



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

AVIS D'EFFICIENCE

XOSPATA (Giltéritinib)

Astellas Pharma France

Date de validation par la CEESP : 16 juin 2020

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

Sommaire

1.	Avis de la CEESP	5
1.1.	Sur le contexte.....	5
1.1.1.	Indication du produit	5
1.1.2.	Revendications de l'industriel	5
1.1.3.	Autres indications et extensions à venir	5
1.1.4.	Contribution d'association de patients ou d'usagers	5
1.2.	Sur l'analyse de l'efficience	5
1.2.1.	En ce qui concerne la conformité méthodologique.....	6
1.2.2.	En ce qui concerne l'efficience	6
1.3.	Conclusion de la commission.....	7
1.4.	Données complémentaires attendues.....	8
2.	Synthèse des réserves émises par la CEESP	9
3.	Annexe 1 – Contexte de la demande	10
3.1.	Contexte administratif.....	10
3.2.	Contexte clinique	11
3.3.	Essais cliniques en cours	12
4.	Annexe 2 – Synthèse de l'analyse critique de l'étude d'efficience	13
5.	Annexe 3 - Synthèse des résultats et des principales sources d'incertitude de l'efficience	22
6.	Annexe 3 – Analyse critique détaillée de l'étude d'efficience.....	24
6.1.	Objectif de l'étude d'efficience.....	24
6.2.	Choix structurants.....	24
6.2.1.	L'analyse économique et le choix du critère de résultat.....	24
6.2.2.	La perspective	24
6.2.3.	L'horizon temporel et l'actualisation	25
6.2.4.	La population d'analyse	25
6.2.5.	Les stratégies comparées	26
6.3.	Modélisation.....	29
6.3.1.	Population simulée	29
6.3.2.	Structure du modèle	32
6.3.4.	Prise en compte de la dimension temporelle.....	34
6.3.5.	Estimation de la répartition de la cohorte dans les différents états du modèle	39
6.3.6.	Estimation d'occurrence des événements intercurrents.....	51
6.5.	Mesure et valorisation des états de santé.....	61
6.5.1.	Méthode d'estimation et intégration des scores d'utilité	61
6.6.	Mesure et valorisation des coûts.....	68
6.6.1.	Coûts pris en compte.....	68
6.6.2.	Mesure, valorisation et calcul des coûts	68
6.7.	Validation	78
6.8.	Résultats présentés par l'industriel	81
6.8.1.	Résultats de l'étude d'efficience	81
6.8.1.	Résultats de l'analyse de coût.....	81
6.8.2.	Résultats de santé.....	81
6.9.	Analyse de l'incertitude.....	82
6.9.1.	Incertitude liée aux données entrées dans le modèle	82
6.9.1.	Incertitude liée aux choix structurants de l'évaluation	90
6.10.	Discussion et conclusion	96

6.10.1. Discussion par l'industriel des résultats	96
6.10.3. Analyse et conclusion de la HAS	98

7. Annexe 6 – Echange avec l'industriel 100

Table des illustrations	108
Table des figures	111
Documents support de l'analyse critique	112
Bibliographie	112

1. Avis de la CEESP

1.1. Sur le contexte

1.1.1. Indication du produit

L'évaluation, présentée par le laboratoire Astellas, soutient une demande d'inscription de XOSPATA (giltéritinib) en primo-inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux, des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics.

La demande de remboursement concerne la population des patients adultes présentant une leucémie aiguë myéloïde (LAM) en rechute ou réfractaire avec mutation du gène FLT3.

L'indication de remboursement est identique à l'indication de l'AMM obtenue le 24/10/2019 en procédure d'évaluation accélérée centralisée. Une autorisation temporaire d'utilisation (ATU) nominative a été octroyée en mars 2019, suivi d'une ATU de cohorte en septembre 2019.

XOSPATA (giltéritinib) est un médicament orphelin qui a obtenu sa désignation en janvier 2018, reconfirmée en septembre 2019 dans cette indication.

L'industriel estime la population cible entre 250 et 290 patients par an.

1.1.2. Revendications de l'industriel

L'industriel revendique :

- Un service médical rendu important et une amélioration du service médical rendu importante (ASMR III) ;
- Un RDCR – **non retenu par la CEESP** – de 309 452 €/QALY versus les chimiothérapies de rattrapage¹.

Au prix revendiqué, le chiffre d'affaires prévisionnel de XOSPATA (giltéritinib) pour l'indication est estimé par l'industriel à [REDACTED] d'euros TTC sur la période correspondant à la 2^e année pleine de commercialisation.

1.1.3. Autres indications et extensions à venir

Il s'agit d'une primo inscription de XOSPATA (giltéritinib).

L'industriel indique que l'indication de traitement de maintenance par XOSPATA (giltéritinib) après greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH) fait l'objet d'un essai de phase 3 et d'un essai de phase 2 randomisé, actuellement en cours.

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

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

1.2. Sur l'analyse de l'efficience

L'objectif, tel que défini par l'industriel, est d'établir l'efficience de XOSPATA (giltéritinib) dans le traitement des patients adultes atteints d'une LAM FLT3+ en rechute ou réfractaire par rapport aux chimiothérapies de rattrapage.

La transposabilité des résultats de l'évaluation est dépendante des pratiques et de l'accès à la GCSH en France, par rapport aux pratiques observées dans l'essai multicentrique ADMIRAL sur lequel se

¹ Il s'agit d'un groupement de chimiothérapies ; les protocoles FLAG-IDA (Fludarabine, AraC, idarubicine, G-CSF), MEC (mitoxantrone, etoposide, AraC), LDAC (cytarabine à faible dose)

fonde l'évaluation. De plus, dans cet essai aucun patient n'avait de score ECOG supérieur à 2, l'efficience n'a donc pas été évaluée pour ces patients.

Cet objectif, et les données disponibles, ne permettent pas d'évaluer l'efficience du traitement de maintenance par giltéritinib, inclut dans l'AMM et l'indication évaluée. Deux essais sont en cours évaluant l'efficacité du giltéritinib en traitement de maintenance chez les patients atteints de leucémie aiguë myéloïde porteurs d'une mutation FLT3-ITD, dont l'une intervenant en première rémission complète post-allogreffe.

1.2.1. En ce qui concerne la conformité méthodologique

La méthode sur laquelle repose l'analyse coût-résultat du produit dans la population de l'indication est acceptable, bien qu'elle soulève 6 réserves importantes portant sur :

- L'exclusion de l'azacitidine des comparateurs, non justifiée au regard de son usage en pratique courante ;
- L'absence de prise en compte d'une partie des GCSH ultérieures intervenant dans l'essai, injustifiée au regard des informations présentées. Cette absence de prise en compte renversant potentiellement le bénéfice modélisé pour giltéritinib sur l'accès à la GCSH ;
- Le choix du traitement de référence, en analyse principale, dans le sous-modèle sans GCSH, ne correspondant pas aux recommandations du guide méthodologique de la HAS.
- L'absence de présentation des données de survie sans événement de l'essai ADMIRAL pour les patients bénéficiant d'une GCSH, ne permettant pas d'évaluer la transposabilité des données de la littérature mobilisées.
- L'utilisation d'un HR exprimant la SSE à partir de la SG, sans démonstration de la corrélation entre ces deux critères.
- L'estimation de l'utilité liée à la greffe, fondée sur de nombreuses sources et valorisations via des scores hétérogènes, avec un potentiel double compte de l'impact de la greffe sur la qualité de vie alors que l'utilisation directe des données de l'essai ADMIRAL était possible.

L'ensemble des réserves est détaillé en annexe et présenté dans le tableau de synthèse des réserves de la CEESP.

La faible qualité du dossier, n'ayant pas pu être améliorée suite à l'échange technique, est soulignée.

1.2.2. En ce qui concerne l'efficience

Au prix revendiqué pour giltéritinib, et sous les hypothèses et choix méthodologiques retenus par l'industriel en analyse de référence, le RDCR de giltéritinib versus chimiothérapies est estimé à 309 452 €/QALY.

Ce ratio sur l'ensemble de l'indication regroupe 2 situations différentes, tant en termes de résultats de santé, d'efficience, de qualité des données disponibles et d'incertitude selon que le traitement permet ou non l'accès à la greffe. Les patients qui auront accès à la greffe grâce au traitement ne pourront être identifiés qu'*a posteriori* (après le traitement) ; ces patients ne sont pas identifiables *a priori* (au moment de l'initiation du traitement), il ne s'agit donc pas de sous-populations.

- *Les patients qui n'auront pas accès à la GCSH.*

Ils représentent la majorité de la population de l'indication, soit 75% des patients traités par giltéritinib et 85% des patients traités par une chimiothérapie, d'après les données de l'essai ADMIRAL. Pour ces patients la survie moyenne est inférieure à un an. Les résultats d'efficience pour ces patients sont les plus fiables car fondés sur les critères de jugement de l'essai ADMIRAL (SG et SSE). Le RDCR de giltéritinib versus chimiothérapies est estimé à environ 655 000 €/QALY.

- *Les patients qui auront accès à la GCSH.*

D'après les données de l'essai ADMIRAL, cela représente 25% des patients traités par giltéritinib et 15% des patients traités par chimiothérapies. Leur durée de vie est importante, en lien avec le potentiel curatif de la GCSH.

L'évaluation de l'efficience pour ces patients est fondée sur des données de la littérature, dont la transposabilité à la population d'analyse n'a pas pu être évaluée en l'absence de présentation des données de survie, et de qualité de vie, issues de l'essai ADMIRAL (malgré les demandes formulées lors de l'échange technique). L'incertitude associée à ce résultat est donc très importante et l'efficience ne peut être évaluée.

Dans tous les cas, les proportions de patients qui auront accès ou non à la GCSH sont très incertaines. Elles sont estimées à partir des données exploratoires de l'essai ADMIRAL, sur le critère d'accès à une GCSH avant événement, qui était un critère d'évaluation secondaire non hiérarchisé. Il n'existe donc pas de démonstration robuste d'un différentiel d'accès à la GCSH lié au traitement par giltéritinib. De plus, les GCSH post-événement n'ont pas été incluses dans l'analyse fournie par l'industriel, ce qui est susceptible de modifier fortement ces proportions sur lesquelles se fonde l'analyse de référence.

Le pourcentage de patients ayant accès à la GCSH, que ce soit suite à un traitement par chimiothérapies ou giltéritinib, est le principal paramètre modifiant le RDCR moyen de giltéritinib dans l'indication. Dans les analyses de sensibilité déterministes, ces paramètres font varier le RDCR de -26% (228 882 €/QALY) à +62% (499 788 €/QALY). Le troisième paramètre influençant le plus le RDCR est le prix du giltéritinib.

1.3. Conclusion de la commission

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

- Au prix revendiqué pour giltéritinib de ████████ € TTC par boîte de 40 comprimés de 40 mg, et sous les hypothèses et choix méthodologiques retenus par l'industriel en analyse de référence :
 - Seules les données chez les patients n'ayant pas eu accès à la GCSH issues de l'essai ADMIRAL peuvent être considérées comme robustes. Il s'agit de la majorité des patients de l'indication (entre 75% et 85% des patients dans l'essai ADMIRAL), et le RDCR est estimé à 655 000 €/QALY.
 - Les résultats de l'analyse proposée en cas d'accès à la greffe sont trop incertains.
 - Le RDCR de l'analyse de référence de l'industriel sur l'ensemble de l'indication n'est pas représentatif des niveaux d'efficience et de leur incertitude selon l'accès ou non à la GCSH et ne peut être retenu.
- Les pourcentages de patients qui auront accès à la GCSH sont très incertains et détermineront *a posteriori* le niveau d'efficience moyen du traitement par giltéritinib. Il n'existe pas de démonstration robuste d'un différentiel d'accès à la GCSH lié au traitement par giltéritinib. Le second paramètre modifiant le niveau d'efficience est le prix revendiqué du giltéritinib.
- L'impossibilité d'identifier *a priori* (au moment de l'initiation du traitement) les patients qui bénéficieront ou non d'une GCSH, interroge la modalité de tarification de ce produit dans l'ensemble de l'indication : le prix payé au moment de l'initiation du traitement devrait intégrer l'incertitude sur la part des patients qui bénéficieront d'une GCSH et les niveaux d'efficience qui y sont associés.
- Des essais sont en cours pour l'évaluation du traitement de maintenance par giltéritinib et sont susceptibles de rendre caduques les résultats de cette évaluation.

1.4. Données complémentaires attendues

Un recueil de données en vie réelle est attendu afin de permettre de corroborer les résultats l'analyse de l'efficience dans le cadre d'une demande de réévaluation et renseigner la place du produit en vie réelle, en particulier sur :

- Les pourcentages de patients qui auront accès à la GCSH en pratique courante française, après un traitement par giltéritinib et par chimiothérapies de rattrapage. Une démonstration sur un gain éventuel lié au giltéritinib est attendue ;
- la survie et la qualité de vie des patients ayant pu bénéficier d'une GCSH.

2. Synthèse des réserves émises par la CEESP

Les points de critique identifiés dans l'analyse détaillée sont hiérarchisés selon trois niveaux.

- Réserve mineure (-) : élément non conforme aux recommandations en vigueur, mais qui est justifié ou dont l'impact attendu sur les conclusions est négligeable.
- Réserve importante (+) : élément non conforme aux recommandations en vigueur, avec un impact attendu important sur les conclusions (en particulier en termes d'incertitude).
- Réserve majeure (++) : élément non conforme aux recommandations en vigueur qui invalide tout ou partie de l'étude économique.

Tableau 1. Synthèse des réserves sur l'étude d'efficience

Libellé de la réserve	-	+	++
Choix structurants			
Horizon temporel trop long au regard de l'incertitude et de la disponibilité des données post GCSH	-		
Exclusion de l'azacitidine des comparateurs, non justifiée au regard de son usage en pratique courante. Pas d'impact sur la frontière d'efficience, évalué <i>via</i> une analyse du SEESP.		+	
Comparaison à un unique bras « chimiothérapies » sans distinction de la dose : - non justifié sur le critère d'accès à la GCSH (principal bénéfice modélisé), - la tolérance de giltéritinib est meilleure ou moins bonne selon la dose de chimiothérapie retenue. Analyse de sensibilité disponible en distinguant les protocoles de chimiothérapies : impact faible.	-		
Modélisation			
Absence de prise en compte des GCSH intervenant post événement dans l'essai (22% dans le bras chimiothérapies <i>versus</i> 7% dans le bras giltéritinib) : - injustifiée au regard des informations présentées, - Inverse potentiellement le bénéfice modélisé sur l'accès à la GCSH (25% + 7% de GCSH pour giltéritinib <i>versus</i> 15% + 22% pour les chimiothérapies).		+	
<u>Patients non greffés</u> : courbe de référence retenue (giltéritinib) ne correspondant pas aux recommandations. Analyses de sensibilité alternatives : RDCR variant de -23% (analyse avec chimiothérapies en référence) à +10% (extrapolations indépendantes pour les deux traitements comparés).		+	
<u>Patients non greffés</u> : pondération du bras comparateur « chimiothérapies » suite à l'exclusion de l'azacitidine, sans présentation des caractéristiques de la population obtenue ni des HR malgré le biais sur la randomisation de l'essai clinique ADMIRAL. Analyse de sensibilité conduite par le SEESP avec les résultats de l'essai ADMIRAL : impact faible sur le RDCR (-1,6%).	-		
<u>Patients greffés</u> : pas de présentation des données de survie de l'essai ADMIRAL, ne permettant pas d'évaluer la transposabilité des données de la littérature mobilisées.		+	
<u>Patients greffés</u> : utilisation d'un HR exprimant la SSE à partir de la SG sans démonstration de la corrélation entre ces deux critères. Analyse de sensibilité avec source unique rapportant la SG et la SSE : RDCR -6%.		+	
Sélection non mentionnée des EI survenant chez plus de 10% des patients de l'essai ADMIRAL.	-		
Mesure et valorisation des états de santé			
Estimation de l'utilité liée à la greffe : pas d'utilisation directe des données de l'essai ADMIRAL alors qu'elle était possible. Mobilisation de nombreuses sources hétérogènes, valorisation via des scores différents et potentiel double compte de l'impact de la greffe sur la qualité de vie.		+	

3. Annexe 1 – Contexte de la demande

3.1. Contexte administratif

Tableau 2. Contexte administratif de la demande

Objet	Description
Traitement	XOSPATA (giltéritinib), 120 mg (trois comprimés de 40 mg) une fois par jour
Laboratoire	Astellas Pharma France
Domaine thérapeutique	Onco-hématologie
Motif de l'examen	Primo-inscription
Listes concernées	Spécialités remboursables aux assurés sociaux Collectivités et divers services publics (CSP L.5123-2)
Indication de l'AMM	AMM centralisée en date du 24/10/2019 En monothérapie, pour le traitement des patients adultes ayant une leucémie aigüe myéloïde (LM) en rechute ou réfractaire avec mutation du gène FLT3.
Indication demandée au remboursement	En monothérapie, pour le traitement des patients adultes ayant une leucémie aigüe myéloïde (LM) en rechute ou réfractaire avec mutation du gène FLT3
SMR revendiqué	Important
ASMR revendiquée	III
Statut particulier	Médicament orphelin, janvier 2018 et reconfirmé en septembre 2019
ATU	ATU nominative depuis le 15/03/2019 (18 patients traités). ATU de cohorte depuis le 18/09/2019 (21 patients traités). Indication : Traitement des patients ayant une leucémie aigüe myéloïde (LAM) avec mutation FLT3 : - En rechute, soit à partir de la 3^{ème} ligne, soit à partir de la 2^{ème} ligne chez des adultes non éligibles à une chimiothérapie intensive de rattrapage - Réfractaires
Prix revendiqué	██████ TTC par boîte de 40 comprimés de 40 mg
Estimations (industriel)	
Population cible	<u>Population cible</u> : 250 à 290 patients par an.
Dépense moyenne/patient	<u>Dépense moyenne</u> : ██████ par an (en année 3)
Montants remboursables	<u>Montants remboursables</u> : ██████ d'euros (cumulé sur 3 ans)
CA annuel	<u>CA</u> : ██████ d'euros par an (à 2 ans)
Prise en charge à l'étranger	Dans le cadre de l'indication du présent dossier, la spécialité n'est pas commercialisée en Europe. XOSPATA est autorisé aux Etats-Unis et au Japon depuis fin 2018.

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

3.2. Contexte clinique

Tableau 3. Contexte clinique de la demande

Objet	Description (source industrielle)
Mécanisme d'action du produit évalué	Le principe actif de XOSPATA est le giltéritinib. Il est administré par voie orale et est utilisé en monothérapie. Il possède une activité inhibitrice multi-cible, sur plusieurs récepteurs (dont FLT3) à tyrosine kinase.
Pathologie Concernée	Les leucémies aigües myéloïdes (LAM) sont un groupe hétérogène d'hémopathies malignes caractérisées par une différenciation anormale de cellules souches hématopoïétiques (CSH) aboutissant à une prolifération clonale de précurseurs myéloïdes anormaux (myéloblastes). Leur incidence s'élève à 3428 patients par an en 2018. Les mutations de type FLT3 (majoritairement de type ITD et TKD) sont les mutations les plus fréquemment retrouvées chez les patients atteints de LAM et concerne entre 30% et 40% des patients atteints de LAM, soit 1200 personnes par an. Compte tenu de sa faible incidence, il s'agit donc d'une maladie rare. Les patients atteints de LAM FLT3 en rechute ou réfractaire ont un pronostic très péjoratif, avec une médiane de survie globale située entre 2 et 6 mois.
Prise en charge Thérapeutique	Chez les patients en rechute ou réfractaire, aucun protocole de chimiothérapie de rattrapage utilisé en pratique courante ne se distingue comme standard thérapeutique. Plusieurs protocoles sont actuellement utilisés dans la pratique clinique : des chimiothérapies dites intensives (les protocoles FLAG-IDA, MEC, IDAC +/- anthracycline) et des chimiothérapies non intensives (la cytarabine à faible dose et l'azacitidine). Chez les patients répondeurs à ces chimiothérapies de rattrapage, une greffe de CSH peut également être proposée selon le profil du patient et la durée de rémission parfois très courte. La GCSH reste à ce jour le seul traitement potentiellement curatif dans cette situation.
Place revendiquée dans la stratégie thérapeutique	Il s'agit d'un traitement de première intention pour les patients adultes atteints de LAM en rechute ou réfractaire et porteurs d'une mutation du gène FLT3 (ITD et TKD).

3.3. Essais cliniques en cours

La base de données clinicaltrials.gov indique qu'il existe actuellement 23 essais cliniques en cours évaluant l'utilisation de giltérinitib dont 4 en phase 3. Ces essais sont présentés dans le tableau 4.

Tableau 4. Développement clinique en cours pour giltérinitib : essais de phase 3. Source : clinicaltrials.gov

NCT N°	Title	Status, study results	Interventions	Sponsor/Collaborators ^a
NCT029 97202	A Trial of the FMS-like Tyrosine Kinase 3 (FLT3) Inhibitor Gilteritinib Administered as Maintenance Therapy Following Allogeneic Transplant for Patients With FLT3/Internal Tandem Duplication (ITD) Acute Myeloid Leukemia (AML)	Inclusion completed	Gilteritinib Placebo	Astellas Pharma Global Development, Inc. National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network Astellas Pharma Inc
NCT027 52035	A Study of ASP2215 Combined With Azacitidine or Azacitidine by Itself to Treat Adult Patients Who Have Recently Been Diagnosed With Acute Myeloid Leukemia With a FLT3 Gene Mutation and Who Cannot Receive Standard Chemotherapy	Recruiting	Gilteritinib Azacitidine	Astellas Pharma Global Development, Inc. Astellas Pharma Inc
NCT040 27309	A Study of Gilteritinib Versus Midostaurin in Combination With Induction and Consolidation Therapy Followed by One-year Maintenance in Patients With Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia or Myelodysplastic Syndromes With Excess Blasts-2 With FLT3 Mutations Eligible for Intensive Chemotherapy	Recruiting	Gilteritinib Midostaurin	Stichting Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland Deutsch-Österreichische Studiengruppe Akute Myeloische Leukämie (AML SG) Astellas Pharma Global Development, Inc.
NCT031 82244	A Study of ASP2215 Versus Salvage Chemotherapy In Patients With Relapsed or Refractory Acute Myeloid Leukemia (AML) With FLT3 Mutation	Recruiting	-Gilteritinib -LoDAC (Low Dose Cytarabine) -MEC (Mitoxantrone, Etoposide, Cytarabine) -FLAG (Granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF), Fludarabine, Cytarabine)	Astellas Pharma Inc

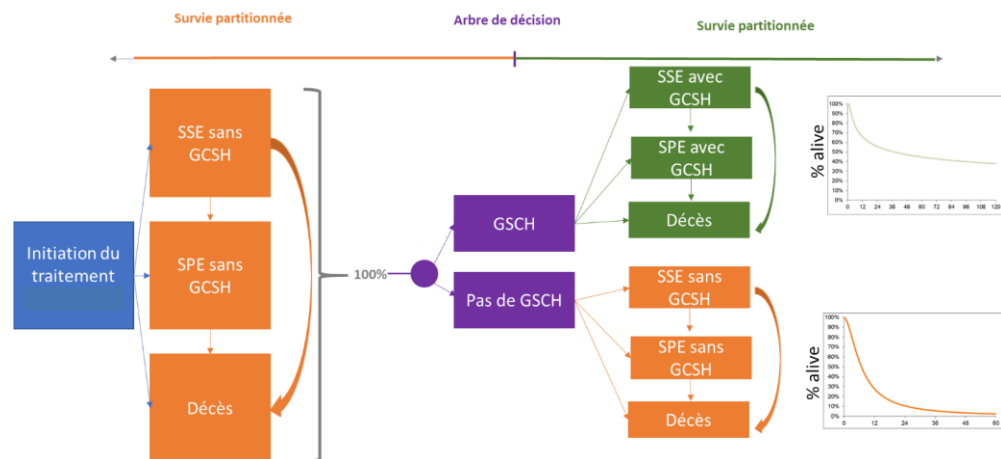
4. Annexe 2 – Synthèse de l'analyse critique de l'étude d'efficience

Contexte : Demande d'inscription du giltéritinib, en monothérapie, chez les patients adultes atteints d'une leucémie aigüe myéloïde (LAM) en rechute ou réfractaire présentant une mutation du gène FLT3. L'industriel revendique un SMR important et une ASMR III.

Evaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP
Objectif	
Analyse de l'efficience du giltéritinib, en monothérapie, dans le traitement des patients adultes atteints d'une leucémie aigüe myéloïde en rechute ou réfractaire porteurs d'une mutation du gène FLT3.	L'objectif est cohérent avec la demande de remboursement et avec l'AMM obtenue, cependant il ne permet pas d'évaluer l'efficience du traitement de maintenance par giltéritinib.
Choix structurants	
Type d'analyse : ACU + ACE	Conforme
Perspective : Collective, tous payeurs incluant l'assurance maladie obligatoire, les assurances complémentaires et le reste à charge des patients. Les coûts indirects sont exclus de l'analyse. <u>Analyse en scénario :</u> aucune	Conforme
Horizon temporel : Vie entière (34 ans), correspondant à l'épuisement de la cohorte modélisée. <u>Analyse en scénario :</u> 15 et 25 ans.	Horizon temporel long au regard de l'âge des patients moyen des patients (58 ans) et de la survie médiane attendue dans l'indication (estimée entre 6,5 à 39 mois et 1,5 à 11,9 mois selon l'accès ou non à une GCSH). L'horizon temporel vie entière semble justifié pour une partie de la population : les patients qui bénéficieront de la GCSH, mais il existe une forte incertitude en l'absence de données de survie spécifiques à ces patients dans l'indication.
Actualisation : 4% jusqu'à 30 ans, décroissance jusqu'à 2% au-delà. <u>Analyse en scénario :</u> 0%, 2,5% et 6%	Conforme
Population d'analyse : Population de l'indication : patients adultes qui présentent une leucémie aigüe myéloïde (LAM), en rechute ou réfractaire, présentant une mutation du gène FLT3. <u>Analyse en sous-population :</u> aucune.	Conforme

Evaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP
Options comparées <u>Intervention</u> : XOSPATA (giltéritinib) <u>Compareurs</u> : Chimiothérapies de rattrapage dites intensives - FLAG-IDA (Fludarabine, AraC, idarubicine, G-CSF) - MEC (mitoxantrone, etoposide, AraC) Chimiothérapies de rattrapage non intensives - LDAC (la cytarabine à faible dose) Le comparateur est un regroupement de ces chimiothérapies, dont les données issues de l'essai ADMIRAL sont pondérées à partir de la répartition des traitements dans l'essai, à la suite de l'exclusion de l'azacitidine (4^e traitement du bras comparateur de l'essai ADMIRAL).	L'exclusion de l'azacitidine (inclue dans le bras comparateur de l'essai ADMIRAL) n'est pas justifiée au regard de son utilisation en pratique courante française. La validité du comparateur unique « chimiothérapies » est recevable considérant les arguments suivants : - Les résultats de santé (efficacité et tolérance) proches entre les chimiothérapies, en particulier entre les doses intensives et non intensives (facteur de stratification de l'essai ADMIRAL). Quelques différences au niveau de la tolérance sont observées. L'impact de l'intensité de la chimiothérapie sur l'accès à la greffe n'a pas été discuté. - Le faible impact sur les résultats issus de l'essai ADMIRAL de la pondération du fait de l'exclusion de l'azacitidine, malgré le biais sur la randomisation (analyse SEESP à partir des résultats de l'essai sans pondération ni exclusion de l'azacitidine : RDCR -1,6%).
Modélisation	
Population simulée : Population de l'essai de phase III ADMIRAL (incluant 371 patients). Transposabilité de la population simulée à la population d'analyse de l'indication en France évaluée à partir d'une analyse rétrospective de données en vie réelle sur deux observatoires français (Hauts de France, n=81 et Midi Pyrénées, n=61). <u>Analyse de sensibilité</u> : âge et surface corporelle des patients.	La représentativité de la population simulée semble acceptable au regard des données présentées. La part de patients avec un score ECOG strictement supérieur à 2 (critère d'exclusion de l'essai ADMIRAL), pour laquelle aucune donnée clinique n'est disponible, n'a pas été quantifiée.
Modèle : Arbre de décision combiné à une approche de survie partitionnée à 3 états de santé mutuellement exclusifs. Au début de la simulation, l'arbre permet de stratifier les patients selon leur statut de greffe et de les répartir dans deux sous modèles de survie partitionnée. Etats du modèle : Deux sous modèles (patients sans et avec GCSH) présentant trois états : - Survie sans évènement - Survie post-évènement - Décès	5 modélisations dans l'indication ont été présentées : - 3 évaluations du giltéritinib (US et UK) avec le même modèle ; - 2 évaluations de la midostaurine en 1^{ère} ligne : modèle de survie partitionnée à 5 états de santé (Initiation du traitement, Rémission complète, Rechute, Greffe et Décès). ➔ ne permet pas de valider la modélisation proposée.

Evaluation déposée par l'industriel



Analyse critique SEESP

Modélisation de la greffe et limites :

- potentiel traitement curatif, qui justifie la construction d'un sous-modèle ;
- permet de comptabiliser les potentiels bénéfices liés au traitement par giltérinitib qui permet à un pourcentage de patients plus important (+10%) de bénéficier d'une greffe (critère secondaire non hiérarchisé de l'essai ADMIRAL) ;
- greffes antérieures à l'essai non modélisées (mais pourcentage équilibré entre les bras de l'essai, environ 20%) ;
- greffes post-événement dans l'essai ADMIRAL non modélisées, alors que 22% sont observées dans le bras chimiothérapies versus 7% dans le bras giltérinitib → inverse potentiellement le bénéfice d'accès à la greffe modélisé ;
- greffes postérieures à la durée de l'essai non modélisées (à mettre en lien avec la durée de l'essai – 26 mois - et l'HT de 34 ans) ;
- non utilisation des données post-greffe de l'essai ADMIRAL.

Analyse en scénario : pas de sous-modèle, 0% et 100% d'accès à la greffe

Evènements intercurrents

Effets indésirables : Evènements indésirables de grades 3-4 survenus au cours de l'essai clinique ADMIRAL et sélectionnés par l'industriel. EI intégrés au 1er cycle du modèle.

Arrêt de traitement : Les arrêts de traitement sont modélisés à partir des courbes de durée de traitement observée dans l'essai ADMIRAL.

Instauration d'un traitement ultérieur (SPE) : Les traitements consécutifs observés dans l'essai ADMIRAL pour les deux bras de traitements sont modélisés.

Un traitement de maintenance post-GCSH par giltérinitib est modélisé, tel qu'observé dans l'essai ADMIRAL, en termes de coûts uniquement.

Acceptable

Evaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP
Gestion de la dimension temporelle Durée de simulation : 34 ans Durée des cycles : 28 jours Hypothèses d'extrapolation <u>Sous-modèle 1 : patients non greffés</u> Extrapolation des courbes de survie (SSE et SG) observées dans l'essai ADMIRAL : - par une distribution statistique pour le bras giltéritinib - par la méthode des HR pour le bras chimiothérapie. <u>Sous modèle 2 : patients greffés</u> La survie entre les deux bras de traitement est supposée identique, seul le pourcentage de patient accédant à la greffe différencie les deux traitements. - SG : extrapolation des données de survie observées dans la littérature (Evers et al. 2018). - SSE : dérivée de la SG en supposant une relation de proportionnalité calculée à partir de la publication d'Ustun et al. 2017. Les extrapolations sont utilisées pour prédire la SSE et la SG jusqu'à la fin de la 3^{ème} année. Au-delà une hypothèse de guérison est appliquée : les patients sont supposés guéris et suivent la mortalité de la population générale pondéré par un facteur de surmortalité estimé à 4 (1 et 6 explorés en analyse de sensibilité).	Durée de simulation très longue au regard de l'âge moyen des patients (58 ans) et de la survie médiane attendue dans l'indication (estimée entre 6,5 à 39 mois et 1,5 à 11,9 mois selon l'accès ou non à une greffe de CSH). <u>Sous-modèle 1 : patients non greffés</u> Le traitement de référence, en analyse principale, auquel est appliqué le HR devrait être le traitement avec le plus de recul et sources externes disponible, soit les chimiothérapies (pour permettre une validation des extrapolations) et non le traitement évalué. Cependant, lorsque la référence est le bras chimiothérapie, le RDCR diminue de 23%. Ce choix est donc conservateur. L'extrapolation directe des deux courbes de KM de l'essai ADMIRAL a été explorée et augmente le RDCR de +10%. <u>Sous modèle 2 : patients greffés</u> La transposabilité des sources retenues est insuffisamment discutée. Les données de survie globale issues de l'essai ADMIRAL pour les patients greffés ont été présentées mais auraient dû être testées en analyse de sensibilité au regard des sources externes retenues. Le ratio entre SG et SSE n'est pas issue d'une publication évaluant cette relation, ni spécifique à la pathologie. Une méthode alternative fondée uniquement sur l'extrapolation des données de SSE et SG d'Ustun et al. 2017 est explorée (RDCR -6%) mais cette source inclut des patients n'étant pas en rechute ou réfractaires, limitant la transposabilité de cette analyse. L'hypothèse de guérison post-greffe de CSH et le facteur de surmortalité sont justifiés à partir de données issues de la littérature et testés en analyse de sensibilité. → De façon générale, le sous-modèle post-greffe est très fragile : il repose sur des sources externes et de nombreuses hypothèses.
Méthode d'estimation des courbes de survie et probabilités de transition <u>Arbre de décision</u> <i>Taux de patients greffés – source : essai ADMIRAL</i> - giltéritinib : 25,3% - chimiothérapie : 15,3% <i>Délai d'accès à la greffe – source : essai ADMIRAL</i> - giltéritinib : 4 mois - chimiothérapie : 3 mois	Les données sur le pourcentage d'accès à la greffe proviennent d'un critère secondaire non hiérarchisé de l'essai ADMIRAL. Il s'agit du paramètre impactant le plus les résultats d'efficience (RDCR -26% à +62%).

Evaluation déposée par l'industrielPatients non greffésSG et SSE

- giltéritinib : extrapolation des données de l'essai ADMIRAL par une fonction log-logistique
- chimiothérapies : calcul d'un HR vs giltéritinib à partir des données individuelles de l'essai ADMIRAL, en repondérant le bras chimiothérapie conformément aux comparateurs retenus dans l'analyse (exclusion de l'azacitidine).

$$HR_{SG} = 1,64 \text{ (IC95\% [1,24 ; 2,16])}$$

$$HR_{SSE} = 2,82 \text{ (IC95\% [1,49 ; 5,32])}$$

Patients greffés

Les patients sont supposés avoir les mêmes résultats cliniques, quel que soit le traitement antérieur.

Données cliniques issues de la littérature.

SG : Issue de l'étude d'Evers et al., 2018

SSE : Application d'un HR = 0,89 à la SG. Le rapport entre la SG et la SSE a été calculé à partir des données de l'étude d'Ustun et al., 2017

Après 3 ans : hypothèse de guérison

Quel que soit l'état de santé du modèle, les patients encore en vie de changent plus d'état de santé. Seule la transition vers le décès est possible. Celle-ci est estimée à partir de la mortalité de la population générale à laquelle est appliquée un surrisque de 4 (source : évaluation de la midostaurine et littérature).

Synthèse des estimations de courbes de survie

Patients non greffés	SSE et SG - bras giltéritinib	Modèle paramétrique Log-logistique – essai ADMIRAL
	SSE et SG - bras chimiothérapies	Méthode des HR par rapport à giltéritinib – pondération bras chimiothérapie de l'essai ADMIRAL
Patients greffés	SG – tous bras	Modèle paramétrique Gamma Généralisé - Evers et al., 2018
	SSE – tous bras	HR vs SG calculé à partir d'Ustun et al., 2017
	Après 3 ans – tous bras	Mortalité de la population générale, surrisque de 4

Sources de données et méthode pour estimer les proportions sur les événements inter-courants

Effets indésirables : EI de grade 3-4 observés dans l'étude ADMIRAL. Coût et désutilité appliqués en une seule fois lors du 1^{er} cycle de traitement.

Analyse critique SEESP

La méthode de sélection des modèles paramétriques pour l'extrapolation des courbes de survie est correctement décrite et explorée en analyse de sensibilité.

Repondération du bras comparateur chimiothérapie entre l'essai et l'analyse d'efficience :

- pas d'ajustement du pourcentage de patients accédant à la greffe, incohérent avec l'approche retenue pour l'estimation de la survie ;
- pas de présentation des caractéristiques de la population pondérée, questionnant la comparabilité des deux bras modélisés (bras de la randomisation de l'essai ADMIRAL) ;
- impact sur la transposabilité des résultats de l'essai ADMIRAL par rapport aux données retenues dans l'évaluation mesuré par le SEESP → RDCR - 1,6%.

Effets indésirables : Sélection des EI rapportés chez plus de 10% des patients dans au moins un des bras de l'essai ADMIRAL non présentée.

69% des EI de grade 3-4 observés sont modélisés, la proportion est équilibrée entre les bras comparés.

Evaluation déposée par l'industriel

Arrêts de traitements :

Traitement	Méthode d'estimation
Giltéritinib - induction	Extrapolation des données de l'essai ADMIRAL – fonction log-logistique
Giltéritinib – maintenance	Extrapolation des données de l'essai ADMIRAL – fonction Weibull (par cohérence avec les données de SG)
Chimiothérapies - MEC et FLAG-IDA	Durée moyenne observée dans l'essai ADMIRAL (durée très courte)
Chimiothérapies LDAC	Extrapolation des données de l'essai ADMIRAL – fonction log-logistique

Traitements ultérieurs : traitements observés dans l'essai ADMIRAL, pondérés suite à l'exclusion de l'azacitidine, les greffes et inclusions dans des essais cliniques.

ValidationValidation interne

La validité de la prédiction du modèle a été évaluée en comparant les résultats des données de survies modélisées par rapport aux données observées.

Validation externe

Validité effectuée à l'aide d'une comparaison des données de survie globale et de la survie sans événement entre les données modèle et les données de l'étude observatoire (Midi-Pyrénées et Hauts de France)

Analyse critique SEESP

Arrêts de traitements : Méthode acceptable et explorée en analyse de sensibilité avec impact important (-40%) lorsque les durées moyennes de traitements sont utilisées.

Incertitude sur la durée du traitement de maintenance par giltéritinib (post-GCSH).

Traitements ultérieurs : Exclusion de l'azacitidine et des greffes ultérieures observées dans l'essai ADMIRAL non justifiée, en faveur du traitement (7% de greffe ultérieures pour giltéritinib vs 22% pour les chimiothérapies).

Acceptable

Un faible écart est observé entre la SG du modèle et celle des études observatoires, en particulier pour les chimiothérapies. Cela pourrait s'expliquer en partie par l'estimation via un HR faite en prenant pour référence giltéritinib, et non le bras chimiothérapie.

Un écart de l'ordre de 20% est observé entre la SSE du modèle et les données disponibles (observatoire Midi-Pyrénées et essai ADMIRAL). Cet écart n'est pas discuté par l'industriel qui considère la modélisation cohérente avec les données observées

Valorisation de l'utilité

Sources données :

Essai ADMIRAL, EQ-5D-5L, valorisé par les préférences françaises après pondération en valeur EQ-5D-3L

Synthèse des données d'utilité

Libellé	Hypothèse	Source
Utilité associée aux états de santé		
SSE sans greffe	0,78	Essai ADMIRAL
SPE sans greffe	0,65	Essai ADMIRAL
SSE avec greffe	0,79	Essai ADMIRAL
SPE avec greffe	0,71	Essai ADMIRAL

Pondération avec la matrice de valorisation EQ-5D-5L non réalisée dans les délais de l'échange technique.

Le nombre de questionnaires EQ-5D-5L disponibles pour renseigner chaque état de santé est documenté.

La valorisation post-greffe est fondée sur les données d'uniquement 30 et 26 patients pour les états SSE et SPE respectivement.

La qualité de vie liée à la greffe pouvait être documentée à partir des données de l'essai ADMIRAL. Seule la valorisation par les préférences anglaises est présentée, ce qui n'est pas conforme avec la population d'analyse. Une valorisation par les préférences françaises était possible, mais n'a pas été effectuée dans le temps de l'échange technique.

Le pourcentage de perte d'utilité lié à la greffe calculé à partir des préférences anglaises pourrait ne pas être transposable aux préférences de la population française.

Evaluation déposée par l'industriel			Analyse critique SEESP
Récupération post greffe	0,600	Joshi et al. 2019, Perić et al. 2016, Wingard 2011, Essai ADMIRAL	L'application de cette perte d'utilité liée à la greffe à une valeur d'utilité estimée pour la greffe constitue un double compte. L'addition de nombreuses sources hétérogènes pour calculer l'utilité liée à la greffe génère une forte incertitude sur la valeur finale estimée. Pour les patients greffés, pour lesquels s'applique l'hypothèse de guérison au bout de 3 ans, la valeur d'utilité de l'état de santé dans lequel ils se trouvent est appliqué (majoritairement SSE avec greffe). Un incrément d'utilité est testé en analyse de sensibilité (RDCR -1,1%). Pour la valorisation des EI, en absence de désutilité identifiée dans les sources mobilisées, une hypothèse d'équivalence a été posée, ou la moyenne des désutilités a été utilisée. Ces hypothèses sont présentées, et les analyses de sensibilités conduites sur la valorisation des EI font varier le RDCR de -1,5% (sans valorisation des EI) à +1,2% (+25% de désutilité liées aux EI dans le bras giltéritinib). Une analyse de sensibilité sans ajustement de la qualité de vie lié à l'âge diminue le RDCR de 3,5%.
Coefficients d'ajustement des utilités associés à l'âge			
Age 55-64	1	Etude Janssen 2014	
Age 65-74	0,95		
Age 75+	0,862		
Désutilité associée aux EI			
Désutilités pondérées pour giltéritinib	-0,24	Littérature Hypothèses	
Désutilités pondérées pour les chimiothérapies	-0,16		

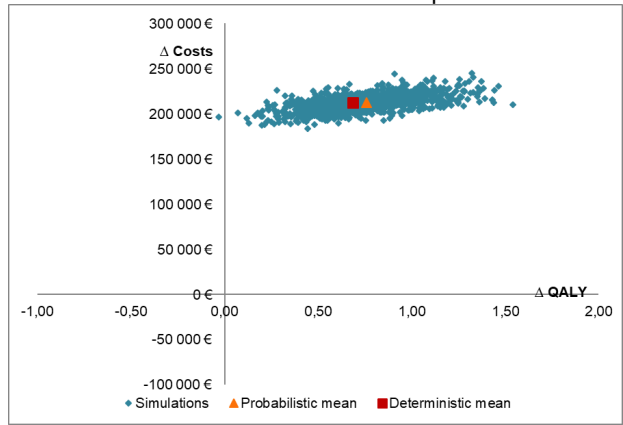
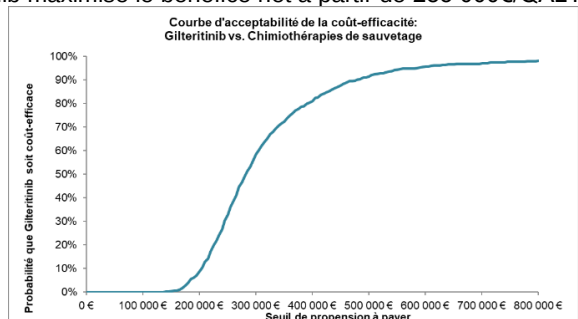
Evaluation déposée par l'industriel		Analyse critique SEESP
Valorisation des coûts		
	Coûts	Sources, hypothèses
Coût d'acquisition du traitement		
giltéritinib		Prix revendiqué + marge rétrocession
chimiothérapies	Intra-GHS	Coûts des traitements délivrés à l'hôpital
Coût d'administration des chimiothérapies	17 053,25€	ENC MCO 2017
Coûts de transport	85,64€ A/R	IGAS
Coût de suivi des patients		
Consultations médicales	Hématologue : 88,58€ Médecin généraliste : 32,63€	Coût moyen Prise en compte des dépassements d'honoraires (Ameli)
Sois infirmiers à domicile	12,8€	NGAP + tarifs conventionnels des infirmiers de l'AM
Actes médicaux	Radiographie du thorax : 21,28€ Scanner thoracique : 25,27€ Ponction lombaire : 34,56€	CCAM
Examens biologiques	Biopsie de la moelle : 71€ Ponction moelle osseuse : 67,50€	CCAM
Transfusions de produits sanguins	902,61€	Répartition retrouvée sur ATIH + valorisation via l'ENC
Grefe de cellules souches hématopoïétiques	79 026,30€	Prise en compte du prélèvement de CSH + l'allogreffe + réaction du greffon ENC
Evènements indésirables	Cf Tableau 47	Coûts hospitaliers des EI de grades 3-4 (ENC MCO)
Traitements consécutifs	29 347,06€	Répartition observée dans ADMIRAL
Fin de vie	6 843,34€	ENC MCO

Acceptable

Evaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP
Analyse de l'incertitude	
Analyse déterministe univariée : Paramètres du modèle à partir des bornes supérieure et inférieures (IC95% calculé à partir d'hypothèse, de source de données ou $\pm 25\%$) - Caractéristiques des patients : âge - Variable d'efficacité : les HR - Variables d'utilité : utilités et désutilité par état de santé - Variables de coût : postes de coût et traitements consécutifs Analyse probabiliste sur les paramètres : Paramètres du modèle à partir des bornes supérieure et inférieures (IC95% calculé à partir de distributions statistiques) - Caractéristiques des patients : âge, surface corporelle - Variable d'efficacité : les HR, les paramètres d'extrapolation des données de survie et le taux de greffe de CSH) - Variables d'utilité : utilités et désutilité par état de santé - Variables de coût : durée de traitements, traitements consécutifs et postes de coûts	Méthode conforme. Des analyses en scénario considérant respectivement 100% et 0% de patients greffés ont été conduites. Les RDCR sont respectivement de 5 017 694 €/QALY et 654 563 €/QALY. Les différences incrémentales dans chaque sous-groupe sont marginales. Le RDCR moyen de l'analyse de référence, plus faible, résulte dans la capacité du traitement à faire passer des patients d'un sous-groupe à l'autre (plus de patients greffés, avec des gains de santé supérieurs par rapport aux patients non greffés, mais gains moindres par rapport aux autres patients également greffés avec le comparateur).
Analyse en scénario : - Horizon temporel à 15 et 20 ans - Taux d'actualisation de 0%, 2,5% et 6% - Le choix des comparateurs : les coûts diffèrent entre les différents protocoles - Distributions statistiques : différentes lois statistiques testées et modèle sans prise en compte de la greffe - Prise en compte de la greffe : deux scénarios extrêmes testés (100% et 0% des patients greffés) - Survie à long terme des patients : pas de cure-model, un cure-model débutant à 5 ou 7 ans, des surmortalités différentes (1, 2 et 6) - Prise en compte des bénéfices de la maintenance post-greffe des anti-FLT3 - Délai moyen avant GCSH : 2 à 10 mois dans le groupe giltéritinib et 1 à 6 mois pour le groupe chimiothérapies (bornes basses et hautes de délai observées dans l'étude ADMIRAL) - Durée de traitement - Utilité liée à l'âge - Utilité des patients considérés guéris à 3 ans - Décrément d'utilités liés aux EI - Distribution des traitements consécutifs	

5. Annexe 3 - Synthèse des résultats et des principales sources d'incertitude de l'efficience

Les résultats présentés ci-dessous sont à interpréter dans le cadre strict des choix méthodologiques présentés en annexe 2.

Résultats				Analyse probabiliste associée																					
L'analyse de référence comparant XOSPATA (giltéritinib) aux chimiothérapies conduit à un RDCR de 309 452 €/QALY et de 226 237 €/LY sur un horizon temporel de 34 ans.				Analyse de sensibilité probabiliste Plan coût-efficacité pour giltéritinib versus chimiothérapies (1000 simulations) - Le RDCR moyen giltéritinib versus chimiothérapies est estimé à 280 146 €/QALY; 100% simulations sont situées dans le quadrant Nord-Ouest.																					
<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Intervention</th><th rowspan="2">Coûts totaux</th><th rowspan="2">Années de vie</th><th rowspan="2">QALYs</th><th colspan="2">Dominance ou RDCR</th></tr> <tr> <th>Coût/AVG</th><th>Coût/QALY</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Chimiothérapies de rattrapage</td><td>97 724€</td><td>1,440</td><td>1,021</td><td>-</td><td>-</td></tr> <tr> <td>Giltéritinib</td><td>309 860€</td><td>2,378</td><td>1,706</td><td>226 237€</td><td>309 452€</td></tr> </tbody> </table>				Intervention	Coûts totaux	Années de vie	QALYs	Dominance ou RDCR		Coût/AVG	Coût/QALY	Chimiothérapies de rattrapage	97 724€	1,440	1,021	-	-	Giltéritinib	309 860€	2,378	1,706	226 237€	309 452€		
Intervention	Coûts totaux	Années de vie	QALYs					Dominance ou RDCR																	
				Coût/AVG	Coût/QALY																				
Chimiothérapies de rattrapage	97 724€	1,440	1,021	-	-																				
Giltéritinib	309 860€	2,378	1,706	226 237€	309 452€																				
				Courbe d'acceptabilité Giltéritinib maximise le bénéfice net à partir de 285 000€/QALY 																					

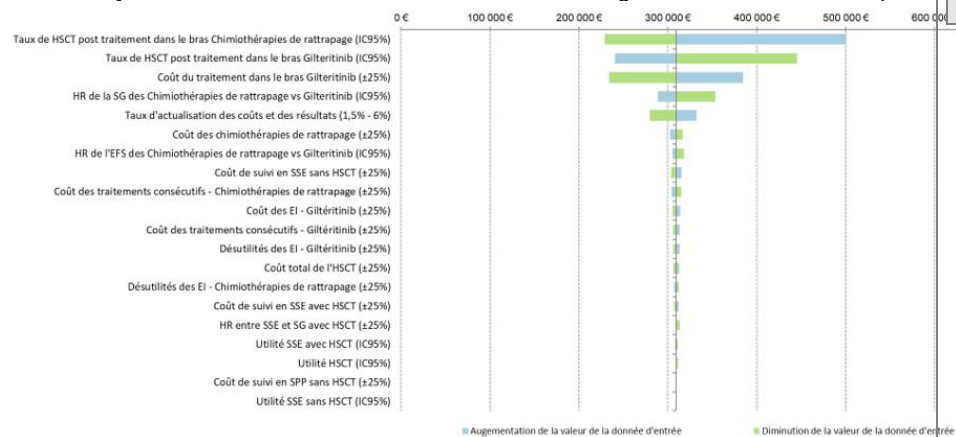
Analyses de l'incertitude paramétrique

Paramètres influençant le plus le RDCR

Analyse de référence (giltérinitib vs chimiothérapies) 309 452 €/QALY	RDCR (€/QALY) associé	
	Borne basse	Borne haute
Taux de GCSH – giltérinitib (25,51 %)	298 933	199 564
Taux de GCSH – chimiothérapies de rattrapage (15,32 %)	189 303	329 318
HR SG chimiothérapies de rattrapage vs giltérinitib (0,61) – patients non greffés	168 537	335 687

Diagramme de Tornado

Pour l'analyse de sensibilité déterministe sur le RDCR de giltérinitib vs chimiothérapies



Analyses de sensibilité en scénario

Analyses en scénario

Les scénarios ayant un impact important sur le résultat du modèle sont :

- **100% de patients greffés : RDCR de 5 017 694€ (+1521%)**
- **0% de patients greffé : 654 563€ (+112%)**
- Intégration des durées de traitement par capping : 211 263€ (-32%)
- Prise en compte des durées de traitement moyennes de l'étude ADMIRAL : 185 172€ (-40,2%)
- Un horizon temporel de 15 ans : 358 567 (+16%)
- Extrapolation de la SG avec greffe (avec une loi exponentielle) : 237 174 (-23,3%)

Variation du RDCR en fonction du prix de giltérinitib

Variation en %	Variation du RDCR, % (RDCR, €/QALY)
-50 %	-48,5% (soit 159 230 €/QALY)
+20 %	+19,4% (369 541 €/QALY)

6. Annexe 3 – Analyse critique détaillée de l'étude d'efficacité

6.1. Objectif de l'étude d'efficacité

L'objectif de l'évaluation économique proposée est d'évaluer l'efficacité du giltéritinib, en monothérapie, dans le traitement des patients adultes atteints d'une leucémie aigüe myéloïde en rechute ou réfractaire porteurs d'une mutation du gène FLT3.

Analyse HAS

L'objectif est cohérent avec la demande de remboursement et avec l'AMM obtenue, cependant il ne permet pas d'évaluer l'efficacité du traitement de maintenance par giltéritinib.

6.2. Choix structurants

6.2.1. L'analyse économique et le choix du critère de résultat

L'analyse de référence repose sur une analyse coût-utilité fondée sur la durée de vie ajustée sur la qualité (QALY).

Une analyse complémentaire de type coût-efficacité, reposant sur un critère de résultat en années de vie gagnées, a été réalisée.

Analyse de la HAS

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

6.2.2. La perspective

L'analyse est réalisée dans une perspective collective.

La valorisation monétaire des ressources consommées au cours de la prise en charge des patients est réalisée dans une perspective « tous payeurs », intégrant les coûts médicaux et non médicaux. Les payeurs considérés sont l'assurance maladie, les assurances complémentaires et le patient. Les conséquences de la maladie dans le secteur domestique (impact pour la famille) et le secteur médico-social (aide à domicile, séjours en hospice, allocations handicap) ne sont pas considérés. L'analyse de référence intègre les principaux postes de coûts médicaux directs liés à la prise en charge de la pathologie et de ses complications.

Analyse de la HAS

La perspective est conforme aux recommandations méthodologiques de la HAS.

6.2.3. L'horizon temporel et l'actualisation

Le modèle repose sur un horizon temporel vie entière, soit une durée de simulation de 34 ans, correspondant en pratique à l'épuisement de la cohorte : 0,2% des patients en vie dans le bras giltérinitib vs 0,1% dans le bras chimiothérapie. Un horizon temporel défini a priori de 15 et 25 ans est testé en analyse de sensibilité.

Les coûts et les résultats sont actualisés au taux de 4% jusqu'à 30 ans. Au-delà une décroissance jusqu'à 2% est appliquée. Des taux d'actualisation de 0%, 2,5% et 6% sont également testés en analyse de sensibilité.

Analyse de la HAS

L'horizon temporel vie entière et la durée de simulation qui y est associée semble trop long au regard : de l'âge moyen des patients, des médianes de survie dans l'indication et de l'incertitude générée par l'indisponibilité de données à long terme pour les patients greffés qui justifient une telle durée de simulation (Cf l'analyse de la HAS sur la durée de simulation, page 37).

Les taux d'actualisation retenus sont conformes au guide HAS.

6.2.4. La population d'analyse

La population d'analyse correspond à celle de l'indication revendiquée soit les patients adultes atteints d'une leucémie aigüe myéloïde en rechute ou réfractaire avec mutation du gène FLT3.

Les caractéristiques de la population d'analyse en pratique courante française sont renseignées à partir des données des observatoires régionaux Midi Pyrénées et Haut de France.

Tableau 5. Caractéristiques des patients de la population d'analyse dans les observatoires français régionaux Midi-Pyrénées et Haut de France. Source : rapport technique de l'industriel

	Observatoire Midi Pyrénées (N=61) n (%)	Observatoire Haut de France (N=81) n (%)
Genre, n (%)		
Femme	33 (54,1)	46 (56,7)
Homme	28 (45,9)	35 (43,2)
Age (années)		
Moyenne (ET)	59,1 (14,6)	54,40 (14,6)
Médiane (min, max)	61,7 (22,1, 77,6)	59,90 (20,5 – 81,3)
Catégories d'âge [années] – n (%)		
<65	38 (62,3)	62 (76,5)
≥ 65	23 (37,7)	19 (23,6)
Statut ECOG, n (%)		
0-1	38 (62,2)	15 (18,5)
≥ 2	17 (27,9)	9 (11,1)
Données manquantes	6 (9,8)	57 (70,3)
Catégorie de risque cytogénétique, n (%)		
Intermédiaire	55 (90,2)	n/a
Non favorable	0	n/a
Favorable	4 (6,6)	n/a
Inconnu	2 (3,3)	n/a
Patients ayant reçu une greffe de CSH		

Non	49 (80,4)	68 (83,9)
Oui	12 (19,6)	13 (16,0)
Type de greffe		
Allogénique	11 (91,6)	13 (100)
Autologue	1 (8,4)	0

Aucune analyse en sous-population n'est conduite.

Analyse de la HAS

La population d'analyse est conforme à l'indication revendiquée au remboursement ainsi qu'à la population d'AMM.

6.2.5. Les stratégies comparées

Les stratégies thérapeutiques à comparer dans l'évaluation médico-économique sont définies à partir de la pratique courante observée dans la prise en charge des patients de l'indication (atteints de LAM en rechute ou réfractaire et porteurs de la mutation du gène FLT3).

Plusieurs protocoles peuvent être utilisés mais aucun ne se distingue comme standard thérapeutique :

- Chimiothérapies de rattrapage dites intensives : le protocole FLAG-IDA (Fludarabine, AraC, idarubicine, G-CSF), le protocole MEC (mitoxantrone, etoposide, AraC) et la cytarabine à dose intermédiaire (IDAC) +/- anthracycline ;
- Chimiothérapies de rattrapage non intensives : la cytarabine à faible dose et l'azacitidine.

Différents comparateurs ont été exclus tels que :

- VANFLYTA, en cours de développement dans une indication semblable à XOSPATA, pour lequel le CHMP a rendu un avis négatif,
- RYDAPT, le crénolanib, NEVAXAR et l'azacitidine qui ne disposent pas d'AMM dans la LAM en R/R porteurs d'une mutation FLT3.

Les traitements retenus dans l'évaluation médico-économique sont :

- LDAC (Low dose Cytarabine)
- FLAG-IDA (Fludarabine, Cytarabine, granulocyte colony stimulating factor, Idarubicine)
- MEC (Mitoxantrone, Etoposide, Cytarabine)

Ces traitements sont inclus dans un bras comparateur unique « chimiothérapies », de façon similaire au bras comparateur de l'essai ADMIRAL.

Suite à l'exclusion de l'azacitidine, incluse dans le bras comparateur de l'essai ADMIRAL, la répartition de ces traitements a été réajustée pour l'évaluation de l'efficience, à partir de la répartition observée dans l'essai ADMIRAL (Tableau 6).

Tableau 6. Composition du bras chimiothérapies de rattrapage issue du CSR ADMIRAL. Source : rapport technique de l'industriel.

Chimiothérapies de rattrapage de l'étude ADMIRAL	Répartition (CSR ADMIRAL groupe chimiothérapies de rattrapage)	Répartition ajustée
Azacitidine	23%	-
FLAG-IDA	37%	47,43%
MEC	26%	33,33%
LDAC	15%	19,23%

L'utilisation d'un bras chimiothérapie unique, quel que soit le protocole ou l'intensité de la chimiothérapie est justifié par une équivalence d'efficacité, de tolérance (Tableau 7), et des caractéristiques démographiques et cliniques des patients (Tableau 8) recevant chacun des protocoles de chimiothérapie dans l'essai ADMIRAL.

Des analyses en sous-groupes en fonction de l'intensité de la chimiothérapie ont notamment été conduites, sur le critère principal de survie global :

- Le HR des patients du groupe chimiothérapies de haute intensité était égal à 0,663 [0,471 ; 0,932] ;
- Le HR des patients du groupe chimiothérapies de faible intensité était égal à 0,563 [0,378 ; 0,839].

Ces résultats ont suggéré une survie globale cohérente avec celle observée dans l'analyse principale (quelle que soit l'intensité de la chimiothérapie) : HR=0,636, IC95% [0,491 ; 0,823].

Tableau 7. Effets indésirables apparus au cours des 30 premiers jours de traitement chez au moins 10% de patients d'un des deux bras de traitements avec distinction en fonction de l'intensité de la chimiothérapie. Source : rapport technique de l'industriel.

N (%)	Toutes chimiothérapies confondues (n=109)		Chimiothérapies de haute intensité (n=68)		Chimiothérapies de faible intensité (n=41)	
	Tous	Grade ≥3	Tous	Grade ≥3	Tous	Grade ≥3
Anémie	36 (33.0)	30 (27.5)	23 (33.8)	21 (30.9)	13 (31.7)	9 (22.0)
Augmentation de l'alanine aminotransférase	11 (10.1)	2 (1.8)	5 (7.4)	2 (2.9)	6 (14.6)	0
Augmentation Alanine aminotransferase	8 (7.3)	5 (4.6)	5 (7.4)	4 (5.9)	3 (7.3)	1 (2.4)
Neutropénie Fébrile	35 (32.1)	35 (32.1)	30 (44.1)	30 (44.1)	5 (12.2)	5 (12.2)
Thrombocytopénie	17 (15.6)	17 (15.6)	12 (17.6)	12 (17.6)	5 (12.2)	5 (12.2)
Diminution des plaquettes	27 (24.8)	26 (23.9)	15 (22.1)	14 (20.6)	12 (29.3)	12 (29.3)
Constipation	15 (13.8)	0	10 (14.7)	0	5 (12.2)	0
Pyrexie	28 (25.7)	4 (3.7)	21 (30.9)	4 (5.9)	7 (17.1)	0
Fatigue	12 (11.0)	2 (1.8)	6 (8.8)	1 (1.5)	6 (14.6)	1 (2.4)
Diminution des neutrophiles	12 (11.0)	12 (11.0)	8 (11.8)	8 (11.8)	4 (9.8)	4 (9.8)
Augmentation des phosphatases alcalines	2 (1.8)	0	2 (2.9)	0	0	0
Nausée	33 (30.3)	0	26 (38.2)	0	7 (17.1)	0
Hypokaliémie	29 (26.6)	11 (10.1)	22 (32.4)	7 (10.3)	7 (17.1)	4 (9.8)
Toux	8 (7.3)	0	5 (7.4)	0	3 (7.3)	0
Céphalées	14 (12.8)	0	12 (17.6)	0	2 (4.9)	0
Diarrhée	31 (28.4)	3 (2.8)	29 (42.6)	3 (4.4)	2 (4.9)	0

N (%)	Toutes chimiothérapies confondues (n=109)		Chimiothérapies de haute intensité (n=68)		Chimiothérapies de faible intensité (n=41)	
	Tous	Grade ≥3	Tous	Grade ≥3	Tous	Grade ≥3
Diminution des neutrophiles	18 (16.5)	18 (16.5)	13 (19.1)	13 (19.1)	5 (12.2)	5 (12.2)
Peripheral edema	11 (10.1)	0	8 (11.8)	0	3 (7.3)	0
Neutropénie	15 (13.8)	14 (12.8)	11 (16.2)	10 (14.7)	4 (9.8)	4 (9.8)
Douleur abdominale	15 (13.8)	0	11 (16.2)	0	4 (9.8)	0
Nausée	11 (10.1)	0	9 (13.2)	0	2 (4.9)	0
Diminution de l'appétit	18 (16.5)	5 (4.6)	11 (16.2)	4 (5.9)	7 (17.1)	1 (2.4)
Hyperglycémie	14 (12.8)	9 (8.3)	10 (14.7)	7 (10.3)	4 (9.8)	2 (4.9)
Stomatite	14 (12.8)	2 (1.8)	13 (19.1)	2 (2.9)	1 (2.4)	0
Hypomagnésémie	11 (10.1)	0	8 (11.8)	0	3 (7.3)	0

Tableau 8. Comparaison des caractéristiques démographiques et cliniques des patients à l'inclusion par intensité de chimiothérapie. Source : rapport technique de l'industriel.

Paramètres	Chimiothérapies de rattrapage (N=124)	Chimiothérapies de faible intensité (N=49)	Chimiothérapies de haute intensité (N= 75)
Age (années)			
Moyenne	61	65	52
SD	14,8		
Genre, n (%)			
Femme, oui	70 (56,5)	31 (63,3)	39 (52,0)
Catégorie de risque cytogénétique, n (%)			
Favorable	1 (0,8)	0 (0)	1 (1,3)
Intermédiaire	89 (71,8)	33 (67,3)	56 (74,7)
Non favorable	11 (8,9)	4 (8,2)	7 (9,3)
Inconnu	23 (18,5)	12 (24,5)	11 (14,7)
Traitement antérieur de la LAM par inhibiteur de FLT 3			
Oui	14 (11,3)	7 (14,3)	7 (9,3)
Sous-type de mutation FLT3			
ITD seulement	113 (91,1)	45 (91,8)	68 (90,7)
TKD seulement	10 (8,1)	4 (8,2)	6 (8,0)
ITD et TKD	0	0	0
Source groupe faible intensité: Adhoc Table D60RAPP.OC.35.1; Table 3. Responses To Day 90 Questions Clinical Aspects – Other concerns – Efficacy – HSCT EMEA/H/C/4752			

Analyse de la HAS

L'exclusion de l'azacitidine, (inclue dans les traitements disponibles dans l'essai ADMIRAL) n'est pas justifiée au regard de son utilisation en pratique courante française dans le cadre d'un usage hors-AMM (de l'ordre de 19% et 0% dans l'observatoire Haut de France et Midi-Pyrénées respectivement).

Le regroupement des chimiothérapies de rattrapages en un comparateur unique est acceptable considérant :

- la pratique clinique où aucun protocole de chimiothérapie de rattrapage ne se distingue comme standard thérapeutique ;
- la similarité entre les chimiothérapies de faible et haute intensité en termes de profils d'efficacité, de tolérance et des patients recevant ces traitements.

Néanmoins, on observe des fréquences d'effets indésirables qui diffèrent entre les chimiothérapies de faible et haute intensité (par exemple : neutropénie fébrile, une diminution de l'appétit, hyperglycémie). De plus, le profil de tolérance des chimiothérapies de faible intensité est plus favorable que celui de giltéritinib au regard des EI présentés, contrairement à celui des chimiothérapies de haute intensité. L'utilisation d'un comparateur unique moyen ne permet pas de tenir compte de ces différentiels de profils de tolérance.

Aucun élément n'est présenté concernant le pourcentage d'accès à la GSCH selon l'intensité de la chimiothérapie, qui est pourtant le principal paramètre et bénéfice modélisé dans l'analyse présentée.

Une analyse en scénario distinguant les protocoles de chimiothérapies a toutefois été menée.

6.3. Modélisation

6.3.1. Population simulée

Description de la population simulée

La population simulée correspond à la population de l'essai ADMIRAL, de phase III, multicentrique, randomisé, en ouvert, ayant évalué le giltéritinib versus chimiothérapies de rattrapage. L'essai a été conduit chez 371 patients (247 dans le bras giltéritinib et 124 dans le bras chimiothérapies) présentant une leucémie aigüe myéloïde en rechute ou réfractaire avec mutation FLT3.

Les caractéristiques des patients de l'essai ADMIRAL sont présentées ci-dessous.

Tableau 9. Caractéristiques de la population simulée : patients de l'essai ADMIRAL. Source : rapport technique de l'industriel.

	Giltéritinib (n=247)	Chimiothérapies de rattrapage (n=124)
Age (années)		
Médiane	62,0	61,5
Min, max	20,0, 84,0	19,0, 85,0
Genre, n (%)		
Femme, oui	131 (53,0)	70 (56,5)
Catégorie de risque cytogénétique, n (%)		
Favorable	4 (1,6)	1 (0,8)

	Giltéritinib (n=247)	Chimiothérapies de rattrapage (n=124)
Intermédiaire	182 (73,7)	89 (71,8)
Non favorable	26 (10,5)	11 (8,9)
Inconnu	35 (14,2)	23 (18,5)
Traitement antérieur de la LAM		
Anthracycline	205 (83,0)	106 (85,5)
Inhibiteur FLT3	32 (13,0)	14 (11,3)
GCSH	48 (19,4)	26 (21,0)
Réponse au traitement de première ligne avant l'inclusion		
Rechute	149 (60,3)	76 (61,3)
Maladie réfractaire primaire sans GCSH	98 (39,7)	48 (38,7)
Chimiothérapie de rattrapage présélectionnée		
Chimiothérapie de haute intensité	149 (60,3)	76 (61,3)
Chimiothérapie de faible intensité	98 (39,7)	48 (38,7)
Sous-type de mutation FLT3		
ITD seulement	215 (87,0)	113 (91,1)
TKD seulement	21 (8,5)	10 (8,1)
ITD et TKD	7 (2,8)	0

Analyse de la représentativité de la population simulée

Les caractéristiques des patients de l'essai ADMIRAL ont été comparées avec les données issues de l'analyse rétrospective de données en vie réelle des observatoires Midi-Pyrénées et Haut de France. La période d'étude s'étend de janvier 2009 à décembre 2017.

Les caractéristiques détaillées des patients ayant bénéficiés du traitement par giltéritinib dans le cadre de l'ATU n'étaient pas disponibles à la date de rédaction du rapport technique de l'industriel. 44 ATU avaient été délivrées depuis mars 2019, 21 ATU nominatives et 23 ATU de cohorte. L'âge moyen des patients était de 62 ans (min 25 ; max 76) et 22 patients étaient encore sous traitement en date du 8 janvier 2020.

Tableau 10. Caractéristiques des patients inclus dans l'essai ADMIRAL et dans les observatoires français régionaux Midi-Pyrénées et Haut de France. Source : rapport technique de l'industriel

	ADMIRAL Total (N=371) n (%)	Observatoire Midi Pyrénées (N=61) n (%)	Observatoire Haut de France (N=81) n (%)
Genre, n (%)			
Femme	201 (54,2)	33 (54,1)	46 (56,7)
Homme	170 (45,8)	28 (45,9)	35 (43,2)
Age (années)			
Moyenne (ET)	58,5 (14,7)	59,1 (14,6)	54,40 (14,6)
Médiane (min, max)	62,0 (19,0, 85,0)	61,7 (22,1, 77,6)	59,90 (20,5 – 81,3)
Catégories d'âge [années] – n (%)			
<65	216 (58,2)	38 (62,3)	62 (76,5)
≥ 65	155 (41,8)	23 (37,7)	19 (23,6)

	ADMIRAL Total (N=371) n (%)	Observatoire Midi Pyrénées (N=61) n (%)	Observatoire Haut de France (N=81) n (%)
Statut ECOG, n (%)			
0-1	311 (83,8)	38 (62,2)	15 (18,5)
≥ 2	60 (16,2)	17 (27,9)	9 (11,1)
Données manquantes	0	6 (9,8)	57 (70,3)
Catégorie de risque cytogénétique, n (%)			
Intermédiaire	271 (73,0)	55 (90,2)	n/a
Non favorable	37 (10,0)	0	n/a
Favorable	5 (1,3)	4 (6,6)	n/a
Inconnu	58 (15,6)	2 (3,3)	n/a
Patients ayant reçu une greffe de CSH			
Non	297 (80,1)	49 (80,4)	68 (83,9)
Oui	74 (19,9)	12 (19,6)	13 (16,0)
Type de greffe			
Allogénique	72 (97,3)	11 (91,6)	13 (100)
Autologue	2 (2,7)	1 (8,4)	0

Analyse de la HAS

Au regard des données présentées, la transposabilité de la population simulée (patients inclus dans l'essai ADMIRAL) à la population d'analyse (patients de l'indication en France) semble acceptable.

La transposabilité de l'accès à la greffe dans l'essai multicentrique ADMIRAL par rapport aux pratiques en France n'a pas pu être documentée. Toutefois, le pourcentage de patients ayant eu accès à une greffe de CSH avant l'initiation du traitement dans l'essai ADMIRAL est très proche de ce qui est rapporté dans les observatoires Midi-Pyrénées et Haut de France.

La population de l'essai ADMIRAL pourrait être en meilleur état de santé que la population de patients de l'indication en France :

- Le pourcentage de patients avec un score ECOG de 0 ou 1 est plus faible dans l'essai ADMIRAL (83,8%) que dans l'observatoire Midi-Pyrénées (62,2%), et ce pourcentage était inconnu dans 70% des cas rapportés dans l'observatoire Haut de France.

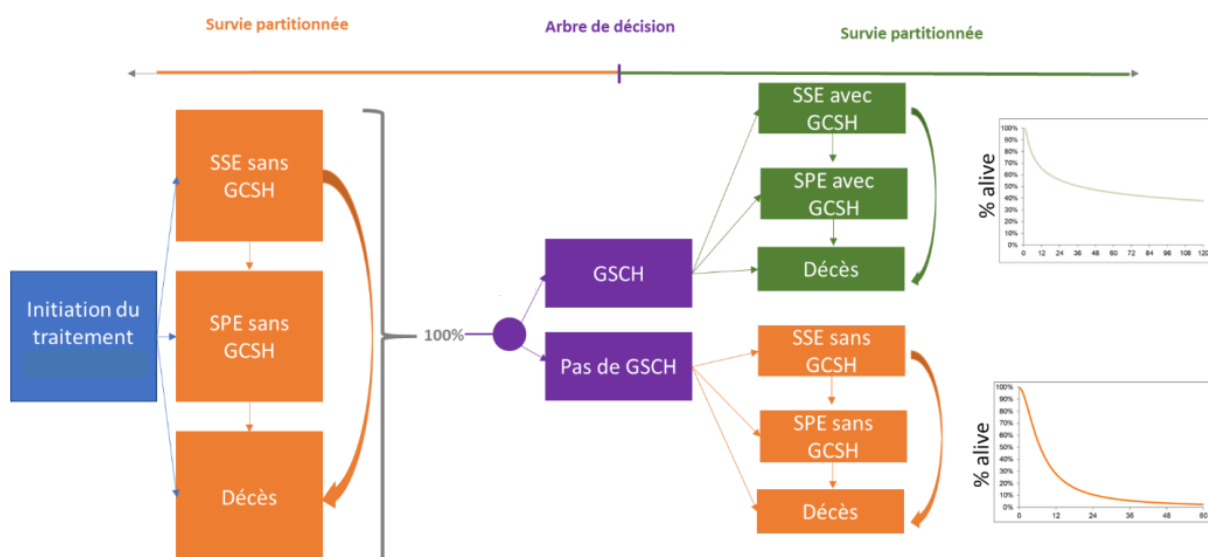
- Avoir un score ECOG strictement supérieur à 2 était un critère d'exclusion de l'essai ADMIRAL. La présentation de la part de patients avec un score ECOG supérieur ou égal à 2 pour l'essai ADMIRAL correspond donc à un score ECOG égal à 2 (sous réserve du respect des critères d'inclusion de l'essai) et non supérieur. Malgré la demande formulée lors de l'échange technique, la part de la population de l'indication avec un score ECOG supérieur à 2, pour laquelle aucune donnée clinique issue de l'essai ADMIRAL n'est disponible, n'a pas été quantifiée.

6.3.2. Structure du modèle

► Type de modèle et états modélisés

Le modèle est un modèle de type arbre de décision combiné à une approche de survie partitionnée (Figure 1).

Figure 1. Structure du modèle. Source : rapport technique de l'industriel.



A l'entrée du modèle, tous les patients sont présents dans l'état « Survie sans événement » dans lequel ils reçoivent l'un des traitements comparés (giltéritinib ou chimiothérapies de rattrapage). Ils restent dans cet état jusqu'à apparition d'un événement (rechute, progression de la maladie ou échec du traitement). A chaque cycle, ils peuvent rester dans l'état « Survie sans événement », progresser dans l'état « Survie post-événement » ou décéder.

Une greffe de CSH est proposée chez les patients répondeurs aux différents traitements. Ainsi, dans les premiers cycles de la modélisation, un arbre de décision permet de stratifier les patients selon leur accès à une greffe de CSH et de les répartir dans deux sous modèles de survie partitionnée.

L'arbre de décision mobilise deux types de données :

- la proportion de patients ayant reçu une greffe de CSH ;
- le délai entre l'initiation du traitement et la greffe.

Les modèles de survie partitionnée (modèle initial, post-greffe et sans greffe) présentent chacun trois états de santé :

- Survie sans événement (SSE) ;
- Survie post-événement (SPE) ;
- Décès.

Le recours à un modèle de survie partitionnée permet d'utiliser directement les aires sous les courbes de Kaplan-Meier des essais cliniques comme données d'entrée lorsqu'elles sont disponibles. A chaque cycle du modèle la proportion de patients dans les différents états est calculée à partir des aires sous les courbes de SSE et SG estimées à partir des courbes de Kaplan Meier et des hypothèses d'extrapolation.

► Événements intercurrents du modèle

Événements indésirables

L'industriel indique retenir dans la modélisation les événements indésirables, liés aux traitements ou non, de grades 3 et 4 tels qu'observés dans l'essai ADMIRAL, quelle que soit leur fréquence de survenue.

Le modèle comptabilise les conséquences des EI uniquement au premier cycle de traitement.

Les fréquences d'occurrence entre les chimiothérapies (faible ou haute intensité) sont identiques, car les profils de tolérances selon l'intensité sont considérés équivalents par l'industriel.

Arrêts de traitement

Les arrêts de traitements sont modélisés à partir des courbes de durée de traitement (*time on treatment*) directement issues de l'étude ADMIRAL et extrapolées.

Instauration d'un traitement ultérieur (état de santé SPE)

Prise en compte du coût seulement, à partir des traitements et de leur durée, tels qu'observés dans les deux bras confondus de l'essai ADMIRAL.

Analyse de la HAS

La modélisation proposée permet de tenir compte d'un gain lié au pourcentage de patients accédant ou non à une greffe de CSH, cette dernière étant associée à un potentiel curatif.

Les greffes intervenant en amont de l'indication évaluée (environ 20% des patients de l'essai ADMIRAL quel que soit le bras de traitement) et après la modélisation via l'arbre de décision ne sont pas prises en compte. Ces dernières concernent une proportion de patients plus importante pour le bras chimiothérapies que giltéritinib dans l'essai ADMIRAL (respectivement 22% et 7%) ce qui inverse potentiellement le bénéfice modélisé pour giltéritinib dans l'arbre de décision (15% de GCSH pour les chimiothérapies versus 25% pour giltéritinib).

La justification de la structure de la modélisation repose sur 5 soumissions d'évaluations de technologies de santé aux Etats-Unis et au Royaume-Uni :

- 3 concernent le giltéritinib dans l'indication évaluée et reposent sur la modélisation proposée dans ce dossier ;
- 2 concernent la midostaurine dans l'indication du traitement de la LAM FLT3+ (non en rechute réfractaire, soit en traitement d'amont de l'indication évaluée pour giltéritinib) et reposant sur un modèle de survie partitionnée à 5 états de santé (initiation du traitement, rémission complète, rechute, greffe de CSH et décès).

Ces deux modélisations distinctes (dont l'une est celle actuellement évaluée), chacune propre au développement d'une molécule dans le traitement de la LAM FLT3+, ne permettent pas d'apporter une validation externe de l'approche proposée dans cette évaluation.

Des analyses en scénario considérant 0% et 100% de patients accédant à une greffe de CSH ont été conduites. Le RDCR varie respectivement de +112% et +1521% (cf Tableau 58)

6.3.4. Prise en compte de la dimension temporelle

Durée de simulation

Un horizon temporel vie entière a été retenu en analyse de référence. Cela correspond à une durée de simulation de 34 ans avant épuisement de la cohorte, compte tenu des choix et hypothèses de modélisations retenus.

En analyse de sensibilité, des durées de simulations de 15 et 25 ans sont testées.

Durée des cycles du modèle

La durée d'un cycle dans le modèle est de 28 jours, permettant de considérer les fréquences d'administration des différents traitements pris en compte.

Hypothèses d'extrapolation des données disponibles

L'horizon temporel nécessite une extrapolation des données de l'essai ADMIRAL au-delà de la durée de suivi de 26 mois pour les patients sans greffe de CSH.

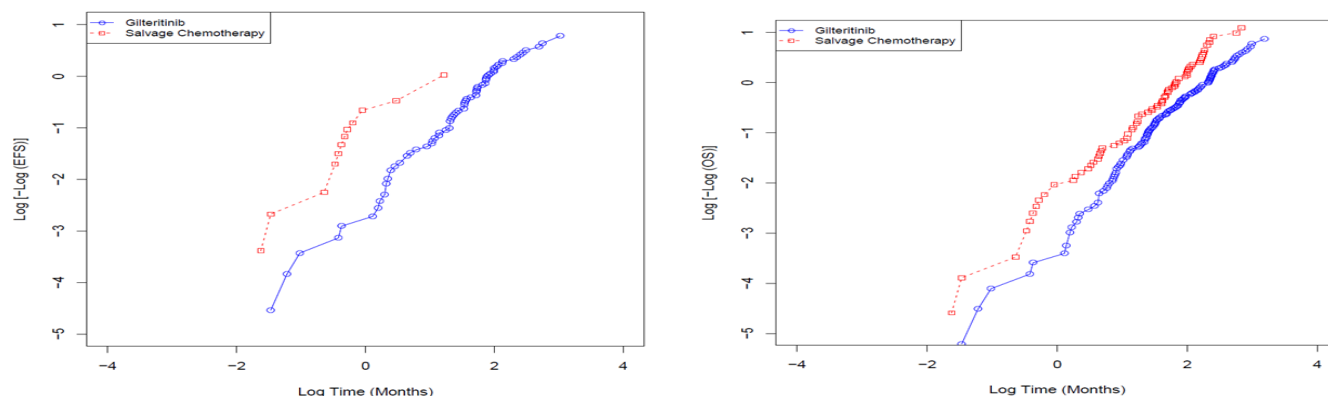
Pour les patients bénéficiant d'une greffe de CSH, les données de l'étude d'Evers et al. 2018 sont extrapolées et utilisées jusqu'à la 3^{ème} année de modélisation. Au-delà, une hypothèse de guérison est appliquée : les patients greffés encore en vie sont considérés comme guéris, et le taux de mortalité de la population générale avec un facteur de surmortalité de 4 est appliqué.

Pour les données cliniques chez les patients non greffés

Des modèles paramétriques sont utilisés pour ajuster et extrapoler les courbes de Kaplan-Meier de SSE et SG observées dans le bras giltéritinib de l'essai ADMIRAL. Six distributions ont été testées : exponentielle, gamma généralisée, gompertz, log-logistique, log-normale et weibull. Le choix de la méthode d'extrapolation est fondé sur :

- L'inspection visuelle de la cohérence et l'adéquation des fonctions paramétriques aux données disponibles ;
- Les valeurs des critères statistiques AIC (Akaike's Information Criterion) et BIC (Bayesian Information Criterion) pour chaque extrapolation : pour ces deux critères, la distribution théorique la plus appropriée se traduit par des valeurs de critères AIC et BIC les plus basses ;
- La vérification de l'hypothèse de proportionnalité des risques dans le temps afin de déterminer la méthode d'extrapolation la plus appropriée. Cette hypothèse est évaluée à partir :
 - De l'inspection visuelle des courbes de logarithme de risque cumulé

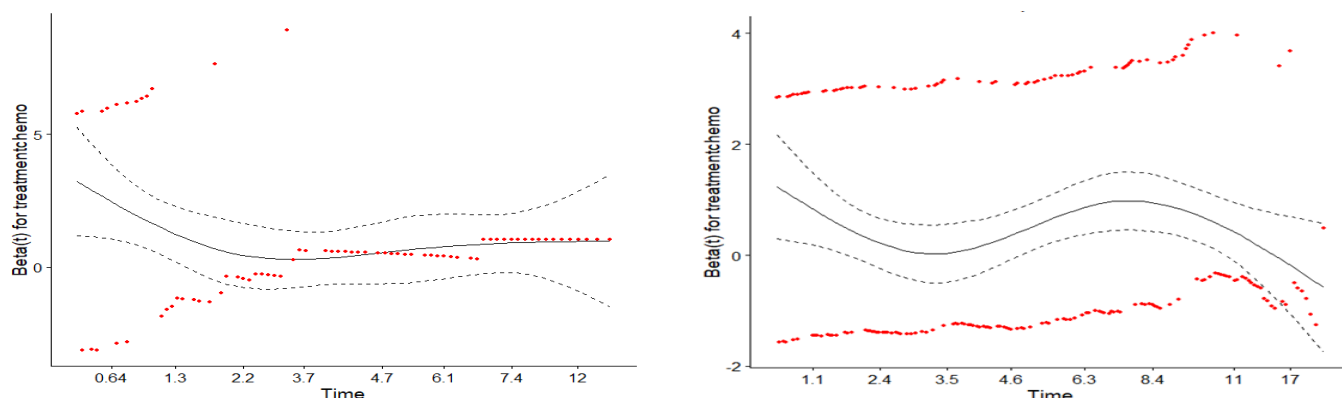
Figure 2. Courbes de logarithme de risque cumulé des courbes de SSE (gauche) et SG (droite) dans les bras « giltéritinib » et « chimiothérapies de rattrapage » de l'essai ADMIRAL pour les patients non greffés. Source : rapport technique de l'industriel.



Les courbes de logarithme de risque cumulé semblent être parallèles pour la SSE et la SG, suggérant que l'hypothèse des risques proportionnels est vérifiée.

- Du test des résidus de Schoenfeld

Figure 3. Test des résidus de Schoenfeld de la SSE (gauche) et SG (droite) de giltéritinib vs. chimiothérapies de rattrapage dans l'essai ADMIRAL. Source : rapport technique de l'industriel.



Les résultats des tests des résidus de Schoenfeld sur la SSE et la SG issues de l'essai ADMIRAL montrent que la valeur p n'est pas significative, respectivement $p=0.2025$ et $p=0.8022$ pour la SSE et la SG, ce qui indique que les pentes dans le temps n'étaient pas significativement différentes de zéro. L'hypothèse de proportionnalité des risques peut donc être considérée comme vérifiée à partir de ces données.

De ce fait, en analyse de référence, pour estimer la SSE et la SG des patients non greffés :

- les courbes de survie issues de l'essai ADMIRAL des patients non greffés dans le bras giltéritinib sont extrapolées,
- les HR des chimiothérapies de rattrapage retenues dans l'analyse de référence, versus giltéritinib, pour les patients non greffés de l'essai ADMIRAL, sera appliqué aux courbes de SSE et SG extrapolées pour giltéritinib.

Pour les données cliniques chez les patients greffés

Survie globale

Compte-tenu du faible effectif de patients greffés dans l'essai ADMIRAL (62 patients dans le bras giltéritinib et 19 dans le bras chimiothérapies), ainsi que d'une durée courte de suivi post-greffe, des données de littérature ont été retenues pour documenter la SG et la SSE des patients greffés au cours de la modélisation, quel que soit le traitement antérieur reçu (giltéritinib ou chimiothérapie).

L'étude d'Evers et al. 2018² a été retenue en analyse de référence car elle présentait la taille d'échantillon la plus élevée ($n=498$) et la période de suivi la plus longue (médiane 6,5 ans, maximale >11ans) parmi les sources de données identifiées. Cette étude d'Evers rapporte la SG stratifiée selon le statut de rémission avant la greffe de CSH. Dans l'essai ADMIRAL, la majorité des patients (77%) avaient obtenu une rémission complète composite (CRc) avant la greffe, c'est pourquoi la SG des patients ayant une deuxième rémission complète a été utilisée dans l'étude d'Evers et al. 2018.

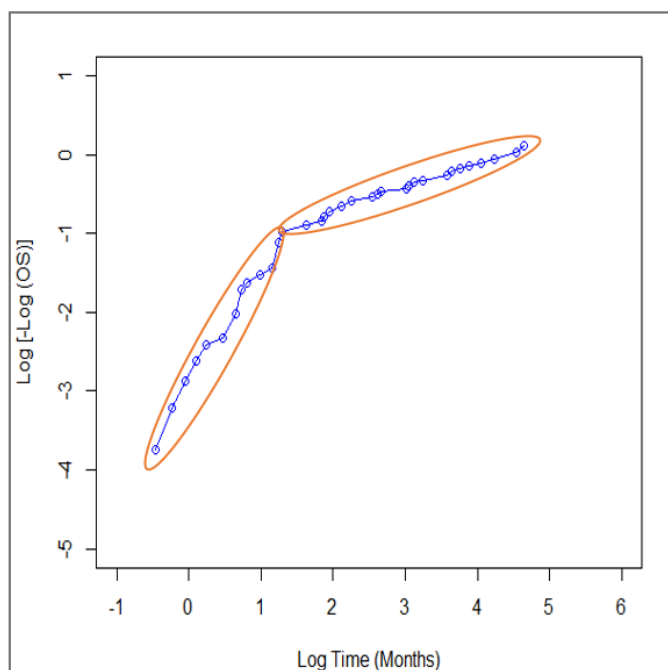
Les données des courbes de KM publiées dans Evers et al. 2018 ont ainsi été extraites et digitalisées afin de dériver des données individuelles patients (à partir de l'algorithme décrit dans Guyot et al. 2012³).

La courbe du logarithme de risque cumulé a été générée afin d'évaluer la vérification de l'hypothèse des risques proportionnels et évaluer si les risques sont constants, monotones ou non monotones dans le temps (Figure 4). Cette courbe indique que le risque n'est pas strictement monotone au cours du temps et deux tendances (orange) semblent se dégager.

² Evers G, Beelen DW, Braess J, Sauerland C, Kolb H-J, Reichle A, et al. Outcome of Patients with Acute Myeloid Leukemia (AML) Undergoing Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation (HSCT) Beyond First Complete Remission (CR1). Blood. 21 nov 2018;132(Suppl 1):4649-4649

³ Guyot P, Ades AE, Ouwens MJNM, Welton NJ. Enhanced secondary analysis of survival data: reconstructing the data from published Kaplan-Meier survival curves. BMC Med Res Methodol. 2012;12:9

Figure 4. Courbe du logarithme de risque cumulé de la SG post- greffe de CSH à partir des données issues de Evers et al. 2018. Source : rapport technique de l'industriel.



Un modèle paramétrique est utilisé pour ajuster et extrapoler la courbe de Kaplan-Meier de SG de l'étude d'Evers et al. 2018. Le choix de la méthode d'extrapolation est fondé sur :

- le meilleur ajustement statistique fondé sur les critères AIC/BIC ;
- la qualité de l'ajustement à la courbe de Kaplan-Meier fondée sur l'inspection visuelle ;
- un profil de risque non monotone au fil du temps conforme aux hypothèses d'évolution du risque au cours du temps.

Au-delà de 3 ans, une hypothèse de guérison est considérée, fondée sur les données de la littérature post-greffe de CSH. Par simplification de la modélisation cette hypothèse s'applique aussi bien aux patients en SSE qu'en SPE dans le sous-modèle post-greffe de CSH.

Ainsi, la survie des patients supposés guéris est modélisée en utilisant la mortalité de la population générale issue de la table de mortalité française 2014 – 2016⁴, ajustée d'un taux de mortalité standardisé (SMR) pour tenir compte du risque de mortalité plus élevé dans la population simulée. Ce taux est fixé à 4, en référence au taux utilisé dans l'évaluation médico-économique de la midostaurine dans la LAM en 1ère ligne de traitement⁵, ainsi qu'à des données de la littérature. Des taux de 2 et 6 sont explorés en analyse de sensibilité.

Survie sans événement

Les données de SSE post-GCSH n'étaient pas disponibles dans la publication d'Evers et al. 2018 mobilisée pour l'extrapolation des données de SG post-greffe de CSH. Il a donc été fait l'hypothèse que la SSE serait proportionnelle à la SG pendant les 3 premières années (application de l'hypothèse de guérison ensuite).

Le rapport entre la SSE post-GCSH et la SG post-GCSH a été calculé à partir des données d'Ustun et al. 2017⁶ pour le groupe des donneurs non apparentés (Unrelated donors, URD).

⁴ TABLE DE MORTALITÉ DES ANNÉES 2014 - 2016, données provisoires arrêtées à fin décembre 2017 https://www.ined.fr/fichier/s_rubrique/193/copie.de.fm_t68.3.fr.xls

⁵ HAS. Avis d'efficience. Rydapt (midostaurine). Leucémie aiguë myéloïde [Internet]. 2018 mai

⁶ Ustun C, Giannotti F, Zhang M-J, Wang H-L, Brunstein C, Labopin M, et al. Outcomes of UCB transplantation are comparable in FLT3+ AML: results of CIBMTR, EUROCORD and EBMT collaborative analysis. *Leukemia*. 2017;31(6):1408-14.

Durée de traitement

Les durées de traitement observée dans l'essai ADMIRAL (*time on treatment*) pour les chimiothérapies retenues dans la modélisation ainsi que pour giltéritinib (en distinguant le traitement d'induction et de maintenance post-greffe de CSH) ont également été extrapolées au-delà de la durée de l'essai. Le choix du modèle d'extrapolation repose sur :

- L'inspection visuelle de la cohérence et l'adéquation des fonctions paramétriques aux données disponibles ;
- Les valeurs des critères statistiques AIC et BIC ;
- La plausibilité des extrapolations obtenues.

Analyse de la HAS

La durée de simulation

La durée de simulation retenue en analyse de référence (34 ans) semble élevée au regard de l'âge de la population simulée (58 ans en moyenne) et du pronostic des patients de l'indication évaluée, avec des médianes de survies présentées par l'industriel relativement courtes :

- dans l'essai clinique ADMIRAL, la médiane de SG est respectivement 9,3 mois et 5,6 mois dans les bras giltéritinib et chimiothérapies ;
- « La SG médiane pour les patients ayant reçu une GCSH variait de 6,5 à 39 mois dans le cadre d'une LAM R/R, tandis que la SG médiane pour les patients atteints de LAM R/R n'ayant pas reçu de GCSH variait de 1,5 à 11,9 mois ».

De plus, selon les hypothèses et choix méthodologiques retenus par l'industriel en analyse de référence, dès 2 ans de modélisation, respectivement 20,9% et 10,0% des patients des bras giltéritinib et chimiothérapies sont encore en vie.

Parmi ces patients 2 situations sont à distinguer :

- les patients ne bénéficiant pas de greffe de CSH, qui représentent la majorité de la population d'analyse (au moins 75% des patients d'après les données de l'essai ADMIRAL, quel que soit le traitement étudié), avec une survie très réduite et pour lesquels une telle durée de simulation apparaît injustifiée ;
- les patients pouvant bénéficier d'une greffe de CSH, pour lesquels le potentiel curatif de cette dernière justifie une durée de simulation à plus long terme. Toutefois, les données disponibles à long termes pour ces patients étant limitées, une telle durée de simulation génère de l'incertitude.

Le choix retenu en analyse de référence de ne pas distinguer ces deux sous-population ne permet pas d'ajuster la durée de simulation en conséquence.

Compte tenu de ces éléments, la demande de réduction de la durée de simulation formulée au cours de l'échange technique a abouti à une diminution de 3 ans (passage de 37 ans à 34 ans), qui ne semble pas suffisante pour tenir compte du pronostic de la majorité de la population d'analyse et des incertitudes sur le devenir à long terme des patients greffés.

Les analyses de sensibilité conduites sur des durées de simulations de 15 et 25 ans aboutissent à des augmentations respectives du RDCR de 2% et 16%.

La durée des cycles

La durée des cycles (28 jours) est acceptable au regard des fréquences d'administration des traitements étudiés.

Les hypothèses d'extrapolation

La vérification de l'hypothèse de proportionnalité des risques est correctement détaillée.

Pour les patients sans greffe de CSH

Le choix de retenir les courbes de survie de giltéritinib comme références pour l'extrapolation, auxquelles sont appliqués des effets traitement relatifs pour estimer les courbes de survie du bras chimiothérapie n'est pas justifié compte tenu du manque de recul et de données externes disponibles pour la validation des extrapolations de ce traitement contrairement aux chimiothérapies. Ce choix est exploré dans le cadre d'une analyse de sensibilité et celui-ci est conservateur. En effet le RDCR diminue de 23% lorsque la référence utilisée est le bras chimiothérapie. Une autre analyse de sensibilité, fondée sur l'extrapolation des courbes de KM des bras giltéritinib et chimiothérapies de l'essai ADMIRAL chez les patients non greffés, augmente le RDCR de 10% par rapport à l'analyse de référence.

Pour les patients avec greffe de CSH

- Disponibilité des données de l'essai ADMIRAL

Les données de survie post-greffe de CSH de l'essai ADMIRAL, sans distinction du bras de traitement, auraient pu être utilisées pour les extrapolations à *minima* dans le cadre d'une analyse de sensibilité. Malgré la demande formulée lors de l'échange technique, aucune analyse fondée sur les données post-greffe de CSH de l'essai ADMIRAL n'a été conduite. Seules les données de SG relative à ce sous-groupe ont été présentées dans le dossier.

La limite soulevée par l'industriel d'un effectif trop restreint par bras de traitement était surmontable par l'utilisation de ces données sans distinction du bras de traitement, comme pour le choix finalement retenu en analyse de référence, mais fondé sur des données issues de la littérature, dont la transposabilité à la population d'analyse reste discutable. Au total, les données de 82 patients post-greffe de CSH étaient disponibles dans l'essai ADMIRAL (durée médiane de suivi : 17,8 mois), tous bras confondus, versus 128 patients en 2ème rémission complète dans l'étude d'Evers et al. 2018 (durée médiane de suivi : 6,5 ans) a retenue en analyse de référence.

Une analyse de sensibilité aurait permis d'explorer l'incertitude autour des données mobilisées, fut-ce à partir de données sur un effectif réduit. En l'absence d'une telle analyse, l'incertitude entourant la modélisation de données de SG des patients de l'indication bénéficiant d'une greffe de CSH n'est pas quantifiable.

- Estimation de la SSE à partir de la SG

En l'absence d'utilisation des données issues de l'essai clinique ADMIRAL, une approche de modélisation fondée sur des sources externes issues de la littérature a dû être mobilisée.

D'une part, le recours à des sources externes génère de l'incertitude concernant la transposabilité à la population d'analyse. Les caractéristiques des patients des études d'Evers et al. 2018 et d'Utsun et al. 2017 (mobilisées respectivement pour l'estimation de la SG et du ratio SSE/SG en analyse de référence) n'ont pas été présentées ni discutées au regard de la population d'analyse.

D'autre part, l'estimation de la SSE à partir d'un HR appliqué à la SG est une approche très fragile, qui génère de l'incertitude. L'industriel indique en ce sens dans l'échange technique : « Il n'existe pas de données spécifiques à la pathologie étudiée (LAM R/R FLT3+) démontrant de façon robuste la corrélation entre la SG et la SSE. La valeur du HR retenue dans l'analyse de référence pour estimer la SSE

à partir de la SG repose sur une publication dont l'objectif principal n'était pas de démontrer la corrélation de ces 2 paramètres. »

Afin de pallier aux limites de l'approche retenue en analyse de référence, une analyse de sensibilité fondée directement sur l'extrapolation des courbes de SG et SSE de l'étude d'Ustun et al. 2017 (utilisée pour le calcul du HR entre la SSE et la SG dans l'analyse de référence) a été conduite. Dans cette analyse le RDCR diminue de -6%. Cette analyse permet de mobiliser une unique source de données de survie post-greffe de CSH, et ne nécessite pas de calculer de ratio entre la SG et la SSE (toutes deux directement disponibles dans l'étude). Toutefois la source mobilisée ne porte pas exclusivement sur des patients en rechute ou réfractaires, ce qui en limite la transposabilité à la situation évaluée.

- Hypothèse de guérison à 3 ans

L'hypothèse de guérison à 3 ans pour les patients greffés est justifiée à partir de données de la littérature et explorée en analyse de sensibilité. L'hypothèse simplificatrice d'une guérison s'appliquant également aux patients dans l'état SPE est discutable mais est attendue avoir un impact limité compte tenu du pourcentage limité de patients concernés (0,9% pour le bras giltéritinib et 0,5% pour les chimiothérapies).

La valeur du SMR (4 en analyse de référence) utilisée pour l'ajustement de la mortalité de la population générale appliqué aux patients considérés guéris est justifié par des données de la littérature et explorée en analyse de sensibilité. L'incertitude autour de ce paramètre est comprise entre -14,0% (SMR = 1, correspondant à la mortalité de la population générale) et +6,4% (SMR=6).

6.3.5. Estimation de la répartition de la cohorte dans les différents états du modèle

► Sources de données

Essai ADMIRAL

L'essai ADMIRAL est une étude de phase III multicentrique, randomisée, en ouvert versus chimiothérapies de rattrapage évaluant l'efficacité et la tolérance du giltéritinib chez les patients adultes atteints d'une leucémie aigüe myéloïde en rechute ou réfractaire avec mutation FLT3.

L'efficacité est mesurée à partir du critère principal à savoir la survie globale.

Tableau 11. Résultats de l'essai clinique ADMIRAL sur la survie globale (analyse stratifiée, population ITT). Source : rapport technique de l'industriel

	Giltéritinib n=247	Chimiothérapies de rattrapage n=124
Nombre de patients censurés	76 (30,8)	34 (27,4)
Nombre de décès	171 (69,2)	90 (72,6)
Durée de survie globale, mois		
Médiane (IC à 95%)	9,3 (7,7 ; 10,7)	5,6 (4,7 ; 7,3)
Analyse stratifiée		
Valeur p (test du Log-Rank)	0,0007 (0,0004 en unilatéral)	
HR (IC 95%)	0,637 (0,490 ; 0,830)	

	Giltérinitib n=247	Chimiothérapies de rattrapage n=124
Taux de survie globale % (IC à 95%)		
6 mois	65,5 (59,2 ; 71,1)	48,9 (39,3 ; 57,8)
12 mois	37,1 (30,7 ; 43,6)	16,7 (9,9 ; 25,0)
24 mois	19 (12,8 ; 26,0)	13,8 (7,5 ; 22,0)
36 mois	NE (NE ; NE)	0 (NE ; NE)

La survie sans événement était un critère secondaire hiérarchisé.

Tableau 12. Résultats de l'essai clinique ADMIRAL sur la survie sans événement (analyse stratifiée, population ITT). Source : rapport technique de l'industriel

n (%)	Giltérinitib n=247	Chimiothérapie de rattrapage n=124
Evènements	189 (76,5)	62 (50,0)
Rechute	75 (30,4)	1 (0,8)
Echec du traitement	97 (39,3)	48 (38,7)
Décès	17 (6,9)	13 (10,5)
Evènements censurés	58 (23,5)	62 (50,0)
Durée de SSE, mois		
Médiane (IC à 95%)	2,8 (1,4 ; 3,7)	0,7 (0,2 ; NE)
Analyse stratifiée		
Valeur p (test du Log-Rank)	0,0830 (0,0415 en unilatéral)	
HR (IC à 95%)	0,793 (0,577, 1,089)	

Etude d'Evers et al. 2018

Etude allemande portant sur 498 patients âgés de 17 à 64 ans qui ont subi une greffe de cellule souche hématopoïétique après une rémission complète. Après un échec au traitement ou une rechute en première ligne, les patients ont soit reçu une chimiothérapie de sauvetage (n=299) soit subi une greffe de cellule souche hématopoïétique (n=199). La survie globale et la survie sans rechute sont les principaux critères d'évaluation de cette analyse.

Etude d'Ustun et al. 2017

Il s'agit d'une étude comparant la survie globale entre la transplantation de cellules souches hématopoïétiques allogéniques provenant de frères et sœurs et de donneurs non apparentés à la suite d'une rémission complète, chez les patients atteints d'une LAM de type FLT3. 284 adultes ont été inclus dans l'étude.

► **Arbre de décision : répartition des patients dans les sous-modèles avec et sans greffe de CSH**

La modélisation de l'arbre de décision mobilise deux paramètres :

- la proportion de patients ayant reçu une greffe de CSH ;

Les résultats observés dans l'essai ADMIRAL sur le critère secondaire « proportion de patients ayant reçu une greffe de CSH », ont été mobilisés pour renseigner ce paramètre.

La proportion de patients ayant reçu une greffe de CSH était de 25,5% dans le groupe giltérinitib et de 15,3% dans le groupe chimiothérapie de rattrapage, soit une différence de 10,2% entre les deux

groupes (IC95% : 1,2, 19,1). Les intervalles de confiance sont testés en analyse de sensibilité déterministe.

Tableau 13. Proportions de patients ayant reçu une greffe de CSH modélisées, issue de l'essai ADMIRAL. Source : rapport technique de l'industriel.

Traitement	Proportion de patients greffés au cours de l'étude (%)	Source
Giltéritinib	25,5	Étude ADMIRAL
Chimiothérapies de rattrapage	15,3	Étude ADMIRAL

- le délai entre l'initiation du traitement et la greffe jusqu'à la greffe.

Le délai d'instauration de la greffe de CSH modélisé correspond au délai moyen de la greffe observé depuis la randomisation dans l'essai ADMIRAL. Les bornes hautes et basses sont testées en analyse de sensibilité.

Tableau 14. Délai jusqu'à la greffe de cellules souches hématopoïétiques modélisé, issue des moyennes de l'essai ADMIRAL. Source : rapport technique de l'industriel.

Stratégie	Délai moyen de greffe de CSH	Source
Giltéritinib	4 mois	Étude ADMIRAL
Chimiothérapies de rattrapage	3 mois	Étude ADMIRAL

► Sous-modèle 1 : patients sans greffe de CSH

La progression de la cohorte entre les états de santé du modèle est fondée sur les courbes de SG et SSE issues de l'essai ADMIRAL. Une analyse de sensibilité, prévue au protocole, censurant les patients à leur date de greffe de CSH a été réalisée, permettant ainsi d'évaluer l'efficacité du traitement chez les patients non greffés.

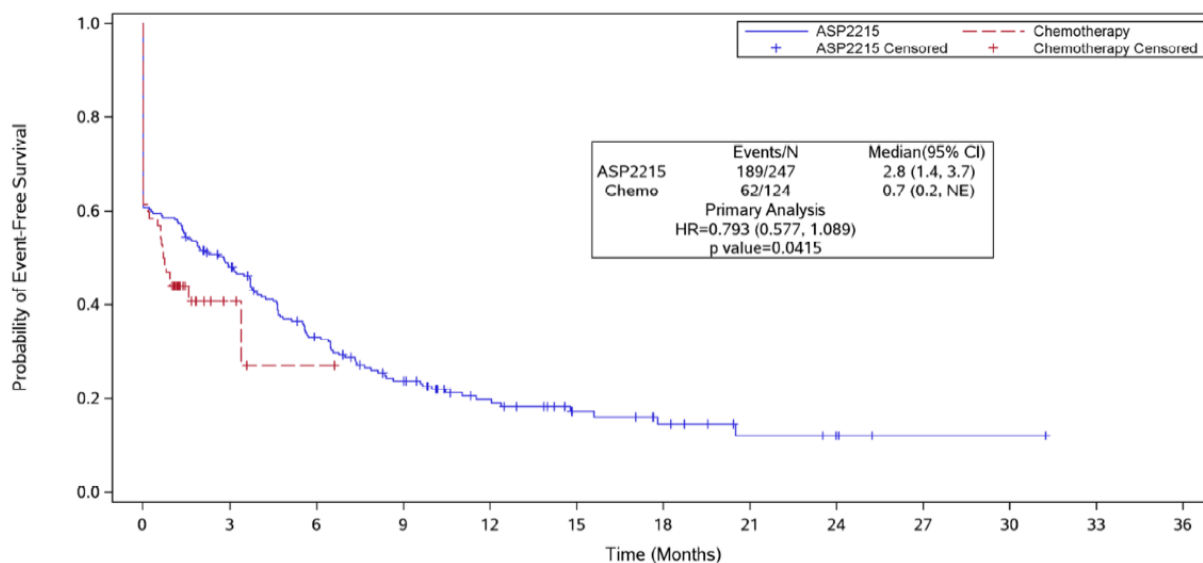
Survie sans événement

Pour giltéritinib, les données de SSE proviennent de données individuelles des patients de l'étude ADMIRAL, à partir de la population ITT n'ayant pas reçu de greffe de CSH dans le groupe giltéritinib, correspondant à 184 patients.

Dans l'étude ADMIRAL, la SSE est définie comme étant le temps écoulé entre la date de randomisation et la date d'observation d'un événement défini par : une rechute documentée, un échec de traitement ou un décès (toutes causes confondues), dans les 30 jours suivants la dernière administration du produit à l'étude, quel que soit l'évènement survenant le premier.

L'apparence des courbes de SSE ne permettait pas d'obtenir un ajustement paramétrique acceptable du fait d'un taux de censure élevé au 1^{er} cycle : respectivement de 46,8% et de 41,9% pour le groupe giltéritinib et chimiothérapies (Figure 5), la date d'évènement considérée correspondant à la date de randomisation.

Figure 5. Courbe de Kaplan-Meier de la SSE - population ITT, essai clinique ADMIRAL. Source : rapport technique de l'industriel.

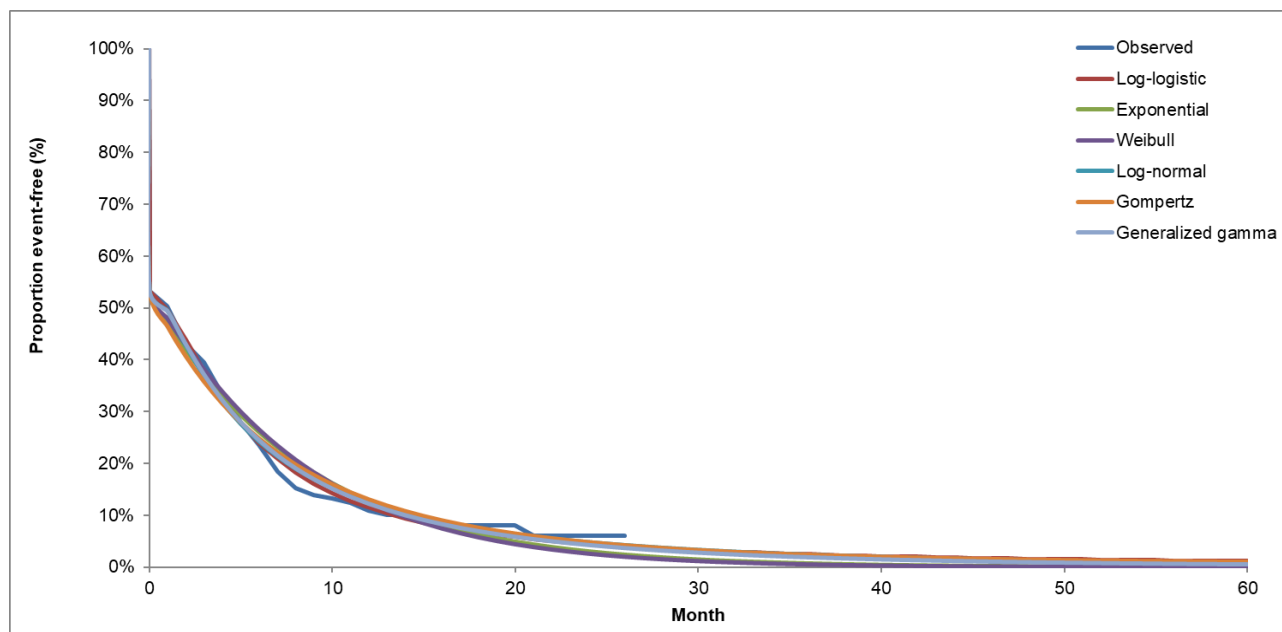


Par conséquent, la courbe de giltérinitib a été segmentée en deux parties pour l'extrapolation :

- Les patients ayant eu un évènement d'échec de traitement étaient supposés au cycle 0 dans l'état post SSE.
- Les données des patients sans échec de traitement ont été retenues pour ajuster les modèles paramétriques de survie pour prédire la SSE.

La Figure 6 présente les données de SSE ainsi retenues pour giltérinitib, issues de l'essai ADMIRAL, et les différentes fonctions d'extrapolation testées.

Figure 6. Extrapolation de la SSE des patients non greffés traités par le giltérinitib - essai ADMIRAL. Source : rapport technique de l'industriel.



La fonction log-logistique a été retenue en analyse de référence compte tenu des éléments suivants :

- Elle présente les valeurs AIC et BIC les plus faibles de toutes les lois considérées ;

Tableau 15. Critères d'ajustement de la SSE des patients non greffés traités par le giltérinitib. Source : rapport technique de l'industriel.

Distribution	Giltérinitib	
	AIC	BIC
Exponentielle	452.601	455.186
Weibull	454.232	459.402
Log-logistique	445.292	450.462
Log-normal	447.616	452.786
Gompertz	453.179	458.349
Gamma Généralisé	449.379	457.134

- Elle présente une bonne adéquation avec les courbes Kaplan-Meier observées lors de l'inspection visuelle ;
- Les graphiques des logarithmes risques cumulés pour les deux traitements (Figure 2) indiquent des profils de risques non monotones dans le temps, qui sont cohérents avec les hypothèses de risques sous-jacentes du modèle log-logistique.

Pour les chimiothérapies, compte tenu de la vérification de l'hypothèse de proportionnalité des risques (Figure 3), un HR a été calculé à partir des données individuelles de patients de l'étude ADMIRAL. Ce calcul est fondé sur un modèle de risque proportionnel de Cox avec le traitement comme facteur de stratification, et permet de réajuster le bras comparateur « chimiothérapies » des traitements retenus dans l'analyse de référence (en excluant le traitement par azacitidine).

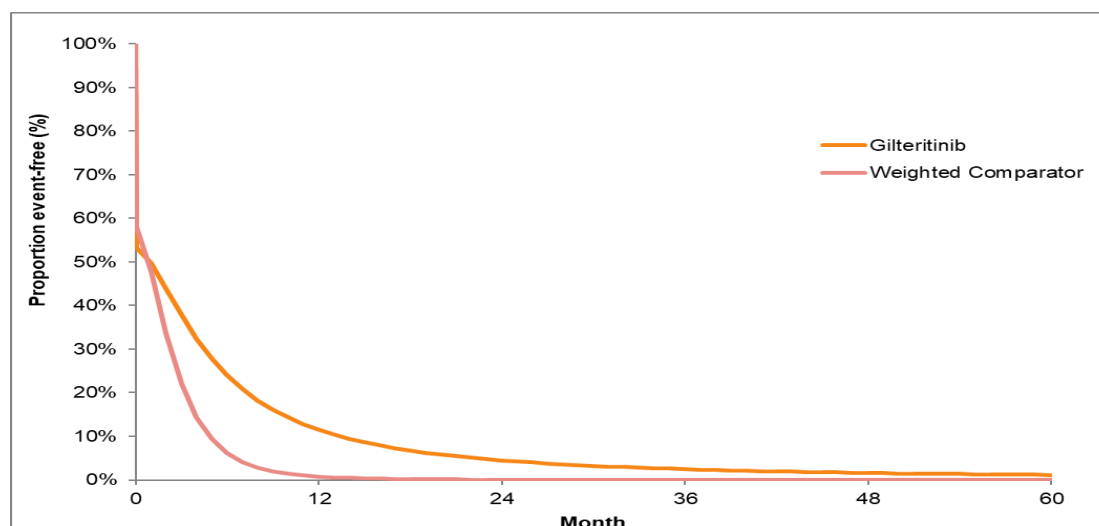
Tableau 16 : HR de SSE chez les patients sans greffe de CSH pour les chimiothérapies de rattrapage retenues dans l'analyse de référence vs. Giltérinitib. Source : rapport technique de l'industriel.

Traitement	HR vs. giltérinitib	Source
Chimiothérapies de rattrapage	2,82 (IC95% : 1,49 ; 5,32)	Etude ADMIRAL

Les intervalles de confiance autour de l'estimation de ce HR ont été testés en analyse de sensibilité déterministe.

La Figure 7 ci-dessous présente les courbes de SSE ainsi modélisées.

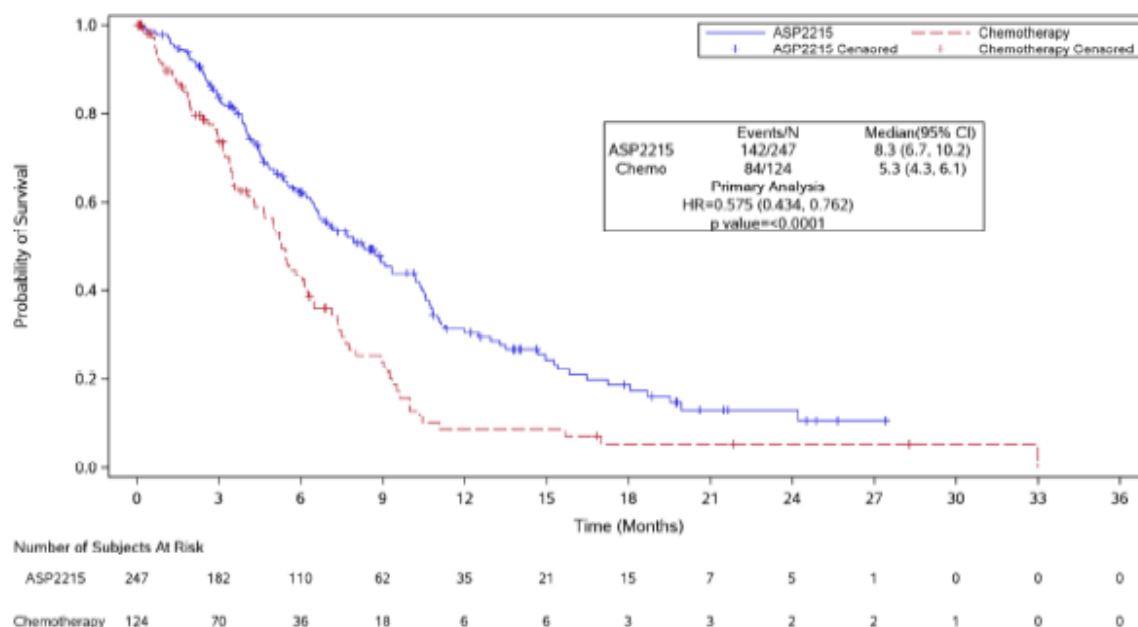
Figure 7. Extrapolation de la SSE des patients non greffés. Source : rapport technique de l'industriel.



Survie globale

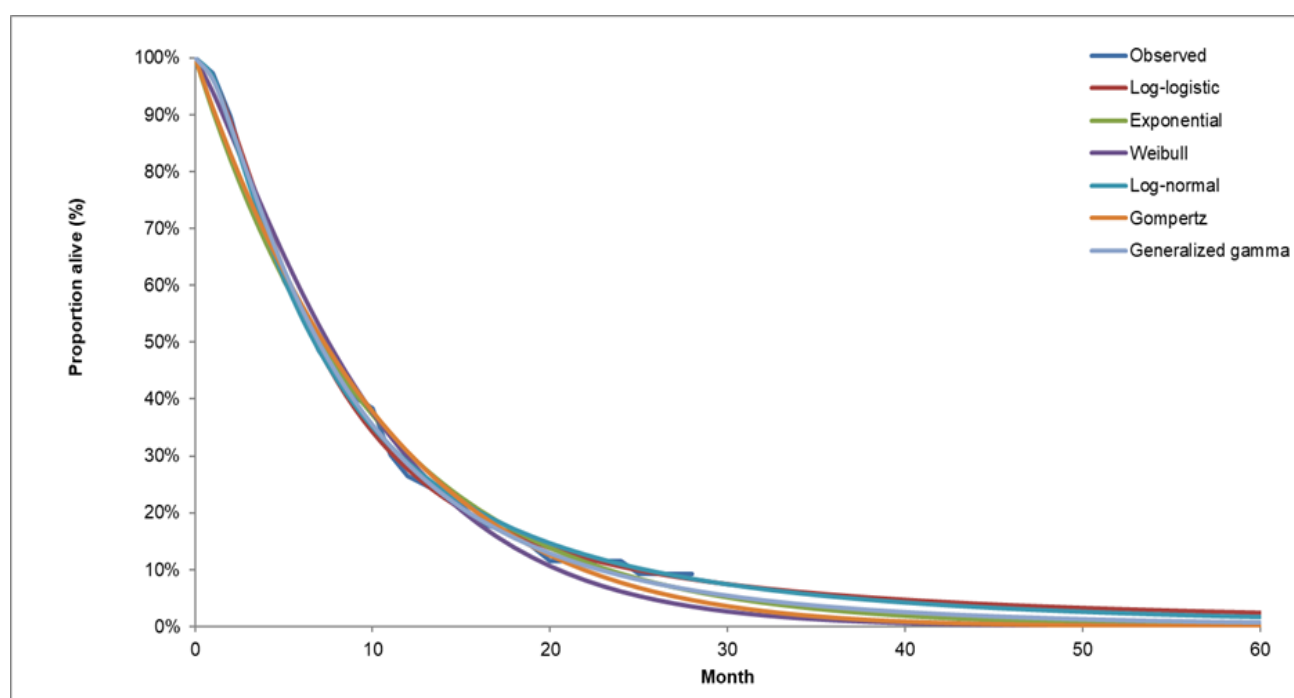
Pour giltérinitib, comme pour la SSE, les données de SG proviennent de données individuelles des patients de l'étude ADMIRAL, à partir de la population ITT n'ayant pas reçu de greffe de CSH dans le groupe giltérinitib, correspondant à 184 patients.

Figure 8. Courbe de Kaplan-Meier de la survie globale chez les patients non greffés - Population ITT (analyse finale). Source : rapport technique de l'industriel.



La Figure 9 présente les données de SG ainsi retenues pour giltérinitib, et les différentes fonctions d'extrapolation testées.

Figure 9. Extrapolation de la SG des patients non greffés traités par le giltérinitib - essai ADMIRAL. Source : rapport technique de l'industriel.



Comme pour la SSE, la fonction log-logistique a été retenue en analyse de référence pour extrapoler la SG du bras giltéritinib compte tenu des éléments suivants :

- Elle présente les valeurs AIC et BIC les plus faibles de toutes les lois considérées ;

Tableau 17. Critères d'ajustement de la SG des patients non greffés traités par le giltéritinib. Source : rapport technique de l'industriel.

Distribution	Giltéritinib	
	AIC	BIC
Exponentielle	943.394	946.609
Weibull	938.745	945.175
Log-logistique	930.703	937.133
Log-normal	933.216	939.646
Gompertz	944.713	951.143
Gamma Généralisé	933.209	942.854

- Elle présente une bonne adéquation avec les courbes Kaplan-Meier observées lors de l'inspection visuelle ;
- Les graphiques des logarithmes risques cumulés pour les deux traitements (Figure 2) indiquent des profils de risques non monotones dans le temps, qui sont cohérents avec les hypothèses de risques sous-jacentes du modèle log-logistique.

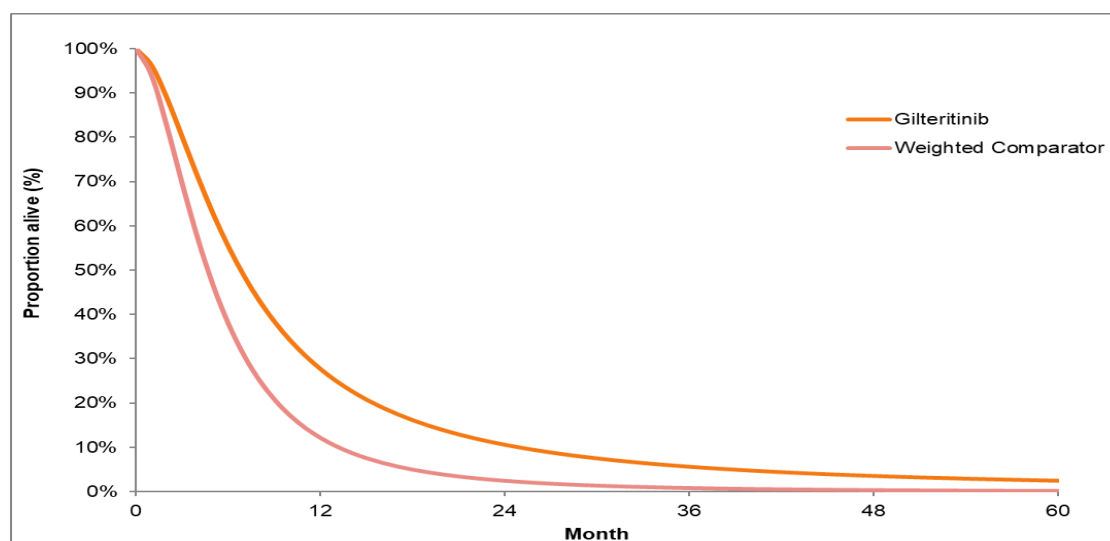
Pour les chimiothérapies, compte tenu de la vérification de l'hypothèse de proportionnalité des risques (Figure 3), un HR a été calculé à partir des données individuelles de patients de l'étude ADMIRAL. Ce calcul est fondé sur un modèle de risque proportionnel de Cox avec le traitement comme facteur de stratification, et permet de réajuster le bras comparateur « chimiothérapies » des traitements retenus dans l'analyse de référence (en excluant le traitement par azacitidine).

Tableau 18. HR de SG chez les patients sans greffe de CSH pour les chimiothérapies de rattrapage retenues dans l'analyse de référence vs. giltéritinib. Source : rapport technique de l'industriel.

Traitement	HR vs. Giltéritinib	Source
Chimiothérapies de rattrapage	1,64 (IC95% : 1,24 ; 2,16)	Etude ADMIRAL

La Figure 10 ci-dessous présente les courbes de SSE ainsi modélisées.

Figure 10. Extrapolation de la SG des patients non greffés. Source : rapport technique de l'industriel.



► Sous-modèle 2 : patients avec greffe de CSH

L'industriel indique que la durée de suivi post-greffe de CSH et les effectifs de patients (respectivement 63 et 19 patients dans les bras giltérinitib et chimiothérapie) étaient trop réduits dans l'essai ADMIRAL pour en mobiliser les données.

Ainsi, la progression de la cohorte entre les états de santé du modèle est fondée sur les courbes de SG et SSE issues de la littérature (Evers et al. 2018 ; Ustun et al. 2017). Ces données s'appliquent à l'ensemble des patients greffés, quel que soit le traitement antérieur reçu (chimiothérapie ou giltérinitib).

Survie globale

Les données digitalisées de SG des patients ayant une deuxième rémission complète (RC2) de l'étude d'Evers et al. 2018 ont été mobilisées pour les extrapolations de la SG, soit 128 patients avec une médiane de suivi de 6,5 ans.

La fonction Gamma Généralisée a été retenue en analyse de référence compte tenu des éléments suivants :

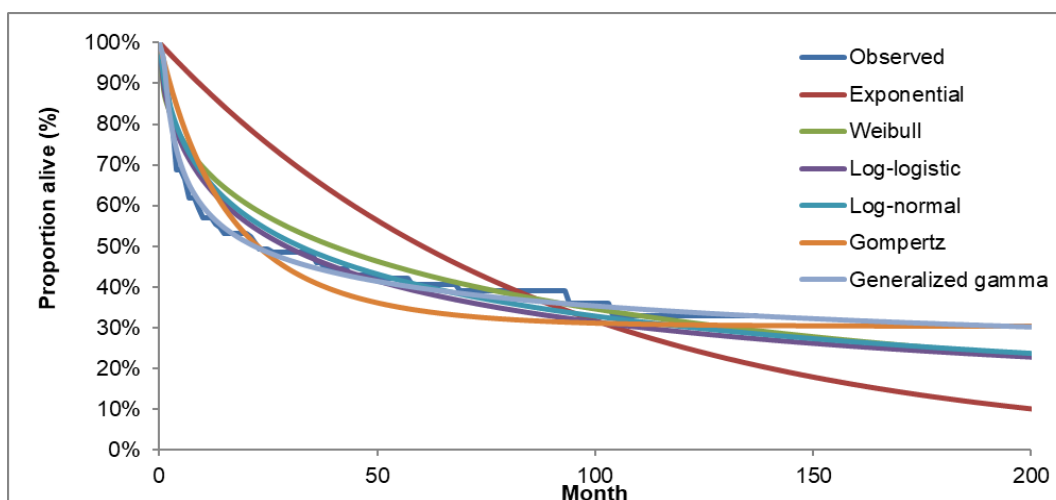
- Elle présente les valeurs AIC et BIC les plus faibles de toutes les lois considérées ;

Tableau 19. Critères d'ajustement de la SG des patients greffés dans l'étude d'Evers et al. 2018. Source : rapport technique de l'industriel.

Distribution	Tous les traitements	
	AIC	BIC
Exponentielle	942.452	945.304
Weibull	849.022	854.726
Log-logistique	835.345	841.049
Log-normal	828.555	834.259
Gompertz	840.883	846.587
Gamma Généralisée	800.352	808.908

- Elle présente une bonne adéquation avec les courbes Kaplan-Meier reconstituées lors de l'inspection visuelle ;

Figure 11. Extrapolation de la SG issue de la publication d'Evers et al. 2018. Source : rapport technique de l'industriel.



- Le graphique des logarithmes risques cumulés (Figure 4Figure 2) indique un profil de risques non monotones dans le temps, cohérent avec les hypothèses de risques sous-jacentes du modèle Gamma Généralisé.

Survie sans événement

En l'absence de données de SSE rapportées dans la publication d'Evers et al. 2018, la courbe de SSE post-GCSH est dérivée de la SG. Il est fait l'hypothèse que la fonction de risque cumulatif de la SSE est proportionnelle à la fonction de risque cumulatif pour la SG.

Le rapport entre la SSE post-GCSH et la SG post-GCSH a été estimé à partir des données d'Ustun et al. 2017 pour le groupe des donneurs non apparentés.

Afin d'estimer un HR cumulatif global entre la SG et la SSE rapportées dans la publication :

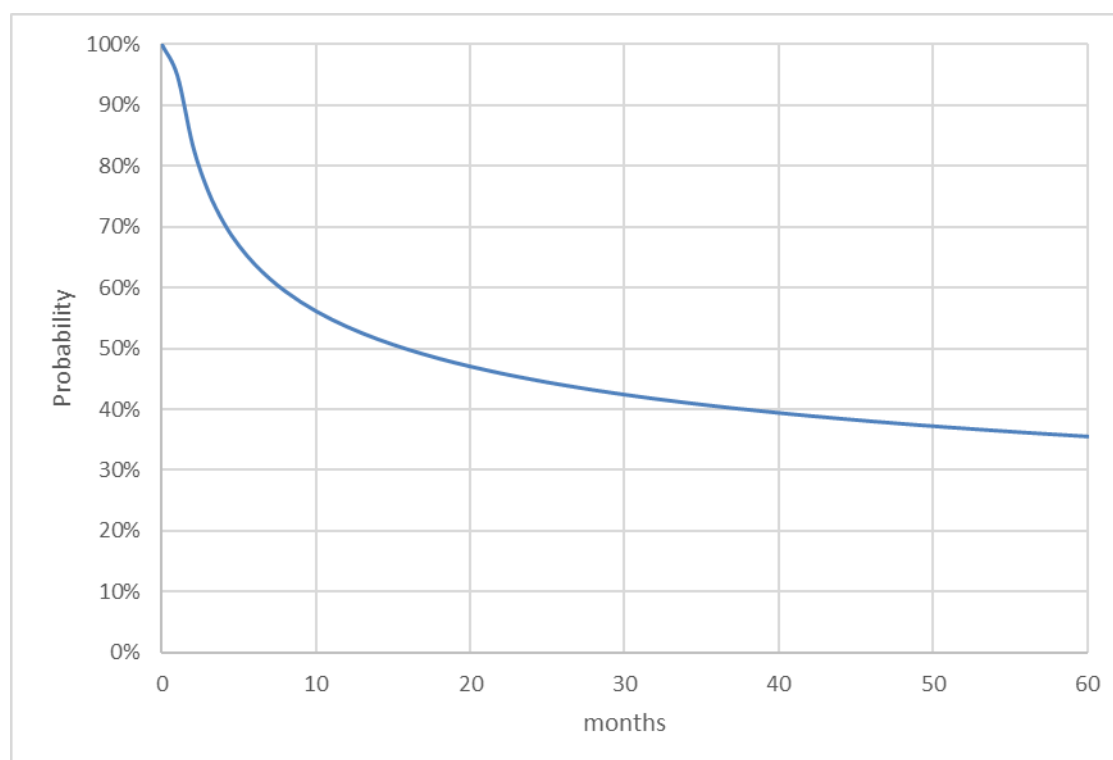
- Le rapport SG/SSE a d'abord été estimé comme le logarithme de la probabilité de la SG divisé par le logarithme de la probabilité de SSE à intervalles mensuels sur une période allant jusqu'à la cinquième année ;
- Le HR cumulé global entre la SG et la SSE a ensuite été calculé comme la moyenne des HR cumulés à tous les intervalles mensuels.

Tableau 20. Hazard ratio SSE vs SG chez les patients greffés. Source : rapport technique de l'industriel.

HR SSE vs. SG	Source
0,89	A partir Ustun et al. 2017

La SSE des patients greffés est ainsi estimée en appliquant le HR de 0,89 issu du calcul à partir de la publication d'Ustun et al. 2017 à la courbe de SG extrapolée à partir des données de la publication d'Evers et al. 2018. La Figure 12 présente la courbe de SSE résultante modélisée.

Figure 12. Courbe de SSE modélisée pour les patients greffés. Source : rapport technique de l'industriel.



Hypothèse de guérison au-delà de 3 ans

Une hypothèse de guérison est utilisée afin de prendre en compte la visée curative de la greffe de CSH. Cette hypothèse s'applique à partir de la 3^{ème} année de la modélisation, choisie comme point de guérison à partir de données de la littérature, pour l'ensemble des patients greffés, quel que soit le traitement reçu (giltérinitib ou chimiothérapie) et leur état de santé (SSE ou SPE). Les données

de la littérature sont mobilisées pour justifier cette hypothèse⁷⁸ et ce temps d'application⁹, qui sont explorés en analyse de sensibilité.

Compte tenu des hypothèses de modélisation, cette hypothèse de guérison à 3 ans concernant 11,2% des patients traités par giltérinitib et 6,7% des patients traités par chimiothérapie (Tableau 21). La majorité des patients se trouvent dans l'état de santé SSE (respectivement 10,3% et 6,2%).

Tableau 21. Proportions de patients dans les différents états de santé au moment de l'application de l'hypothèse de guérison. Source : rapport technique de l'industriel.

Proportion au début de chaque année	Giltérinitib					Chimiothérapies de rattrapage				
	SSE sans GCSH	SPE sans GCSH	SSE avec GCSH	SPE avec GCSH	Décès	SSE sans GCSH	SPE sans GCSH	SSE avec GCSH	SPE avec GCSH	Décès
Année 1	9,0%	12,7%	15,4%	0,9%	62,0%	0,8%	10,5%	10,0%	0,5%	78,2%
Année 2	3,5%	4,7%	12,1%	1,0%	78,8%	0,1%	2,2%	7,5%	0,6%	89,7%
Année 3	1,9%	2,4%	10,7%	1,1%	84,0%	0,0%	0,8%	6,5%	0,6%	92,1%
Année 4	1,2%	1,5%	10,3%	0,9%	86,1%	0,0%	0,4%	6,2%	0,5%	92,9%

Au-delà de la troisième année, les patients greffés sont considérés comme guéris et transitent uniquement vers l'état de santé « décès ». La probabilité de transition est déterminée à partir de la mortalité de la population générale, pondérée par un taux de mortalité standardisé SMR de 4. La valeur de ce paramètre est justifiée à partir de la littérature¹⁰¹¹¹² et explorée en analyse de sensibilité.

⁷ Bejanyan N, Weisdorf DJ, Logan BR, Wang H-L, Devine SM, de Lima M, et al. Survival of patients with acute myeloid leukemia relapsing after allogeneic hematopoietic cell transplantation: a center for international blood and marrow transplant research study. Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant. mars 2015;21(3):454-9.

⁸ Takahashi K, Kantarjian H, Pemmaraju N, Andreeff M, Borthakur G, Faderl S, et al. Salvage therapy using FLT3 inhibitors may improve long-term outcome of relapsed or refractory AML in patients with FLT3-ITD. Br J Haematol. juin 2013;161(5):659-66

⁹ - National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Technology appraisal guidance [TA523]. Midostaurin for untreated acute myeloid leukaemia. 2018. Accessed August 8, 2018.

-Bejanyan N, Weisdorf DJ, Logan BR, Wang H-L, Devine SM, de Lima M, et al. Survival of patients with acute myeloid leukemia relapsing after allogeneic hematopoietic cell transplantation: a center for international blood and marrow transplant research study. Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant. mars 2015;21(3):454-9.

- Shimoni A, Labopin M, Savani B, Volin L, Ehninger G, Kuball J, et al. Long-term survival and late events after allogeneic stem cell transplantation from HLA-matched siblings for acute myeloid leukemia with myeloablative compared to reduced-intensity conditioning: a report on behalf of the acute leukemia working party of European group for blood and marrow transplantation. J Hematol Oncol J Hematol Oncol. 08 2016;9(1):118.

- Othus M, Garcia-Manero G, Godwin J, et al. Associations between Complete Remissions (CRs) with 7+ 3 Induction Chemotherapy for Acute Myeloid Leukemia and 2-3 Year Survival (« Potential Cure ») over the Past Four Decades: Analysis of SWOG Trial Data. In: Am Soc Hematology; 2017

¹⁰ Rydapt (midostaurine). Leucémie aiguë myéloïde [Internet]. 2018 mai

¹¹- UNDP. Human Development Report 2019 - Inequalities in Human Development in the 21st Century Briefing note for countries on the 2019 Human Development Report - France [Internet]. 2019. Disponible sur: http://hdr.undp.org/sites/all/themes/hdr_theme/country-notes/FRA.pdf

- <http://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/4820/?sequence=71>.

- Maksimovic N, Zaric M, Gazibara T, Trajkovic G, Maric G, Miljus D, et al. Incidence and Mortality Patterns of Acute Myeloid Leukemia in Belgrade, Serbia (1999–2013). Medicina (Mex) [Internet]. 20 mars 2018 [cité 24 mars 2020];54(1). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6037239/>

- Appelbaum FR, Gundacker H, Head DR, Slovak ML, Willman CL, Godwin JE, et al. Age and acute myeloid leukemia. Blood. 1 mai 2006;107(9):3481-5.

► Données introduites dans le modèle

Tableau 22. Synthèse des données cliniques et choix d'extrapolations. Source : rapport technique de l'industriel.

Libellé	Hypothèse Fonction retenue	Justification / référence	Analyses de sensibilité
Taux de GCSH	- Giltéritinib : 25,3% - Chimiothérapies de rattrapage : 15,3%	Taux observés dans l'étude ADMIRAL	DSA : intervalles de confiance à 95% testés conjointement Scénario avec 0% dans les deux groupes
Patients sans GCSH			
SSE	<u>Giltéritinib</u> : extrapolation par une distribution log-logistique des données de l'essai ADMIRAL <u>Chimiothérapies</u> : HR = 2,82, calculé en repondérant les données de l'essai ADMIRAL pour les chimiothérapies retenues en analyse de référence	Pour giltéritinib, la fonction log-logistique présentait le meilleur ajustement statistique, un bon ajustement visuel avec la courbe de KM de l'essai ADMIRAL et un profil de risque cohérent. Pour les chimiothérapies, l'hypothèse des risques proportionnels a été vérifiée.	Analyse de sensibilité déterministe (intervalle de confiance à 95% du HR) Analyse en scénario avec d'autres fonctions paramétriques Analyse en scénario avec extrapolation des courbes de KM de l'essai ADMIRAL des chimiothérapies
	<u>Giltéritinib</u> : extrapolation par une distribution log-logistique des données de l'essai ADMIRAL <u>Chimiothérapies</u> : HR = 1,64, calculé en repondérant les données de l'essai ADMIRAL pour les chimiothérapies retenues en analyse de référence	Pour giltéritinib, la fonction log-logistique présentait le meilleur ajustement statistique, un bon ajustement visuel avec la courbe de KM de l'essai ADMIRAL et un profil de risque cohérent. Pour les chimiothérapies, l'hypothèse des risques proportionnels a été vérifiée.	Analyse de sensibilité déterministe (intervalle de confiance à 95% du HR) Analyse en scénario avec d'autres fonctions paramétriques Analyse en scénario avec extrapolation des courbes de KM de l'essai ADMIRAL des chimiothérapies
Patients avec GCSH			
SG	Extrapolation des données d'Evers et al. 2018 par une loi gamma généralisée	L'étude d'Evers et al. 2018 a été considérée la plus pertinente au regard de la taille d'échantillon et la période de suivi, notamment comparativement aux données de l'essai ADMIRAL.	Données de SG d'Ustun et al. 2017
SSE	Application d'un HR=0,89 à partir de la SG, calculé à partir des données d'Ustun et al. 2017	Les données de SSE post-GCSH n'étaient pas disponibles dans la publication d'Evers et al. 2018.	Données de SSE d'Ustun et al. 2017
Hypothèse de guérison	Début à 3 ans, quel que soit l'état de santé et le traitement antérieur reçu	Potentiel curatif de la greffe et hypothèse validée à partir de plateaux observés après la 3 ^{ème} année dans les courbes de la SG des patients atteints de LAM greffés dans la littérature.	- Pas de guérison, modélisation et extrapolation des données sur tout l'horizon temporel. - Début à 5 ans - Début à 7 ans

Analyse de la HAS

L'analyse des hypothèses d'extrapolation n'est pas reprise (cf page 38).

Proportion de patients recevant une greffe de CSH

Le pourcentage de patients recevant une greffe de CSH modélisé dans l'arbre de décision pour le bras comparateur « chimiothérapies » n'a pas été réajustée des protocoles de chimiothérapies retenues dans l'analyse de références (excluant l'azacitidine) contrairement à l'approche retenue pour les courbes de survie. L'utilisation de ces deux jeux de données (intégralité du bras « chimiothérapies » de l'essai ADMIRAL pour l'arbre de décision et bras pondéré pour les courbes de survie) n'est pas cohérente et l'impact de ce choix n'est pas quantifiable. De plus, cette proportion est susceptible d'être différente selon la chimiothérapie reçue, notamment en fonction de l'intensité.

En outre, il s'agit d'un critère secondaire non hiérarchisé de l'essai clinique ADMIRAL, qui ne permet pas de démontrer un gain statistiquement significatif lié au giltéritinib. Les intervalles de confiance autour du pourcentage de patients recevant une greffe sont larges et modifient le RDCR de -26% à +62%.

Estimation des courbes de survie sans greffe de CSH

Les caractéristiques des patients et les résultats en termes de survie ne sont pas présentés pour les chimiothérapies repondéré avec les traitements retenus en analyse de référence. En l'absence d'information, la comparabilité des patients entre les bras giltéritinib et chimiothérapies pondérées pourrait ne pas être assurée. De ce fait, les résultats et conclusions de l'essai ADMIRAL ne peuvent être extrapolées dans l'évaluation proposée.

La validité des HR recalculés sur la population d'évaluation considérant le bras « chimiothérapie » ajusté n'est pas assurée en l'absence d'information suffisante présentée. Si le HR de la SG des patients non greffés dans l'essai ADMIRAL (HR = 1,74 [1,31 ; 2,30] vs giltéritinib) semble proche de celui recalculé pour le bras comparateur de l'étude d'efficience (HR = 1,64 [1,24 ; 2,16] vs giltéritinib), et inférieur à celui de la population totale de l'essai (intégrant les patients greffés ; HR = 1,57 [1,20 ; 2,04] vs giltéritinib), l'information n'est pas disponible pour la SSE.

De plus, dans l'essai ADMIRAL, la SSE n'était pas statistiquement significative (HR = 0,793 [0,577-1,089] giltéritinib vs chimiothérapies – patients greffés et non greffés). L'industriel explique ce résultat par un taux de censure important dans les premiers cycles, imputé à la date de randomisation. Il utilise de ce fait une approche de modélisation de la SSE à partir des patients non censurés au-delà de 30 jours. Dans cette analyse secondaire modifiée de la SSE (prévue au protocole de l'essai ADMIRAL) le HR de giltéritinib versus chimiothérapies de rattrapage est statistiquement significatif et de HR=0,499 [0,387, 0,643]. Toutefois, l'information sur la valeur de ce HR n'est pas présentée pour les patients non greffés, ce qui ne permet d'évaluer l'impact de la pondération effectuée pour l'intégration à la modélisation.

A titre indicatif, une analyse de sensibilité modélisant directement les courbes de Kaplan-Meier des patients traités par chimiothérapies (retenues en analyse de référence) issues de l'essai ADMIRAL et des patients traités par giltéritinib a été conduite. Le RDCR augmente de 10% dans cette analyse.

Une analyse conduite par le SEESP, modélisant la population ITT de l'essai ADMIRAL modifie le RDCR de -1,6%.

Si ces analyses de sensibilité permettent de s'affranchir des limites soulevées sur la validité des HR calculés pour le bras chimiothérapie pondéré, la question de la comparabilité des populations après pondération demeure pour l'analyse de référence en l'absence de présentation des caractéristiques de patients du bras chimiothérapie pondéré.

6.3.6. Estimation d'occurrence des événements intercurrents

Événements indésirables.

Ils sont identifiés comme étant les événements de grades 3-4 toutes causes, rapportés au cours de l'essai clinique ADMIRAL pour chacun des bras comparés, quelle que soit la fréquence. Les EI de grade 1 et 2 ont été exclus de la modélisation en considérant que ces derniers n'avaient pas d'impact significatifs ni sur les coûts ni sur la qualité de vie des patients.

Il est fait l'hypothèse que les taux d'occurrence des EI sont équivalents entre les différentes chimiothérapies (faible ou haute intensité) retenues dans le bras « chimiothérapie » unique de l'analyse proposée.

Les événements indésirables sont intégrés au 1^{er} cycle de traitement. Cette hypothèse simplificatrice est justifiée par :

- la durée d'exposition aux chimiothérapies de rattrapage de haute intensité, qui concerne 60% des patients traités par chimiothérapies : pour ces protocoles, deux cycles maximums de traitement étaient prévus ;
- les durées médianes de traitement des chimiothérapies, qui étaient de 28,00 jours (16,0-217,0) pour le protocole LoDAC, 28,00 jours (6,0, 105,0) pour le protocole MEC, et de 28,00 jours (18,0, 74,0) pour le protocole FLAG-IDA ;
- les fréquences des EI liés au traitement de grade 3 et plus survenant dans les 30 premiers jours de l'essai ADMIRAL (Tableau 23), représentant une part importante des fréquence modélisées.

Tableau 23. Comparaison des EI de grade ≥ 3 rapportés chez au moins 10% des patients par groupe de traitement durant les 30 premiers jours de traitement de l'étude ADMIRAL et les EI retenus dans le modèle. Source : rapport technique de l'industriel.

	Giltéritinib (n=246)		Chimiothérapies de rattrapage (n=109)	
	EI de grade ≥ 3 durant les 30 premiers jours n (%)	EI retenus dans le modèle %	EI de grade ≥ 3 durant les 30 premiers jours n (%)	EI retenus dans le modèle %
Anémie	60 (24.4)	40.7	30 (27.5)	30.3
Dyspnée	0	4.1	0	2.8
Taux d'ASAT augmenté	19 (7.7)	14.6	2 (1.8)	1.8
Taux d'ALAT augmenté	15 (6.1)	13.8	5 (4.6)	4.6
Neutropénie fébrile	51 (20.7)	45.9	35 (32.1)	36.7
Thrombocytopénie	43 (17.5)	22.8	17 (15.6)	16.5
Numération plaquettaire diminuée	40 (16.3)	22.0	26 (23.9)	24.8
Hypoosnatrémie	0	6.5	0	2.8
Constipation	1 (0.4)	0.8	0	0
Pyrexie	2 (0.8)	3.3	4 (3.7)	3.7
Fatigue	2 (0.8)	2.4	2 (1.8)	1.8
Numération des neutrophiles diminuée	34 (13.8)	17.1	12 (11.0)	11.0

Augmentation de la phosphocréatine kinase	0	5.3	0	0
Taux sanguin de phosphatase alcaline augmenté	1 (0.4)	2.8	0	0
Nausée	0	2.0	0	0
Hypophosphatémie	0	8.1	0	3.7
Hypokaliémie	4 (1.6)	13.0	11 (10.1)	11.0
Hypertension	0	8.1	0	3.7
Hypotension	0	7.7	0	2.8
Toux	1 (0.4)	0.4	0	0
Céphalée	0	1.2	0	0
Diarrhée	1 (0.4)	3.7	3 (2.8)	2.8
Numération des globules blancs diminuée	22 (8.9)	12.0	18 (16.5)	17.4
Œdème périphérique	0	0.4	0	0
Neutropénie	19 (7.7)	13.4	14 (12.8)	13.8
Pneumonie	0	11.8	0	4.6
LAM progressive	0	13.4	0	3.7
Douleurs abdominales	0.1	2.0	0	0
Vomissements	0	0.4	0	0
Baisse de l'appétit	1 (0.4)	2.0	5 (4.6)	4.6
Hyperglycémie	6 (2.4)	7.3	9 (8.3)	8.3
Stomatite	0	2.4	2 (1.8)	3.7
Arthralgie	0	1.6	0.9	0
Asthénie	0	2.4	0	1.8
Douleur du dos	0	0.8	0	0.9
Vertiges	0	0.4	0	0
Créatininémie élevée	0	1.2	0	0
Epistaxis	0	0.8	0	0.9
Myalgie	0	0.4	0	0
Douleurs aux extrémités	0	0.8	0	0.9
Rash	0	0.4	0	0.9
Pourcentages cumulés	130,8%	308,4%	179,8%	222,3%

Les fréquences d'EI modélisées ont été calculées en divisant - pour un EI donné - le nombre d'occurrences de cet EI dans un groupe de traitement par le nombre de patients traités dans ce même groupe de traitement. Du fait de la récurrence de certains EI, et de leur caractère cumulatif pour un même patients, la somme des taux d'occurrence peut dépasser les 100%.

Les EI de grade 3 et 4 retenus dans le modèle ainsi que leurs taux d'occurrence sont présentés dans le Tableau 24.

Tableau 24. Effets indésirables de grade 3 à 5 issus de l'essai ADMIRAL et retenus dans la modélisation. Source : rapport technique de l'industriel

	Giltéritinib	Chimiothérapies
Anémie	40,7%	30,3%
Dyspnée	4,1%	2,8%
Augmentation de l'alanine aminotransférase	13,8%	4,6%
Augmentation de l'aspartate aminotransférase	14,6%	1,8%

Augmentation de la phosphocréatine kinase	5,3%	0,0%
Fatigue	2,4%	1,8%
Neutropénie fébrile	45,9%	36,7%
Hyperglycémie	7,3%	8,3%
Hypertension	8,1%	3,7%
Hypokaliémie	13,0%	11,0%
Hyponatrémie	6,5%	2,8%
Hypophosphatémie	8,1%	3,7%
Hypotension	7,7%	2,8%
Neutropénie	13,4%	13,8%
Diminution des neutrophiles	17,1%	11,0%
Diminution des plaquettes	22,0%	24,8%
Pneumonie	11,8%	4,6%
LAM progressive	13,4%	3,7%
Thrombocytopénie	22,8%	16,5%
Diminution des leucocytes	13,0%	17,4%
Douleurs abdominales	2,0%	0,0%
Arthralgie	1,6%	0,9%
Asthénie	2,4%	1,8%
Douleur du dos	0,8%	0,9%
Constipation	0,8%	0,0%
Toux	0,4%	0,0%
Diminution de l'appétit	2,0%	4,6%
Diarrhée	3,7%	2,8%
Vertiges	0,4%	0,0%
Augmentation des phosphatases alcalines	2,8%	0,0%
Créatininémie élevée	1,2%	0,0%
Epistaxis	0,8%	0,9%
Maux de tête	1,2%	0,0%
Hypoalbuminémie	1,2%	1,8%
Hypocalcémie	4,9%	0,9%
Myalgie	0,4%	0,0%
Nausée	2,0%	0,0%
Douleur aux extrémités	0,8%	0,9%
Œdème périphérique	0,4%	0,0%
Pyrexie	3,3%	3,7%
Rash	0,4%	0,9%
Stomatite	2,4%	3,7%
Vomissements	0,4%	0,0%

Au total, parmi les EI observés chez au moins 10% des patients d'un des deux bras de traitement de l'essai ADMIRAL :

- 8 464 EI dont 2 354 EI grade ≥ 3 ont été observés dans le bras giltéritinib, et 1 635 EI ont été modélisés, soit 69% des EI de grade ≥ 3 et 19% des EI totaux ;
- 1 596 EI dont 505 EI de grade ≥ 3 ont été observés dans le bras chimiothérapies, et 347 EI ont été modélisés, soit 69% des EI de grade ≥ 3 et 22% des EI totaux.

Arrêts de traitement

- Giltéritinib

L'estimation de la durée de traitement pour giltéritinib en induction et en maintenance (post-GCSH) repose sur les données de courbes de durée de traitement (time on treatment) issues de l'essai ADMIRAL.

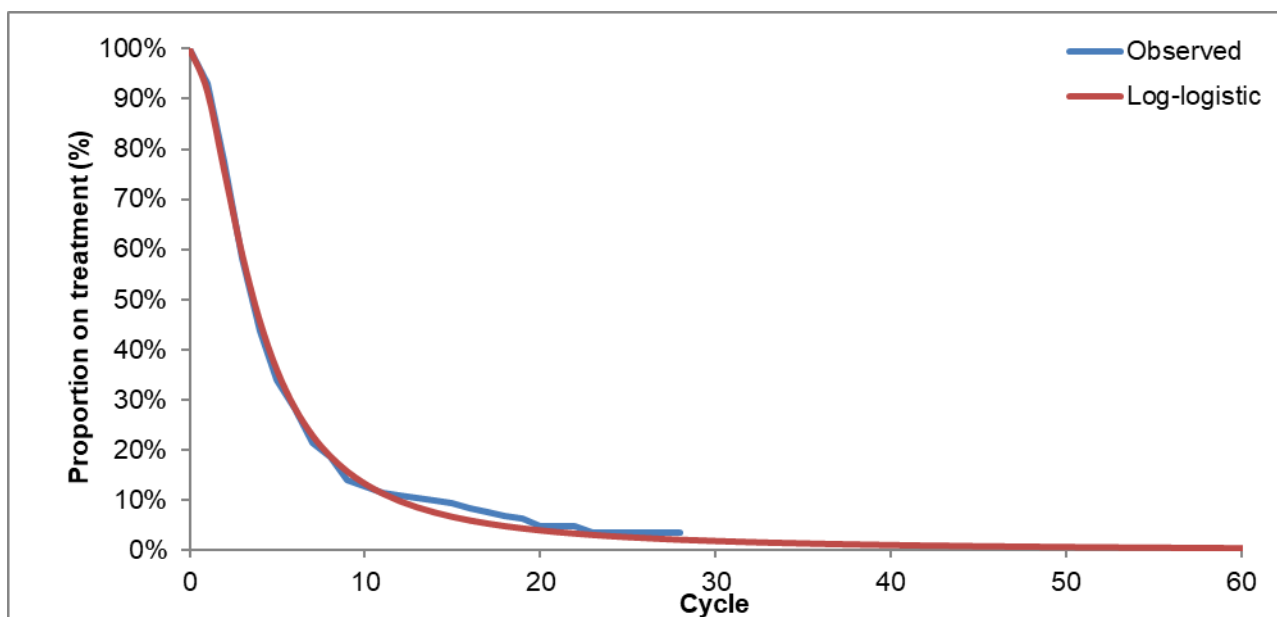
Les courbes de Kaplan-Meier ont été extraites puis extrapolées. Le choix des distributions paramétriques utilisées pour l'extrapolation repose sur l'évaluation de la qualité de l'ajustement des distributions paramétriques aux courbes Kaplan-Meier évalué à partir des critères statistiques AIC et BIC (Tableau 25).

Tableau 25. Ajustement des différentes distributions aux courbes Kaplan-Meier de durée de traitement du bras giltéritinib de l'essai ADMIRAL. Source : rapport technique de l'industriel.

Distribution	Giltéritinib - induction		Giltéritinib - maintenance	
	AIC	BIC	AIC	BIC
Exponentielle	1256,039	1259,548	144,249	145,937
Weibull	1255,020	1262,039	133,548	136,926
Log-logistique	1211,622	1218,640	133,000	136,378
Log-normale	1231,322	1238,340	132,197	135,575
Gompertz	1254,266	1261,285	137,338	140,716
Gamma Généralisée	1229,761	1240,289	134,059	139,126

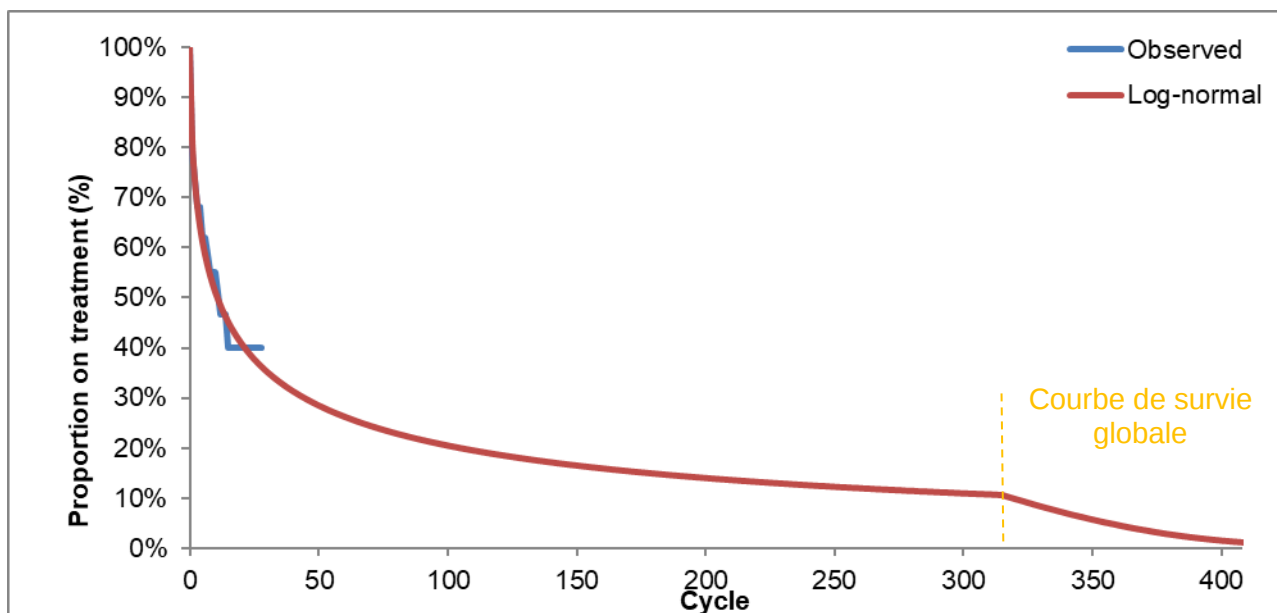
La distribution log-logistique a été sélectionnée pour extrapoler la durée de traitement par giltéritinib en induction (Figure 13).

Figure 13. Extrapolation de la courbe de durée de traitement de giltérinib en induction. Source : rapport technique de l'industriel.



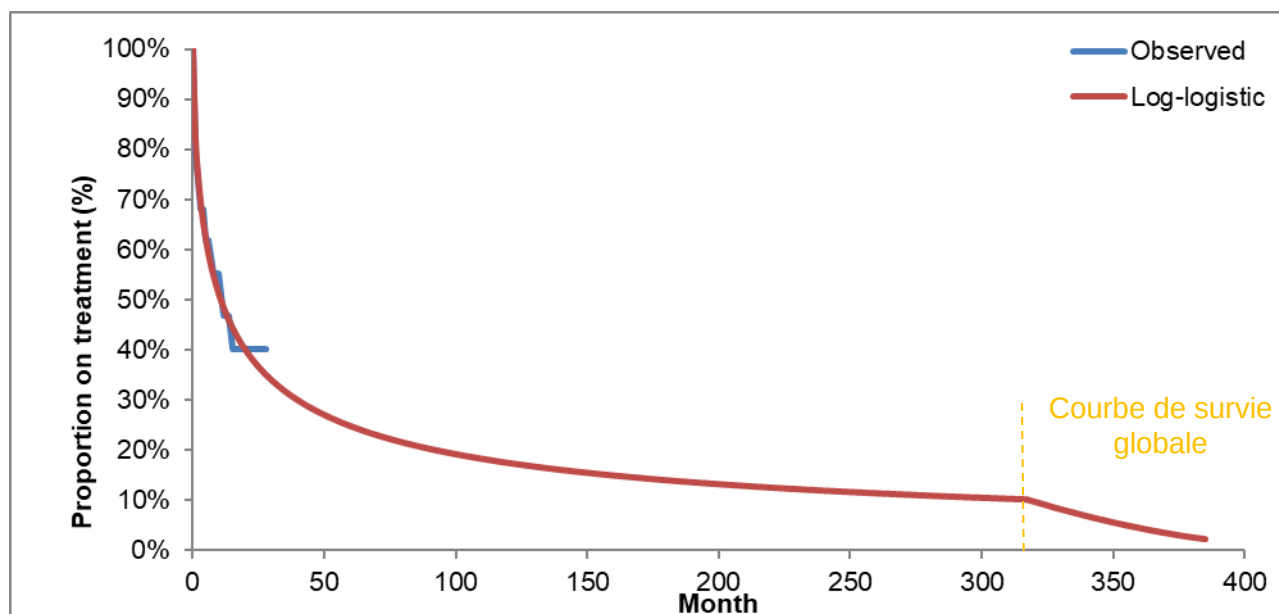
Pour le traitement par giltérinib en maintenance (post-greffe de CSH), la fonction Log-normal présentait les meilleurs critères AIC/BIC. Cependant, la courbe qui en résulte semble surestimer les proportions de patients toujours traités à long terme (Figure 14) : au-delà de 300 cycles environ, l'extrapolation de la durée de traitement croise la courbe de survie globale ce qui n'est pas plausible.

Figure 14. Extrapolation de la courbe de durée de traitement de giltérinib en maintenance selon la fonction Log-normal. Source : rapport technique de l'industriel.



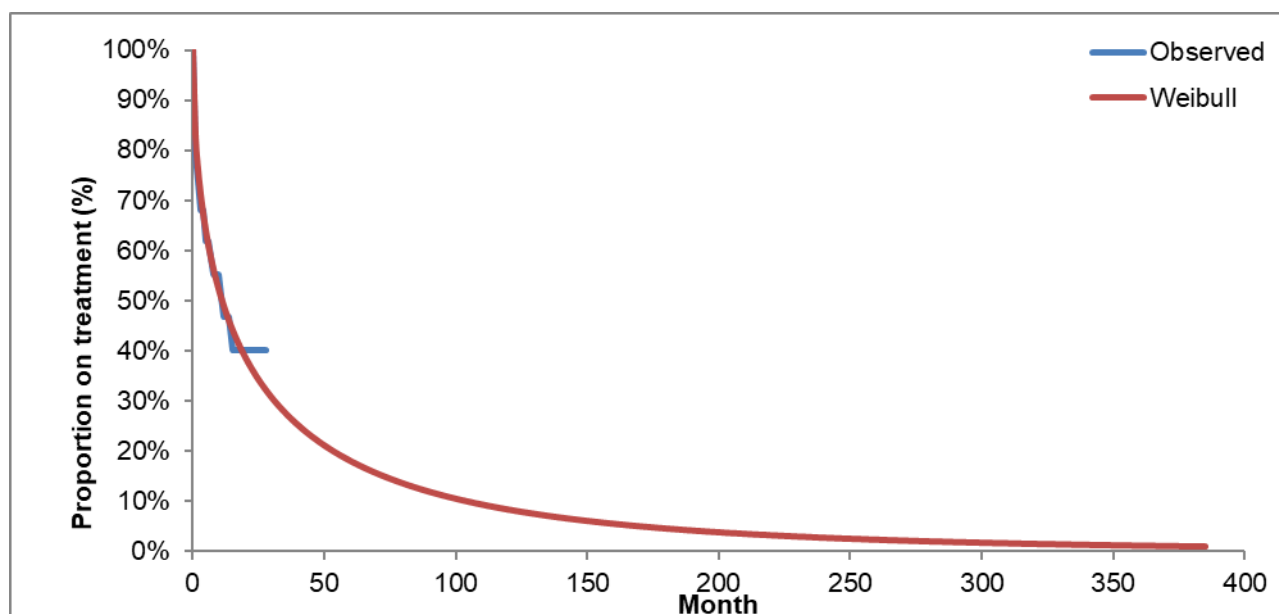
Le même constat a été fait en testant la fonction Log-logistique, présentant les critères AIC/BIC les plus faibles après la fonction Log-normal (Figure 15).

Figure 15. Extrapolation de la courbe de durée de traitement de giltérinitib en maintenance selon la fonction Log-logistique. Source : rapport technique de l'industriel.



La courbe résultante de la fonction Weibull, arrivant en 3ème position après les fonctions log-normal et log-logistique en termes de critères AIC/BIC les plus faibles, ne présentait pas ces incohérences et a de ce fait été retenue en analyse de référence (Figure 16).

Figure 16. Extrapolation de la courbe de durée de traitement de giltérinitib en maintenance selon la fonction Weibull, retenue en analyse de référence. Source : rapport technique de l'industriel.



- Chimiothérapies

Pour les protocoles MEC et FLAG-IDA, la durée de traitement repose sur une durée moyenne, telle qu'observée dans l'essai ADMIRAL.

Pour ces protocoles, l'estimation de la durée de traitement par l'intermédiaire de courbes de durée de traitement n'a pas été utilisée car la durée de traitement de ces protocoles de chimiothérapie à haute dose est très courte : 1,02 cycle pour le protocole FLAG-IDA et 1,13 cycle pour le protocole MEC dans l'essai ADMIRAL.

Pour le protocole LDAC, l'estimation de la durée de traitement repose également sur les données de courbes de durée de traitement issues de l'essai ADMIRAL.

Une distribution paramétrique dont le choix repose sur les critères statistiques AIC et BIC a ainsi été ajustée aux données de l'essai ADMIRAL (Tableau 26).

Tableau 26. Ajustement des différentes distributions aux courbes Kaplan-Meier de durée de traitement pour LDAC. Source : rapport technique de l'industriel.

Distribution	LDAC	
	AIC	BIC
Exponentielle	51,684	52,517
Weibull	53,684	55,350
Log-logistique	47,778	49,445
Log-normale	52,949	54,615
Gompertz	52,862	54,528
Gamma Généralisée	53,764	56,263

La fonction log-logistique a été retenue en analyse de référence (Figure 17) car elle offre le meilleur ajustement aux données observées selon les critères AIC et BIC. Bien que visuellement, il semble que ce modèle sous-estime la proportion de patients traités jusqu'à 8 cycles environ, le faible nombre de patients inclus dans l'analyse (n=16) ne permet pas d'obtenir un ajustement satisfaisant par rapport aux données observées. Cette sous-estimation serait toutefois conservatrice puisqu'elle aboutit à une sous-estimation des coûts d'administration de la stratégie LDAC.

Figure 17. Extrapolation de la courbe de durée de traitement de LDAC. Source : rapport technique de l'industriel.

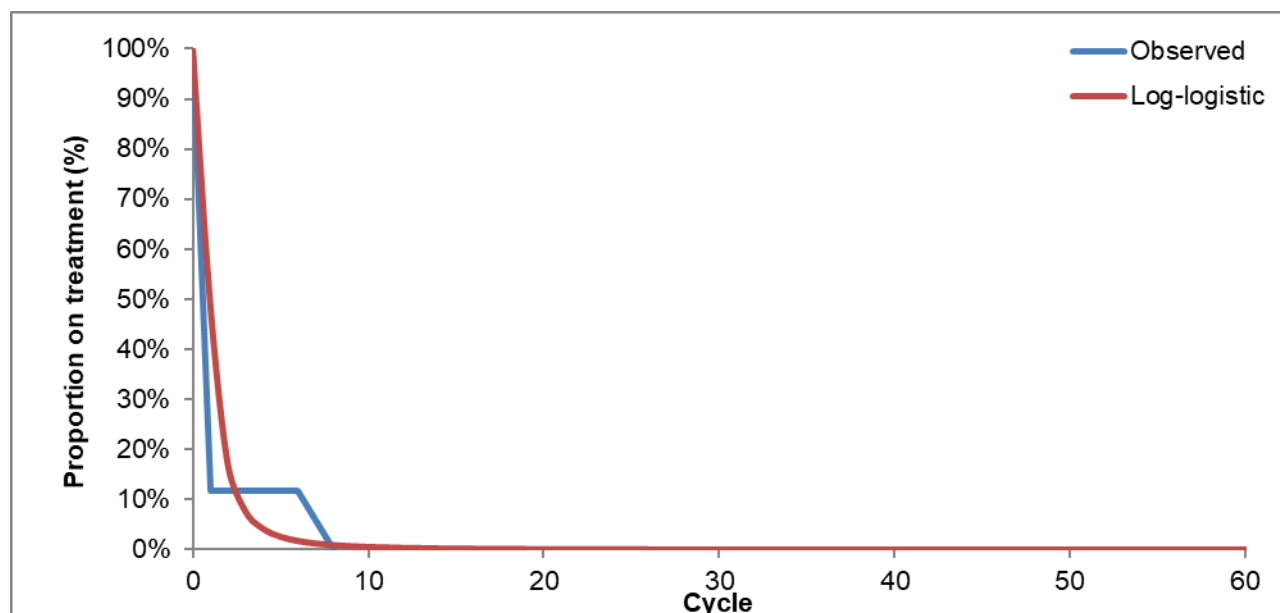


Tableau 27. Synthèse de choix retenus pour l'estimation des durées de traitement.

Traitement	Méthode d'estimation
Giltérinitib - induction	Extrapolation des données de l'essai ADMIRAL – fonction log-logistique
Giltérinitib – maintenance	Extrapolation des données de l'essai ADMIRAL – fonction Weibull (par cohérence avec les données de SG)
Chimiothérapies - MEC et FLAG-IDA	Durée moyenne observée dans l'essai ADMIRAL (durée très courte)
Chimiothérapies LDAC	Extrapolation des données de l'essai ADMIRAL – fonction log-logistique

Les durées moyennes de traitement observées dans l'essai ADMIRAL (Tableau 28) ont été testées en analyse en scénario pour renseigner l'intégralité des durées de traitement de la modélisation.

Tableau 28. Durées moyennes de traitement des stratégies comparées. Source : rapport technique de l'industriel

Traitement	Durée moyenne de traitement
Giltérinitib	6,45 mois
FLAG-IDA	1,02 mois
MEC	1,13 mois
LDAC	1,68 mois

Instauration d'un traitement post-évènement

Les traitements postérieurs à un évènement sont définis à partir des traitements observés dans l'essai ADMIRAL.

Tableau 29. Répartition des traitements consécutifs observée dans l'étude ADMIRAL. Source : rapport technique de l'industriel

	Giltérinitib (N = 247)	Chimiothérapie de rattrapage (N = 124)	Total (N = 371)
Sorafenib	11%	26%	17%
Cytarabine + anthracycline	21%	8%	16%
Azacitidine	18%	15%	16%
Matched Sibling/Alternative Donor HSCT	7%	22%	13%
Investigational Agent	13%	7%	11%
Standard dose cytarabine + daunorubicin	3%	0%	2%
Standard dose cytarabine + idarubicin	2%	1%	2%
High dose cytarabine and idarubicin	2%	1%	2%
Standard dose cytarabine and mitoxantrone	2%	3%	2%

Compte tenu des catégories de traitements observées, des hypothèses ont été faites afin de les intégrer dans la modélisation :

- l'azacitidine n'est pas remboursé en France dans l'indication concernée et a été exclus du bras comparateur « chimiothérapies », cette chimiothérapie a donc également été exclue des traitements ultérieurs modélisés ;

- il est jugé peu probable qu'une 2^{ème} greffe soit réalisée, surtout chez les patients en ayant déjà reçu une, cette modalité de traitement ultérieure a donc été exclue ;
- la participation à des études cliniques se faisant au cas par cas et étant difficilement quantifiable, cette modalité n'a pas été intégrée à la modélisation.

Ainsi, ces trois catégories de traitement ne sont pas retenues dans le modèle. Les répartitions observées dans l'essai ADMIRAL ont donc été repondérées proportionnellement suite à ces exclusions et sont présentées ci-dessous.

Tableau 30. Traitements ultérieurs intégrés à la modélisation. Source : rapport technique de l'industriel.

	Giltéritinib (N = 100)	Chimiothérapie de rattrapage (N = 49)	Total (N = 149)
Sorafenib	28%	67%	43%
Cytarabine + anthracycline	52%	20%	39%
Cytarabine à dose standard+ daunorubicine	6%	0%	4%
Cytarabine à dose standard+ idarubicine	4%	3%	4%
Cytarabine à forte dose et idarubicine	4%	3%	4%
Cytarabine à dose standard et mitoxantrone	4%	7%	5%

La répartition retenue en analyse de référence ne distingue pas le traitement antérieur reçu (colonne « total »). Une analyse de sensibilité teste les répartitions spécifiques au traitement antérieur (colonnes « giltéritinib » et « chimiothérapie »).

La durée de ces traitements consécutifs a été estimée à partir de la durée moyenne observée dans l'essai ADMIRAL, soit 72,9 jours en moyenne (2,6 cycles de modélisation).

Ces traitements sont intégrés à la modélisation via une valorisation en termes de coûts uniquement.

Analyse de la HAS

Evénements indésirables

- Sélection des EI

Contrairement à ce qui est écrit par l'industriel dans le rapport technique et les réponses à l'échange technique, les EI retenus dans la modélisation ne sont pas tous les EI de grade supérieur à 3 observés dans l'essai ADMIRAL quelle que soit leur fréquence. Il s'agit de l'ensemble des EI de grade supérieur à 3 et rapportés chez au moins 10% des patients d'un des bras de l'essai ADMIRAL. **Une sélection des EI modélisés est donc effectuée sur leur fréquence de survenue.** Cette sélection n'est pas mentionnée et n'est de fait ni discutée, ni justifiée.

Cette sélection explique le taux de 69% d'EI de grade supérieur à 3 modélisés, par rapport à ceux observés dans l'essai ADMIRAL. Ce taux est équilibré entre les deux bras de traitements, ce qui suppose un impact marginal sur les résultats différentiels de l'analyse (RDCR) mais pas sur les résultats en valeur absolue (nombre de QALY et coûts totaux).

- Modélisation au 1^{er} cycle

L'hypothèse simplificatrice de modélisation de l'intégralité des EI retenus au 1^{er} cycle est acceptable au regard de la fréquence de survenue des EI, observés majoritairement dans les 30 premiers jours de l'essai ADMIRAL. Cette hypothèse revient à intégrer plus précocement 19% des EI du bras chimiothérapies et 58% des EI du bras giltéritinib, ce qui est conservateur.

La durée de ces EI aurait dû être discutée afin de s'assurer que l'intégration des conséquences des EI sur un seul cycle de modélisation ne tronque pas leurs effets.

Durée de traitement

La méthode d'estimation des durées de traitement est clairement détaillée et explorée en analyse de sensibilité.

Les difficultés de modélisation de la durée de traitement par giltérutinib en maintenance (post-greffe de CSH) sont liées au manque de données et de suivi. De façon générale, l'efficience et l'incertitude relatives à cette modalité de traitement ne peuvent être renseignées dans cette évaluation à partir des données disponibles.

Traitements ultérieurs

Le choix de modéliser des traitements ultérieurs quel que soit le traitement antérieur reçu n'est pas explicité mais est testé en analyse de sensibilité et à un impact faible sur les résultats (le RDRC augmente de +3%).

Le choix d'exclure l'azacitidine et les inclusions dans des essais cliniques des traitements ultérieurs est acceptable et cohérent avec les comparateurs retenus pour l'analyse de référence.

L'exclusion de la greffe de CSH des traitements ultérieurs aurait mérité d'être discutée et justifiée. Le seul argument apporté concerne la faible probabilité d'une seconde greffe après une 1^{ère}.

D'une part, cet argument ne s'applique pas à l'ensemble de la population d'analyse :

- 80% des patients n'ont pas reçu de greffe à l'initiation de l'essai ADMIRAL et donc de la modélisation, ces patients sont susceptibles de bénéficier d'une greffe ultérieure ;
- Respectivement 25% des patients du bras giltérutinib et 15% des patients du bras chimiothérapie auront accès à une greffe d'après les résultats de l'essai clinique ADMIRAL. Ces patients greffés sont modélisés dans un sous-modèle spécifique. Il aurait donc été possible de modéliser la proportion de greffe post-événement dans le sous-modèle des patients non greffés.

D'autre part, lors de l'échange technique, l'industriel a précisé qu'« une 2^{ème} GCSH peut être envisagée sous certaines conditions » et que « la greffe en 1^{ère} ligne de traitement n'est pas un critère d'exclusion pour l'éligibilité à la greffe en situation de rechute », ce qui remet en cause l'argument apporté.

L'absence de modélisation de ces greffes est en faveur du traitement évalué puisque seulement 7% des patients du bras giltérutinib sont concernés, versus 22% des patients du bras chimiothérapies.

6.5. Mesure et valorisation des états de santé

6.5.1. Méthode d'estimation et intégration des scores d'utilité

Source de données

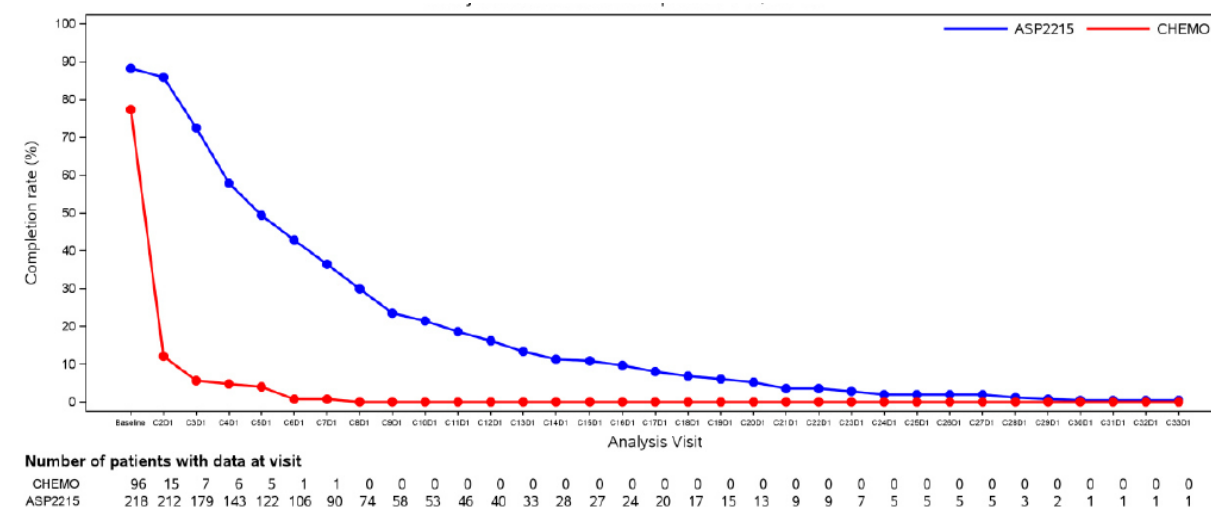
Le questionnaire EQ-5D-5L était recueilli dans l'essai ADMIRAL. Le questionnaire était administré :

- au 1^{er} jour du 1^{er} cycle avant l'administration du traitement,
- au 1^{er} jour du 2^{ème} cycle (± 2 jours),
- au 1^{er} jour (± 2 jours) de tous les cycles suivants,
- à la visite de pré-GCSH/fin du traitement,
- à la visite de suivi ayant lieu 30 jours après la greffe.

Au cours du suivi à long terme, les patients ont été contactés par téléphone pour répondre au questionnaire.

Le nombre de questionnaires EQ-5D disponibles à chaque cycle de l'essai ADMIRAL pour la population ITT sont présentés dans la Figure 18.

Figure 18. Taux de remplissage des questionnaires EQ-5D-5L à chaque cycle de l'essai ADMIRAL pour la population ITT. Source : rapport technique de l'industriel.



Au cycle 2, seulement 12,1% (15/124) des questionnaires EQ-5D étaient disponibles pour les patients du groupe chimiothérapie versus 85,8% (212/247) dans le groupe giltérinib. Le faible nombre de questionnaires dans le bras chimiothérapie est expliqué par la durée d'exposition courte de 28,0 jours [5,0, 217,0 jours].

L'analyse n'a pas attribué de valeurs aux réponses manquantes, excluant ainsi de l'analyse pour cette visite tout sujet n'ayant pas répondu au questionnaire lors d'une visite prévue.

Les résultats ont été estimés à l'aide d'un modèle d'équation d'estimation généralisée avec un estimateur de variance robuste pour tenir compte de la corrélation entre les évaluations répétées des patients.

Les réponses aux questionnaires EQ-5D-5L ont été transformés en réponses EQ-5D-3L via l'algorithme de Van Hout¹³ et valorisées à partir des préférences de la population générale française¹⁴.

¹³ van Hout B, Janssen MF, Feng Y-S, Kohlmann T, Busschbach J, Golicki D, et al. Interim scoring for the EQ-5D-5L: mapping the EQ-5D-5L to EQ-5D-3L value sets. Value Health J Int Soc Pharmacoeconomics Outcomes Res. août 2012;15(5):708-15

¹⁴ Chevalier J, de Pouvourville G. Valuing EQ-5D using time trade-off in France. Eur J Health Econ. 2013 Feb;14(1):57-66

Méthode de valorisation des résultats de santé

Les valeurs d'utilité associées aux états de santé sont définies à partir des données EQ-5D-5L de l'essai ADMIRAL, après répartition des questionnaires de chaque patient selon la définition des états de santé, telle que reprise ci-dessous.

- Sous-modèle 1 : patients non greffés

Etat SSE sans greffe de CSH : toute évaluation par l'EQ-5D quand les patients sont en SSE avant de recevoir une greffe de CSH, c'est-à-dire à la date d'initiation du traitement ou après cette date et avant la date de la greffe, la rechute, l'échec du traitement ou le décès. La définition de la SSE est conforme à la définition de la SSE utilisée dans le protocole de l'étude ADMIRAL.

Etat SPE sans greffe de CSH : toute évaluation par l'EQ-5D quand les patients sont dans l'état post-événement et avant de recevoir une greffe de CSH. L'état post-événement après le traitement est défini comme toute évaluation à la suite de l'événement de SSE (rechute ou échec du traitement).

- Sous-modèle 2 chez les patients greffés

Etat SSE avec greffe de CSH : toute évaluation par l'EQ-5D lorsque les patients sont dans l'état SSE après avoir reçu une greffe de CSH, c'est-à-dire à la date de la greffe ou après et avant la date de rechute, d'échec thérapeutique ou de décès.

Etat SPE avec greffe de CSH : toute évaluation par l'EQ-5D lorsque les patients sont dans l'état post-événement après avoir reçu la greffe de CSH. L'état post-événement après le traitement est défini comme toute évaluation à la suite de l'événement de SSE (rechute ou échec du traitement).

Les données d'utilité par états de santé ainsi obtenues, et le nombre de patients et d'observations associées sont présentées dans le tableau ci-dessous.

Tableau 31. Données d'utilité par états de santé issues de l'essai ADMIRAL. Source : rapport technique de l'industriel.

Etats de santé		Nombre de patients	Nombre d'évaluation	Score d'utilité
Sans greffe de CSH	SSE	130	676	0,780
	SPE	235	685	0,650
Avec greffe de CSH	SSE	30	237	0,790
	SPE	26	105	0,710

- Utilité liée à la survie à long terme (hypothèse de guérison)

Pour les patients greffés, quel que soit l'état de santé (SSE ou SPE), il est fait l'hypothèse d'une guérison après 3 ans. En analyse de référence, leur utilité est équivalente à l'utilité de l'état de santé dans lequel ils se trouvent (SSE post-greffe ou SPE post-greffe). En analyse de sensibilité, la valeur d'utilité des patients dans l'état de santé SSE post-greffe CSH (soit une utilité de 0,790) est explorée.

- Utilité liée à la greffe de CSH

L'industriel indique que les données disponibles dans l'essai ADMIRAL ne permettaient pas de renseigner l'utilité liée à la greffe de CSH : seules les données pré-greffe et post-greffe sont disponibles.

Une analyse des questionnaires EQ-5D-5L des patients greffés au cours de l'étude ADMIRAL a toutefois été réalisée suite à l'échange technique. Le questionnaire EQ-5D-5L a été rempli par 49 patients lors de la visite pré-GCSH, et 43 patients lors de la visite de suivi 30 jours après la greffe. Les scores de l'échelle visuelle analogique (VAS) du questionnaire et les valeurs d'utilités valorisées selon les préférences de la population anglaise ont été mobilisées (Tableau 32).

Tableau 32. Scores EQ-5D-5L en VAS et valeurs d'utilités anglaises liées à la greffe issus de l'essai ADMIRAL. Source : rapport technique de l'industriel.

	Visite pré-GCSH n=49	Visite de suivi 30 jours après la greffe n=43
Moyenne du score EQ VAS (ET)	72,7 (18,58)	66,4 (20,27)
Moyenne de l'utilité anglaise (ET)	0,9 (0,13)	0,8 (0,22)

Les valeurs d'utilité pré-greffe et post-greffe (valorisées selon les préférences de la population britannique) étaient respectivement de 0,9 et de 0,8, soit une diminution de 11,11% liée à la greffe.

Cette proportion de diminution de l'utilité a été appliquée à l'utilité liée à la greffe issue de l'étude de Joshi et al. 2019¹⁵. Cette étude repose sur la méthode de time trade off (TTO) pour estimer des utilités associées à différents états de santé de la LAM à partir de 210 individus issus de la population générale britannique. Dix états de santé ont été décrits dans cette étude, dont l'état « procédure de GCSH » associé à une utilité de 0,750 QALY.

Par ailleurs, la complication principale liée à la greffe est la réaction du greffon contre l'hôte. Une désutilité de -0,17 documentée par Perić 2016¹⁶ a été associée à la l'utilité lié à la greffe retenue dans le modèle. La fréquence de cette complication estimée à 39% (Wingard 2011¹⁷).

Les étapes d'estimation de la valeur liée à la greffe sont synthétisées dans le Tableau 33.

Tableau 33. Etapes d'estimation de l'utilité liées à la greffe. Source : rapport technique de l'industriel.

	Calcul	Source
Utilité liée à la greffe	$0,75 \times (1-11,11\%) + (-0,17 \times 0,39) = 0,600$	Joshi 2019 x (décrément observé dans ADMIRAL, valorisation UK) + (désutilité liée à la réaction du greffon contre l'hôte de Perić 2016 x fréquence issue de Wingard 2011).

L'utilité liée à la greffe retenue en analyse de référence est donc 0,600 QALY. L'étude de Joshi et al. n'ayant pas rapporté de durée associée à cette estimation, il est fait l'hypothèse d'une durée de 6 mois. L'utilité liée à la greffe est donc appliquée pour les patients greffés les 6 premiers mois suivant la greffe.

- Décréments d'utilité liés au EI

Les désutilités liées aux EI ont été estimées pour tous les EI sélectionnés et modélisés (cf. 6.3.6) et ont été additionnées à l'utilité totale associée à chaque traitement comparé en une seule fois au début du modèle, conformément à l'hypothèse retenue pour la modélisation des EI.

Les données sur les fréquences d'EI ont été obtenues à partir des données de l'essai ADMIRAL, et ne sont pas rappelées ici (cf. Tableau 24).

Les valeurs de désutilités attribuées à chaque EI sont issues de sources de la littérature identifiées par l'industriel. Ainsi, les désutilités associées à l'anémie, la dyspnée, la fatigue, la neutropénie fébrile, l'hypertension et la neutropénie sont issues de la littérature.

Lorsque qu'aucune donnée n'était identifiée, l'industriel a eu recours aux hypothèses suivantes :

- La désutilité associée à l'hypotension est supposée égale à celle de l'hypertension ;
- La désutilité associée à la leucopénie, au sepsis et à la thrombocytopénie est supposée égale à celle de la neutropénie ;

¹⁵ Joshi N, Hensen M, Patel S, Xu W, Lasch K, Stolk E. Health State Utilities for Acute Myeloid Leukaemia: A Time Trade-off Study. *Pharmacoeconomics*. 2019;37(1):85-92.

¹⁶ Perić Z, Desnica L, Duraković N, Ostojić A, Pulanić D, Serventi-Seiwerth R, et al. Which questionnaires should we use to evaluate quality of life in patients with chronic graft-vs-host disease? *Croat Med J*. févr 2016;57(1):6-15.

¹⁷ Wingard JR, Majhail NS, Brazauskas R, Wang Z, Sobocinski KA, Jacobsohn D, et al. Long-term survival and late deaths after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 juin 2011;29(16):2230-9.

- La désutilité liée à la pneumonie est supposée égale à la désutilité maximale identifiée dans la littérature (soit -0,153 QALY, correspondant à la valorisation de l'hypertension) ;
- Pour les autres EI, la désutilité moyenne estimée pour les EI précédents (anémie, dyspnée, fatigue, neutropénie fébrile, hypertension, neutropénie, hypotension, leucopénie) est retenue. Cette désutilité moyenne est estimée à -0,115 QALY.

Le Tableau 34 synthétise la valorisation de la qualité de vie retenue pour les EI.

Tableau 34. Décréments d'utilité liés aux EI. Source : rapport technique de l'industriel.

EI	Désutilité	Source
Anémie	-0,119	Swinburn et al., 2010 ¹⁸
Dyspnée	-0,050	Doyle et al., 2008 ¹⁹
Elévation de l'alanine aminotransférase	-0,115	Hypothèse : désutilité moyenne des EI valorisés à partir de la littérature
Elévation de l'aspartate aminotransférase	-0,115	
Elévation de la phosphocréatine kinase sanguine	-0,115	
Fatigue	-0,115	Lloyd et al., 2006 ²⁰
Neutropénie fébrile	-0,150	Lloyd et al., 2006
Hyperglycémie	-0,115	Hypothèse : désutilité moyenne des EI valorisés à partir de la littérature
Hypertension	-0,153	Swinburn et al., 2010
Hypokaliémie	-0,115	Hypothèse : désutilité moyenne des EI valorisés à partir de la littérature
Hyponatrémie	-0,115	
Hypophosphatémie	-0,115	
Hypotension	-0,153	Hypothèse : supposée égale à l'hypertension
Leucopénie	-0,090	Hypothèse : supposée égale à la neutropénie
Neutropénie	-0,090	Nafees et al., 2008 ²¹
Diminution des neutrophiles	-0,115	Hypothèse : désutilité moyenne des EI valorisés à partir de la littérature
Diminution des plaquettes	-0,115	
Pneumonie	-0,153	Hypothèse : Désutilité maximale de tous les autres EI
Leucémie aigue myéloïde progressive	-0,130	Étude ADMIRAL
Sepsis	-0,090	Hypothèse : supposée égale à la neutropénie
Thrombocytopénie	-0,090	
Diminution des globules blancs	-0,115	Hypothèse : désutilité moyenne des EI valorisés à partir de la littérature
Douleurs abdominales	-0,115	
Insuffisance rénale aigue	-0,115	
Anorexie	-0,115	
Arthralgie	-0,115	
Asthénie	-0,115	

¹⁸ Swinburn. Elicitation of health state utilities in metastatic renal cell carcinoma. Curr Med Res Opin. 2010;1091-6.

¹⁹ Doyle S, Lloyd A, Walker M. Health state utility scores in advanced non-small cell lung cancer. Lung Cancer Amst Neth. déc 2008;62(3):374-80.

²⁰ Lloyd A, Nafees B, Narewska J, Dewilde S, Watkins J. Health state utilities for metastatic breast cancer. Br J Cancer. sept 2006;95(6):683-90

²¹ Nafees B, Stafford M, Gavriel S, Bhalla S, Watkins J. Health state utilities for non small cell lung cancer. Health Qual Life Outcomes. 2008;6(1):84.

EI	Désutilité	Source
Fibrillation atriale	-0,115	
Douleur dorsale	-0,115	
Bactériémie	-0,115	
Cellulite	-0,115	
Clostridium difficile colitis	-0,115	
Constipation	-0,115	
Toux	-0,115	
Diminution de l'appétit	-0,115	
Diarrhée	-0,115	
Vertiges	-0,115	
Dysgeusie	-0,115	
Elévation de la phosphatase alcaline sanguine	-0,115	
Elévation de la bilirubinémie	-0,115	
Elévation de la créatininémie	-0,115	
Epistaxis	-0,115	
Chute	-0,115	
Maux de tête	-0,115	
Hypoalbuminémie	-0,115	
Hypocalcémie	-0,115	
Myalgie	-0,115	
Nausée	-0,115	
Douleurs des extrémités	-0,115	
Œdème périphérique	-0,115	
Pyrexie	-0,115	
Rash	-0,115	
Stomatite	-0,115	
Vomissement	-0,115	

D'après ces données, les désutilités totales pondérées par les fréquences des EI pour giltéritinib et les chimiothérapies de rattrapage sont respectivement de -0,3957 et -0,2692 QALY.

Compte tenu du nombre important d'hypothèses émises pour valoriser l'ensemble des EI non identifiés dans la littérature, l'incertitude générée a été explorée via deux analyses en scénario :

- La 1^{ère} consiste à attribuer une désutilité nulle pour les EI valorisés à partir d'une hypothèse, (c'est-à-dire les EI autres que : anémie, dyspnée, fatigue, neutropénie fébrile, hypertension, neutropénie, hypotension, leucopénie) ;
- La 2^{nde} consiste à tester pour chacun des EI dont la désutilité était supposée égale à la moyenne des désutilités en analyse de référence, une valeur de désutilité a été attribuée comme suit :
 - Si l'EI était plus fréquent dans le bras giltéritinib, la désutilité la plus forte observée dans la littérature lui a été associée, c'est à dire -0,153 ;
 - Si l'EI était plus fréquent dans le bras chimiothérapies, la désutilité la plus faible observée dans la littérature lui a été associée, c'est à dire -0,050.

Ces scénarios font varier le RDCR de -1,5% et -0,06% respectivement.

- Ajustement de l'utilité liée à l'âge

Compte tenu de l'âge de la population simulée (âge moyen au début de la modélisation de 59 ans), le modèle tiens compte d'un décremént d'utilité liée à l'âge et au vieillissement de la population simulée au cours de l'horizon temporel.

Les décreménts d'utilité liée à l'âge ont été calculés comme le rapport relatif de l'utilité pour la population générale à l'âge modélisé, par rapport à l'utilité à l'âge de départ (59 ans). Les données de l'étude de Janssen et al, 2014²² qui décrit les valeurs d'utilités de la population générale française par différents groupes d'âge, fondées sur le questionnaire EQ-5D valorisée par les préférences de la population générale françaises, ont été mobilisées. Les ratios d'ajustement de l'utilité selon l'âge sont présentés Tableau 35.

Tableau 35. Données d'utilité ajustées à l'âge. Source : rapport technique de l'industriel.

Age	Score d'utilité	Ajustement dans le modèle	Source
Age 55-64	0,853	1,000	Etude Janssen 2014
Age 65-74	0,810	0,950	
Age 75+	0,735	0,862	

Une analyse de sensibilité en scénario a été conduite sans prise en compte de la variation de l'utilité selon l'âge et fait varier le RDCR de -3,5%.

²² Janssen B, Szende A. Population Norms for the EQ-5D. In: Szende A, Janssen B, Cabases J, éditeurs. Self-Reported Population Health: An International Perspective based on EQ-5D [Internet]. Dordrecht: Springer Netherlands; 2014 [cité 28 janv 2019]. p. 19-30. Disponible sur: http://link.springer.com/10.1007/978-94-007-7596-1_3

Analyse de la HAS

La valorisation des questionnaires EQ-5D-5L avec la matrice de pondération française spécifique à la version 5L du questionnaire n'a pas pu être effectuée dans le temps de l'échange technique.

Utilité liée à la greffe

La qualité de vie liée à la greffe aurait dû pouvoir être documentée à partir des données de l'essai ADMIRAL. En effet, les données de qualité de vie pré et post-greffe ont été identifiées lors de l'échange technique. Toutefois seule la valorisation par les préférences anglaises est présentée, ce qui n'est pas conforme avec la population d'analyse et incohérent au regard de la valorisation des données de l'essai pour l'estimation des états de santé. Une valorisation par les préférences françaises était possible. Un pourcentage de perte d'utilité lié à la greffe est calculé à partir de ces données. Rien ne garantit que ce pourcentage de perte d'utilité calculé sur les préférences anglaises soit transposable aux préférences de la population française.

De plus, l'application de cette perte d'utilité liée à la greffe à une valeur d'utilité estimée pour la greffe constitue un double compte.

L'addition de nombreuses sources (données de l'essai clinique et 3 articles de la littérature), pour lesquelles les données d'utilités sont estimées via des méthodes et préférences différentes, génère une forte incertitude sur la valeur finale estimée.

L'utilisation des données issues de l'essai, bien qu'issues d'un faible nombre d'observations, aurait limité l'hétérogénéité des sources mobilisées, aurait été plus spécifique de la population d'analyse, et homogène avec la source mobilisée pour l'estimation de l'utilité des états de santé.

Désutilité liée aux EI

L'ensemble des hypothèses relatives à la valorisation des EI n'ont pas été détaillées ni justifiées malgré la demande formulée lors de l'échange technique. Par exemple, la valorisation de la pneumonie par la désutilité liée à l'hypertension n'est pas détaillée dans le rapport technique et semble peu vraisemblable.

De façon générale, la valorisation de la qualité de vie liée aux EI est incertaine et peu précise au regard des nombreuses hypothèses mobilisées. Toutefois, les analyses de sensibilité conduites font varier les résultats jusqu'à -1,5% (en l'absence de prise en compte des décréments d'utilité) uniquement.

6.6. Mesure et valorisation des coûts

6.6.1. Coûts pris en compte

Les postes de coûts suivants ont été pris en compte dans le modèle :

- Acquisition des traitements
- Administration des traitements
- Suivi médical
- Greffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH)
- Transport sanitaire
- Événements indésirables liés au traitement
- Traitements post-progression
- Soins de fin de vie

Tous les coûts sont actualisés Euro₂₀₁₉.

Il est fait l'hypothèse que les patients bénéficient de l'exonération du ticket modérateur dans le cadre de la prise en charge d'une pathologie inscrite sur la liste ALD30 dont la gravité ou le caractère chronique nécessite un traitement prolongé et une thérapeutique particulièrement coûteuse. Il n'y a par conséquent pas de reste à charge introduit dans l'analyse pour les patients.

Le bras « chimiothérapies » étant un regroupement de chimiothérapies de rattrapage mixte dont les résultats sont pondérés selon la répartition des 3 protocoles de chimiothérapies de l'essai ADMIRAL (FLAG-IDA, MEC, LDAC), les coûts ont été estimés de manière indépendante pour chaque protocole puis pondéré par leur répartition présentée dans le Tableau 6, afin d'estimer un coût moyen pondéré des chimiothérapies de rattrapage.

6.6.2. Mesure, valorisation et calcul des coûts

► Coûts d'acquisition des traitements

Le prix revendiqué de giltéritinib est de [REDACTED] € (PPTTC) par boîte de 40 comprimés de 40 mg. Le coût d'acquisition est calculé selon la posologie recommandée de 120 mg (trois comprimés) une fois par jour et la durée de traitement observée dans l'étude ADMIRAL et extrapolée (Figure 13). De plus, le giltéritinib est délivré à l'hôpital, une marge de rétrocession de 22€ s'ajoute donc au PPTTC.

Pour les chimiothérapies de rattrapage, le financement des différentes molécules est via les tarifs des GHM, leurs coûts sont par conséquent capturés dans l'estimation des coûts d'administration.

Tableau 36. Prix unitaires pour l'estimation des coûts d'acquisition des traitements. Source : rapport technique de l'industriel

Ressource	Conditionnement	Prix public toutes taxes comprises par boîte (En €2018)	Source
XOSPATA (giltéritinib)	40 comprimés de 40 mg	[REDACTED]	Astellas
Protocole FLAG-IDA			
G-CSF	-	Intra-GHS	BdM.IT
Fludarabine	-	Intra-GHS	BdM.IT
Cytarabine	-	Intra-GHS	BdM.IT
Idarubicine	-	Intra-GHS	BdM.IT
Protocole MEC			
Mitoxantrone	-	Intra-GHS	BdM.IT

Etoposide	-	Intra-GHS	BdM.IT
Cytarabine	-	Intra-GHS	BdM.IT
Protocole LDAC			
Cytarabine	-	Intra-GHS	BdM.IT

► Coûts d'administration des traitements

Le giltéritinib ne nécessite pas de coût d'administration, car il s'agit d'un traitement par voie orale.

Les coûts d'administration des traitements administrés par voie intraveineuse (FLAG-IDA, MEC et LDAC) ont été estimés en considérant un coût moyen pondéré d'administration dans le cadre d'une hospitalisation complète. Le coût d'administration a été estimé à partir de l'Echelle Nationale des Coûts (ENC) de l'année 2017. Les GHM identifiés pour estimer le coût d'administration sont les GHM 17M05 1-4 (« Chimiothérapie pour leucémie aigüe »). Seuls les séjours et les coûts du service public ont été considérés (peu de séjours observés dans le secteur privé). Chaque administration est associée à un coût de transport aller et retour (Coût de transport sanitaire).

Tableau 37. Valorisation du coût d'administration de chimiothérapie en hospitalisation complète.
Source : rapport technique de l'industriel.

GHM	Effectif en 2018 secteur public	Coût du séjour selon l'ENC 2017	Coût du séjour selon l'ENC 2017 sans les molécules de la liste en sus	Effectif en 2018 secteur privé	Coût du séjour selon l'ENC 2017	Coût du séjour selon l'ENC 2017 sans les molécules de la liste en sus
17M051	49	3 594,34 €	3 074,16 €	0	ND	ND
17M052	35	6 734,90 €	5 558,20 €	0	ND	ND
17M053	11	9 345,06 €	7 828,91 €	0	ND	ND
17M054	275	23 741,59 €	21 703,21 €	2	ND	ND
Coût moyen pondéré (actualisé) : 17 053,25 €						

Le coût moyen pondéré associé à l'administration des chimiothérapies est estimé à **17 053,25 €**.

► Coût de suivi médical

Le modèle distingue les ressources consommées en suivi médical en fonction du statut pré/post progression.

Les fréquences de consommations de ressources associées à la prise en charge de la LAM, ont été collectées à partir d'une étude de consommations de ressources associées à la prise en charge de la LAM réalisée par Astellas portant sur 5 pays européens dont la France. Cette étude a inclus un total de 558 patients dont 97 patients FLT3+ en rechute ou réfractaire. Les consommations de ressources associées au 97 patients européens FLT3+ en rechute ou réfractaire sont retenues en analyse de référence car la taille de l'échantillon de patients français (n=14) n'était pas suffisamment importante pour avoir des estimations robustes.

Tableau 38. Ressources consommées en suivi médical selon le statut pré/post progression. Source : rapport technique de l'industriel.

Ressources consommées (en Europe)	Quantité moyenne consommée par patient FLT3+	
	En pré-progression	En post-progression
Consultations mensuelles		
Chez Un hématologue	2,6 ± 2,3	2,8 ± 2,5
Pour des soins infirmiers	2,8 ± 2,9	3,1 ± 3,2
Chez un médecin généraliste	1,7 ± 1,6	1,6 ± 1,4
Transfusions de produits sanguins		
Globules rouges	1,7 ± 1,7	2,4 ± 2,2
Plaquettes	1,5 ± 1,7	1,8 ± 1,8
Plasma	0,6 ± 0,8	0,9 ± 1,9
Autres	0,4 ± 0,8	0,4 ± 0,9
Total	4,2 ± 3,7	5,5 ± 5,1
Examens biologiques		
Biopsie de la moelle osseuse	1,1 ± 6,5	0,3 ± 0,5
Ponction lombaire	0,2 ± 0,5	0,2 ± 0,4
Actes technique		
Procédure d'imagerie	0,7 ± 3,3	0,6 ± 1,1

La valorisation de ces différentes ressources est détaillée ci-dessous.

Consultations médicales

Tableau 39. Valorisation de coût des consultations médicales. Source : rapport technique de l'industriel

Médecin	Honoraires totaux (en €)	Nombre total d'actes réalisés	Coût moyen calculé par consultation (en € 2016)	Coût actualisé (en € 2019)
Hématologue	5 556 931 €	65 333	85,06 €	88,58 €
Médecin généraliste	6 805 356 210 €	224 528 781	30,31 €	32,63 €

Le coût d'une consultation médicale (avec les dépassements d'honoraires) provient du site de l'assurance maladie Améli. Le coût moyen est obtenu en divisant le total des honoraires par le nombre d'actes réalisés.

Soins infirmiers à domicile

La valorisation des soins infirmiers est fondée sur les actes infirmiers présents dans la NGAP (Nomenclature Générales des Actes Professionnels) et les tarifs conventionnels des infirmiers de l'assurance maladie.

Il est supposé que 2 actes sont réalisés en moyenne par intervention d'un infirmier à domicile.

Le coût s'un soins infirmier à domicile est estimé de la façon suivante : $(AMI^{23} * \text{coefficient}) + IFD^{24} + MAU^{25} = 2,65 * 2 + 2,50 + 5,00 = 12,8 \text{ €}$

Actes médicaux et examens biologiques

Les valorisations des actes médicaux et des examens biologiques sont basées sur la CCAM (classification commune des actes médicaux).

Tableau 40. Valorisation des actes médicaux. Source : rapport technique de l'industriel.

Acte	Libellé	Code CCAM	Tarif
Radiographie du thorax	Radiographie du thorax	ZBQK002	21,28 €
Scanner thoracique	Scanographie du thorax, avec injection intraveineuse de produit de contraste. Scanographie du thorax, sans injection intraveineuse de produit de contraste	ZBQH001, ZBQK001	25,27 €
Ponction lombaire	Ponction de liquide cébrospinal, par voie lombale transcutanée [Ponction lombaire]	AFHB002	34,56 €

Tableau 41. Valorisation des actes biologiques. Source : rapport technique de l'industriel

Acte	Libellé	Code CCAM	Tarif
Biopsie de la moelle	Examen histopathologique de biopsie de moelle osseuse avec coloration spéciale	FDQX007	71,00 €
Ponction de moelle osseuse pour myélogramme et analyses biologiques avec biopsie ostéomédullaire dans le même territoire, par voie transcutanée	Ponction de moelle osseuse pour myélogramme et analyses biologiques avec biopsie ostéomédullaire dans le même territoire, par voie transcutanée	FDHB004	67,50 €

Transfusion de produits sanguins

Le coût moyen de transfusion de globules rouges, de plaquettes et de plasma est calculé à partir de la répartition des GHM entre le secteur public et privé.

Le diagnostic principal possède le code CIM-10 Z5130 « Séance de transfusion de produit sanguin labile ». Seuls les GHM représentant en cumulé 95% des séjours pour chaque secteur ont été retenus (en gras dans le Tableau 42).

²³ Acte Medico-Infirmier

²⁴ Indemnité Forfaitaire de Déplacement

²⁵ Majoration d'un acte unique

Tableau 42. Valorisation du coût de transfusion de produits sanguins. Source : rapport technique de l'industriel

GHM	Effectif en 2018 secteur public	Distribu- tion	Coût du sé- jour selon l'ENCC 2017	Effectif en 2018 sec- teur privé	Distribu- tion	Coût du sé- jour selon l'ENCC 2017
28Z14Z	179 580	95%	912,27 €	22 943	89%	690,13 €
23M06T	5 222	3%	783,87 €	1 197	5%	552,48 €
23M061	2 623	1%	2 112,85 €	970	4%	1 497,58 €
23M062	1 367	1%	2 734,23 €	472	2%	2 348,44 €
23M063	437	0%	4 459,14 €	111	0%	ND
23M064	338	0%	5 492,63 €	64	0%	ND
23K02Z	3	0%	559,68 €	0	0%	542,97 €
27Z021	2	0%	11 582,77 €	0	0%	ND
23C021	2	0%	2 463,05 €	3	0%	2 057,61 €
23C022	1	0%	6 248,53 €	4	0%	ND
15M05C	1	0%	4 809,03 €	0	0%	2 589,27 €
23C024	1	0%	22 310,38 €	3	0%	ND
23C023	0	0%	13 814,45 €	3	0%	ND
Coût moyen pondéré (actualisé) : 902,61 €						

Le coût mensuel alloué aux transfusions de produits est calculé en multipliant ce coût par le nombre moyen de transfusions réalisées par mois dans les états pré et post-progression.

► Coût de la greffe de cellules souches hématopoïétiques

La GCSH est composée du prélèvement des cellules souches chez un donneur compatible et de l'allogreffe de cellules souches aux patients receveurs.

Prélèvement des cellules souches hématopoïétiques

Selon l'Agence de la Biomédecine, le prélèvement de CSH est financé via le GHM 16M07 « Donneurs de moelle ».

Tableau 43. Valorisation du coût du prélèvement de cellules souches. Source : rapport technique de l'industriel

GHM	Effectif en 2018 secteur public	Coût du séjour selon l'ENC 2017	Effectif en 2018 secteur privé	Coût du séjour selon l'ENC 2017
16M071	810	1 569,31 €	0	ND
16M072	6	3 015,79 €	0	ND
16M073	0	ND	0	ND
16M074	0	ND	0	ND
Coût moyen pondéré (actualisé) : 1 557,73 €				

Le coût de prélèvement des CSH est estimé à 1 557,73 €.

Greffe allogénique de cellules souches

Concernant la greffe de CSH, elle est financée via le GHM 27Z02 « Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques ». Parmi ce GHM, ont été conservés les séances et séjours avec Diagnostic Associé Significatif (DAS) le code CIM-10 de « leucémie myéloïde aigüe » C92.0.

Tableau 44. Valorisation du coût d'allogreffe de cellules souches. Source : rapport technique de l'industriel.

GHM	Effectif en 2018 secteur public	Coût du séjour selon l'ENC 2017	Effectif en 2018 secteur privé	Coût du séjour selon l'ENC 2017
27Z021	14	11 582,77 €	0	ND
27Z022	117	39 577,11 €	2	ND
27Z023	97	50 726,80 €	1	ND
27Z024	407	78 407,22 €	10	ND
Coût moyen pondéré (actualisé) : 64 629,48 €				

Le coût moyen d'allogreffe de cellules souches est estimé à 64 629,48 €.

Réaction du greffon contre l'hôte

Deux types de réaction du greffon contre l'hôte (GVHD) sont distingués en fonction du moment de leur apparition :

- GVHD aigue : elle survient entre 2 et 4 semaines après la greffe et jusqu'à environ 3 mois ;
- GVHD chronique : elle survient plus de 100 jours après la greffe et est souvent mais pas toujours précédée d'une GVHD aiguë.

Les codes diagnostics de la CIM-10 permettent d'identifier ces deux types de GVHD au sein des données du PMSI. Les codes sont respectivement T.8601 pour la forme aigue et T.8602 pour la forme chronique.

Tableau 45. Valorisation du coût de prise en charge de la GVHD aigue. Source : rapport technique de l'industriel

GHM	Effectif en 2018 secteur public	Coût du séjour selon l'ENC 2017	Effectif en 2018 secteur privé	Coût du séjour selon l'ENC 2017
21M15T	160	1 122,54 €	0	/
21M153	136	19 911,24 €	1	/
21M154	110	44 224,00 €	2	/
21M152	81	8 401,01 €	2	/
21M151	36	3 180,02 €	1	/
21C054	8	24 653,84 €	0	11 059,17 €
27Z024	2	78 407,22 €	0	/
21C053	2	9 416,66 €	0	5 880,11 €
21K02J	2	1 040,42 €	0	596,74 €
21C051	1	2 720,56 €	0	1 886,22 €
Coût moyen pondéré (actualisé) : 16 355,66 €				

Tableau 46. Valorisation du coût de prise en charge de la GVHD chronique. Source : rapport technique de l'industriel

GHM	Effectif en 2018 secteur public	Coût du séjour selon l'ENC 2017	Effectif en 2018 secteur privé	Coût du séjour selon l'ENC 2017
21M153	54	19 911,24 €	0	/
21M15T	46	1 122,54 €	0	/
21M152	44	8 401,01 €	1	/
21M151	33	3 180,02 €	1	/
21M154	30	44 224,00 €	1	/
21C051	2	2 720,56 €	0	1 886,22 €
21C052	1	6 057,64 €	0	4 452,72 €
27Z04J	1	2 005,16 €	0	/
Coût moyen pondéré (actualisé) : 13 745,48 €				

Le coût moyen de prise en charge de la GVHD aigüe est de 16 355,66 € et la GVHD chronique de 13 745,48 €. Le coût total de la greffe allogénique de cellules souches est donc estimé à 79 026,30€.

► Coût de transport sanitaire

Il est considéré que chaque administration par voie IV, chaque consultation, chaque acte médical et chaque hospitalisation liée aux événements indésirables s'accompagne d'un transport sanitaire du patient.

Le rapport de l'Inspection Générale des Affaires Sociales (IGAS) de 2016 présente les dépenses en matière de transport sanitaire à la charge de la Sécurité Sociale en 2015 et le coût moyen d'un trajet aller-retour, actualisé à partir de l'IPC de juin 2015 et de Février 2019, est égal à 85,64 €.

► Coût des événements indésirables

Par hypothèse, les coûts de la prise en charge comprennent uniquement les coûts hospitaliers.

Les diagnostics principaux des événements indésirables à travers le code CIM 10 ont été identifiés par l'intermédiaire du site aideaucodage.fr. Ensuite les GHM associés à ce diagnostic principal ont été identifiés sur l'outil Scansanté.

Tableau 47. Valorisation du coût des événements indésirables. Source : rapport technique de l'industriel

EI	Code CIM-10	Libellé	Coût
Anémie	D649	Anémie, sans précision	1 971,63 €
Dyspnée	R060	Dyspnée	1 190,91 €
Augmentation de l'alanine amino-transférase	R740	Augmentation des taux de transaminase et d'acide lactique déshydrogénase	1 498,39 €
Augmentation de l'aspartate amino-transférase	R740	Augmentation des taux de transaminase et d'acide lactique déshydrogénase	1 498,39 €
Augmentation de la phosphocréatine kinase	R749	Anomalie du taux d'un enzyme sérique, sans précision	1 221,34 €
Fatigue	R532	Fatigue [asthénie]	1 508,65 €
Neutropénie fébrile	D70	Agranulocytose	3 511,13 €
Hyperglycémie	R739	Hyperglycémie, sans précision	1 549,42 €
Hypertension	I10	Hypertension essentielle	1 919,96 €

EI	Code CIM-10	Libellé	Coût
Hypokaliémie	E8760	Hypokaliémie inférieure à 2,5 millimoles [mmol] par litre	2 577,32 €
Hyponatrémie	E8710	Hyponatrémie inférieure à 120 millimoles [mmol] par litre	3 662,90 €
Hypophosphatémie	E833	Anomalies du métabolisme du phosphore et des phosphatases	2 975,14 €
Hypotension	I952	Hypotension médicamenteuse	3 909,89 €
Leucopénie	D70	Agranulocytose	3 511,13 €
Neutropénie	D70	Agranulocytose	3 511,13 €
Diminution des neutrophiles	D70	Agranulocytose	3 511,13 €
Diminution des plaquettes	D696	Thrombopénie, sans précision	3 206,96 €
Pneumonie	J189	Pneumopathie, sans précision	3 391,08 €
LAM progressive	GHM 17M09	Leucémies aigües, âge supérieur à 17 ans	20 518,34 €
Sepsis	A419	Sepsis, sans précision	4 648,63 €
Thrombocytopénie	D695	Thrombopénie secondaire	3 662,66 €
Diminution des leucocytes	D70	Agranulocytose	3 528,95 €
Douleurs abdominales	R100	Syndrome abdominal aigu	1 021,03 €
Insuffisance rénale aiguë	N179	Insuffisance rénale aiguë, sans précision	4 519,49 €
Anorexie	R630	Anorexie	3 550,21 €
Arthralgie	M255	Douleur articulaire	1 422,84 €
Asthénie	R53+2	Fatigue [Asthénie]	1 546,02 €
Fibrillation atriale	I480	Fibrillation auriculaire	3 160,56 €
Douleur du dos	M549	Dorsalgie, sans précision	1 416,25 €
Bactériémie	A419	Sepsis, sans précision [Bactériémie]	4 714,88 €
Cellulite	L03	Phlegmon	1 771,25 €
Colite à Clostridium difficile	A047	Entérocite à Clostridium difficile [Entérite Clostridium difficile]	4 993,76 €
Constipation	K590	Constipation	1 031,26 €
Toux	R05	Toux	989,82 €
Diminution de l'appétit	R630	Anorexie [Appétit diminué ou disparu]	3 550,21 €
Diarrhée	A090	Diarrhée	1 457,01 €
Vertiges	R42	Etourdissements et éblouissements	1 165,22 €
Dysgueusie	R432	Paragueusie [Dysgueusie]	2 408,14 €
Augmentation des phosphatases alcalines	R748	Anomalies d'autres taux d'enzymes sériques [Anomalie taux de phosphatase]	1 031,58 €
Bilirubinémie élevée	E806	Autres anomalies du métabolisme de la bilirubine	2 498,37 €
Créatininémie élevée	N19	Défaillance du rein, sans précision [Créatininémie élevée]	1 627,09 €
Epistaxis	R040	Épistaxis [épistaxis]	1 369,33 €

EI	Code CIM-10	Libellé	Coût
Chute	R579	Choc, sans précision [Chute brutale TA]	2 135,72 €
Maux de tête	R51	Céphalée [Maux tête]	1 044,09 €
Hypoalbuminémie	E880	Anomalies du métabolisme des protéines plasmatiques, non classées ailleurs [Hypoalbuminémie]	4 054,99 €
Hypocalcémie	E8351	Hypocalcémie inférieure à 1,5 millimoles [mmol] par litre	3 052,78 €
Douleur musculosquelettique	R529	Douleur, sans précision	1 100,14 €
Myalgie	M791	Myalgie	1 358,55 €
Nausée	R11	Nausées et vomissements	1 211,11 €
Douleur aux extrémités	M796	Douleur au niveau d'un membre	1 439,58 €
Œdème périphérique	R600	Œdème localisé [œdème périphérique]	1 493,89 €
Pyrexie	R509	Fièvre, sans précision [Pyrexie]	1 512,51 €
Allongement du segment QT	I456	Syndrome de pré-excitation [Allongement qt torsade]	2 710,17 €
Rash	R21	Rash	1 532,48 €
Stomatite	K121	Autres formes de stomatite [stomatite]	2 525,09 €
Vomissements	R11	Nausées et vomissements	1 211,11 €

Le coût total pondéré (Cf. Tableau 24. Effets indésirables de grade 3 à 5 issus de l'essai ADMIRAL et retenus dans la modélisation. Source : rapport technique de l'industriel) des effets indésirables imputables à giltérinitib est de 11 554€ et de 7 375€ pour le bras chimiothérapies

► Coût des traitements consécutifs

Mesure des ressources consommées

La répartition des traitements consécutifs provient des données observées dans l'essai pivot ADMIRAL (Tableau 29 et Tableau 30).

Pour rappel, Tableau 30. Traitements ultérieurs intégrés à la modélisation. Source : rapport technique de l'industriel.

	Giltérinitib (N = 100)	Chimiothérapie de rattrapage (N = 49)	Total (N = 149)
Sorafenib	28%	67%	43%
Cytarabine + anthracycline	52%	20%	39%
Cytarabine à dose standard+ daunorubicine	6%	0%	4%
Cytarabine à dose standard+ idarubicine	4%	3%	4%
Cytarabine à forte dose et idarubicine	4%	3%	4%
Cytarabine à dose standard et mitoxantrone	4%	7%	5%

Les données de la colonne « Total » sont utilisées pour renseigner la répartition des traitements consécutifs. Une analyse en scénario utilisant la répartition des colonnes « giltérinitib » et « chimiothérapies de rattrapage » de manière distincte a été menée.

Calcul des coûts

Le sorafenib s'administre par voie orale, 2 comprimés de 200g, deux fois par jour (soit une dose totale journalière de 800mg). Le traitement doit être poursuivi tant qu'un bénéfice clinique ou une toxicité soit observé.

Tableau 48. Coût d'acquisition du sorafenib. Source : rapport technique de l'industriel

	Nombre de comprimés dans une boîte	Coût d'une boîte de 112 comprimés	Nombre de comprimés administrés par mois	Coût mensuel (PTTC)
Sorafenib	112	3 261,64 €	120	3 494,61 €

Concernant les autres traitements, l'administration (par voie IV) se fait à l'hôpital et les coûts associés sont intra-GHS.

La durée de ces traitements consécutifs a été estimée à partir de la durée moyenne observée dans l'essai ADMIRAL, soit 72,9 jours en moyenne (2,6 cycles de modélisation).

Le coût d'une administration des chimiothérapies est donc égal à 17 138,89 € par cycle (coût d'administration + coût de transport). Considérant une durée de 2,6 cycles de traitement, le coût de traitement consécutif par chimiothérapies s'élèverait à 44 622,31 €.

Pour le sorafenib, le coût des 2,6 cycles de traitement s'élève à 9 098,47 €.

Au total, un coût moyen des traitements consécutifs a été calculé en pondérant le coût des traitements par la proportion de patients qui les reçoivent.

Ce coût moyen s'élève donc à 29 347,06 € ($44\,622,31\,€ \times 57\% + 9\,098,47\,€ \times 43\%$).

► Coût de fin de vie

Il est fait l'hypothèse que le coût de fin de vie s'applique à 100 % des patients transitant vers l'état décès du modèle.

L'estimation du coût de fin de vie correspond au coût des soins palliatifs. Ce coût a été estimé à partir du diagnostic CIM 10 de soins palliatifs Z515. D'après ScanSanté, le séjour majoritairement associé à ce diagnostic principal est le GHM 23Z02Z « soins palliatifs, avec ou sans acte ».

Tableau 49. Valorisation du coût de fin de vie. Source : rapport technique de l'industriel

GHM	Effectif en 2018 secteur public	Coût du séjour selon l'ENC 2017	Effectif en 2018 secteur privé	Coût du séjour selon l'ENC 2017
23Z02Z	71 595	7 505,37 €	21 752	5 083,06 €
Coût moyen pondéré (actualisé) : 6 843,34 €				

Analyse de la HAS

La méthode de mesure et de valorisation est acceptable.

Les limites relatives à la modélisation de la greffe, la sélection des EI et des traitements ultérieurs retenus ne sont pas rappelées mais s'appliquent également à la mesure et valorisation de ces coûts respectifs.

6.7. Validation

Validation interne

La validité de la prédiction du modèle a été évaluée en comparant les résultats des données de survies modélisées par rapport aux données observées, à partir des données de survie à 1 et 2 ans.

Tableau 50. Comparaison des taux de SG observés et prédits chez les patients non greffés. Source : rapport technique de l'industriel.

Stratégie	% SG à 1 an	% SG à 2 an
Giltérinitib (données observées)	26,5%	11,5%
Giltérinitib (données prédites)	25,0%	9,9%
Chimiothérapies de rattrapage (données observées)	8,1%	5,1%
Chimiothérapies de rattrapage (données prédites)	10,3%	2,3%

Tableau 51. Comparaison des taux de SSE observés et prédits chez les patients non greffés. Source : rapport technique de l'industriel.

Stratégie	% SSE à 1 an	% SSE à 2 an
Giltérinitib (données observées)	10,9%	6,0%
Giltérinitib (données prédites)	11,5%	4,5%
Chimiothérapies de rattrapage (données observées)	0%	0%
Chimiothérapies de rattrapage (données prédites)	0,8%	0%

Validation externe

La survie à long terme prédite pour les chimiothérapies est comparée avec les données issues des données des observatoires de Midi-Pyrénées et des Hauts de France.

Tableau 52. Comparaison des taux de survie globale prédits par le modèle dans le bras chimiothérapie de sauvetage et des taux de survie globale observés dans les observatoires des Midi-Pyrénées et des Hauts de France. Source : rapport technique de l'industriel.

Temps (mois)	Etude ADMIRAL avec censure sur la greffe	Modèle	Observatoire Midi-Pyrénées	Observatoire Hauts de France
0	1	1	1	1
1	0,88	0,94	0,86	0,88
2	0,77	0,82	0,79	0,84
3	0,70	0,69	0,60	0,72
4	0,59	0,57	0,56	0,59
5	0,51	0,47	0,51	0,53
6	0,41	0,38	0,49	0,51
7	0,34	0,31	0,41	0,47
8	0,25	0,25	0,36	0,39
9	0,23	0,21	0,31	0,38
10	0,12	0,17	0,27	0,36
20	0,05	0,04	0,15	0,27
30	0,05	0,01	0,15	0,25

Temps (mois)	Etude ADMIRAL avec censure sur la greffe	Modèle	Observatoire Midi-Pyrénées	Observatoire Hauts de France
40	-	0,01	0,11	0,20
50	-	0,00	-	0,20
60	-	0,00	-	0,20
70	-	0,00	-	0,20
80	-	0,00	-	0,20
90	-	0,00	-	0,20

Jusqu'au 5^{ème} mois, la survie prédite par le modèle semble cohérente avec les taux de survie observés dans les deux observatoires. Au-delà le modèle aboutit à des estimations inférieures aux données observées dans les deux observatoires. Ceci est expliqué par un nombre conséquent de censure sur la fin de la période de suivi dans les deux observatoires.

Une comparaison des taux de survie sans événements a également été effectuée entre les résultats du modèle et les données de l'observatoire des Midi-Pyrénées.

Tableau 53. Comparaison des taux de survie sans événement prédits par le modèle dans le bras chimiothérapie de sauvetage et des taux de survie globale observés dans les observatoires des Midi-Pyrénées et des Hauts de France. Source : rapport technique de l'industriel.

Temps (mois)	Etude ADMIRAL avec censure sur la greffe	Modèle	Observatoire Midi-Pyrénées
0	1	1	1
0	0,58	0,58	
1	0,35	0,48	0,83
2	0,31	0,34	0,60
3	0,31	0,22	0,45
4	0,21	0,14	0,37
5	0,21	0,09	0,37
6	0,21	0,06	0,35
7	0,21	0,04	0,27
8	-	0,03	0,22
9	-	0,02	0,22
10	-	0,01	0,20
20	-	0,01	0,15
30	-	0,01	0,11
40	-	0,01	0,11

La survie sans événement observée dans l'observatoire des Midi-Pyrénées semble supérieure aux données observées dans l'essai ADMIRAL. Ceci s'expliquerait pour les mêmes raisons évoquées au-dessus pour la survie globale (nombre important de censure au regard de l'effectif de patients à risque restant dans l'observatoire).

Analyse de la HAS

La méthode de validation interne est acceptable.

Concernant la validation externe, le faible écart observé entre la SG du modèle et les données des deux observatoires peut s'expliquer en partie par l'estimation des courbes de survie via l'application d'un HR faite en prenant pour référence giltéritinib, et non le bras chimiothérapie.

On observe un écart important entre la SSE du modèle et les données de l'observatoire Midi-Pyrénées et de l'essai ADMIRAL. Cet aspect n'est pas discuté par l'industriel qui considère que la modélisation est cohérente avec les données observées.

Dans tous les cas, la validation est limitée du fait du manque de données disponibles.

6.8. Résultats présentés par l'industriel

6.8.1. Résultats de l'étude d'efficience

Dans l'analyse de référence, le RDCR du traitement par le giltérinitib versus chimiothérapies de rattrapage est de 309 452 €/QALY. Cela représente un gain de 0,686 QALY pour un surcoût de 212 136€.

Tableau 54. Résultats de l'analyse de référence. Source : rapport technique de l'industriel.

Intervention	Coûts totaux	Années de vie	QALY	Dominance ou RDCR	
				Coût/AVG	Coût/QALY
Chimiothérapies de rattrapage	€ 97 724	1,440	1,021	-	-
Giltérinitib	€ 309 860	2,378	1,706	226 237€/AVG	309 452€/QALY

6.8.1. Résultats de l'analyse de coût

Tableau 55. Résultats de l'analyse de coûts. Source : rapport technique de l'industriel.

Postes de coût	Giltérinitib	Chimiothérapies de rattrapage	Différentiel
Coût des traitements	€ 206 199	€ 19 352	€ 186 848
Coût des événements indésirables	€ 11 554	€ 7 375	€ 4 179
Coûts liés à la GCSH	€ 20 157	€ 12 109	€ 8 048
Coût de suivi en SSE sans GCSH	€ 16 441	€ 7 305	€ 9 136
Coût de suivi en SPE sans GCSH	€ 20 355	€ 19 440	€ 915
Coût de suivi en SSE avec GCSH	€ 17 159	€ 10 560	€ 6 599
Coût de suivi en SPE avec GCSH	€ 1 377	€ 859	€ 518
Coût de fin de vie	€ 6 318	€ 6 559	-€ 241
Coût des traitements consécutifs	€ 10 300	€ 14 166	-€ 3 867
Coût total	€ 309 860	€ 97 724	€ 212 136

6.8.2. Résultats de santé

Tableau 56. Résultats de santé. Source : rapport technique de l'industriel.

Interventions	QALY	Année de vie
Giltérinitib	1,706	2,378
Chimiothérapies de rattrapage	1,021	1,440

Tableau 57. Décomposition des résultats en QALY. Source : rapport technique de l'industriel.

Interventions	QALY				
	SSE sans GCSH	SPE sans GCSH	SSE avec GCSH	SPE avec GCSH	Désutilités liées aux EI
Giltérinitib	0,316	0,257	1,134	0,033	-0,0330
Chimiothérapies de rattrapage	0,123	0,217	0,684	0,020	-0,0224

6.9. Analyse de l'incertitude

6.9.1. Incertitude liée aux données entrées dans le modèle

L'impact de l'incertitude paramétrique inhérente à l'estimation des variables d'efficacité, de coût unitaire et de score d'utilité, est exploré par des analyses de sensibilité déterministes et probabilistes.

► Analyse de sensibilité déterministe

Méthode

Tableau 58. Paramètres testés dans les analyses de sensibilité déterministes. Source : rapport technique de l'industriel.

Valeur dans l'analyse de référence	Borne basse	Borne haute	Source / justification
Caractéristiques des patients			
Age (58,5 ans)	56,68	60,32	Etude ADMIRAL / Intervalle de confiance à 95%
Variables d'efficacité			
HR SG chimiothérapies de rattrapage vs giltéritinib (1,64)	1,24	2,16	Etude ADMIRAL / Intervalle de confiance à 95%
HR SSE chimiothérapies de rattrapage vs giltéritinib (2,82)	1,49	5,32	Etude ADMIRAL / Intervalle de confiance à 95%
HR SSE vs SG pour les patients greffés (0,89)	0,67	1,00	Etude Ustun et al. / Intervalle de confiance à 95%
Variables d'utilité			
SSE sans GCSH (0,780)	0,778	0,782	Etude ADMIRAL / Intervalle de confiance à 95%
SPE sans GCSH (0,650)	0,648	0,652	Etude ADMIRAL / Intervalle de confiance à 95%
SSE avec GCSH (0,790)	0,785	0,795	Etude ADMIRAL / Intervalle de confiance à 95%
SPE avec GCSH (0,710)	0,704	0,716	Etude ADMIRAL / Intervalle de confiance à 95%
Survivants à long terme (0,790)	0,755	0,882	Hypothèse : utilité identique à SSE avec GCSH / Hypothèse
Utilité liée à la rémission de la GCSH (IC 95%) (0,600)	0,557	0,644	Joshi et al. / Intervalle de confiance à 95%
Durée de la rémission de la GCSH (6 mois)	3 mois	12 mois	Hypothèse / Hypothèse
Désutilité EI – giltéritinib (-0,396)	-0,297	-0,495	Littérature / Variation de 25%
Désutilité EI – chimiothérapies de rattrapage (-0,269)	-0,202	-0,337	Littérature / Variation de 25%
Variables de coût			
Coût d'acquisition et d'administration des chimiothérapies de rattrapage	-25%	+25%	Variation de 25%
Coûts de suivi avant progression avec GCSH (3 875,72 €)	2 906,79 €	4 844,65 €	CNAMTS / Variation de 25%
Coût de suivi après progression avec GCSH (5 005,95 €)	3 754,47 €	6 257,44 €	CNAMTS / Variation de 25%
Coût de suivi avant progression sans GCSH (3 875,72 €)	2 906,79 €	4 844,65 €	CNAMTS / Variation de 25%

Valeur dans l'analyse de référence	Borne basse	Borne haute	Source / justification
Coût de suivi après progression sans GCSH (5 005,95 €)	3 754,47 €	6 257,44 €	CNAMTS / Variation de 25%
Coût moyen des EI de giltérinitib (11 554,33 €)	8 665,74 €	14 442,91 €	ENC / Variation de 25%
Coût moyen des EI des chimiothérapies de rattrapage (7 375,50 €)	5 531,62 €	9 219,37 €	ENC / Variation de 25%
Coût de fin de vie (6 843,34 €)	5 132,50 €	8 554,17 €	ENC / Variation de 25%
Coût de la greffe de cellules souches et de la réaction du greffon contre l'hôte (79 026,30 €)	59 269,73 €	98 782,88 €	ENC / Variation de 25%
Coût des traitements consécutifs après giltérinitib (13 544,80 €)	10 158,60 €	16 931,00 €	ENC / Variation de 25%
Coût des traitements consécutifs après chimiothérapie de rattrapage (17 986,91 €)	13 490,18 €	22 483,63 €	ENC / Variation de 25%

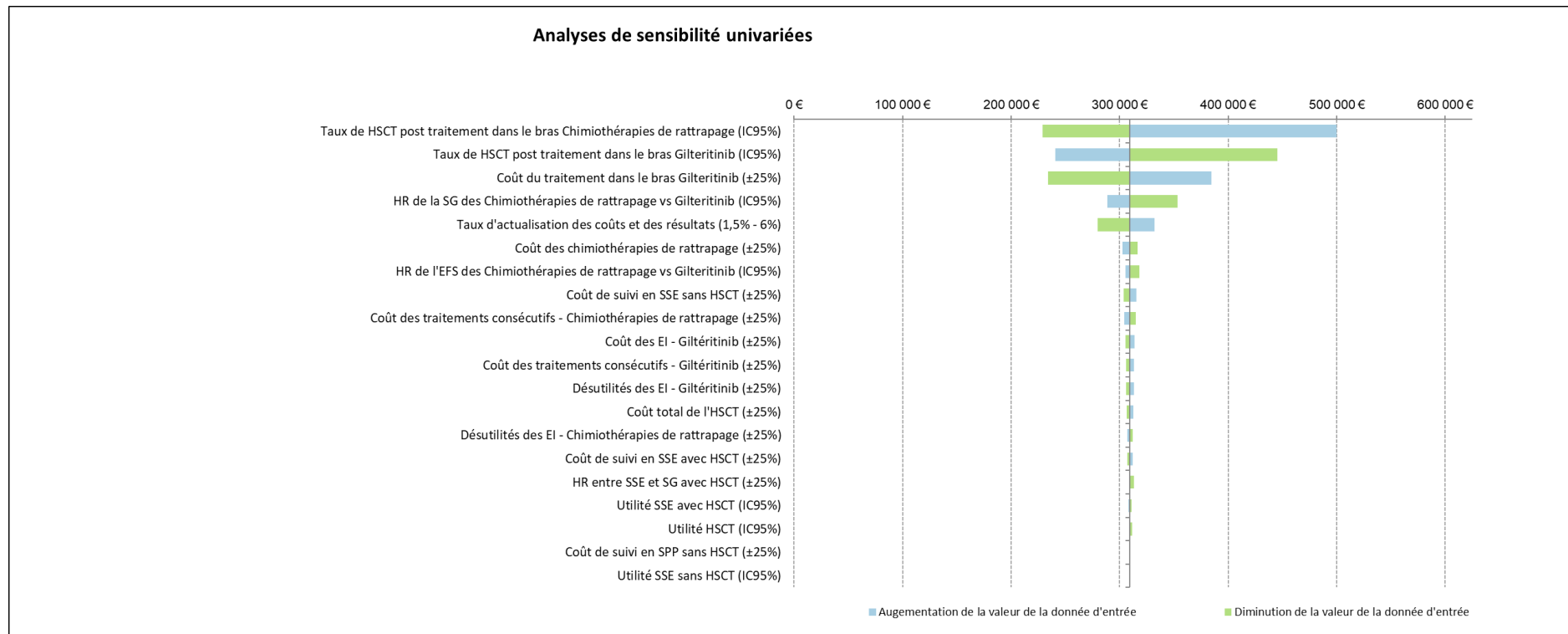
Résultat

Tableau 59. Résultats de l'analyse de sensibilité déterministe sur les variables du modèle. Source : rapport technique de l'industriel.

RDCR de l'analyse de référence 309 452,08 €/QALY	Valeurs de la variable		RDCR		Variation du RDCR	
	Borne basse	Borne haute	Borne basse	Borne haute	Borne basse	Borne haute
Variables d'efficacité						
HR SG chimiothérapies de rattrapage vs giltéritinib (1,64) – patients non greffés	1,24	2,16	288 844	353 278	-6,7%	14,2%
HR SSE chimiothérapies de rattrapage vs giltéritinib (2,82) – patients non greffés	1,49	5,32	305 574	318 388	-1,3%	2,9%
HR SSE vs SG pour les patients greffés (0,89)	0,67	1,00	308 640	313 345	-0,3%	1,3%
Taux de GCSH – giltéritinib (25,51 %)	20,07%	30,94%	445 061	240 514	43,8%	-22,3%
Taux de GCSH – chimiothérapies de rattrapage (15,32 %)	8,98%	21,66%	228 882	499 788	-26,0%	61,5%
Variables d'utilité						
Utilité SSE sans GCSH (0,780)	0,778	0,782	309 250	309 655	-0,1%	0,1%
Utilité SPE sans GCSH (0,650)	0,648	0,652	309 409	309 495	0,01%	0,01%
Utilité SSE avec GCSH (0,790)	0,785	0,795	308 215	310 699	-0,4%	0,4%
Utilité SPE avec GCSH (0,710)	0,704	0,716	309 403	309 501	-0,02%	0,02%
Désutilité liée aux EI dans le groupe Giltéritinib (± 25%)	-0,297	-0,495	305 775	313 219	-1,2%	1,2%
Désutilité liée aux EI dans le groupe chimiothérapies de rattrapage (± 25%)	-0,202	-0,337	306 941	312 005	-0,8%	0,8%
Durée de rémission de la GCSH (6 mois)	3 mois	12 mois	307 820	312 095	-0,5%	0,9%
Utilité liée à la rémission de la GCSH (0,600)	0,557	0,644	310 228	308 679	0,3%	-0,2%
Variables de coût						
Coût d'acquisition et d'administration des chimiothérapies de rattrapage	14 513,63 €	24 189,38 €	302 395	316 509	-2,3%	2,3%
Coûts de suivi avant progression avec GCSH (3 875,72 €)	2 906,79 €	4 844,65 €	307 045	311 859	-0,8%	0,8%
Coûts de suivi après rechute ou progression avec GCSH (5 005,95 €)	3 754,47 €	6 257,44 €	309 263	309 641	-0,1%	0,1%

RDCR de l'analyse de référence 309 452,08 €/QALY	Valeurs de la variable		RDCR		Variation du RDCR	
	Borne basse	Borne haute	Borne basse	Borne haute	Borne basse	Borne haute
Coût de suivi avant progression sans GCSH (3 875,72 €)	2 906,79 €	4 844,65 €	303 713	315 191	-1,9%	1,9%
Coût de suivi après progression sans GCSH (5 005,95 €)	3 754,47 €	6 257,44 €	309 118	309 786	-0,1%	0,1%
Coût moyen des EI de giltéritinib (11 554,33 €)	8 665,74 €	14 442,91 €	305 238	313 668	-1,4%	1,4%
Coût moyen des EI des chimiothérapies de rattrapage (7 375,50 €)	5 531,62 €	9 219,37 €	306 762	312 142	-0,9%	0,9%
Coût de fin de vie (6 843,34 €)	5 132,50 €	8 554,17 €	309 364	309 540	-0,03%	0,03%
Coût de la greffe de cellules souches et de la réaction du greffon contre l'hôte (79 026,30 €)	59 269,73 €	98 782,88 €	306 517	312 387	-0,9%	0,9%
Coût des traitements consécutifs après giltéritinib (13 544,80 €)	10 158,60 €	16 931,00 €	305 696	313 208	-1,2%	1,2%
Coût des traitements consécutifs après la chimiothérapie de rattrapage (17 986,91 €)	13 490,18 €	22 483,63 €	304 286	314 618	-1,7%	1,7%

Figure 19. Graphique de Tornado. Source : rapport technique de l'industriel.



► Analyses de sensibilité probabiliste

Méthode

Le choix des familles de loi sélectionnées repose sur les distributions attendues de la moyenne du paramètre et de ses valeurs possibles. Les lois de probabilités associées aux variables ont été sélectionnées selon les caractéristiques de leur distribution et sont présentées dans le Tableau 60.

Les analyses de sensibilité probabilistes réalisées sont fondées sur 1 000 itérations du modèle. La méthode utilisée pour la génération de la courbe d'acceptabilité multi-options est celle du bénéfice net.

Tableau 60. Paramètres inclus dans l'analyse de sensibilité probabiliste. Source : rapporte technique de l'industriel.

Variables	Statistiques descriptives	Loi de probabilité et paramètres	Source / Référence
Caractéristiques des patients			
Age	Moyenne : 58,5 ; écart-type : 0,76	Loi normale	Etude ADMIRAL
Surface corporelle	Moyenne : 1,80 m ² ; écart-type : 0,02	Loi normale	Etude ADMIRAL
Variables d'efficacité			
HR SG chimiothérapies de rattrapage vs giltéritinib	Moyenne : 1,64 ; écart-type : 0,14	Loi log-normale	Etude ADMIRAL
HR SSE chimiothérapies de rattrapage vs giltéritinib	Moyenne : 2,82 ; écart-type : 0,32	Loi log-normale	Etude ADMIRAL
HR SSE vs SG pour les patients greffés (0,89)	Moyenne : 0,89 ; écart-type : -0,02	Loi log-normale	Ustun et al.
Extrapolation de la survie globale sans greffe	Loi log-logistique	Multivariate normale (Matrice variance covariance)	Hypothèse
Extrapolation de la survie sans événement sans greffe	Loi log-logistique	Multivariate normale (Matrice variance covariance)	Hypothèse
Extrapolation de la survie globale avec greffe	Loi gamma généralisée	Multivariate normale (Matrice variance covariance)	Hypothèse
Taux de greffe de cellules souches - giltéritinib	Moyenne : 0,26 ; écart-type : 0,03	Loi Beta	Etude ADMIRAL
Taux de greffe de cellules souches - chimiothérapies de rattrapage	Moyenne : 0,15 ; écart-type : 0,03	Loi Beta	Etude ADMIRAL
Variables d'utilité			
SSE sans GCSH	Moyenne : 0,780 ; écart-type : 0,27	Loi Beta	Etude ADMIRAL
SPE sans GCSH	Moyenne : 0,650 ; écart-type : 0,32	Loi Beta	Etude ADMIRAL
SSE avec GCSH	Moyenne : 0,790 ; écart-type : 0,25	Loi Beta	Etude ADMIRAL
SPE avec GCSH	Moyenne : 0,710 ; écart-type : 0,25	Loi Beta	Etude ADMIRAL

Variables	Statistiques descriptives	Loi de probabilité et paramètres	Source / Référence
Survivants à long terme	Moyenne : 0,790 ; écart-type : 0,25	Loi Beta	Hypothèse
Récupération post greffe	Moyenne : 0,600 ; écart-type : 0,06	Loi Beta	Joshi et al.
Désutilité EI – giltéritinib	Moyenne : -0,396 ; écart-type : 0,02	Loi Beta	Littérature
Désutilité EI – chimiothérapies de rattrapage	Moyenne : -0,269 ; écart-type : 0,04	Loi Beta	Littérature
Variables de coût			
Durée de traitement de giltéritinib	Moyenne : 6,45 mois ; écart-type : 0,38	Loi gamma	ADMIRAL
Durée de traitement des chimiothérapies de rattrapage	Moyenne : 1,18 mois ; écart-type : 0,52	Loi gamma	ADMIRAL
Coût des EI de giltéritinib	Moyenne : 11 554,33 ; écart-type : 2 846,02 €	Loi gamma	ENC
Coût des EI des chimiothérapies de rattrapage	Moyenne : 7 375,50 € ; écart-type : 1 809,83 €	Loi gamma	ENC
Traitements consécutifs après giltéritinib	Moyenne : 13 544,80 € ; écart-type : 1 3 092,97 €	Loi gamma	ENC
Traitements consécutifs après les chimiothérapies de rattrapage	Moyenne : 17 986,91 ; écart-type : 4 107,33 €	Loi gamma	ENC
Coût de suivi avant progression avec GCSH	Moyenne : 3 875,72 € ; écart-type : 950,68 €	Loi gamma	CNAMTS
Coût de suivi après progression avec GCSH	Moyenne : 5 005,95 € ; écart-type : 1 277,00 €	Loi gamma	CNAMTS
Coût de suivi avant progression sans GCSH	Moyenne : 3 875,72 € ; écart-type : 950,68 €	Loi gamma	CNAMTS
Coût de suivi après progression sans GCSH	Moyenne : 5 005,95 € ; écart-type : 1 277,00 €	Loi gamma	CNAMTS
Coût de la greffe de cellules souches et de la réaction du greffon contre l'hôte	Moyenne : 79 026,30 ; écart-type : 19 220,29 €	Loi gamma	ENC
Coût de fin de vie	Moyenne : 6 843,34 € ; écart-type : 1 844,42 €	Loi gamma	ENC

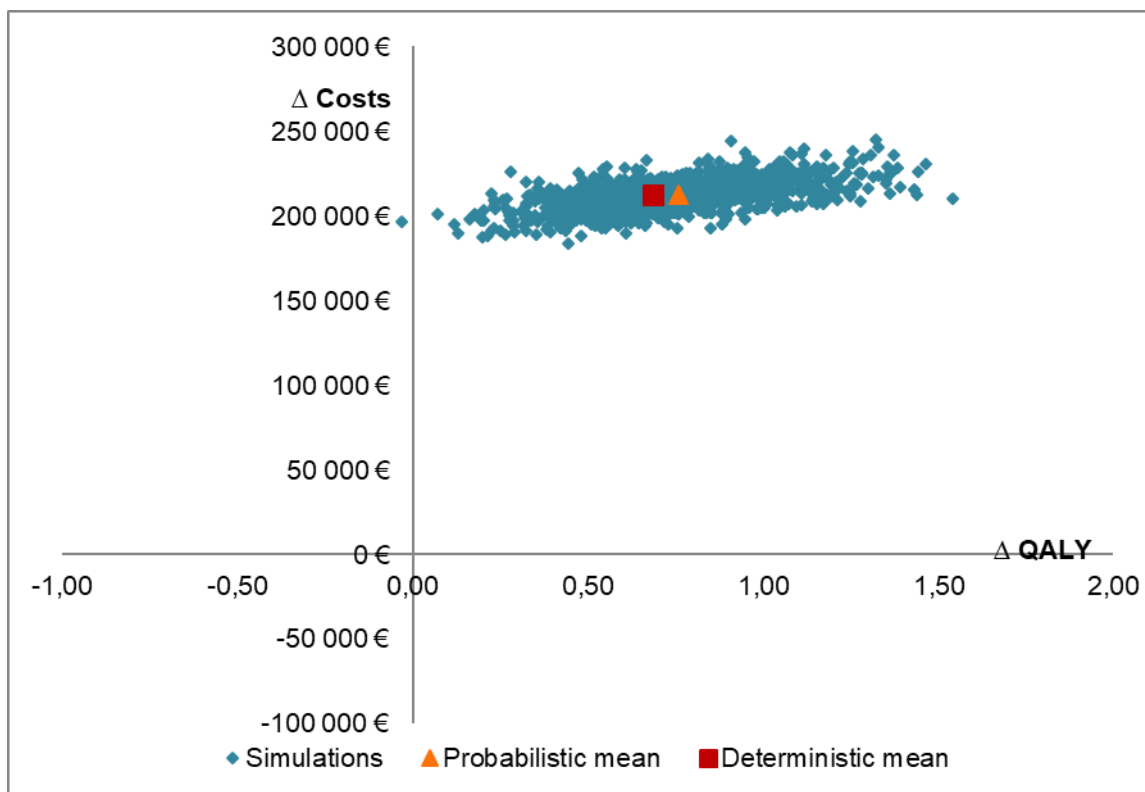
Résultats

Tableau 61. Résultats de l'analyse de sensibilité probabiliste sur les variables du modèle. Source : rapport technique de l'industriel.

Intervention	Coûts totaux (en €)	Années de vie	QALY	Dominance ou RDCR	
				Coût/AVG	Coût/QALY
Chimiothérapies de rattrapage	97 824€	1,429	1,105	-	-
Giltéritinib	309 943€	2,363	1,862	227 208€/AVG	280 146€/QALY

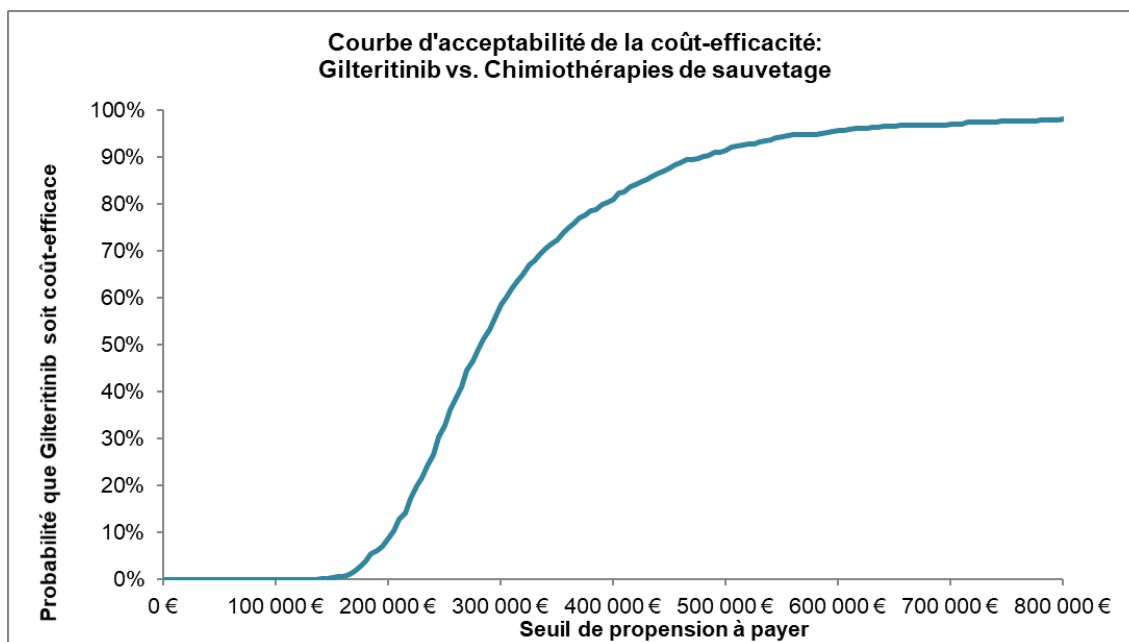
Le RDCR moyen résultant de l'analyse probabiliste est de 280 146 €/QALY et 221 208 € /AVG.

Figure 20. Nuage de points associé à l'analyse probabiliste. Source : rapport technique de l'industriel.



Les résultats des 1 000 simulations de l'analyse probabiliste sont tous situés dans le quadrant Nord-Est du plan coût-efficacité signifiant que le traitement par le giltéritinib est plus cher et plus efficace que le traitement par chimiothérapies.

Figure 21. Courbe d'acceptabilité de l'analyse de référence. Source : rapport technique de l'industriel.



La courbe d'acceptabilité présentée ci-dessus montre que les chimiothérapies sont la stratégie maximisant le bénéfice net jusqu'à un seuil d'acceptabilité d'environ 285 000 €/QALY.

6.9.1. Incertitude liée aux choix structurants de l'évaluation

► Analyses sur les choix structurants et hypothèses du modèle

Les analyses de sensibilité testant l'impact des choix structurants sont présentées dans le tableau ci-dessous.

Méthodes

Tableau 62. Analyses en scénarios conduites sur les choix et hypothèses de modélisation. Source : rapport technique de l'industriel.

	Choix / hypothèse	Scénario réalisé
Choix structurant	Horizon temporel	15 ans
		25 ans
	Taux d'actualisation	0%
		2,5%
		6%
	Comparateurs	Distinction des protocoles (variation uniquement des coûts)
	Age	62 ans (âge médian de l'étude ADMIRAL)
	Traitements post-progression	Répartition des traitements post-progression spécifique à chaque bras du modèle
Greffe de cellules souches hématopoïétiques	Taux de greffe de cellules souches	0% dans les deux groupes de traitement
		100% dans les deux groupes de traitement
	Délais moyens avant la greffe de cellules souches	Giltérinitib : 2 mois Chimiothérapies de rattrapage : 1 mois Giltérinitib : 10 mois Chimiothérapies de rattrapage : 6 mois
Extrapolation des courbes de survie	Extrapolation paramétrique de la SSE sans GCSH	Distribution log-normale, exponentielle, weibull, gompertz, gamma-généralisée
	Extrapolation paramétrique de la SG sans GCSH	Distribution log-normale exponentielle, weibull, gompertz, gamma-généralisée
	Extrapolation paramétrique de la SG et de la SSE sans GCSH	Distribution log-normale exponentielle, weibull, gompertz, gamma-généralisée
	SG avec GCSH (source de données)	Ustun et al.
	Extrapolation de la SG avec greffe	Distribution log-logistic, exponentielle, weibull, gompertz, gamma-généralisée Distribution log-normale
	HR SSE vs SG avec greffe	Borne basse de l'IC95% du HR
		Borne haute de l'IC95% du HR
	Bénéfices de la maintenance post greffe des anti-FLT3	Intégration des bénéfices de santé

	Choix / hypothèse	Scénario réalisé
	Données de durée de traitement	Utilisation des durées moyennes de traitement observées dans l'étude ADMIRAL
		Application d'un capping de 24 mois à la durée de traitement par giltéritinib en induction et en maintenance
Hypothèse de guérison	Hypothèse de guérison	Pas d'hypothèse de guérison (extrapolation paramétrique de la SG)
		5 ans
		7 ans
	Taux de surmortalité (SMR)	1
		2
		6
Données d'utilité	Utilités des survivants considérés guéris à 3 ans	Application d'un gain d'utilité pour les survivants à partir de 3 ans
	Décréments d'utilité liés aux EI	Non prise en compte des désutilités liées aux EI
		EI plus fréquents dans le bras giltéritinib : Désutilité la plus forte EI plus fréquents dans le bras chimiothérapies de rattrapage : Désutilité la plus faible

Résultats

Tableau 63. Résultats des analyses en scénarios conduites sur les choix et hypothèses de modélisation. Source : rapport technique de l'industriel.

Choix / hypothèse	Analyse de référence	Scénarios	RDCR €/QALY	% vs AR
		Valeurs testées	309 452 (référence)	
Horizon temporel	Vie entière (34ans)	15 ans	358 567	+15,9%
		25 ans	315 016	+1,8%
Taux d'actualisation	4% sur les coûts et les résultats	0%	261 586	-15,5%
		2,5%	291 860	-5,7%
		6%	331 879	+7,2%
Interventions comparées	Bras mixte pondéré FLAG-IDA 47,43% MEC 33,33% LDAC 19,23%	Distinction des protocoles (variation uniquement des coûts)	Vs FLAG-IDA : 344 050	+11,2%
Age	59 ans (moyenne)	62 ans (médiane)	328 651	+6,2%
Distribution des traitements consécutifs	Distribution identique dans les deux bras de traitement	Distribution spécifique à chaque bras de traitement	318 184	+3,0%
Taux de greffe de cellules souches	Giltéritinib : 25,3% Chimiothérapies de rattrapage : 15,3%	0% dans les deux groupes	654 563	+112%
		100% dans les deux groupes	5 017 694	+1521%
	Giltéritinib : 4 mois Chimiothérapies de rattrapage : 3 mois	Giltéritinib : 2 mois Chimiothérapies de rattrapage : 1 mois	313 351	+1,3%

Choix / hypothèse	Analyse de référence	Scénarios	RDCR €/QALY	% vs AR
		Valeurs testées	309 452 (référence)	
Délais moyens avant la greffe de cellules souches		Giltéritinib : 10 mois Chimiothérapies de rattrapage : 6 mois	290 612	-6,1%
Extrapolation SSE sans greffe	Log-logistique	Log-normale	309 939	+0,16%
		Exponentielle	312 811	+1,1%
		Weibull	313 522	+1,3%
		Gompertz	307 799	-0,5%
		Gamma-généralisée	311 123	+0,5%
Extrapolation SG sans greffe	Log-logistique	Log-normale	320 228	+3,5%
		Exponentielle	338 265	+9,3%
		Weibull	351 884	+13,7%
		Gompertz	346 172	+11,9%
		Gamma-généralisée	336 762	+8,8%
Extrapolation SG et SSE sans greffe	Log-logistic	Log-normale	320 248	+3,5%
		Exponentielle	339 657	+9,8%
		Weibull	352 952	+14,1%
		Gompertz	344 595	+11,4%
		Gamma-généralisée	336 971	+8,9%
Extrapolation de la SSE et de la SG sans greffe dans les deux bras	Fonction paramétrique dans le bras giltéritinib HR dans le bras chimiothérapie de rattrapage	Fonction paramétrique dans les deux bras	340 878	+10,2%
Survie globale avec greffe	Evers	Ustun	284 839	-5,3 %
Extrapolation de la SG avec greffe	Gamma généralisée	Log-normale	293 038	-5,3%
		Exponentielle	237 174	-23,4%
		Weibull	281 553	-9,0%
		Gompertz	320 552	+3,6%
		Log-logistique	299 029	-3,4%
HR SSE vs SG greffe	0,89	0,67	313 311	+1,2%
		1,0	308 640	-0,3%
Bénéfices de la maintenance post greffe des anti-FLT3	Coûts intégrés mais pas les bénéfices	Coûts et bénéfices intégrés	245 183	-20,8%
Durée de traitement	Utilisation des courbes de durée de traitement de l'étude ADMIRAL sans capping	Capping à 24 mois	211 263	-31,7%
		Durées moyennes de l'étude ADMIRAL	185 172	-40,2%
Hypothèse de guérison	Début à 3 ans	Pas de guérison	300 409	-3%
		Début à 5 ans	329 092	+6,3%
		Début à 7 ans	339 054	+9,6 %
SMR	4	1	266 239	-14,0%
		2	283 430	-8,4%
		6	329 243	+6,4%
Prise en compte des données d'utilité ajustées à l'âge	Utilité ajustée à l'âge	Non prise en compte de l'ajustement à l'âge	298 748	-3,5%

Choix / hypothèse	Analyse de référence	Scénarios	RDCR €/QALY	% vs AR
		Valeurs testées	309 452 (référence)	
Utilités des survivants considérés guéris à 3 ans	Application de l'utilité du dernier état de santé	Gain d'utilité pour les survivants à partir de 3 ans	306 031	-1,1%
Décréments d'utilité liés aux EI	Données de la littérature quand disponibles, et la moyenne des désutilités disponibles pour les EI pour lesquels il n'a pas été identifié de désutilité	Non prise en compte des désutilités liées aux EI	304 767	-1,5%
		EI plus fréquents dans le bras giltéritinib : Désutilité la plus forte EI plus fréquents dans le bras chimiothérapies de rattrapage : Désutilité la plus faible	309 434	-0,06%

► Analyses sur le prix du giltéritinib

Méthodes

La variation des résultats liée au prix du produit est testée en utilisant deux prix différents de l'analyse de référence :

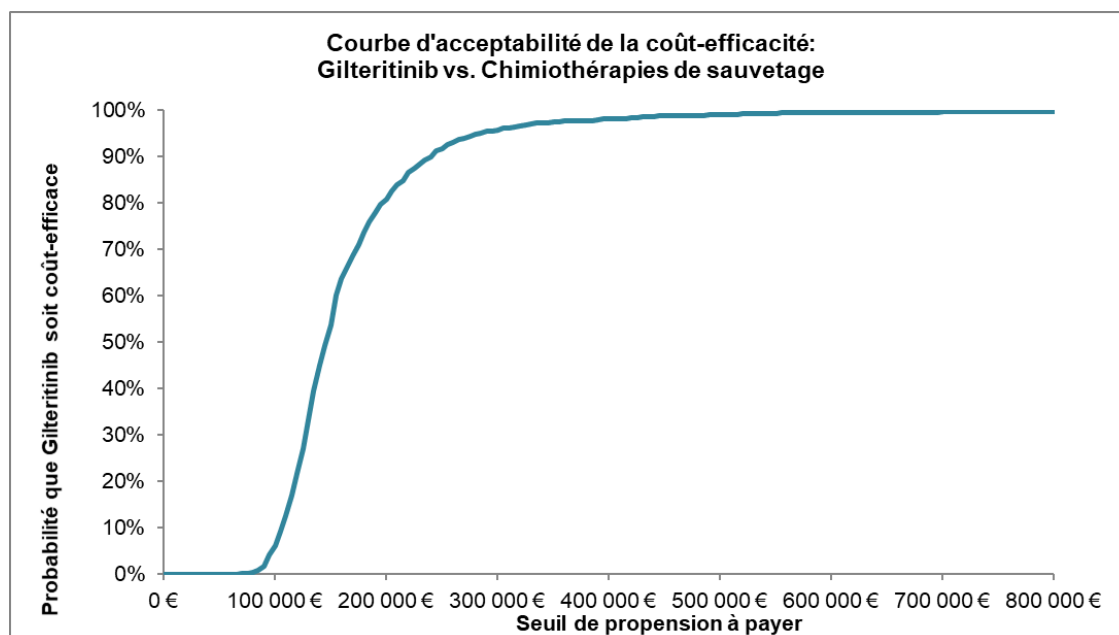
- ████████ € TTC, soit une baisse de 50% par rapport à l'analyse de référence ;
- ████████ € TTC, soit une hausse de 20% par rapport à l'analyse de référence.

Résultats

Tableau 64. Résultats des analyses en scénario sur le prix de giltéritinib. Source : rapport technique de l'industriel

Intervention	Coûts totaux (en €)	Années de vie	QALYs	Dominance ou RDCR	
				Coût/AVG	Coût/QALY
Chimiothérapies	97 724 €	1,440	1,021	-	-
Giltéritinib	206 879 €	2,378	1,706	116 411	159 230

Figure 22. Courbe d'acceptabilité de l'analyse en scénario liée au prix du giltérinitib. Source : rapport technique de l'industriel.



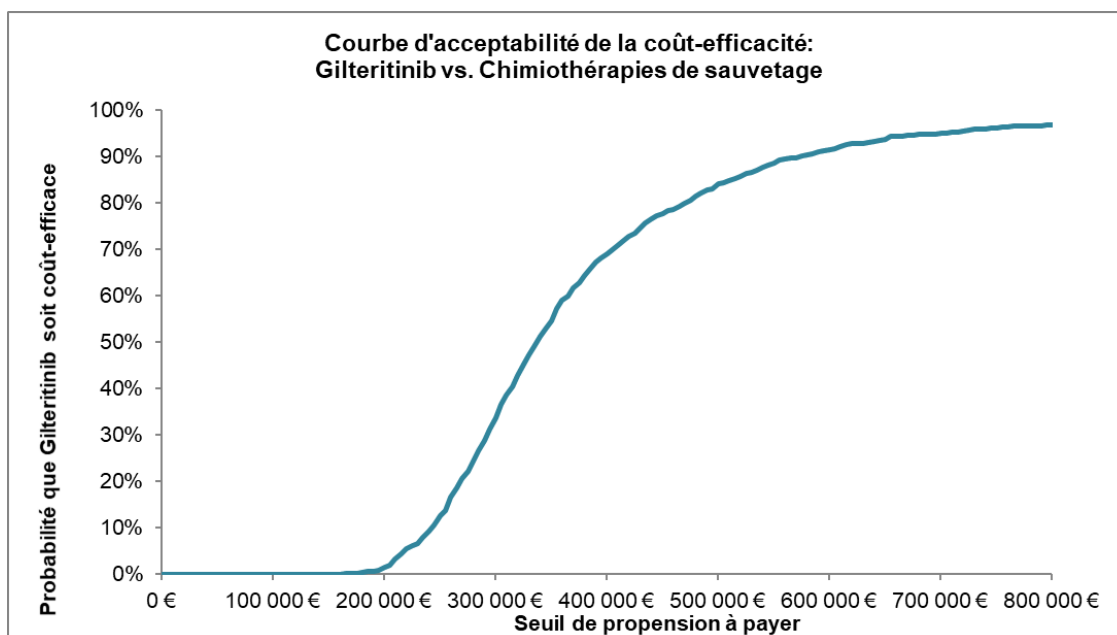
La courbe d'acceptabilité présentée ci-dessus, montre que les chimiothérapies sont la stratégie maximisant le bénéfice net jusqu'à un seuil d'acceptabilité d'environ 147 500 €/QALY.

Au-delà, giltérinitib devient la stratégie avec la probabilité maximisant le plus le bénéfice net.

Tableau 65. Résultats des analyses en scénario sur le prix de giltérinitib (2). Source : rapport technique de l'industriel

Intervention	Coûts totaux (en €)	Années de vie	QALYs	Dominance ou RDCR	
				Coût/AVG	Coût/QALY
Chimiothérapies	97 724 €	1,440	1,021	-	-
Giltérinitib	351 052 €	2,378	1,706	270 167,73	369 541,02

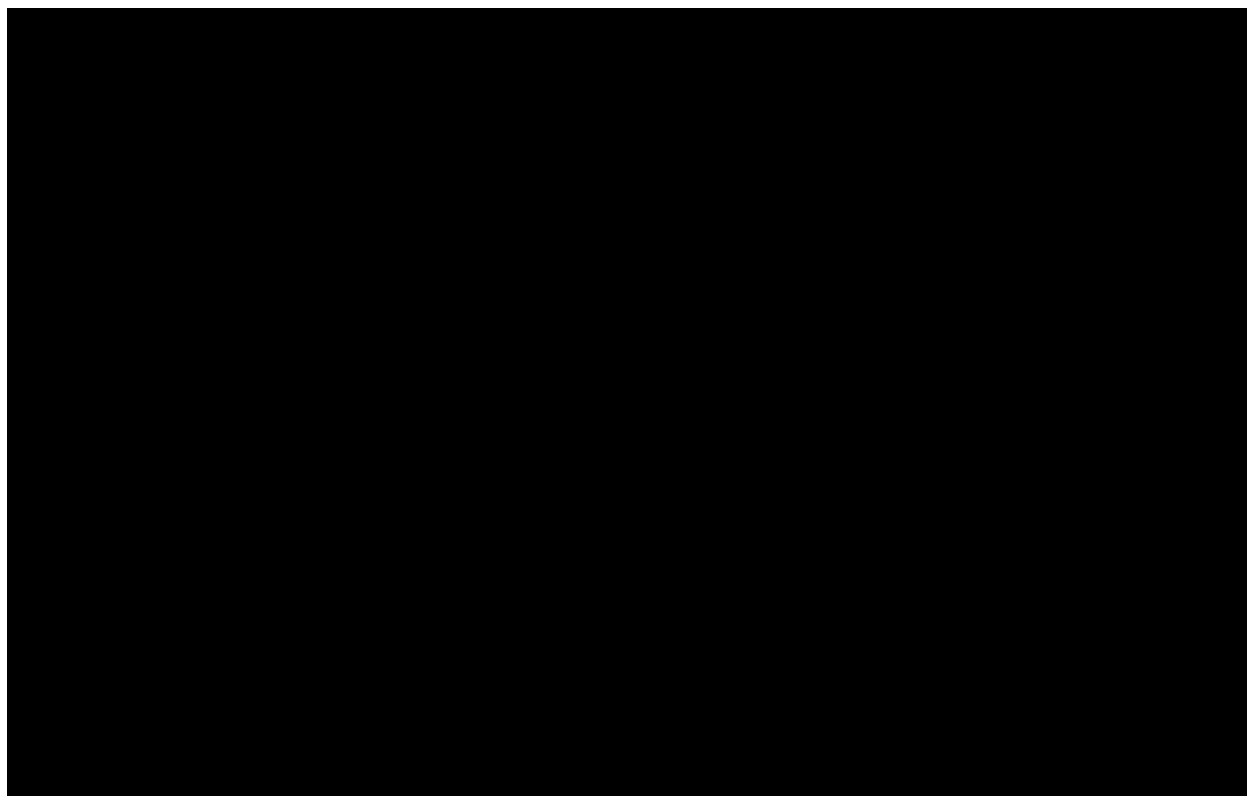
Figure 23. Courbe d'acceptabilité de l'analyse en scénario liée au prix du giltéritinib. Source : rapport technique de l'industriel.



La courbe d'acceptabilité montre que les chimiothérapies sont la stratégie maximisant le bénéfice net jusqu'à un seuil d'acceptabilité d'environ 340 000 €/QALY.

Au-delà, giltéritinib devient la stratégie avec la probabilité maximisant le plus le bénéfice net.

Figure 24. Relation entre le prix de giltéritinib et le RDCR comparé aux chimiothérapies. Source : rapport technique de l'industriel.



La relation entre le prix et le RDCR, toutes choses égales par ailleurs, peut être exprimée par la relation [redigé] avec x le prix par boîte de giltéritinib.

6.10. Discussion et conclusion

6.10.1. Discussion par l'industriel des résultats

L'objectif de l'analyse était d'évaluer l'efficience de giltérinitib par rapport à la pratique clinique, chez les patients adultes atteints d'une LAM en rechute ou réfractaire et présentant une mutation FLT3 **quel que soit le recours à la greffe ou l'administration d'un traitement antérieur à la R/R, et sans distinguer l'efficience du giltérinitib en fonction de son utilisation post-GSCH.**

La population simulée correspond à la population de l'étude ADMIRAL et les patients sont considérés représentatifs de la population de patients français, garantissant ainsi la transposabilité des résultats.

Le comparateur, un bras unique « chimiothérapies » de basse et haute intensité est considéré correspondre à la prise en charge actuelle en pratique courante en France et selon les recommandations européennes et internationales. Le modèle intègre un seul bras « chimiothérapies de rattrapage » du fait :

- de l'absence d'un consensus sur le choix du protocole de chimiothérapies de rattrapage définis dans les recommandations internationales,
- de l'hétérogénéité d'usage observée en pratique courante française,
- de la similarité entre les groupes de traitements de chimiothérapie de haute et faible intensité avec le groupe total de chimiothérapies en termes de profils des patients traités, d'efficacité, de tolérance.

Le modèle retenu pour l'analyse de l'efficience du giltérinitib introduit un lien structurel entre la greffe et le bénéfice global du traitement et permet ainsi de prendre en compte :

- La relation entre la greffe et le pronostic à long terme des patients observés en vie réelle ;
- Les recommandations de prise en charge des patients à ce stade de la maladie ;
- Les données de l'étude ADMIRAL qui ont évalué l'efficacité du giltérinitib dans l'indication, notamment sur la proportion des patients greffés (critère secondaire) et la survie des patients non greffés (analyse de sensibilité de la survie globale et de la SSE).

Dans l'analyse de référence, reposant sur l'intégration des données de survie sans événement et des données de survie globale de l'étude ADMIRAL pour les patients non greffés et des données de l'étude d'Evers pour les patients greffés, le gain incrémental en QALY et en années de vie gagnées des patients traités par giltérinitib a été estimé respectivement à 0,686 QALY et 0,938 année de vie par rapport aux patients traités par les chimiothérapies. Le coût incrémental du traitement par giltérinitib a été estimé à 212 136 € par rapport aux chimiothérapies. Par conséquent, le RDCR est estimé à 309 452 € par QALY gagné.

L'exploration de l'incertitude, réalisée au travers des analyses de sensibilité déterministes, probabilistes et en scénario a permis d'identifier le degré d'incertitude associé à différents paramètres.

Les deux paramètres les plus influents sur le RDCR sont les taux de greffe CSH et la méthode d'intégration des durées de traitement dans le modèle (en lien avec le coût de traitement par giltérinitib).

Concernant les taux de greffe CSH :

- L'analyse de sensibilité déterministe a montré une variation entre -22,3% et 43,8% dans le groupe giltérinitib et dans le groupe chimiothérapies de rattrapage une variation entre -26,0% et 61,5% du RDCR.
- Le bénéfice de giltérinitib sur le recours à la greffe est une donnée observée dans l'essai ADMIRAL, avec un gain sur la proportion des patients greffés dans le groupe giltérinitib durant la SSE. Ce résultat est jugé cohérent avec le taux de rémission observé au cours de l'étude (co-critère principal de l'étude ADMIRAL) significativement plus important chez les patients traités par giltérinitib, qui est l'un des critères pris en compte par le clinicien en vie réelle pour l'éligibilité du patient à la greffe.

- Ce paramètre impacte sensiblement les résultats de l'analyse de référence.
- Les analyses de sensibilité en scénario présentant des résultats chez les patients recevant une greffe d'une part, et les patients n'en recevant pas d'autre part montrent l'impact fort du taux de greffe CSH sur les résultats de l'analyse de référence. Bien que nécessaires pour évaluer l'incertitude liée à ce choix structurant, ces deux scénarios extrêmes sont jugés non plausibles en pratique clinique, compte tenu de la prise en charge actuelle en pratique courante en France et selon les recommandations européennes et internationales.
- L'incertitude autour du taux de GCSH est considérée comme extrinsèque : non spécifique au traitement reçu (giltéritinib ou chimiothérapies) et se retrouvera en vie réelle, la greffe étant multifactorielle.

Concernant les durées de traitement,

- L'analyse de référence tient compte de la courbe de durée de traitement telle qu'observée dans l'essai ADMIRAL et extrapolée.
- L'intégration de la durée de traitement dans le modèle via la durée moyenne de traitement observée dans l'essai ADMIRAL a un impact fort sur les résultats (-40,2%). La considération d'un capping du coût du traitement par giltéritinib fait également diminuer le RDCR de -31,7%.

Les analyses sur le prix du giltéritinib ont mis en évidence une relation linéaire entre le PPTTC revendiqué pour giltéritinib et le RDCR.

Les analyses de sensibilité déterministes, probabilistes et en scénario ont montré que les autres paramètres de l'évaluation de l'analyse de référence sont fondés sur des choix conservateurs ou avec un impact moindre sur les résultats.

Les analyses de sensibilité déterministes ont notamment montré que les paramètres de coûts, excepté le coût d'acquisition de giltéritinib qui a fait l'objet d'analyses spécifiques, ont peu d'impact sur les résultats avec des variations du RDCR inférieures à 5%.

L'analyse probabiliste réalisée présente un RDCR moyen inférieur de 9% du RDCR de l'analyse déterministe (280 146€/QALY). Les résultats de l'analyse de sensibilité probabiliste montrent que les coûts totaux dans les deux bras du modèle étaient très proches de ceux obtenus dans l'analyse de référence. L'écart provient principalement du différentiel de QALY totaux calculés dans les deux bras. Compte tenu du fait que les données d'utilité intégrées dans le modèle étaient des utilités moyennes, il est possible que ces utilités moyennes ne reflètent pas suffisamment leurs distributions respectives induisant ainsi une variabilité qui pourrait expliquer cet écart.

L'analyse de sensibilité en scénario où chacun des trois protocoles de chimiothérapies a été considéré comme comparateur montre un impact restreint sur les RDCR (RDCR vs FLAG-IDA + 11,2%, RDCR vs MEC +10,2%, RDCR vs LDAC +8,5%), les variations s'expliquant par des durées d'exposition moyennes observées dans ADMIRAL, et conforte l'utilisation d'un bras « chimiothérapies » unique dans l'analyse principal.

En tout état de cause, les analyses réalisées indiquent que la conclusion de l'analyse de référence reste inchangée : giltéritinib est la stratégie la plus coûteuse et la plus efficace. Les paramètres associés aux plus importantes variations du RDCR en analyses de sensibilité concerne les taux de greffe de cellules souches hématopoïétiques, les paramètres liés à la durée de traitement par giltéritinib.

6.10.3. Analyse et conclusion de la HAS

► Résultats de l'étude médico-économique

Dans l'analyse de référence présentée par l'industriel, le RDCR de giltéritinib est estimé à 309 452€/QALY gagné *versus* les chimiothérapies.

Considérant qu'il subsiste une hétérogénéité entre les patients de l'indication selon qu'ils aient accès ou non à une greffe de CSH, que ce soit en termes de résultats de santé, d'efficience, mais également de qualité des données disponibles et d'incertitude, ce RDCR est considéré comme un ratio moyen regroupant des situations très différentes pour ces patients :

- Les patients qui n'auront pas accès à la GCSH

Cela représente la majorité de la population de l'indication, de 75% à 85% des patients d'après les données de l'essai ADMIRAL (pour les patients traités par giltéritinib et chimiothérapie respectivement). Pour ces patients la survie moyenne est inférieure à un an. Les résultats d'efficience pour ces patients sont les plus fiables, fondés sur les critères de jugement de l'essai ADMIRAL (SG et SSE). Le RDCR de giltéritinib *versus* chimiothérapies est estimé à environ 655 000 €/QALY.

- Les patients qui auront accès à la GCSH

D'après les données de l'essai ADMIRAL, cela représente entre 15% et 25% des patients. Leur durée de vie est importante, en lien avec le potentiel curatif de la GCSH.

Le calcul de ce ratio est fondé sur des données de la littérature, dont la transposabilité à la population d'analyse n'a pas pu être évaluée en l'absence de présentation des données de survie sans événement, et de qualité de vie, issues de l'essai ADMIRAL (malgré les demandes formulées lors de l'échange technique). L'incertitude associée à cette partie de l'indication est donc très importante et ne permet pas d'en évaluer l'efficience.

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

Quelles que soient les limites et le niveau d'efficience associés à ces cas de figure, la répartition des patients qui bénéficieront ou non d'une GCSH est très incertaine.

Elle est estimée à partir des données de l'essai ADMIRAL, sur le critère d'accès à une GCSH avant événement, qui était un critère d'évaluation secondaire non hiérarchisé. Il n'existe donc pas de démonstration robuste d'un différentiel d'accès à la GCSH lié au traitement par giltéritinib. De plus, les GCSH post-événement n'ont pas été incluses dans l'analyse fournie par l'industriel, ce qui est susceptible de modifier fortement la répartition sur laquelle se fonde l'analyse de référence.

Telle que modélisé, le pourcentage de patients ayant accès à la GCSH, que ce soit suite à un traitement par chimiothérapies ou giltéritinib, est le principal paramètre modifiant le RDCR moyen de giltéritinib dans l'indication. Dans les analyses de sensibilité déterministes, ces paramètres font varier le RDCR de -26% (228 882 €/QALY) à +62% (499 788€/QALY).

Cette incertitude est également explorée dans une analyse en scénarios pour lequel deux scénarios extrêmes ont été testés, considérant 100% et 0% de patients greffés dans le modèle. Les RDCR sont respectivement de 5 017 694 €/QALY et 654 563 €/QALY. Cette analyse met en évidence le fait que giltéritinib permet un gain de QALY plus important par rapport au bras chimiothérapie. Ce gain provient essentiellement du pourcentage plus important de patients éligibles à une greffe suite à un traitement par le giltéritinib.

Le troisième paramètre influençant le plus le RDCR est le prix du giltéritinib et la durée de traitement qui y est associée.

Ces incertitudes sont susceptibles de limiter la transposabilité des résultats obtenus et devront être corroborées en conditions réelles d'utilisation. Notamment :

- Les pourcentages de patients qui auront accès à la GCSH en pratique courante française, après un traitement par giltéritinib et par chimiothérapies de rattrapage.

- La survie et la qualité de vie des patients ayant pu bénéficier d'une GCSH.

► **Conclusion**

L'estimation du RDCR de giltéritinib *versus* chimiothérapies est acceptable méthodologiquement pour les patients n'ayant pas bénéficiés de la GSCH. La méthode mise en œuvre pour estimer le RDCR chez les patients greffés génère trop d'incertitude.

Les niveaux de RDCR estimés, y compris dans les fourchettes issues des analyses de l'incertitude, peuvent être considérées comme très élevés au regard des valeurs tutélaires communément admises.

7. Annexe 6 – Echange avec l'industriel

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

ECHANGE TECHNIQUE

Analyse de l'efficacité de XOSPATA® (giltéritinib) dans le traitement des patients adultes atteints d'une LAM FLT3+ en rechute ou réfractaire

Les éléments en gras doivent être traités en priorité. Lorsque des modifications de la modélisation sont réalisées, une mise à jour de l'ensemble des analyses doit être fournie. Un rapport technique et une version du modèle mis à jour en conséquence sont attendus, permettant un suivi des modifications effectuées (**modifications apparentes** dans le rapport technique).

Les auteurs sont invités à justifier certains choix et, faute d'arguments solides, à les modifier dans l'analyse de référence.

Analyse de référence actuelle	Modifications proposées	Questions
Horizon temporel : vie entière correspondant à 37 années de simulation	Horizon temporel plus court en lien avec le pronostic des patients et des données de validation à long terme	3
Comparateurs : bras chimiothérapie unique regroupant plusieurs chimiothérapies	Discussion sur l'impact et la faisabilité d'une distinction des chimiothérapies	9
Application d'un « cure modèle » pour l'ensemble des patients après 3 ans	Application d'un « cure modèle » uniquement pour les patients greffés en SSE	13
Application d'un HR à la courbe du giltéritinib pour estimer la survie des chimiothérapies	Extrapolation des courbes de KM Ou application du HR à la courbe des chimiothérapies	16, 17
Application d'un HR à la courbe de SG post-greffe pour estimer la SSE post-greffe	Méthode alternative	20
Valorisation des états de santé : application d'un gain d'utilité pour l'ensemble des patients survivants considérés guéris à 3 ans	Pas de gain d'utilité en l'absence de données disponibles	35
Valorisation de la qualité de vie liée à la greffe issue de la littérature	Valorisation de la qualité de vie liée à la greffe à partir des données de l'essai clinique	36
Durée de traitement : utilisation d'une durée moyenne	Utilisation de courbes de durée de traitement directement issues de l'essai clinique	39

Données de contexte

1. Concernant le traitement de maintenance post-GCSH par giltérinitib :
 - a. Pourriez-vous préciser le statut de cette possibilité de traitement par giltérinitib au regard de l'indication d'AMM ?
 - b. Ce traitement de maintenance doit-il intervenir spécifiquement ou non après un traitement initial par giltérinitib ?
 - c. Cette modalité de traitement est-elle intégrée dans le cadre de la demande de remboursement ?
 - d. Dans l'affirmative, pourriez-vous préciser comment est renseigné l'efficacité de cette modalité de traitement dans l'évaluation présentée et s'il y a lieu de la distinguer de l'efficacité de giltérinitib en fonction qu'il est utilisé ou non comme traitement de maintenance post-GCSH ?
2. Pourriez-vous documenter la transposabilité de l'accès à la greffe entre les pratiques des centres de l'essai clinique ADMIRAL et la pratique courante française ? La survie post-GCSH est-elle attendue être identique selon les contextes nationaux ?

Choix structurants

Horizon temporel

3. Il est attendu une discussion sur la plausibilité d'une modélisation vie entière correspondant à une durée de simulation de 37 ans au regard de l'histoire naturelle de la pathologie. Des données issues de la littérature, sur les chimiothérapies par exemple, peuvent-elles conforter cette approche ? Dans le cas contraire il est attendu une réduction de l'horizon temporel ou un ajustement des paramètres de modélisation permettant l'adéquation de l'horizon temporel « vie entière » à une durée de simulation réaliste.

Explication de la question : Vous précisez page 6 du rapport technique « Les patients atteints de LAM FLT3 en rechute ou réfractaires ont un pronostic très péjoratif, associé à une durée de rémission plus courte, un risque accru de rechute et une durée de survie globale diminuée après traitement standard. Ainsi, la médiane de survie globale de ces patients est de seulement 2 à 6 mois. » Ces éléments interrogent au regard de la durée de simulation correspondant à la « vie entière » dans la modélisation proposée. De plus, au vu de l'âge médian des patients de l'étude ADMIRAL (62 ans) et de l'incertitude générée par un horizon temporel long, accentuée par l'utilisation d'un « cure-model », une durée de simulation de 37 ans, correspondant à l'horizon temporel vie entière, semble peu justifiée.

Population d'analyse

4. Pourriez-vous estimer la proportion de patients ECOG supérieur à 2 et discuter leur éligibilité ou non à un traitement par giltérinitib ?
5. Pourriez-vous préciser les caractéristiques de la population d'analyse (à savoir les patients français susceptibles d'être traités par le traitement évalué) ? Les données de l'observatoire Hauts de France mentionnées sont-elles disponibles ? Des données issues de la littérature, de registres ou de l'ATU sont-elles également disponibles pour compléter ces sources ?

Analyses en sous-population

6. Au regard des différences de gain de santé et de coûts, et en lien avec les questions sur la modélisation, il est attendu une discussion sur l'opportunité de distinguer l'analyse de l'efficacité selon que les patients accèdent ou non à la greffe ?

Comparateurs

7. Pourriez-vous préciser l'argumentaire soutenant l'exclusion des comparateurs dans l'analyse proposée ? En particulier, des éléments sont attendus objectivant :

- a. l'absence d'usage de l'azacitidine en pratique courante française ;
- b. et l'absence de la cytarabine à haute dose, présente dans l'étude de l'observatoire Midi Pyrénées.

Suggestion : en plus des éléments d'argumentaire détaillés, une présentation sous forme de tableau synthétique tel que proposée ci-dessous pourrait être utilisée.

Traitement à considérer parmi les comparateurs	Recommandé	Utilisation en pratique courante	Prise en compte dans l'analyse de l'efficacité	Argumentaire
Exemple : <i>traitement 1</i>	Précision sur la recommandation et la place dans la stratégie	X%	Oui/non	Eléments soutenant l'inclusion ou l'exclusion
<i>traitement 2</i>				

8. Concernant le traitement par midostaurine (RYDAPT®), vous précisez que l'AMM positionne ce traitement plus tôt dans la stratégie thérapeutique. Pourriez-vous préciser s'il est attendu une utilisation successive des traitements par midostaurine et giltéritinib ? Ce cas de figure a-t-il été observé dans l'essai ADMIRAL, et documenter le cas échéant en termes d'effets cliniques ?
9. Concernant la modélisation d'un bras « chimiothérapies » unique :
- a. Pourriez-vous documenter la répartition de ces dernières telle qu'observée en pratique courante française afin de discuter la transposabilité de ce comparateur ? Si des différences sont observées comparativement à la répartition de l'essai clinique ADMIRAL (utilisée pour la modélisation), une distinction de ces traitements devrait être envisagée.
 - b. Pourriez-vous présenter et discuter les caractéristiques des patients traités par les différents protocoles de chimiothérapies ?
 - c. Il est attendu une discussion argumentée sur l'impact de l'utilisation d'un bras « chimiothérapies » unique. Pour les 3 traitements regroupés dans cette catégorie, la similarité en termes d'efficacité, de tolérance, de coûts et de profils des patients traités doit être documentée afin de valider cette approche. Le cas échéant, une analyse de sensibilité permettant de quantifier l'impact de ce choix pourra compléter l'argumentaire.

Modélisation

Population simulée

10. Pourriez-vous préciser comment est pris en compte dans la modélisation la proportion de patients ayant déjà bénéficié d'une greffe à l'initiation de l'essai ADMIRAL ?

Modèle

11. Pouvez-vous discuter le choix d'une modélisation commune des patients greffés et non greffés via deux sous-modèles, plutôt que la modélisation de deux sous-population distinctes ? En particulier, il est attendu des éléments sur les points suivants :
- a. Comment sont pris en compte dans la modélisation proposée les éventuelles greffes intervenant avant et après la durée de l'essai ADMIRAL ?
 - b. La disponibilité de données permettant de renseigner le modèle chez les patients greffés ;

- c. La faisabilité d'une modélisation de la greffe comme un événement et d'un état de santé post-greffe ;
 - d. **Les modèles développés dans la littérature pour cette pathologie.** En particulier, pourriez-vous préciser la mention à des arbres de décision dans les sources 71 et 73 ?
 - e. Le rationnel du raisonnement en QALY moyens issus d'un tel modèle sachant que les deux événements sont exclusifs et donc que le patient moyen du modèle sera soit greffé soit non greffé ;
 - f. **Des analyses de sensibilité présentant des résultats uniquement chez les patients recevant une greffe d'une part, et les patients n'en recevant pas d'autre part.**
12. Il est attendu que l'arbre de décision qui intervient au début de la modélisation soit présenté : nœuds de décision, événements, probabilité de transition et répartition finale.

Cure model

13. Il est attendu un argumentaire soutenant l'application d'un cure model en lien avec la pathologie étudiée. L'ensemble des éléments soutenant une possible guérison des patients de l'indication est attendu. Ces éléments sont notamment à mettre au regard :
- des informations présentées sur le pronostic de la maladie dans l'indication évaluée,
 - des données de survie disponibles à long terme.
- Plus particulièrement, pourriez-vous discuter le rationnel entourant l'application d'un cure model pour les patients :
- a. n'ayant pas bénéficié d'une greffe ;
 - b. dans l'état SPE ?
14. Il semble que la modélisation proposée corresponde davantage à une hypothèse de guérison à un temps donnée qu'à l'utilisation d'un cure model estimant une fonction d'extrapolation tenant compte d'une proportion de patients guéris, estimée à partir des données cliniques observées. Pourriez-vous préciser ce point ?

Intégration des effets traitements relatifs dans le modèle

15. D'une manière générale, des incohérences sont retrouvées dans le rapport technique. Par exemple, page 32-33, il est mentionné que le HR de la survie sans événement est de 0.793, et dans le tableau récapitulatif qui suit, il est indiqué 0,825. Pourriez-vous préciser les sources de données utilisées ou le cas échéant corriger le rapport technique ?
16. Pourriez-vous discuter l'utilisation d'un HR pour l'intégration des effets traitements relatifs plutôt que l'extrapolation directe des courbes de Kaplan-Meier considérant que l'intégralité des traitements modélisés sont issus de l'essai clinique ADMIRAL pour lequel les données individuelles sont disponibles ? Ce choix devrait à minima faire l'objet d'une analyse de sensibilité.
17. Il est attendu que le traitement de référence auquel est appliqué l'effet traitement relatif corresponde au traitement pour lequel le plus de recul est disponible et non le traitement évalué. Pour la modélisation proposée cela correspond à une extrapolation du bras « chimiothérapies » et non giltéritinib.
- Ce choix doit permettre une validation des données modélisées à partir de sources externes à plus long terme disponibles sur les chimiothérapies, ce qui n'a pas été effectué dans la modélisation proposée.
18. Pourriez-vous discuter la sélection des courbes servant à l'extrapolation des données de survie au-delà des valeurs AIB/BIC et de l'inspection visuelle (adéquation des courbes aux données disponibles) ?

19. **Quelle que soit la méthode et la modélisation retenue pour l'analyse de référence, il est attendu *a minima* une présentation des données de SSE et de SG de l'essai ADMIRAL pour les patients greffés.**
20. **Concernant l'utilisation d'un HR pour estimer la SSE à partir de la SG chez les patients greffés, il est attendu l'utilisation d'une méthode alternative.**

Explication de la question : l'argumentaire supportant cette méthode repose sur des soumissions précédentes, en particulier au NICE, pour des traitements et dans des pathologies différentes. Pour qu'elle soit valide, il est attendu que l'hypothèse d'une corrélation entre SG et SSE soit argumentée à partir de données spécifiques à la pathologie étudiée et que la valeur du HR retenue soit fondée sur une publication dont c'était l'objectif, s'appuyant sur des données robustes. L'ensemble de ces éléments suggèrent de modifier l'approche retenue en analyse de référence en l'absence d'argumentaire complémentaire.

21. Quelles sont les limites relatives à l'utilisation des données de SG et de SSE de Ustun et al. 2017 ?
22. Pourriez-vous préciser la gestion des échecs de traitement lors du premier cycle de modélisation ?
Un HR est-il appliqué également pour définir la proportion de patients en échec de traitement ?
Quelles sont les principales différences et impact des deux définitions de la SSE ?

23. Concernant l'estimation du facteur de surmortalité :

- a. **Pouvez-vous discuter la pertinence d'un facteur de surmortalité plus important ?**

Explication de la question : A titre indicatif, dans l'avis d'efficience de Rydapt® en 1^{ère} ligne de traitement dans la LAM, il est précisé (page 24) : « A l'initiative du SEESP, les données de survie globale ont été extrapolées en utilisant les taux de mortalité de la population générale pondérés par un facteur 4 ».

- b. **Le recours à l'avis d'experts représente un faible niveau de preuve et doit être à *minima* formalisé :**
 - i. **Il est attendu que les experts interrogés soient identifiés, leur domaine d'expertise précisé et que leur représentativité soit discutée.**
 - ii. **Les modalités de recueil des avis doivent être renseignées ainsi que les réponses apportées par les experts (ex : recours à une méthode d'éllicitation, questionnaires envoyés, compte rendu de comités scientifiques...).**

24. Pourriez-vous discuter de l'opportunité de retenir en analyse de référence un facteur de surmortalité plus élevé, en lien avec les extrapolations à long terme, la durée de simulation et les possibilités de validation externe ?

Estimation des probabilités d'occurrence des événements indésirables

25. Dans l'avis, il est mentionné que les effets indésirables pris en compte sont liés **ou non au traitement**. Pourriez-vous justifier ce dernier point ?
26. Pourriez-vous justifier l'application des EI au 1^{er} cycle de modélisation en renseignant le temps d'occurrence des EI dans l'essai ADMIRAL en distinguant les traitements comparés ?
27. Pourriez-vous présenter le détail des EI observés dans l'essai ADMIRAL en distinguant les protocoles de chimiothérapie ? N'est-il pas attendu une tolérance différente selon que les patients sont traités par chimiothérapie à haute dose ou non (cf. question 9) ?
28. **Pourriez-vous présenter, pour chaque traitement comparé, le nombre d'EI observés dans l'essai ADMIRAL (tous grade et de grade 3-4) et le nombre d'EI modélisé ainsi que le pourcentage que cela représente par rapport au nombre total d'EI rapporté dans l'essai ?**

Si cette proportion n'est pas équilibrée entre les bras de traitements comparés une pondération rectifiant le déséquilibre est attendue dans le cadre d'une analyse de sensibilité.

Identification, mesure et valorisation des utilités

29. Pourriez-vous valoriser les données des questionnaires EQ-5D-5L via la matrice de pondération française spécifique à la version 5L du questionnaire EQ-5D²⁶ ?
30. Pourriez-vous présenter le nombre de questionnaires EQ-5D disponibles à chaque cycle de l'essai ADMIRAL en distinguant les patients greffés ?
31. Pourriez-vous discuter la pertinence et la faisabilité de distinguer la qualité de vie des patients selon qu'ils reçoivent ou non une chimiothérapie à haute dose ?
32. Pourriez-vous présenter et comparer les valeurs d'utilité obtenues via les données de l'essai ADMIRAL et les données issues de la littérature reposant sur des questionnaires EQ-5D que vous rap- portez (Leunis 2014, Mamolo 2017, Pandya 2017) ?
33. **De nombreuses hypothèses ont été formulées pour la valorisation des EI en termes de dés- utilité (cf. tableau 37 du rapport technique) sans que celles-ci aient été détaillées. Il est at- tendu que l'ensemble des hypothèses relatives à la valorisation des EI soit présenté.**
34. **En lien avec la question 28, pourriez-vous présenter, pour chaque traitement comparé, le nombre d'EI observés dans l'essai ADMIRAL (tous grade et de grade 3-4) et le nombre d'EI valorisés en termes de désutilité ainsi que le pourcentage que cela représente par rapport au nombre total d'EI rapporté dans l'essai ?**
35. **Concernant la valeur d'utilité pour les patients considéré guéris au bout de 3 ans (soit l'inté- gralité de la cohorte dans l'analyse proposée), considérant l'incertitude autour de cette va- leur issue d'une hypothèse, pourriez-vous :**
 - **apportez des éléments de justifications argumenter ce choix ?**
 - **ou considérer une hypothèse conservatrice en analyse de référence en n'appliquant pas de gain d'utilité à 3 ans mais en considérant la valeur d'utilité liée aux états de santé ? Cette hypothèse pourra être exploré dans le cadre d'une analyse en scénario.**
36. **Pourriez-vous présenter et, à minima tester en analyse de sensibilité, la valeur d'utilité liée à la greffe à partir des données recueillies dans l'essai ADMIRAL ?**

Explication de la question : les questionnaires EQ-5D étaient récoltés dans l'essai ADMIRAL lors de la visite pré-GCSH et lors de la visite de suivi 30 jours après la greffe. Ces données sont donc attendues pouvoir estimer la qualité de vie liée à cet évènement.

37. Pourriez-vous discuter la transposabilité de la valeur d'utilité liée à la greffe estimée dans les diffé- rentes publications mobilisées pour son estimation (Joshi et al. 2019, Perić et al. 2016 et Wingard 2011) ?
38. Pourriez-vous tester en analyse de sensibilité un scénario ne prenant pas en compte la variation de l'utilité liée à l'âge ?

Identification, mesure et valorisation des coûts

39. **Concernant la durée de traitement, pourriez-vous préciser pourquoi les courbes de durée de traitement telles qu'observées dans l'essai ADMIRAL n'ont pas été utilisées ? Il est attendu à minima une présentation des courbes de durée de traitement telles qu'observées dans cet essai, ainsi qu'une analyse de sensibilité estimant la durée de traitement via cette approche plutôt que l'utilisation d'une durée moyenne.**

²⁶ Andrade, L.F., Ludwig, K., Goni, J.M.R. et al. A French Value Set for the EQ-5D-5L. *PharmacoEconomics* (2020). <https://doi.org/10.1007/s40273-019-00876-4>

40. Concernant le traitement de maintenance post-greffe, pourriez-vous renseigner l'utilisation éventuelle d'autres molécules que le giltérinitib et préciser si ces dernières sont intégrées dans l'analyse ?
41. Pourriez-vous valoriser les coûts hospitaliers via l'ENC 2017 ?
- 42. Il est attendu que l'étude de consommation des ressources ayant servi à l'estimation des coûts de suivi médical soit présentée en détails, à la fois en termes de méthode et de résultats.**
43. Pourriez-vous préciser si d'autres actes de biologie que la ponction lombaire et la biopsie de la moelle épinière sont attendu dans le cadre du suivi de la pathologie ?
44. Pourriez-vous préciser la méthode de calcul des soins infirmiers ? En particulier, d'où provient la mesure des 2 actes réalisés ?
45. Concernant les coûts des traitements ultérieurs, pourriez-vous :
- a. Discuter la représentativité de la durée moyenne de traitement issue de l'essai ADMIRAL au regard de la durée de suivi de l'essai ?
 - b. Préciser le nombre de cycles de chimiothérapie considérés dans le calcul ?
 - c. Discuter la représentativité des traitements ultérieurs administrés dans l'essai ADMIRAL ?
 - d. Indiquer comment est pondéré le coût total par la répartition des traitements ultérieurs considérés ?
 - e. Indiquer à quel moment est appliqué ce coût dans la modélisation ?
 - f. Tester en analyse de sensibilité une répartition des traitements ultérieurs spécifique au traitement initial administré (distinction de la répartition selon les deux bras de traitement telle que présentée dans le tableau 54) ?
46. Concernant le coût de la transfusion de produits sanguins, pourriez-vous préciser quelle utilisation est faite du GHM 17M05 1-4 « Chimiothérapie pour leucémie aigüe » ?
47. Pourriez-vous confirmer que les coûts de transport ont été directement inclus dans les postes de coûts concernés ?

Présentation des résultats et exploration de l'incertitude

48. Pourriez-vous discuter et comparer les résultats des scénarios n°13 et n°11 ?

Explication de la question : Le RDCR est plus élevé dans le scénario où le cure model est appliqué à partir de 7 ans (n°13) que dans le scénario sans cure model (n°11). Ce dernier scénario est pourtant attendu être plus conservateur.

- 49. Pourriez-vous présenter un scénario sans prise en compte de la greffe et sans application d'un cure modèle (c'est à dire une combinaison des scénarios n°7 et 11) ?**

Synthèse des analyses de sensibilité supplémentaires proposées.

Analyses de sensibilité supplémentaires par rapport à la nouvelle analyse de référence demandée	Questions correspondantes
Distinction des chimiothérapies comparées	9.c
Distinction des résultats selon l'accès à la greffe des patients	11.f
Extrapolation de l'ensemble des courbes de KM	15
Rééquilibrage éventuel des proportions d'EI modélisés	28
Gain d'utilité lié à la guérison	35
Utilité liée à la greffe : source alternative	36
Durée de traitement : durée moyenne ou modélisation de la durée observée	39
Réparation des traitements ultérieurs spécifique au traitement initial	45.f

Table des illustrations

Tableau 1. Synthèse des réserves sur l'étude d'efficience	9
Tableau 2. Contexte administratif de la demande	10
Tableau 3. Contexte clinique de la demande	11
Tableau 4. Développement clinique en cours pour giltéritinib : essais de phase 3. Source : clinicaltrials.gov	12
Tableau 5. Caractéristiques des patients de la population d'analyse dans les observatoires français régionaux Midi-Pyrénées et Haut de France. Source : rapport technique de l'industriel	25
Tableau 6. Composition du bras chimiothérapies de rattrapage issue du CSR ADMIRAL. Source : rapport technique de l'industriel.	27
Tableau 7. Effets indésirables apparus au cours des 30 premiers jours de traitement chez au moins 10% de patients d'un des deux bras de traitements avec distinction en fonction de l'intensité de la chimiothérapie. Source : rapport technique de l'industriel.....	27
Tableau 8. Comparaison des caractéristiques démographiques et cliniques des patients à l'inclusion par intensité de chimiothérapie. Source : rapport technique de l'industriel.....	28
Tableau 9. Caractéristiques de la population simulée : patients de l'essai ADMIRAL. Source : rapport technique de l'industriel.	29
Tableau 10. Caractéristiques des patients inclus dans l'essai ADMIRAL et dans les observatoires français régionaux Midi-Pyrénées et Haut de France. Source : rapport technique de l'industriel	30
Tableau 11. Résultats de l'essai clinique ADMIRAL sur la survie globale (analyse stratifiée, population ITT). Source : rapport technique de l'industriel.....	39
Tableau 12. Résultats de l'essai clinique ADMIRAL sur la survie sans événement (analyse stratifiée, population ITT). Source : rapport technique de l'industriel	40
Tableau 13. Proportions de patients ayant reçu une greffe de CSH modélisées, issue de l'essai ADMIRAL. Source : rapport technique de l'industriel.	41
Tableau 14. Délai jusqu'à la greffe de cellules souches hématopoïétiques modélisé, issue des moyennes de l'essai ADMIRAL. Source : rapport technique de l'industriel.	41
Tableau 15. Critères d'ajustement de la SSE des patients non greffés traités par le giltéritinib. Source : rapport technique de l'industriel.....	43
Tableau 16 : HR de SSE chez les patients sans greffe de CSH pour les chimiothérapies de rattrapage retenues dans l'analyse de référence vs. Giltéritinib. Source : rapport technique de l'industriel.	43
Tableau 17. Critères d'ajustement de la SG des patients non greffés traités par le giltéritinib. Source : rapport technique de l'industriel.....	45
Tableau 18. HR de SG chez les patients sans greffe de CSH pour les chimiothérapies de rattrapage retenues dans l'analyse de référence vs. giltéritinib. Source : rapport technique de l'industriel.....	45
Tableau 19. Critères d'ajustement de la SG des patients greffés dans l'étude d'Evers et al. 2018. Source : rapport technique de l'industriel.	46
Tableau 20. Hazard ratio SSE vs SG chez les patients greffés. Source : rapport technique de l'industriel.	47
Tableau 21. Proportions de patients dans les différents états de santé au moment de l'application de l'hypothèse de guérison. Source : rapport technique de l'industriel.	48
Tableau 22. Synthèse des données cliniques et choix d'extrapolations. Source : rapport technique de l'industriel.	49
Tableau 23. Comparaison des EI de grade ≥ 3 rapportés chez au moins 10% des patients par groupe de traitement durant les 30 premiers jours de traitement de l'étude ADMIRAL et les EI retenus dans le modèle. Source : rapport technique de l'industriel.	51
Tableau 24. Effets indésirables de grade 3 à 5 issus de l'essai ADMIRAL et retenus dans la modélisation. Source : rapport technique de l'industriel	52
Tableau 25. Ajustement des différentes distributions aux courbes Kaplan-Meier de durée de traitement du bras giltéritinib de l'essai ADMIRAL. Source : rapport technique de l'industriel.....	54

Tableau 26. Ajustement des différentes distributions aux courbes Kaplan-Meier de durée de traitement pour LDAC. Source : rapport technique de l'industriel.	57
Tableau 27. Synthèse de choix retenus pour l'estimation des durées de traitement.	58
Tableau 28. Durées moyennes de traitement des stratégies comparées. Source : rapport technique de l'industriel.	58
Tableau 29. Répartition des traitements consécutifs observée dans l'étude ADMIRAL. Source : rapport technique de l'industriel.	58
Tableau 30. Traitements ultérieurs intégrés à la modélisation. Source : rapport technique de l'industriel.	59
Tableau 31. Données d'utilité par états de santé issues de l'essai ADMIRAL. Source : rapport technique de l'industriel.	62
Tableau 32. Scores EQ-5D-5L en VAS et valeurs d'utilités anglaises liées à la greffe issus de l'essai ADMIRAL. Source : rapport technique de l'industriel.	63
Tableau 33. Etapes d'estimation de l'utilité liées à la greffe. Source : rapport technique de l'industriel.	63
Tableau 34. Décréments d'utilité liés aux EI. Source : rapport technique de l'industriel.	64
Tableau 35. Données d'utilité ajustées à l'âge. Source : rapport technique de l'industriel.	66
Tableau 36. Prix unitaires pour l'estimation des coûts d'acquisition des traitements. Source : rapport technique de l'industriel.	68
Tableau 37. Valorisation du coût d'administration de chimiothérapie en hospitalisation complète. Source : rapport technique de l'industriel.	69
Tableau 38. Ressources consommées en suivi médical selon le statut pré/post progression. Source : rapport technique de l'industriel.	70
Tableau 39. Valorisation de coût des consultations médicales. Source : rapport technique de l'industriel.	70
Tableau 40. Valorisation des actes médicaux. Source : rapport technique de l'industriel.	71
Tableau 41. Valorisation des actes biologiques. Source : rapport technique de l'industriel.	71
Tableau 42. Valorisation du coût de transfusion de produits sanguins. Source : rapport technique de l'industriel.	72
Tableau 43. Valorisation du coût du prélèvement de cellules souches. Source : rapport technique de l'industriel.	72
Tableau 44. Valorisation du coût d'allogreffe de cellules souches. Source : rapport technique de l'industriel.	73
Tableau 45. Valorisation du coût de prise en charge de la GVHD aigüe. Source : rapport technique de l'industriel.	73
Tableau 46. Valorisation du coût de prise en charge de la GVHD chronique. Source : rapport technique de l'industriel.	74
Tableau 47. Valorisation du coût des événements indésirables. Source : rapport technique de l'industriel.	74
Tableau 48. Coût d'acquisition du sorafenib. Source : rapport technique de l'industriel.	77
Tableau 49. Valorisation du coût de fin de vie. Source : rapport technique de l'industriel.	77
Tableau 50. Comparaison des taux de SG observés et prédits chez les patients non greffés. Source : rapport technique de l'industriel.	78
Tableau 51. Comparaison des taux de SSE observés et prédits chez les patients non greffés. Source : rapport technique de l'industriel.	78
Tableau 52. Comparaison des taux de survie globale prédits par le modèle dans le bras chimiothérapie de sauvetage et des taux de survie globale observés dans les observatoires des Midi-Pyrénées et des Hauts de France. Source : rapport technique de l'industriel.	78
Tableau 53. Comparaison des taux de survie sans événement prédits par le modèle dans le bras chimiothérapie de sauvetage et des taux de survie globale observés dans les observatoires des Midi-Pyrénées et des Hauts de France. Source : rapport technique de l'industriel.	79
Tableau 54. Résultats de l'analyse de référence. Source : rapport technique de l'industriel.	81
Tableau 55. Résultats de l'analyse de coûts. Source : rapport technique de l'industriel.	81
Tableau 56. Résultats de santé. Source : rapport technique de l'industriel.	81

Tableau 57. Décomposition des résultats en QALY. Source : rapport technique de l'industriel.	81
Tableau 58. Paramètres testés dans les analyses de sensibilité déterministes. Source : rapport technique de l'industriel.	82
Tableau 59. Résultats de l'analyse de sensibilité déterministe sur les variables du modèle. Source : rapport technique de l'industriel.	84
Tableau 60. Paramètres inclus dans l'analyse de sensibilité probabiliste. Source : rapport technique de l'industriel.	87
Tableau 61. Résultats de l'analyse de sensibilité probabiliste sur les variables du modèle. Source : rapport technique de l'industriel.	88
Tableau 62. Analyses en scénarios conduites sur les choix et hypothèses de modélisation. Source : rapport technique de l'industriel.	90
Tableau 63. Résultats des analyses en scénarios conduites sur les choix et hypothèses de modélisation. Source : rapport technique de l'industriel.	91
Tableau 64. Résultats des analyses en scénario sur le prix de giltéritinib. Source : rapport technique de l'industriel.	93
Tableau 65. Résultats des analyses en scénario sur le prix de giltéritinib (2). Source : rapport technique de l'industriel.	94

Table des figures

Figure 1. Structure du modèle. Source : rapport technique de l'industriel.	32
Figure 2. Courbes de logarithme de risque cumulé des courbes de SSE (gauche) et SG (droite) dans les bras « giltérinitib » et « chimiothérapies de rattrapage » de l'essai ADMIRAL pour les patients non greffés. Source : rapport technique de l'industriel.	34
Figure 3. Test des résidus de Schoenfeld de la SSE (gauche) et SG (droite) de giltérinitib vs. chimiothérapies de rattrapage dans l'essai ADMIRAL. Source : rapport technique de l'industriel.	35
Figure 4. Courbe du logarithme de risque cumulé de la SG post- greffe de CSH à partir des données issues de Evers et al. 2018. Source : rapport technique de l'industriel.	36
Figure 5. Courbe de Kaplan-Meier de la SSE - population ITT, essai clinique ADMIRAL. Source : rapport technique de l'industriel.	42
Figure 6. Extrapolation de la SSE des patients non greffés traités par le giltérinitib - essai ADMIRAL. Source : rapport technique de l'industriel.	42
Figure 7. Extrapolation de la SSE des patients non greffés. Source : rapport technique de l'industriel.	43
Figure 8. Courbe de Kaplan-Meier de la survie globale chez les patients non greffés - Population ITT (analyse finale). Source : rapport technique de l'industriel.	44
Figure 9. Extrapolation de la SG des patients non greffés traités par le giltérinitib - essai ADMIRAL. Source : rapport technique de l'industriel.	44
Figure 10. Extrapolation de la SG des patients non greffés. Source : rapport technique de l'industriel.	45
Figure 11. Extrapolation de la SG issue de la publication d'Evers et al. 2018. Source : rapport technique de l'industriel.	46
Figure 12. Courbe de SSE modélisée pour les patients greffés. Source : rapport technique de l'industriel.	47
Figure 13. Extrapolation de la courbe de durée de traitement de giltérinitib en induction. Source : rapport technique de l'industriel.	55
Figure 14. Extrapolation de la courbe de durée de traitement de giltérinitib en maintenance selon la fonction Log-normal. Source : rapport technique de l'industriel.	55
Figure 15. Extrapolation de la courbe de durée de traitement de giltérinitib en maintenance selon la fonction Log-logistique. Source : rapport technique de l'industriel.	56
Figure 16. Extrapolation de la courbe de durée de traitement de giltérinitib en maintenance selon la fonction Weibull, retenue en analyse de référence. Source : rapport technique de l'industriel.	56
Figure 17. Extrapolation de la courbe de durée de traitement de LDAC. Source : rapport technique de l'industriel.	57
Figure 18. Taux de remplissage des questionnaires EQ-5D-5L à chaque cycle de l'essai ADMIRAL pour la population ITT. Source : rapport technique de l'industriel.	61
Figure 19. Graphique de Tornado. Source : rapport technique de l'industriel.	86
Figure 20. Nuage de points associé à l'analyse probabiliste. Source : rapport technique de l'industriel.	89
Figure 21. Courbe d'acceptabilité de l'analyse de référence. Source : rapport technique de l'industriel.	89
Figure 22. Courbe d'acceptabilité de l'analyse en scénario liée au prix du giltérinitib. Source : rapport technique de l'industriel.	94
Figure 24. Courbe d'acceptabilité de l'analyse en scénario liée au prix du giltérinitib. Source : rapport technique de l'industriel.	95
Figure 25. Relation entre le prix de giltérinitib et le RDCR comparé aux chimiothérapies. Source : rapport technique de l'industriel.	95

Documents support de l'analyse critique

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

L'analyse critique est fondée sur les documents transmis par l'industriel à la HAS :

- Rapport de présentation en vue d'une soumission à la CEESP (dépôt le 28/11/2019) ;
- Rapport technique (version 28/11/2019) ;
- Version électronique du modèle économique au format Excel (version 28/11/2019)
- Rapport technique (version actualisée du 10/04/2020) ;
- Version électronique du modèle économique au format Excel (version du 10/04/2020) ;
- Réponses aux questions techniques adressées le 10/04/2020

Des documents complémentaires ont également été fournis dans le dossier :

- Rapport soumis à la Commission de la transparence ;
- Bibliographies du rapport de présentation et du rapport technique.

Bibliographie

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

~



Toutes les publications de la HAS sont téléchargeables sur
www.has-sante.fr

ISBN N° 978-2-11-155646-1