

Commission Évaluation Économique et Santé Publique

28 septembre 2021

TRANSCRIPTION DES DÉBATS

AVERTISSEMENT

En application des articles L. 1451-1-1 et R. 1451-6 du Code de la santé publique, la HAS réalise un enregistrement des séances de la commission de la transparence (CT), de la Commission d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé (CNEDIMTS) et de la Commission évaluation économique et santé publique (CEESP). Pour en faciliter la communication et la compréhension, la HAS a fait le choix de recourir à une transcription des débats par l'intermédiaire d'une société prestataire.

Cette prestation associe une saisie directe des débats par sténotypie et une transcription assistée par ordinateur ainsi qu'une relecture médicale. L'objet de cette transcription est de permettre de tracer le déroulé des débats dans un souci de transparence et non de fournir une information scientifique validée. En effet, malgré le professionnalisme de cette prestation, il peut persister dans le texte final des incongruités ou des inexactitudes liées à l'usage d'un vocabulaire hautement spécialisé ou à la nature même des échanges verbaux. La HAS n'effectue aucune validation de ces documents.

La HAS rappelle que les seuls documents validés et opposables sont le procès-verbal de la séance et l'avis définitif de la Commission qui sont mis en ligne sur le site de la HAS.

Pour la publication des transcriptions, et dans un but de protection du secret industriel et commercial, certains mots peuvent avoir été occultés. Les occultations éventuelles sont de la responsabilité de l'entreprise exploitant le produit évalué.

Toute reprise d'un ou plusieurs extraits d'une transcription doit être accompagnée d'une mention en précisant la source et respecter la législation sur la publicité.

Les membres des commissions s'expriment à titre personnel dans le cadre de leur mission d'expertise. Les agents de la HAS (chefs de service, adjoints, chefs de projet) représentent l'institution et s'expriment en son nom.

La HAS rappelle que la connaissance des propos tenus en séance par les membres des commissions et les agents de la HAS ne peut en aucun cas justifier des contacts directs de quelque nature que ce soit avec ces personnes, lesquelles sont tenues à une obligation de confidentialité conformément à l'article R. 161-85 du code de la sécurité sociale.

1. Avis économique ECO-EFFI 460 - Venclyxto (ABBVIE)

M^{me} PARIS.- On peut donc passer à l'avis suivant, Venclyxto qui nous sera présenté par les chefs de projet.

Une chef de projet.- Bonjour à tous. Nous allons vous présenter le vénétoclax en association à l'azacitidine dans le traitement de la leucémie aiguë myéloïde. Nos rapporteurs sont Sébastien et Lionel, que nous remercions pour les différents échanges au cours de cette instruction.

Nous commençons par le contexte et l'intervention. L'indication de l'AMM porte sur le vénétoclax en association avec un agent hypométhylant, à savoir l'azacitidine et la décitabine, dans le traitement des patients adultes nouvellement atteints de leucémie aiguë myéloïde et inéligible à une chimiothérapie intensive.

La demande de remboursement est restreinte par rapport au libellé d'AMM, restreinte au niveau du traitement qui sera en association avec le vénétoclax puisque la demande de remboursement porte sur le vénétoclax en association avec l'azacitidine uniquement et elle exclut les autres agents hypométhylants et toujours dans la même indication, dans le traitement des patients adultes atteints de leucémie aiguë myéloïde et éligible à une chimiothérapie intensive. Cette restriction est justifiée par le fait que les données disponibles portaient uniquement sur le vénétoclax en association avec l'azacitidine.

Il s'agit d'un inhibiteur sélectif administré par voie orale. Les traitements actuellement recommandés sont les agents hypométhylant, l'azacitidine et la décitabine. En France, une ASMR II a été octroyée pour l'azacitidine dans le traitement de la leucémie aiguë myéloïde chez les patients qui ont un taux de blastes compris entre 20 et 30 % et un SMRI, donc un non-remboursement, chez les patients qui ont un taux de blastes supérieur à 30 %. Ce distinguo est important puisqu'il fera l'objet d'une analyse en sous-groupe que l'on vous présentera plus tard. La décitabine, quant à elle, a bénéficié d'un SMRI également dans cette indication, dans la leucémie aiguë myéloïde nouvellement diagnostiquée. On a également un traitement actuellement recommandé et utilisé : la cytarabine à faible dose, que l'on appellera LDAC tout au long du document.

Il s'agit d'une extension de l'indication revendiquant un SMR important et une ASMR III et un prix de [REDACTED] euros par boîte de 112 comprimés. La population cible estimée, selon l'industriel, est comprise entre 1 600 et 1 900 patients par an, avec un chiffre d'affaires dans l'indication de [REDACTED] d'euros à deux ans de commercialisation et un chiffre d'affaires toutes indications de [REDACTED] d'euros. Pour information, le Venclyxto est déjà sur le marché dans trois autres indications dans d'autres formes de leucémie.

L'essai sur lequel repose le modèle économique, il s'agit de l'essai pivot VIALE-A dont l'objectif est de démontrer la supériorité en termes de survie globale et de taux de rémission complète composite, RC, c'est la Rémission complète, plus le RCI, Rémission complète avec récupération incomplète de la numération sanguine, de vénétoclax plus azacitidine versus azacitidine seul. Il s'agit d'un essai de phase 3 comparative. Dans cet essai, l'association vénétoclax plus azacitidine a démontré sa supériorité à l'azacitidine seul au niveau du critère principal, le RC + RCI, et au niveau de la survie globale avec un hazard ratio significatif de 0,66. Cette association a également démontré sa supériorité sur les critères secondaires d'intérêt pour l'évaluation économique, à savoir la survie sans événement et également le taux d'indépendance transfusionnel. Il s'agit du pourcentage de patients qui vont atteindre l'indépendance transfusionnelle du fait de la réponse au traitement. Au niveau de la tolérance, on retrouve le même ordre de grandeur. Toutefois, l'association est marquée par une myélotoxicité avec la survenue de neutropénie fébrile et d'infection grave supplémentaire par rapport à l'azacitidine seul.

On va décortiquer un petit peu le dossier économique. L'objectif de cette évaluation économique était d'évaluer l'efficacité de l'association vénétoclax plus azacitidine au regard des options thérapeutiques substituables et couramment utilisées en pratique française dans la population de patients de l'indication revendiquée pour le remboursement.

Au niveau du type d'analyse et de la perspective collective, ils sont conformes au guide méthodologique. L'horizon temporel choisi est de cinq ans et le taux d'actualisation est de 2,5 %. On va actualiser les coûts et les résultats de santé par ce taux. Au niveau de la population d'analyse, c'est conforme également au guide puisqu'il s'agit de la population de l'indication. Toutefois, en complément, deux sous-populations sont définies selon le taux de blastes des patients. D'une part, on a les patients qui ont un taux de blastes compris entre 20 et 30 %, et d'autre part, ceux qui ont un taux de blastes supérieurs à 30 %. L'objectif de cette analyse en sous-population était d'évaluer l'impact d'une analyse dans la population stricte du périmètre de remboursement de l'azacitidine. Pour rappel, l'azacitidine est remboursé uniquement chez les patients qui ont un taux de blastes compris entre 20 et 30 %.

Au niveau des comparateurs, dans la liste de références, on a uniquement un comparateur qui est l'azacitidine et dans l'analyse complémentaire, on a deux comparateurs, l'azacitidine et la LDAC, la cytarabine à faible dose. Le LDAC a été introduit dans cette évaluation via une comparaison indirecte, grâce à un essai également conduit par l'industriel, l'essai VIALE-C, par la méthode de l'IPTW. Cette méthode permettait de pondérer les caractéristiques des patients de l'essai VIALE-C, permettant ainsi de rendre comparable les deux sous-populations, à savoir ceux de VIALE-C et ceux de VIALE-A.

L'azacitidine citadine est un comparateur pertinent dans cette évaluation, puisque malgré l'octroi d'un SMR insuffisant chez une partie de la population, chez les taux de blastes supérieurs à 30 %, ils sont prescrits dans l'indication à hauteur de 83 et 68 % selon le registre français choisi. Pour nous, il s'agit d'un comparateur qui était ici cliniquement pertinent, qui est la LDAC introduite en analyse complémentaire. Cette introduction en liste complémentaire et pas en liste de références est justifiée par le fait que son utilisation est marginale en pratique courante, avec uniquement un patient traité entre 2017 et 2019 selon le registre de Toulouse qui a été fourni par l'industriel et également sa fragilité car son intégration est assez fragile puisqu'elle se fait via la méthode de comparaison indirecte, avec toutes les limites imputables aux comparaisons indirectes.

Au niveau de la modélisation, il s'agit d'un modèle standard que l'on retrouve assez fréquemment en oncologie. Par contre, il y a une petite subtilité sur laquelle je reviendrai. Il s'agit d'un modèle de survie partitionné à trois états de santé. On a la survie sans événements où intervient la petite subtilité puisque cette survie sans événements est scindée en deux sous-états : les patients qui seront en rémission complète et ceux qui ne connaîtront pas la rémission complète. C'est scindé en deux.

On a également la survie post-événement, l'événement étant défini par la progression de la maladie, la rechute après la rémission complète, l'échec de traitement et le décès. L'industriel a justifié l'identification de ces deux sous-états au sein de la survie sans événement, ceux qui ont la rémission complète et ceux qui ne l'ont pas, par le fait qu'on retrouve une différence au niveau des coûts des patients, puisque plus de tests biologiques vont être prescrits chez les patients qui n'auront pas atteint la rémission complète. La seconde différence est observée au niveau des scores d'utilité entre ces patients. L'industriel justifie, par ces deux éléments, ce distinguo de ces deux sous-états.

On vous propose une réserve importante sur ce point puisque l'industriel ne donne aucune précision qui montre une différence statistiquement significative entre les scores d'utilité de ces deux sous-états. L'industriel fait également une hypothèse puisqu'il suppose que la répartition des patients en rémission complète ou non est constante au cours de l'horizon temporel. Entre l'année une et l'année cinq, on aura toujours la même proportion de patients en rémission complète, à savoir 66 %. Au sein de l'état de survie sans événement, tous les ans, 66 % des patients seront en rémission complète.

On vous propose une réserve importante également sur ce point puisque l'industriel ne justifie pas cette application de cette répartition constante. C'est une hypothèse qui a été émise sans justificatif. On ne peut pas mesurer également l'impact de cette hypothèse sur les résultats

puisque'il ne propose pas d'alternatives qui auraient pu faire l'objet d'une analyse en sensibilité qui nous aurait permis de mesurer l'impact de cette hypothèse.

Je laisse la parole à Salas qui prend le relais sur la suite.

Un chef de projet.- Merci à vous. Je vais continuer la suite de l'analyse critique du modèle économique :

Au niveau de la modélisation, l'estimation des résultats de survie et de la durée de traitement, en commençant par les deux résultats de survie principaux qui sont la survie sans événements et la survie globale, l'analyse de l'industriel était plutôt probante en matière de process d'extrapolation, d'hypothèses, d'algorithmes. Par exemple, pour la survie sans événement, l'hypothèse des risques proportionnels était vérifiée. Par conséquent, l'industriel a appliqué un *odd ratio* de 0,615 à la courbe extrapolée. L'azacitidine, le comparateur, il a opté pour une extrapolation indépendante via une fonction exponentielle qui a montré, en termes de critères d'ajustement, un bon positionnement. Pour la survie globale, comme l'hypothèse de risque proportionnel n'a pas été vérifiée, le choix optimal s'est porté sur une extrapolation indépendante de la fonction log-normale, puis fonction exponentielle. Au niveau de l'estimation des (inaudible 00 :58 :08) de survie, il n'y a pas de souci.

En revanche, concernant l'extrapolation de la durée de traitement pour les deux bras, selon une fonction exponentielle, l'industriel n'a pas fourni suffisamment de précisions. Ces précisions attendues portent tout d'abord sur le process d'extrapolation, qui était plutôt clair pour la survie sans événements et la survie globale. En revanche, dans le cadre de la durée de traitement, le choix de la fonction exponentielle n'a pas été justifié. En plus, la méthode d'extrapolation, la qualité de l'ajustement retenu et les distributions alternatives n'ont pas été présentées et n'ont pas été fournies, contrairement aux résultats de survie.

Comme la durée de traitement est un résultat très important des événements intercurrents, puisque c'est lié à l'arrêt de traitement, donc nous avons un souci, une réserve importante. D'ailleurs, nous avons déjà cette réserve importante dans les analyses de sensibilité probabiliste.

Quid de l'estimation des scores d'utilité ? Il y avait un essai pivot, comme l'a bien décrit [REDACTED] qui a fourni le questionnaire EQ-5D-5L avec ses cinq dimensions. Cela a été valorisé selon la nouvelle matrice française. Pour prendre en compte les éventuelles pertes d'utilité, en d'autres termes, avec le mot technique des utilités industrielles à utiliser des références classiques pour prendre en compte certaines pertes d'utilité liées à des événements indésirables. L'application des utilités était basée, fondée, comme la plupart des années économiques ou comme la majorité écrasante, sur la littérature portant sur ces pertes d'utilité.

Un petit mot concernant la méthode d'estimation. Une fois le questionnaire recueilli, analysé qualitativement, puis associé à des scores selon les valeurs de la population générale française, l'industriel avait le choix entre l'utilisation des valeurs brutes de ces scores obtenus lors de la première phase ou l'utilisation d'un modèle mixte à mesure répétée. Le modèle mixte à mesure répétée a l'avantage de prendre en compte les faits mémoires des individus entre les différentes visites. On suppose que les individus, généralement, se rappellent de ce qu'ils ont dit au cours des visites précédentes, donc on prend en compte cette corrélation des préférences perçues et exprimées par les individus via un modèle approprié qui est un modèle mixte. Nous n'avons pas pu présenter tous les détails techniques sur les facteurs d'ajustement, mais nous avons donné les estimations correspondantes aux différents états de santé.

En l'occurrence, ce qu'a mentionné [REDACTED] l'état de survie sans événement avec ses deux composantes, ses deux sous-états, avec leurs estimations d'utilité, et l'état de survie post-événement avec son estimation et son écart type. En plus, l'industriel a bien utilisé, dans les analyses de sensibilité, une méthode alternative permettant de transformer les valeurs du 5L en 3L, donc au niveau de l'estimation du score d'utilité, globalement, il n'y a pas de limite importante.

Juste à noter que dans une version ultérieure et avant le passage de l'audition de l'industriel lors du GPE, on pensait à associer une réserve importante parce que l'industriel a appliqué des scores d'utilité indépendamment du bras du traitement. Les explications de l'industriel étaient probantes et cohérentes avec notre vérification technique du modèle. Il a montré que les scores d'utilité sont indépendants du bras de traitement, ce qui est plutôt correct et plausible. Donc grosso modo, sur les utilités, il n'y a que des réserves mineures.

Concernant les coûts classiques, ce sont les coûts d'acquisition, les coûts d'administration, le suivi des patients, des transfusions et les coûts de prise en charge des EI, notamment les EI de l'association qui sont plus nombreux que le traitement comparé, les coûts de transport et le coût de fin de vie. La composante principale des coûts se concentre, comme le visualise le graphique, au niveau du coût d'acquisition, notamment pour le traitement pour l'association vénétoclax plus l'azacitidine.

Pour les coûts, il n'y a pas grand-chose à dire, à part quelques petites réserves mineures.

En ce qui concerne les résultats de l'analyse de référence, ils aboutissent à des RDCR en termes d'amis de vie gagnée de l'ordre de 131 767 euros par QALY et par année de vie gagnée et en termes de QALY, 161 780 euros. Nous avons donné, à titre exploratoire et informatif, les résultats

de l'analyse complémentaire qui ne montrent pas différence par rapport à l'analyse de référence. Donc, le RDCR de la liste de référence reste inchangé.

En ce qui concerne les analyses des sous-groupes, [REDACTED] a bien souligné l'existence de deux sous-populations. Ces deux sous-populations ont été décrites d'une manière d'exploratoire d'un point de vue économique. Cependant, ces deux sous-populations correspondent à des niveaux de taux de blastes différents. Concernant la sous-population qui correspond au niveau du taux de blastes de 20 à 30 %, on aboutissait à un RDCR de l'ordre de 202 231 euros par QALY. En revanche, si l'on considère un taux de blastes supérieur à 30 %, le RDCR baisse et serait de l'ordre de 157 euros par QALY.

Nous avons proposé cette analyse uniquement pour dire qu'il y aurait probablement une certaine hétérogénéité en fonction du taux de blastes et surtout en fonction du taux de blastes correspondant au traitement remboursé en France. L'objectif est uniquement de montrer cette hétérogénéité de cette sous-population que l'on peut mentionner dans la conclusion et la présenter aux décideurs sans aller plus loin, puisque les indicateurs des sous-populations, en termes de survie, de résultats cliniques et résultats de santé, restent exploratoires puisqu'ils ne correspondent pas à des populations plutôt randomisées, comme c'était le cas de la population de l'essai pivot de cette analyse.

Passons maintenant aux analyses de sensibilité. Il y a les deux volets des analyses de sensibilité. Le volet déterministe, toute chose égale par ailleurs, pour donner une idée qui peut être force aussi, mais qui donne une idée sur la variation d'une variable, si on ne bouge pas les autres variables. Selon cette façon déterministe de voir, des principaux facteurs affectant la variabilité du RDCR sont les paramètres de l'extrapolation de la survie globale. La survie globale demeure entachée d'incertitude lors de son extrapolation et la durée médiane de traitement de vénétoclax plus azacitidine. Auparavant, j'ai déjà parlé de la réserve importante associée à la durée de traitement. Ce point de vue corrobore aussi ce constat qui a été déjà fait dans une diapositive précédente.

À titre informatif concernant les analyses de sensibilité probabiliste, pour un niveau de 80 %, l'association du coût efficace avec une disposition à payer de 204 000 euros par QALY, cela donne une idée sur l'efficacité par rapport au seul traitement en vie réelle qui est l'azacitidine, le traitement majoritaire.

La réserve porte sur les définitions arbitraires des bornes inférieures et supérieures d'adhérer le traitement dans les analyses déterministes, *a fortiori* et par conséquent dans les analyses probabilistes, alors que des statistiques descriptives pourraient être mobilisées, peaufiner et

donner des estimations encore plus précises par rapport à la durée de traitement et sa marge de progression, puisque cette information est donnée pour le décideur dans les analyses de sensibilité déterministe.

En ce qui concerne l'analyse critique de l'évaluation économique, une synthèse pour l'analyse de l'impact budgétaire. Concernant les choix structurants d'une manière générale, la perspective est recevable. L'horizon temporel de cinq ans est recevable. Il correspond à l'horizon du décideur et donne une idée de quand la diffusion et la pénétration du produit sur le marché se stabilisent, toujours selon les prévisions de l'industriel.

Les scénarios comparés, ce sont des scénarios avec et sans l'association. Toutefois, concernant les parts de marché, nous avons identifié une limite. Il est à souligner que ces parts de marché se forment sur une étude de marché auprès de 63 cliniciens 2020 et des données de registres français, le registre DATAML de Toulouse et Hauts-de-France.

La réserve porte ici sur le fait que l'industriel parle d'un plateau, c'est conforme aux considérations fédérations méthodologiques. Il faut souvent donner une idée quand l'impact budgétaire se stabilise au cours de l'horizon du décideur, mais cette atteinte d'un plateau en 2023 suit une répartition constante des parts de marché au cours des années 2024, 2025 ou 2026. Cette répartition constante n'a pas été étayée et n'a pas été non plus explorée par des analyses de sensibilité en scénario permettant de donner des scénarios où ce rapport de répartition est différent et n'est pas dans cette façon de voir les choses avec 67, 33, deux tiers, un tiers.

L'impact budgétaire, idem et d'une façon comparable à celle de l'analyse économique du coût d'acquisition, occupe une proportion très importante du coût total incrémental. L'impact budgétaire est de l'ordre de [REDACTED] d'euros. Dans les principaux facteurs qui expliquent la variabilité de l'impact budgétaire, on trouve le coût d'acquisition, la durée de traitement qui est présente aussi bien dans les limites de l'extrapolation que dans l'analyse de sensibilité probabiliste de l'impact budgétaire. On trouve des résultats plutôt concordants avec un horizon temporel pour un avis dont l'horizon des cinq ans et dont l'impact budgétaire dont l'horizon est cinq ans, avec une concordance entre les résultats et les limites observées sur les deux types d'évaluation économique.

Je ne sais pas si on a d'autres éléments. Je te laisse la suite, [REDACTED].

Une chef de projet.- Merci. Au niveau de l'analyse de l'efficacité, on retrouve les quatre réserves importantes qu'on vous a présentées et quelques réserves mineures. Au niveau de l'impact budgétaire, quatre réserves importantes, dont une spécifique à l'AIB que le chef de projet vous a

présentée, sur les parts de marché, puisque les trois autres sont des réserves identiques entre l'analyse de (inaudible 01 :12 :58) et l'analyse d'impact budgétaire.

Valérie, est-ce que vous souhaitez que l'on passe à la conclusion ou est-ce qu'on fait une petite session questions-réponses ?

M^{me} PARIS.- S'il y a des questions, on peut les prendre maintenant. Je ne vois pas de main se lever, donc on peut continuer.

Une chef de projet.- On a pu prendre en compte vos remarques, Valérie, entre midi et deux.

M^{me} PARIS.- Merci.

Une chef de projet.- Je vais vous lire rapidement la conclusion, puis vous aurez peut-être des questions, Valérie, notamment sur le taux de blastes.

En conclusion de la commission, au prix revendiqué de [REDACTED] euros par boîte de vénétoclax, l'analyse de référence de l'efficacité de l'association vénétoclax plus azacitidine dans la prise en charge des patients adultes atteints de leucémie aiguë myéloïde aboutit à un RDCR de 161 780 euros par QALY gagné versus l'azacitidine seule sur cinq ans. Au regard du périmètre de remboursement de l'azacitidine en France, des analyses en sous-population selon le taux de blastes ont été conduites afin d'estimer le RDCR relatif à la population de remboursement. Les résultats reflètent une hétérogénéité entre les différentes populations. On présente les deux RDCR associés à ces deux sous-groupes :

- Le premier, chez les patients présentant un taux de blastes compris entre 20 et 30 %, population pour laquelle l'azacitidine est remboursée en France, donc le RDCR s'établit à 202 000 euros par QALY, soit une augmentation de 25 % par rapport au RDCR de la liste de référence.
- Concernant l'autre sous-population, chez les patients présentant un taux de blastes supérieur à 30 % et pour laquelle l'azacitidine n'est pas remboursé, le RDCR s'établit à 156 000 euros par QALY, soit une baisse de 3 % par rapport au RDCR de l'analyse de référence.

De plus, l'exclusion de la cytarabine à faible dose du périmètre du panier des comparateurs de la liste de référence est justifiée par la proportion très faible de la prescription de ce produit et des limites inhérentes à la comparaison indirecte. Toutefois, son intégration dans une analyse complémentaire ne modifie pas les résultats de l'analyse principale, puisque le RDCR de la LDAC est établi en fonction de l'azacitidine et pas en fonction de vénétoclax, donc le RDCR de vénétoclax versus l'azacitidine est identique, que la LDAC soit intégrée ou pas.

En dépit de l'exploration de l'incertitude de certains facteurs clés de la modélisation, telle que la survie globale, les principaux aspects méthodologiques sur lesquels repose la structure du modèle génèrent une incertitude structurelle dont l'impact sur l'estimation du RDCR est non quantifiable. D'une part, l'absence de démonstration des scores d'utilité statistiquement différents entre les patients sans et avec rémission complète et la deuxième hypothèse dont je vous ai parlé, qui est l'application d'une répartition constante entre les patients avec et sans rémission complète au cours du temps, qui n'est donc pas justifiée et ne repose pas sur des données en vie réelle.

L'introduction de l'association se traduit par une augmentation des dépenses de l'Assurance maladie de l'ordre de [REDACTED] d'euros cumulés sur cinq ans, soit une augmentation de 70 %. On a également rajouté une petite précision dont on nous a fait faire part dans le JT Éco qui est : « Pour une population rejointe estimée à [REDACTED] patients, soit [REDACTED] % de la population totale ».

On rajoute une petite précision sur cet impact budgétaire, puisque cette estimation est marquée par une forte incertitude liée à l'intensité de la dose prise de vénétoclax en vie réelle.

À l'instar de l'analyse d'efficience, le coût d'acquisition des traitements est la composante la plus importante de l'impact budgétaire liée à l'introduction de l'association vénétoclax plus azacitidine, soit 60 % de l'impact budgétaire cumulé sur cinq ans.

Quant aux données complémentaires, ce qu'on demande à documenter, il s'agit de :

- la qualité de vie en cas de rémission complète plus la rémission complète avec récupération incomplète accompagnée de l'évaluation sanguine. Il s'agit du critère principal de l'essai ;
- la durée de traitement, notamment l'intensité de la dose associée à l'association vénétoclax plus azacitidine ;
- la survie sans événements.

Un chef de projet.- Qui permet d'optimiser la validation externe du modèle.

Une chef de projet.- Merci.

M^{me} PARIS.- Merci. Les rapporteurs veulent-ils s'exprimer ? C'est Lionel et Sébastien. Qui souhaite parler en premier ou parler tout court ?

M. LAZZAROTTO.- Madame la Présidente, mes chers collègues, je tiens à remercier nos deux chefs de projet avec qui nous avons énormément échangé avec ce dossier. C'est un dossier assez bien écrit, voire clair, qui nous permet, grâce à cet échange technique aussi et à nos différents

échanges, de pouvoir conclure clairement, d'apporter beaucoup d'informations et de pouvoir rédiger une conclusion très complète.

La question principale qui reste en suspens pour moi, reste la qualité de vie de ces patients traités avec cette association, malgré effectivement la robustesse des estimations des utilités, comme l'a très bien expliqué le chef de projet.

La question secondaire, il reste toujours cette absence de témoignages d'associations de patients qui pourraient nous expliquer le gain malgré ce qu'on est prêt à payer, le gain réel dans une vraie vie avec cette association.

Je suis favorable à toutes les réserves proposées, tant sur l'efficacité que sur l'AIB. Je vous remercie de votre attention.

M^{me} PARIS.- Merci. Lionel.

M. PERRIER.- Merci. L'industriel présente un rapport d'efficacité et d'impact budgétaire évaluant le vénétoclax en association l'azacitidine dans le traitement de la leucémie aiguë myéloïde, clair sur la forme et de qualité sur le fond. Je partage complètement l'avis de Sébastien sur ce point.

Je voudrais noter aussi les efforts qui ont été faits par l'industriel dans les réponses apportées lors de l'échange technique, mais des éléments positifs qui ne doivent pas masquer un certain nombre d'insuffisances ou d'imprécisions qui demeurent et font l'objet de réserves dans ce dossier.

Les discussions méthodologiques ont porté notamment sur la structure du modèle, on a longuement échangé sur ce point, modèle de survie partitionné, par exemple la pertinence des états de santé entre survie sans événement, survie post-événement et le lien entre les maladies, les pathologies hématologiques et les cancers.

On peut noter aussi la répartition constante des effectifs entre les patients avec ou sans réponse complète, ou encore, comme cela a été dit, les analyses en sous-population en fonction des taux de blastes.

Côté impact budgétaire, nous avons aussi eu des échanges, notamment sur la cytarabine à faible dose, la LDAC dans l'analyse d'impact budgétaire qui a été source d'interrogation. C'est d'ailleurs un point qui avait été abordé lors du groupe technique et en présence de l'industriel.

Au total, un RDCR à 161 780 qu'on peut qualifier d'élevé.

Je ne terminerai pas sans remercier chaleureusement les chefs de projet pour leur forte implication dans l'instruction de ce dossier. Bien entendu, je partage pleinement l'avis qui est proposé. Merci.

M^{me} PARIS.- Merci beaucoup. Y a-t-il des questions ? Pour vérification, on a un RDCR qu'on pourrait qualifier de moyen par rapport de moyenne des RDCR qui sont calculés sur les deux sous-populations avec taux de blastes compris entre 20 et 30 ou taux de blastes supérieur à 30. Le RDCR est bien supérieur pour les taux de blastes compris entre 20 et 30. Dans l'avis, vous montrez bien que dans l'essai clinique, la proportion de patients dans cette situation était plus faible que dans les registres de vie réelle, si je ne m'abuse. Du coup, je me demandais si on devait dire quelque chose sur le fait que peut-être en vie réelle, le RDCR moyen serait plus élevé, mais peut-être que je fais une erreur d'interprétation.

Une chef de projet.- Je parle sous le contrôle du chef de projet, mais je ne pense pas que dans l'avis, on donne de chiffres sur le nombre de patients en taux de blaste en vie réelle.

M^{me} PARIS.- Selon les registres, ils sont vers 50 %.

Une chef de projet.- Selon les registres, c'est 50/50, mais on ne sait pas si c'est représentatif de la pratique courante. Ce sont des registres de villes françaises, mais vous dire que c'est représentatif de ce que l'on va retrouver en pratique courant, on est limité à ce niveau-là.

Un chef de projet.- Merci beaucoup, tu as déjà soulevé le premier élément qui est le fait que l'industriel a fait l'effort de présenter deux registres, Toulouse DATAML et Hauts-de-France. Du coup, nous avons fait une petite critique pour la description des registres, même si elle n'est pas majeure et importante. On n'a pas une représentativité nationale qui nous rassure, surtout dans une conclusion CEESP, donc de penser à ce scénario qui ne reste pas impossible, parce qu'on peut l'imaginer aussi. C'est l'argument principal.

L'argument secondaire, c'est qu'en vie réelle, les choses dépendent de plusieurs paramètres, comme l'ont souligné les différentes sources d'incertitude structurelle, discutées par Sébastien et Lionel. Il y a l'efficacité, la survie sans événement. Il y a la durée de traitement, l'intensité de la dose, la qualité de vie. Du coup, c'est un deuxième élément qui nous pousse à être encore plus prudents, si je ne dis pas plus réservé.

M^{me} PARIS.- Merci pour ces éclaircissements. Y a-t-il d'autres questions sur cet avis ? Apparemment non. Je propose que l'on passe au vote.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Résultats du vote :

Favorable : 16 voix

Défavorable : 0 voix

13

Abstention : 0 voix