**

A cette absence de discussion des résultats du modèle s'ajoute une exploration insuffisante de l'incertitude au moyen des analyses de sensibilité.

En effet, le choix des bornes des valeurs de certains paramètres soumis à l'analyse de sensibilité n'est pas justifié, notamment la probabilité de réponse au eltrombopag. Les bornes choisies pour la probabilité de réponse plaquettaire au eltrombopag (13% à 24%) et au romiplostim (43% à 61%) ne se chevauchent pas. L'industriel n'a donc pas exploré la réelle incertitude associée à la réponse plaquettaire au romiplostim. Les bornes choisies ne reflètent pas la variabilité de l'OR. La seule analyse qui permet d'explorer cette variabilité est l'analyse en scénarios sur les bornes inférieures et supérieures de l'OR. La HAS a réalisé, à partir du modèle soumis par l'industriel, une simulation complémentaire visant à estimer le RDCR si l'efficacité entre les deux traitements était équivalente en termes de réponse plaquettaire durable (OR =1) : dans ce cas, le RDCR serait de 97 999 €/QALY.

Les simulations réalisées par l'industriel pour tester l'impact de variations de prix (-2,5%, -5%, +2,5%) présentent peu d'intérêt car elles ont été appliquées dans des analyses où la variabilité des OR n'a pas été prise en compte. La HAS a toutefois réalisé des simulations du RDCR à partir du modèle soumis par l'industriel, avec ces mêmes variations de prix, dans l'hypothèse d'une efficacité entre les deux traitements équivalente en termes de réponse plaquettaire durable. Si le prix du romiplostim baissait de 2,5%, le RDCR serait de 76 438€/QALY ; si le prix du romiplostim baissait de 5%, le RDCR serait de 54 876€/QALY.

Par ailleurs, la lecture de certains résultats dans le graphique de tornado est complètement contre-intuitive et ne sont pas discutées, en particulier :

- la diminution de la probabilité de saignement accroît l'efficience du romiplostim ;
- l'augmentation du niveau d'utilité associé à l'état « taux de plaquette > 50000 sans saignement » diminue l'efficience du romiplostim ;

- l'augmentation de la proportion de patients splénectomisés diminue l'efficience du romiplostim ;
- la diminution du niveau d'utilité associé à l'état « taux de plaquette < 50000 avec saignement » et « taux de plaquette < 50000 sans saignement » diminue l'efficience du romiplostim.

### **Analyse de sensibilité probabiliste.**

Les distributions associées aux paramètres du modèle ne sont pas suffisamment justifiées.

Les auteurs ont fait des choix inappropriés pour la distribution d'un des paramètres les plus importants du modèle, à savoir la probabilité de réponse plaquettaire du romiplostim dans la mesure où la distribution choisie ne reflète pas la variabilité de l'OR issu de la méta-régression bayésienne comparant le romiplostim au eltrombopag.

### **Analyse des limites et de la validité de l'étude**

Ces résultats peuvent être mis en perspective avec les résultats des modèles réalisés dans d'autres contextes nationaux.

En Angleterre, le RDCR associé au romiplostim par rapport à la prise en charge standard auquel aboutit le modèle soumis par l'industriel au NICE était de £14 633/QALY pour les patients non splénectomisés et de £15 595/QALY pour les patients splénectomisés.

Un modèle coût/efficacité a également été réalisé par l'industriel dans le contexte irlandais (Lee 2013). Il démontre que romiplostim est une stratégie dominante par rapport à eltrombopag et à la prise en charge standard. Il permettrait de gagner 0.76 et 1.17 QALY par rapport à eltrombopag et à la prise en charge standard et il permettrait d'économiser respectivement 13,258€ and 22,673€. Ces résultats vont dans le sens des résultats du modèle soumis à la HAS. Les coûts évités grâce au romiplostim sont toutefois nettement moins élevés.

Dans le cadre de l'échange technique, l'industriel a souligné que les différences entre les résultats des modèles soumis en Grande-Bretagne et en Irlande s'expliquent par les différences de coûts des immunoglobulines. L'industriel a apporté des éléments de comparaison sur le coût d'une perfusion d'immunoglobulines dans chaque modèle :

- Angleterre : £7,112.74 (£40.10 /g)
- Irlande : 7,776.05 € (€45/g)
- France : 13 020,99 € (€56.16/g)

L'industriel semble n'avoir lui-même qu'une confiance limitée dans les résultats du modèle lorsque la réponse plaquettaire du comparateur (eltrombopag) est estimée à l'aide d'une méthode valide de comparaison indirecte. Il estime que ces résultats surestiment l'efficacité comparative du romiplostim. C'est la raison pour laquelle il avait choisi, dans le dossier initialement déposé, de présenter les résultats fondés sur une méthode de comparaison indirecte méthodologiquement non valide (comparaison naïve des seuls bras traitements).

### **3.7 Commentaires généraux (si besoin)**

Le dossier soumis manque de clarté, de transparence et de rigueur.

## 4. Annexe 3 – Synthèse de l'analyse critique

Les points de critique identifiés dans l'analyse détaillée sont hiérarchisés selon trois niveaux<sup>5</sup>.

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 de synthèse de l'analyse critique de l'évaluation économique**

Libellé de la réserve	-	+	++
<b>Modélisation</b>			
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Pas de démonstration d'une différence d'efficacité entre les traitements et notamment entre romiplostim et eltrombopag</li> <li>- Pas de démonstration de l'efficacité du romiplostim dans la diminution des saignements et en particulier des saignements graves ou sévères</li> </ul>	-	+	
<b>Mesure et valorisation des états de santé et des coûts</b>			
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Absence de discussion sur la méthode utilisée pour sélectionner les données d'utilité incluses dans le modèle et sur le fait que les différentes utilités sont estimées par des méthodes différentes.</li> <li>- De nombreuses erreurs dans les valeurs des paramètres utilisés dans le modèle (probabilités et coûts) ont été identifiées, certaines mais pas toutes, ayant été corrigées dans lors de l'échange technique.</li> </ul>		+	
<b>Présentation des résultats et analyses de sensibilité</b>			
<ul style="list-style-type: none"> <li>- De manière générale, le choix des bornes et distributions des paramètres utilisées dans les analyses de sensibilité non présentés ni justifiés de manière exhaustive.</li> <li>- En particulier le choix sur les bornes et les distributions des probabilités de réponse plaquettaire aux traitements ne sont pas justifiées et ne tiennent pas compte de l'entière de l'intervalle de crédibilité de l'OR de la comparaison indirecte ayant permis d'estimer cette réponse plaquettaire</li> </ul>		+	

<sup>5</sup> Cette classification indique l'impact des éléments de méthodologie sur la robustesse des conclusions de l'analyse économique, indépendamment des raisons pour lesquelles un élément est jugé non conforme aux recommandations en vigueur (choix méthodologique non pertinent, manque de justification, non disponibilité des données, etc.).

## 5. Annexe 5 – Echange avec l'industriel

La liste de questions techniques ci-dessous a été adressée à l'industriel.

### Questions générales

1. Nous souhaiterions disposer des informations suivantes :
  - Tous les résultats du modèle en utilisant les données de comparaison indirecte ajustées (résultat de l'analyse en coût/année de vie gagnée, coût/QALY, analyse déterministe et analyse probabiliste, y compris les graphiques).
  - Les résultats de l'analyse complémentaire en coût/année de vie sauvée.
  - Les analyses de validité interne et externe du modèle ont-elles été effectuées ?
  - Un tableau synthétique présentant l'ensemble des coûts moyens estimés par le modèle, pour les trois stratégies et pour les trois types de coûts (acquisition des médicaments, administration et saignements) avec le détail de chaque poste (y compris pour chaque médicament).
  - Un tableau synthétique présentant le gain moyen de QALY et d'années de vie gagnées estimé par le modèle, pour les trois stratégies et pour les sept différents états de santé du modèle.
  - La justification des distributions présentées dans l'annexe, en particulier :
    - les indicateurs statistiques (paramètres de position et de dispersion d'intérêt) permettant de calculer les paramètres  $\alpha$  et  $\beta$  des distributions associées aux paramètres du modèle indiqués dans l'annexe ;
    - l'utilisation d'une distribution normale multivariée pour le paramètre « durée moyenne de réponse au traitement » pour romiplostim et eltrombopag ;
    - une vérification des distributions associées aux différents paramètres est attendue.
  - Une simulation en testant au minimum trois prix différents dans une fourchette de -50% à +15% (deux prix inférieurs et un prix supérieur au prix revendiqué), tel que recommandé par la HAS.
2. Le seuil de  $50 \times 10^9$ /Litre pour caractériser la population entrante, pour définir les différents états de santé et pour estimer la probabilité de recevoir un traitement d'urgence alors que les traitements ne sont généralement pas recommandés au-dessus d'un seuil de  $30 \times 10^9$ /Litre (y compris les traitements de sauvetage) et que les données d'efficacité pour ces produits sont issues d'essais chez des patients présentant des concentrations de plaquette  $< 30 \times 10^9$ /Litre. Nous nous interrogeons sur l'impact de ce choix sur les résultats du modèle. Pouvez-vous discuter ce point ?
3. Comment expliquez-vous que l'ICER du romiplostim vs eltrombopag soit sensiblement différent en Irlande (modèle AMGEN, Lee 2013), au Royaume-Uni (soumission au NICE) et en France? Quels sont les facteurs principaux pouvant expliquer ces différences importantes?

### Questions spécifiques

4. Nous souhaiterions disposer des informations suivantes :
  - La méthode suivie pour conduire la revue de littérature sur l'efficacité des différents traitements : stratégie de recherche, date, critère d'inclusion des études retenues, description des études retenues (design, critères d'efficacité et résultats).
  - Les résultats du modèle en prenant en compte les pertes de reliquat (wastage) du romiplostim et une discussion de ce point.
  - Les graphiques montrant les courbes d'extrapolation à 5 ans pour romiplostim et pour eltrombopag pour les différentes fonctions paramétriques envisagées.
  - La traduction du terme "outpatient bleed" et une description précise de cet état.
    - D'après notre compréhension l'état « outpatient bleed » correspond à des saignements traités en ambulatoire. Pouvez-vous commenter le fait que les coûts associés à cet état « outpatient bleed » s'élèvent à 836€ par événement et le fait que les sources de données utilisées pour calculer ce coût se limitent aux données d'hospitalisation de l'ATIH plutôt que de s'appuyer sur des données de coûts « en ville » (par exemple consultation médicale)? Pouvez-vous préciser la proportion d'épistaxis observés parmi ces « outpatient bleeds » (dans l'essai et dans les études observationnelles)?
  - Les résultats des analyses de sensibilité déterministes :

- pour les différentes fonctions d'extrapolation des données d'efficacité présentées (exponentiel, Weibul, Gompertz, log logistique, log normal) ;
- en faisant varier l'horizon temporel, en utilisant notamment un horizon à 5 ans ;
- en faisant varier le taux d'actualisation, tel que recommandé par la HAS.

5. Nous avons identifié des différences entre les valeurs de certains paramètres utilisées dans le modèle (notamment sur les coûts) et les valeurs que l'on retrouve en effectuant nous-mêmes les requêtes sur les bases de données. Ces différences sont reprises dans le tableau et le texte ci-dessous. Comment interprétez-vous ces différences ?

Poste de coûts	Base de données	Codage	Valeur indiquée dans le rapport technique	Valeur établie par la HAS à la suite d'une requête dans les bases de données
Eltrombopag 50mg28	Ameli.fr	CIP 340937458931	2234,69€	2010,84€
Métylprédnisolone 1g poudre et 15,6ml solvant	Ameli.fr	CIP 3867722	13,60€	14,10€
Dexamethasone	Ameli.fr	CIP 3430623	2,04€	2,57€
Rituximab 100mg	Ameli.fr	UCD 9197702	291,21€	269,21€ <sup>6</sup>
Test hépatique ASAT, ALAT	Ameli.fr	TNB 0522	10,53€	2,57€
Ponction de moelle osseuse (Myelogramme)	Ameli.fr	TNB 1101	32,13€	27€

- L'examen de moelle osseuse ne semble pas avoir été inclus dans les coûts d'administration (tableau 18). Il apparaît en revanche dans l'annexe. Pouvez-vous nous confirmer qu'il est bien pris en compte dans le modèle et à quel moment ?
- Le tarif de l'hémogramme valorisé à partir des bases de données de l'assurance maladie au moyen du code TNB 1104, n'est pas reproductible à partir de la lettre clé (B29) et du coefficient valide dans les départements métropolitains (0,27). Nous obtenons une valeur de 7,83€ et il est indiqué dans le rapport une valeur de 13,50€.
- Le coût du séjour hospitalier de courte durée (« short hospital visit »), qui n'a pas d'équivalent dans les bases de données françaises, a été valorisé à partir des tarifs pour des deux séjours hospitaliers dans l'ENCC, correspondant aux séjours hospitaliers en ambulatoire et en hospitalisation complète, pondérés par leur fréquence en France (Purpuras, niveau 1, 16M121 et Purpuras, très courte durée 16M12T). La méthode de valorisation n'est toutefois pas reproductible. La HAS a estimé ce coût à 2095,6€ (fréquence\* tarif GHM) et non à 2270,23€ comme indiqué dans le rapport technique.
- Le tarif « du blood filming » indiqué dans le tableau 35 de l'annexe test valorisé à partir des bases de données de l'assurance maladie au moyen du code TNB 1125 (Hématozoaires, recherche sur frotti et en goutte épaisse) n'est pas reproductible, dans le rapport technique elle est

<sup>6</sup> Il semble que les auteurs ont additionné le prix TTC et la marge TTC trouvé dans la base de données des médicaments.

estimé à 32,13€ tandis qu'elle est établit par HAS à 27€. Surtout, cet acte (recherche de parasites tels plasmodium ou trypanosome) semble inapproprié dans le cas du PTI.

- Le calcul du coût du cyclophosphamide 50mgx50 semble erroné : les auteurs ont retenu le prix/boite et non le prix/g contrairement à la méthode de calcul de coût fondé sur les recommandations de Provan 2010 (posologie précisée en gramme) dans le dossier technique : le coût du traitement par cyclophosphamide soit 5,096€ au lieu de 12,74 €.
- Une incohérence semble être également identifiée au sujet du calcul du coût du methylprednisolone : les auteurs ont retenu le prix/boite et non le prix/mg soit 0,0141€.
- Dans le rapport technique, les auteurs indiquent que le tarif des vinca alkaloids per mg est de 0€, tandis que la requête effectuée par la HAS l'établit à 17,58€ ; aucune précision n'est apportée par les auteurs sur la gratuité de ce traitement.
- Il semble y avoir un décalage dans le calcul des probabilités de recevoir des IgIV ou des corticostéroïdes au cours d'un cycle, calculé à partir des données fournies dans le tableau 13. Nous avons trouvé les valeurs suivantes :

Patient group	Per cycle rate of IVIg use	Per cycle rate of steroid use	Per cycle rate of all rescue meds
Non-splenectomised	0,28 (au lieu de 0,32)	0,08 (au lieu de 0,07)	0,33 (au lieu de 39)
Splenectomised	0,38 (au lieu de 0,48)	0,10 (au lieu de 0,09)	0,44 (au lieu de 0,57)
Combined population	0,32 (au lieu de 0,38)	0,09 (au lieu de 0,08)	0,38 (au lieu de 0,46)

- L'âge moyen de la population française incluse dans l'étude observationnelle 20070225 est de 62 ans et non de 55,8 ans ;
  - Les valeurs des paramètres  $\alpha$  et  $\beta$  des distributions  $\beta$  des utilités utilisées dans l'analyse probabiliste et présentées dans le tableau 38 ne correspondent pas à celles retrouvées dans la publication de Szende d'où sont issues ces données d'utilité.
6. Il semble y avoir une incohérence dans la formule de Zhang *et al.* que vous avez utilisée pour calculer un risque relatif à partir d'un odds ratio et d'une probabilité. Cette formule est  $RR=OR/((1-Pr)+(Pr*OR))$  et non  $RR=Pr*OR/((1-Pr)+(Pr*OR))$  comme indiqué dans le document. Pouvez-vous par ailleurs expliciter de ce que représentent les différents chiffres figurant dans le tableau 2 (taux de réponse ajusté et non ajusté au traitement avec romiplostim et avec eltrombopag) et la méthode utilisée pour calculer ces chiffres ?
  7. Pouvez-vous nous donner davantage de précisions sur ce qu'englobe la séquence « watch and rescue » en matière de consommation de ressources médicales ? Le terme « watchful waiting » est également utilisé dans le rapport. Pouvez-vous préciser s'il existe une différence entre ces termes et si oui, laquelle ?
  8. La probabilité de mortalité après saignement est calculée en additionnant la probabilité de décès observée chez les personnes ayant eu un saignement à la probabilité de décès toute cause. Cette méthode n'entraîne-t-elle pas une surestimation de la mortalité et si oui, pouvez-vous commenter l'impact de cette surestimation sur les résultats du modèle ?
  9. Il est indiqué que les coûts ont été évalués en euros 2013. Comment la conversion a-t-elle été faite pour les coûts se rapportant à une année différente à 2013 ?

Enfin, finalement pouvez-vous refaire tourner le modèle compte-tenu de l'ensemble des remarques ci-dessus et après correction, le cas échéant, des valeurs des paramètres mentionnés ci-dessous, en prenant en compte la perte des reliquats, et fournir l'ensemble des résultats du modèle (tableaux, graphiques, analyses de sen-

sibilité, différents scénarios)? Il serait utile de disposer de ces résultats pour les deux méthodes de comparaisons indirectes (non ajustée et ajustée).

## Bibliographie

- Cooper KL, Fitzgerald P, Dillingham K, Helme K, Akehurst R. Romiplostim and eltrombopag for immune thrombocytopenia: methods for indirect comparison. *Int J Technol Assess Health Care*. 2012 Jul;28(3):249-58.
- Cooper KL, Fitzgerald P, Dillingham K, Helme K, Akehurst R. Update on Romiplostim and eltrombopag indirect comparison. *Int J Technol Assess Health Care*. 2014 00:0 (2014), 1–2.
- Danese MD, Lindquist K, Gleeson M, Deuson R, Mikhael J. Cost and mortality associated with hospitalizations in patients with immune thrombocytopenic purpura. *Am J Hematol*. 2009 Oct;84(10):631-5.
- GSK. Response to Appraisal Consultation Document Eltrombopag for the treatment of chronic idiopathic (immune) thrombocytopenic purpura. GSK 1 July 2010. Disponible sur: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/12025/50720/50720.pdf>
- HAS. Guide affection de longue durée. Purpura thrombopénique immunologique de l'enfant et de l'adulte. Protocole national de diagnostic et de soins. Saint-Denis la Plaine 2009: HAS. Disponible sur : [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-12/ald\\_2\\_pnds\\_pti\\_imune\\_enft\\_adulte\\_web.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-12/ald_2_pnds_pti_imune_enft_adulte_web.pdf)
- HAS. Choix méthodologiques pour l'évaluation économique à la HAS. Saint-Denis la Plaine 2011: HAS. Disponible sur : [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-11/guide\\_methodo\\_vf.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-11/guide_methodo_vf.pdf)
- HAS. Avis CT NPLATE - CT-6579, 10 juin 2009. Saint-Denis la Plaine 2009: HAS. Disponible sur [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-06/nplate\\_-\\_ct-6579.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-06/nplate_-_ct-6579.pdf)
- Kuter DJ, Bussel JB, Lyons RM, Pullarkat V, Gernsheimer TB, Senecal FM, et al. Efficacy of romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenic purpura: a double-blind randomised controlled trial. *Lancet*. 2008 Feb 2;371(9610):395-403.
- McNamara RL, Lima JA, Whelton PK, Powe NR. Echocardiographic identification of cardiovascular sources of emboli to guide clinical management of stroke: a cost-effectiveness analysis. *Annals of internal medicine*. 1997 Nov 1;127(9):775-87.
- Neunert C, Lim W, Crowther M, Cohen A, Solberg J, Crowther MA. The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. *Blood* 2011;117:4190-207.
- Neylon A. J. et al. Clinically significant newly presenting autoimmune thrombocytopenic purpura in adults: a prospective study of a population-based cohort of 245 patients. *British Journal of Haematology*, 2003;122:966-974
- Norgaard M, Jensen AO, Engebjerg MC, Farkas DK, Thomsen RW, Cha S et al. Long-term clinical outcomes of patients with primary chronic immune thrombocytopenia: A Danish population-based cohort study. *Blood* 2011;117:3514-20.
- Sanz MA, Aledort L, Mathias SD, Wang X, Isitt JJ. Analysis of EQ-5D scores from two phase 3 clinical trials of romiplostim in the treatment of immune thrombocytopenia (ITP). *Value Health*. 2011 Jan;14(1):90-6.
- Szende A, Brazier J, Schaefer C, Deuson R, Isitt JJ, Vyas P. Measurement of utility values in the UK for health states related to immune thrombocytopenic purpura. *Current medical research and opinion*. 2010 Aug;26(8):1893-903.
- Weitz I, Sanz MA, Henry D, Schipperus M, Godeau B, Northridge K, et al. A novel approach to the evaluation of bleeding-related episodes in patients with chronic immune thrombocytopenia. *Current medical research and opinion*. 2012 May;28(5):789-96.
- Zeng Y, Duan X, Xu J, Ni X. TPO receptor agonist for chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011 Jul 6;(7):CD008235.

~





Toutes les publications de la HAS sont téléchargeables sur  
[www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)

n° ISBN : 978-2-11-139131-4