Commission Évaluation Économique et Santé Publique

26 octobre 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 492, Onureg (Bristol-Myers Squibb)

M^{me} PARIS.- Nous pouvons donc passer à Onureg.

Une chef de projet du CEESP.- Bonjour à tous. On va vous présenter le dossier Onureg, azacitidine orale, dans le traitement de maintenance chez les patients adultes atteints d'une leucémie aiguë myéloïde ayant obtenu une rémission complète ou une rémission complète avec une récupération incomplète de la numération formule sanguine après une chimiothérapie d'induction intensive avec ou sans traitement de consolidation et qui ne sont pas candidats, incluant les patients qui font le choix de ne pas procéder à une greffe. Ce dossier fait suite au dépôt du laboratoire Celgene et pour ce dossier, les rapporteurs sont Nicolas Vinay et Lionel Perrier, que nous remercions pour les échanges que nous avons eus.

Concernant le contexte et les revendications de l'industriel, le médicament Onureg a reçu une AMM dans le cadre d'une procédure centralisée le 18 juin 2021 dans la même indication. Qu'est-ce que l'azacitidine oral ? L'azacitidine oral est un analogue nucléosidique de la petite cytidine qui va disposer d'une activité antileucémique liée à son action d'inhibiteur de l'ADN ARN méthyltransférase et de modificateur épigénétique.

Concernant ce traitement, c'est une primo-inscription. Le laboratoire revendique un SMR important et une ASMR III. Le prix revendiqué est de [REDACTED] euros TTC pour une boîte de sept comprimés de 300 mg.

Concernant les impacts attendus, l'industriel garantit un impact sur les conditions de prise en charge des malades, sur l'organisation des soins et sur les pratiques professionnelles.

La population cible estimée est entre 661 et 925 nouveaux patients par an et un chiffre d'affaires estimé de [REDACTED] d'euros toute indication à deux ans de commercialisation. La dépense annuelle moyenne estimée est de [REDACTED] euros TTC par patient.

Dans le cadre de ce dossier, un document de contribution a été envoyé par l'association Connaître et combattre les Myélodysplasies, qui vous a été partagé par mail. Si besoin, on peut projeter la contribution si vous le souhaitez.

Concernant la pathologie et la prise en charge, on est dans la pathologie de la leucémie aiguë myéloïde. C'est une maladie rare, avec une prévalence en Europe d'un cas pour 10 000 adultes et 3 428 nouveaux diagnostiqués en 2018, en France.

Concernant la prise en charge actuelle thérapeutique des patients atteints de LAM, elle est généralement composée de deux ou trois phases, avec premièrement une induction, puis une

consolidation et, dans certains cas, une phase de maintenance. Le choix de l'option thérapeutique sera défini selon les caractéristiques des patients et de la maladie.

Pour les patients nouvellement diagnostiqués et aptes à un traitement intensif, un traitement d'induction est proposé. L'objectif est d'obtenir une rémission complète ou une rémission complète avec une récupération incomplète de la numération de la formule sanguine, puis un traitement de consolidation peut être proposé.

Pour les patients qui ont une rémission complète ou une RCI et qui ne sont pas candidats à une greffe pour raison de non-éligibilité ou de refus du patient, un traitement de maintenance peut être envisagé. Concernant ce traitement de maintenance, la prise en charge repose aujourd'hui essentiellement sur la surveillance clinique. Vous retrouverez, sur la diapositive à droite, un schéma issu des recommandations de l'ESMO. La midostaurine peut être proposée dans certains cas, en cas notamment d'une mutation FLT3, mais n'a pas montré de bénéfice sur la survie globale dans l'essai clinique RATIFY. Par ailleurs, ces recommandations citent également d'autres traitements de maintenance, notamment pour les patients de 60 ans et plus, dans le cadre d'un usage hors AMM. Toutefois, le traitement de maintenance – à ce jour, il y a peu de molécules – repose essentiellement sur la surveillance clinique.

Concernant les sources de données intégrées, pour ce dossier, il y a un essai clinique QUAZAR AML-001. C'est une étude pivot de phase 3 de supériorité multicentrique, randomisant en double aveugle et en groupes parallèles, qui va comparer l'efficacité et la tolérance de l'azacitidine oral, plus ou moins les meilleurs traitements du support, par rapport au placebo, plus ou moins les meilleurs traitements de support.

Dans cet essai clinique, le critère du jugement principal est la survie globale. À la date d'extraction de la base du 15 juillet 2019, la médiane de la survie globale est de 24,7 mois dans le groupe azacitidine oral et de 14,8 mois dans le groupe placebo, soit une différence significative de plus 9,9 mois et une réduction statistiquement significative du risque de décès de 31 % par rapport au placebo.

Une analyse de suivi est également disponible en date de septembre 2020 avec des résultats similaires. C'est cette analyse de suivi qui a été retenue ensuite dans la modélisation.

Concernant le critère de jugement secondaire, c'est la survie sans rechute (SSR). À la date d'extraction de base du 15 juillet 2019, la médiane de SSR est de 10,2 mois dans le groupe azacitidine oral et de 4,8 mois dans le groupe placebo. Il y a une réduction statistiquement significative du risque de rechute de 35 % par rapport au placebo.

À propos de la tolérance, la proportion de patients ayant présenté un événement indésirable de grade 3, 4, est de 71,6 % dans le bras azacitidine oral et de 63,1 % dans le bras observations.

On vous propose de passer à l'analyse critique de l'efficience et je donne la parole au chef de projet pour les choix structurants.

Un chef de projet du CEESP.- Merci. Concernant l'analyse critique de l'efficience, tout d'abord, quelques phrases concernant les choix structurants. Les choix structurants, d'une manière générale, ont été respectés selon la méthodologie du guide de la HAS. Ce qui est à souligner brièvement, au niveau des interventions comparées, c'est la stratégie d'observation sans traitement et la stratégie de comparaison et le comparateur de Onureg. L'industriel a fourni une comparaison et une description synthétique qui semblent être acceptables. Nous avons vu les différentes options thérapeutiques dans d'autres avis qui ne pourraient pas s'appliquer, soit en raison des recommandations de bonnes pratiques, soit en raison de l'absence de données cliniques, en plus des justifications données par l'industriel en termes d'enquête de prescription et de données épidémiologiques.

Ensuite, concernant la modélisation, il y a deux aspects à aborder, notamment la population simulée et par la suite, la structure du modèle. Pour la population simulée, toujours en essayant de comparer d'une manière synthétique les différentes caractéristiques par rapport aux sources de données disponibles, en l'occurrence, l'essai pivot de cette étude, le QUAZAR AML-001 et les données de prescription de l'industriel, c'est l'étude appelée A + A.

Les deux aspects qui ont attiré notre attention au niveau de la transposabilité de la population portent sur le risque cytogénétique et le score ECOG qui ne sont pas comparables à celle de la population de l'indication en France. Encore le score ECOG, souvent, c'est vrai qu'on peut avoir, dans des études ATU ou des études pivots de certains avis, une petite différence. En revanche, concernant le risque cytogénétique, il y a quand même une certaine différence. Ces différences entraînent une certaine incertitude au niveau de la transposabilité de la population et de la modélisation à la population française.

Pour la population simulée, une réserve importante a été attribuée.

En ce qui concerne la structure du modèle, la structure porte sur un modèle partitionné à trois états de santé qui sont :

- la survie sans rechute différenciée en deux sous-états : la survie sans rechute sous traitement et sans traitement ;
- la survie post-rechute ;

- le décès.

Cela rappelle le schéma général des modèles de survie partitionnée appliqué sans événements sur des post-événements et décès. Ici, nous avons la pré-rechute et la post-rechute comme étant deux états principaux du modèle. Cela rappelle d'autres états sans progression et post-progression, donc la structure du modèle est acceptable selon l'histoire de la pathologie.

En revanche, il y a deux éléments à souligner. Un élément à souligner très important concerne la durée de traitement. Pourquoi l'industriel a différencié deux sous-états ? Cette différenciation de ces deux états ne nous paraît pas bien documentée, voire convaincante. Pourquoi ? Parce qu'on différencie les états selon la durée de traitement. Or, la durée de traitement telle qu'elle a été collectée dans l'essai, pose des questions. Ces questions portent notamment sur le pourcentage des patients qui ont arrêté le traitement, notamment le délai entre des patients qui ont arrêté le traitement et la rechute, puisque le traitement, idéalement, naturellement, est donné jusqu'à un certain niveau de la diminution du taux de blastes. Donc, il manque une documentation sur la différenciation de l'état de survie sans rechute qui semble favoriser le traitement évalué. Pourquoi ? Parce que, dans une analyse de sensibilité, la durée jusqu'à la rechute entraîne une augmentation du RDCR de 28 % par rapport à l'analyse de référence. Donc, il y a une incertitude. Une réserve importante a été attribuée pour illustrer le manque de documentation et de justification de cette différenciation des deux sous-états, à cause de l'incertitude portant sur la documentation du pourcentage des patients qui ont arrêté le traitement, en particulier du délai entre l'arrêt de traitement et la rechute.

Une courbe visualisant le délai entre l'arrêt de traitement et la rechute aurait pu simplifier l'avis et nous donner plus d'éléments sur l'incertitude attribuée à cet aspect de la modélisation. Concernant la greffe, elle a été intégrée en tant qu'événement récurrent. Nous avons eu une discussion lors du GT et nous avons aussi vu les dossiers de la CT. Dans l'essai pivot, le taux de greffe de (inaudible 01 :11 :25) est de 6 %, *versus* pratiquement 13 % de patients placebo dans le modèle. Une hypothèse a été prise en considérant 10 % de patients dans le bras du traitement. L'industriel a fourni une description permettant de montrer l'absence d'impact de la greffe sur les résultats du modèle. Voilà en ce qui concerne la structure du modèle.

Le dernier aspect de la modélisation concerne les événements intercurrents. Dans les EI qui ont été pris en compte dans la modélisation, l'industriel a pris une hypothèse conservatrice permettant de prendre d'emblée les EI de grade 1-2 et grade 3-4 associés à Onureg, le traitement comparé. On peut noter l'absence de ligne modélisée pour le bras d'observation sans traitement, mais juste pour la beauté de l'exercice, parce que cela pourrait donner une idée sur la modélisation de la tolérance dans le bras comparé, mais le scénario était d'emblée conservateur.

Cependant, la durée de traitement pose des interrogations, des incertitudes plutôt, parce que l'industriel a utilisé la courbe de Kaplan-Meier pour le traitement de l'essai. Cette utilisation était discutable, parce qu'aucun patient n'est sous traitement après 72 mois jusqu'à la fin de l'horizon temporel et aucune extrapolation n'a été appliquée par la suite.

Cette prise en compte est incertaine comme l'illustre l'analyse de sensibilité en scénario présenté dans la diapositive précédente, qui montrait une augmentation du RDCR de 28 %. C'est un élément qu'on avait aussi repris dans les conclusions d'efficacité pour montrer cette incertitude structurelle qui n'est pas explorée, qui porte sur la durée de traitement et sur un autre critère que l'on verra par la suite dans les diapositives suivantes.

En ce qui concerne l'extrapolation de l'effet de traitement, nous avons toujours une hypothèse qui décrit, qui structure la façon dont l'effet de traitement est réparti le long de l'horizon temporel. Ici, il y a une hypothèse qui porte sur une extrapolation du délai de traitement, certainement à partir des données individuelles de l'essai, mais il y a une absence de données qui justifie le maintien de l'effet du traitement jusqu'à la fin de l'horizon temporel. L'hypothèse de perte de l'effet de l'azacitidine orale est testée à partir d'analyses de sensibilité en scénario, selon des seuils arbitraires. On voit très bien ici que la prise en compte de cette hypothèse de l'effet de traitement a été faite d'une manière non seulement discutable, mais même les scénarios d'analyse de sensibilité proposés pour explorer cette incertitude n'ont pas de justification et portent sur des seuils arbitraires, au 64^e et au 65^e seuil du modèle.

Nous avons ici attribué une hypothèse, une réserve importante qui porte sur le maintien de l'effet de traitement au-delà du suivi de l'essai clinique jusqu'à la fin de l'horizon temporel, et ce, en l'absence de données justifiant cette hypothèse.

Concernant l'extrapolation de la survie, les choses ont été bien faites. En matière d'extrapolation, la survie est fondée sur un processus classique utilisé pratiquement dans tous les avis en oncologie, sur l'algorithme de Latimer ici, l'exploration de la survie a été réalisée *via* l'ajustement des données de survie observées par une fonction paramétrique qui permet leur extrapolation au-delà du suivi de l'essai clinique. Pour la survie globale, l'hypothèse de risque instantané n'a pas été vérifiée, donc un modèle indépendant a été retenu. Et en analyse de référence à titre indicatif, un modèle *odds* proportionnel avec lissage *spline* a été utilisé.

En ce qui concerne la survie sans rechute, idem, l'hypothèse de risque non-proportionnel n'a pas été vérifiée. L'industriel a bien expliqué, a bien montré comment cette hypothèse n'a pas été vérifiée et en conséquence, un modèle adéquat d'ajustement des données a été utilisé dans l'analyse de référence.

J'ai dit tout à l'heure qu'il y avait une incertitude structurelle principale qui porte sur la durée de traitement. On va aborder une autre limite source d'incertitude qui porte sur l'estimation des scores d'utilité. Tout d'abord, avant de rentrer dans l'analyse critique de la façon dont les données de qualité de vie ont été collectées et ont été analysées dans l'analyse de référence, un petit mot sur les scores sur les données de qualité de vie utilisées, collectées dans cet essai pivot. Il y a un seul essai pivot.

Dans cet essai pivot, il y avait un recueil du questionnaire EQ-5D pour l'état pré-rechute. Le score d'utilité pré-rechute a été estimé par l'industriel selon plusieurs spécifications d'un modèle statistiques, en l'occurrence, un modèle mixte, comme nous avons aujourd'hui l'habitude d'avoir une myriade de modèles mixtes qui proposent des estimations statistiques ajustées. Il n'y a pas de souci. En revanche, le problème se situe au niveau de l'absence de recueil du questionnaire EQ-5D pour l'état post-rechute. Dans les données de l'industriel, il n'y a aucune donnée qui porte sur le recueil de cet état de santé.

Par contre, l'industriel a essayé de trouver refuge dans la littérature, en l'occurrence l'étude néerlandaise Leunis en 2014, qui semble être la plus adaptée par rapport à la revue de littérature réalisée, qui est une revue de littérature globalement acceptable, parce qu'elle propose tous les scores d'utilité qui ont été utilisés dans des évaluations du NICE et ailleurs. Dans cette étude ciblée par l'industriel et utilisée dans la liste de référence, il y a un recueil de l'EQ-5D-5L pour les deux états pré-rechute et post-rechute. Par la suite, en utilisant les estimations de ces recueils du questionnaire de l'outil 5D, l'industriel a pu intégrer, dans la liste de référence, les scores d'utilité concernant les deux états principaux du modèle pré-rechute et post-rechute. Cet aspect concerne les données sur l'utilité.

Qu'est-ce qu'a fait l'industriel pour des ajustements en termes de perte de qualité de vie, ce qu'on appelle souvent, dans notre jargon, les désutilités ? Il a pris en compte des désutilités associées à des événements désirables publiés dans des évaluations économiques en cancérologie, dont nous avons l'habitude dans les différentes études en cancérologie depuis quasiment cinq, sept ans (fatigue, anémie, etc.). Et aussi un bon élément concernant la prise en compte de la désutilité liée à la greffe.

Quelles sont les limites ? Quelles sont les choses qui posent problème dans l'estimation du score d'utilité ? Revenons à cette publication qui a fourni la source principale qui alimente le modèle dans l'analyse de référence. Cette publication porte sur une étude néerlandaise, monocentrique, où les patients sont plus jeunes, ayant été nombreux à être traités par allogreffe au moment du questionnaire. Le délai depuis le diagnostic de la LAM était de cinq ans en moyenne. Les estimations des scores d'utilité étaient fondées sur des sous-groupes. Je précise que les

estimations du score d'utilité étaient fondées sur des sous-groupes non préalablement définis comme état de santé. Autre information, les différences entre les deux estimations pré et post-rechutes n'étaient pas significatives et les deux scores étaient quasiment comparables.

Suite à l'analyse des limites de cette publication, nous avons attribué une réserve importante portant sur la méthode d'estimation du score d'utilité qui est trop fragile, parce qu'il y a des soucis au niveau de l'étude Leunis qui est monocentrique, non-représentative des patients survivants atteints d'une LAM ni dans la population d'analyse. Les estimations ont été réalisées sur des sous-groupes. De plus, la valeur du score d'utilité post-rechute est vraisemblablement surestimée.

Juste avant de passer la parole à la chef de projet pour les diapositives suivantes, j'attire votre attention. En plus de cette réserve importante, nous avons évoqué, d'une manière explicite, la fragilité de l'estimation des QALYs dans la conclusion de la CEESP.

Une chef de projet du CEESP.- Je vais continuer avec l'estimation des coûts. Dans la modélisation, différents postes de coûts sont pris en compte : l'acquisition des traitements, la prémédication, le suivi du patient, les traitements post-rechute, la greffe, la prise en charge des événements indésirables, les coûts de transport et les coûts de fin de vie.

Si on s'intéresse à quelques résultats portant uniquement sur les coûts :

- Le coût global actualisé de l'azacitidine oral sur dix ans sera de 382 816 euros, dont la majeure partie du coût pour le bras azacitidine porte sur le coût d'acquisition à ■■■ % et sur le coût de suivi à ■■■ %.
- Si on regarde le bras observation, la majeure partie du coût est liée au coût de suivi, à 87 %.

Maintenant, il y a la présentation des résultats de l'analyse de référence :

- Sur un horizon temporel de dix ans, le RDCR de l'azacitidine oral par rapport à l'observation sans traitement est de 545 599 euros par QALY.
- Si l'on regarde maintenant les résultats de manière désagrégée, on a un coût total pour le bras observation de 111 000 euros et pour l'azacitidine oral de 382 000 euros.
- Un total des QALYs pour le bras observation de 2,13 % et de 2,62 % pour l'azacitidine oral.
- En année de vie gagnée, 2,66 années de vie gagnées pour le bras observations et 3,27 pour le bras azacitidine oral.
- Ce qui fait un delta de coût de 264 543 euros entre les deux bras, un delta d'années de vie gagnées de 0,61 et de QALY de 0,48.

- Cela amène un RDCR par année de vie gagnée de 437 073 euros par année de vie gagnée.
- Le RDCR en euros par QALY que je vous ai mentionné est de 545 593 euros par QALY.
- La frontière d'efficacité est constituée des deux traitements : l'observation traitement et l'azacitidine oral.

Concernant les analyses de sensibilité, tout d'abord, il y a les analyses de sensibilité déterministes. Les trois paramètres qui vont le plus influencer le RDCR sont :

- le coût par cycle de l'azacitidine oral ;
- l'utilité en pré-rechute sous traitement ;
- les coûts de suivi en post-rechute.

Concernant l'analyse de sensibilité probabiliste, la RDCR probabiliste de l'azacitidine oral par rapport à l'observation sans traitement est de 434 960 euros par année de vie gagnée et de 542 743 euros par QALY gagné, donc relativement proche de ceux observés dans l'analyse de référence présentée à la diapositive précédente.

La probabilité est de 80 % pour que l'azacitidine oral soit la stratégie la plus coût-efficace est atteinte pour une disposition à payer de 850 000 euros par QALY.

Passons aux analyses de sensibilité en scénario. A gauche, l'impact de l'horizon temporel :

- Si on prend un horizon temporel de deux ans, le RDCR augmentera de plus 93 %.
- Avec un horizon temporel de trois ans, le RDCR augmente environ de 57 %.
- Avec un horizon temporel de cinq ans, le RDCR augmente de plus 25 %.

L'analyse de scénarios qui vous a été présentée tout à l'heure par le chef de projet, lorsque l'on considère une durée de traitement jusqu'à rechute, on augmente le RDCR de 28 %.

Ensuite, pour les analyses en scénario avec des variations de prix, la variation du RDCR suit les variations de prix :

- Pour une réduction de 10 % du prix du traitement, le RDCR diminue de 9,8 %.
- Pour une diminution du prix de 15 %, le RDCR varie de 14 à moins 14,6 %.
- Pour une réduction de moins 20 %, une réduction du RDCR de moins 19,5 %.

Une petite note sur les analyses de sensibilité. Sur les utilités post-rechute, on n'a pas d'analyse de sensibilité qui font varier simultanément les utilités pré et post-rechute.

Une réserve importante a été proposée sur la non-intégration de la durée de traitement dans les analyses de sensibilité probabilistes et celles portant sur la variabilité des paramètres. Or, c'est un paramètre qui a un impact important sur les résultats.

Concernant la synthèse des réserves, pour cet avis, ont été proposées cinq réserves importantes, sept réserves mineures et zéro réserve majeure.

Les réserves importantes ont été présentées tout au long de la présentation :

- trois sur la modélisation ;
- une sur la transposabilité ;
- une autre sur la structure du modèle ;
- une troisième sur le maintien de l'effet de traitement ;
- une réserve importante sur la mesure et la valorisation des états de santé avec les scores d'utilité ;
- une sur les analyses de sensibilité.

La proposition de conclusion :

- En ce qui concerne la conformité méthodologique, ont été reprises les différentes réserves présentées tout au long de la présentation et dans le tableau de synthèse des réserves.
- En ce qui concerne l'efficience, ont été repris plusieurs éléments. Tout d'abord, le différentiel des coûts totaux actualisés par patient de 264 543 euros, en rappelant que la majeure partie du coût du bras azacitidine est à ■■■ %, liée au coût d'acquisition du traitement et à ■■■ % pour les coûts de suivi.
- Un différentiel des bénéfices de santé actualisés de 0,61 pour les années de vie gagnées et de 0,48 pour les années de vie gagnées ajustées sur la qualité de vie.
- Le RDCR de l'azacitidine *versus* l'observation sans traitement, en euros par année de vie gagnée et en euro par QALY, est également rappelé.

Ensuite, les principales variables qui induisent une forte variabilité sur le RDCR sont mentionnées, à savoir :

- le coût par cycle de l'azacitidine oral ;
- l'utilité en pré-rechute sous traitement ;
- les coûts de suivi en post-rechute.

Ensuite, deux éléments sur les analyses en scénario :

- L'horizon temporel est la variable qui fait le plus varier le RDCR. Plus l'horizon temporel est court, plus le RDCR augmente, en rappelant des exemples sur un horizon temporel de deux ans ou de cinq ans et en associant la variation du RDCR.
- Lorsque le prix revendiqué de l'azacitidine oral baisse de 5 à 20 %, le RDCR baisse de 4,9 % à moins 19,5 %.

Pour continuer sur le paragraphe concernant l'efficacité, la disposition à payer est également rappelée, pour laquelle la probabilité de l'azacitidine oral devient la stratégie la plus coût-efficace, à 80 %, de 850 000 euros par QALY.

Ensuite, certaines limites sont mentionnées, liées à la portée des données disponibles et à la fragilité des méthodes d'estimation qui vont générer une incertitude. Trois points :

- Même si le choix des comparateurs est justifié, il persiste une incertitude sur une partie de la portée des résultats, puisqu'environ 20 % de la prise en charge actuelle n'est pas prise en compte dans l'évaluation économique.
- Sur l'estimation des scores d'utilité, l'estimation des QALYs est fragile (inadmissible) d'une forte incertitude liée à l'absence des données de qualité de vie, notamment en post-rechute et les limites exposées sur les scores d'utilité issus de la littérature.
- La prise en charge de la durée de traitement dans le modèle.

Ensuite, une proposition de conclusion. Tout d'abord, le prix revendiqué de ■■■ euros TTC par boîte de 7 comprimés de l'azacitidine oral est rappelé. L'analyse de référence dans l'indication aboutit à un RDCR de 545 599 euros par QALY par rapport à l'observation sans traitement. Ce résultat est à interpréter avec prudence en raison de l'absence non justifiée des données de qualité de vie décrivant la phase post-rechute par l'industriel.

Un second élément sur le coût total de l'azacitidine et en mentionnant que par ailleurs, la CEESP attire l'attention des décideurs sur le niveau élevé de la disposition à payer de 850 000 euros par QALY, pour laquelle l'azacitidine a une probabilité de 80 % d'être la stratégie la plus coût-efficace.

Ensuite, l'élément sur l'évaluation économique qui ne couvre pas la totalité de la prise en charge de l'indication étudiée, avec un impact d'environ 20 % des stratégies à comparer non prises en compte dans le modèle, qui reste inconnue.

Pour terminer, les éléments qui génèrent des incertitudes sont rappelés : la durée de traitement et l'absence non justifiée de données dans l'essai pivot de l'étude décrivant la qualité de vie des patients en phase post-rechute, ce qui fragilise la robustesse de l'estimation des QALY.

Pour terminer, les données complémentaires, deux éléments sont proposés : la qualité de vie correspondant aux états pré-rechutes et post-rechutes. La CEESP insiste sur l'importance de collecter des données de qualité de vie complète dans une étude réalisée par l'industriel et la durée de traitement de l'azacitidine oral en pratique réelle.

Voilà pour la proposition de conclusion. Merci de votre attention.

M^{me} PARIS.- Merci à vous pour la présentation. Les rapporteurs de ce dossier sont Lionel Perrier et Nicolas Vinay. Qui souhaite intervenir ?

M. VINAY.- Lionel, je te laisse commencer en tant qu'économiste.

M. PERRIER.- Merci Nicolas. J'adresse tout d'abord tous mes remerciements aux chefs de projet pour l'instruction de ce dossier. L'industriel présente un dossier sur l'azacitidine oral dans la leucémie aiguë myéloïde. Au final, c'est un dossier assez complet, même si, comme cela a été dit, certains points auraient mérité d'être mieux justifiés ou documentés. A la liste qui a été déjà mentionnée, j'ajouterai l'impact du produit sur l'organisation des soins.

Je souhaiterais revenir, dans mon rapport, sur deux éléments qui me semblent très importants. Le premier concerne l'utilité. Aucune donnée de qualité de vie n'a été collectée après la rechute des patients dans l'essai QUAZAR AML-001. L'industriel a donc réalisé une revue de la littérature et s'est appuyé sur la publication de Leunis. Ce choix fragilise le dossier. Mais finalement, y avait-il une meilleure option ? Probablement pas. Cet écueil renvoie donc, de mon point de vue, au design de l'essai clinique, pour quelle raison la qualité de vie n'a-t-elle pas été recueillie en situation post-rechute ?

Le deuxième point que je voudrais mentionner concerne le niveau de RDCR. En analyse de référence, le coût par année de vie gagnée en bonne santé de l'azacitidine oral par rapport à l'observation sans traitement s'élève à 545 599 euros. Le niveau de RDCR de l'ordre d'une fois le PIB par habitant interroge. Je vous remercie.

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

M. VINAY.- Merci Lionel. Je vais compléter ce qu'a dit Lionel sur les aspects techniques. Cela a bien été rappelé par les chefs de projet dans leur présentation. C'est un dossier qui a un certain nombre de points faibles. Même si toute réserve majeure a été exclue, on a quand même un cumul de cinq réserves importantes. Comme le chef de projet l'a mis en avant dans sa

présentation, les deux gros points faibles tournent autour de la valorisation des utilités, notamment un manque de robustesse de la méthode d'estimation, comme l'a rappelé également Lionel.

Il y a aussi un certain nombre de problèmes qui tournent autour des durées de traitement et de l'effet des traitements, donc un certain nombre d'incertitudes. On pourra avoir un certain nombre de discussions là-dessus. Ceci dit, en résultat, on est sur un niveau de RCDR très élevé.

Je reviendrai sur la conclusion. Cela a été mis en avant. Cela a pu prêter à discussion, comme l'a rappelé tout à l'heure le collègue sociologue, on est sur des niveaux très importants. L'autre point aussi mis en avant dans la conclusion, je vais en ce sens également, c'est la disposition à payer très élevée également, 850 000 euros pour éviter une déficience de 80 %. C'est quand même très, très élevé.

C'est tout ce que j'aurai à dire sur le dossier. On peut quand même regretter le dépôt d'une AID qui aurait pu donner des éléments complémentaires, même si on a une population cible de 1 000 patients. On ne connaît pas l'impact sur les finances publiques. On aurait pu avoir ces éléments supplémentaires.

Je remercie les chefs de projet et Lionel pour les échanges qu'on a pu avoir.

M^{me} PARIS.- Merci beaucoup. Y a-t-il des questions ou des commentaires ? Hans-Martin.

M. SPATH.- Un commentaire qui va amener des questions. Effectivement, on devrait sauter sur une chaise, comme cela a été dit ce matin, parce que c'est déjà très élevé. J'ai bien compris. Il y a encore des (inaudible 01 :38 :16) sous-estimés, parce que les limites que vous avez soulevées vont plutôt en faveur du produit. Est-ce que c'est bien cela ? C'était ma question. Si vous revenez sur la diapo 24, on peut discuter de l'impact des limites. Est-ce que cela va peut-être favoriser le produit ou non ? Vous l'avez indiqué une fois. Justement, vous avez beaucoup insisté, notamment le chef de projet, sur la différenciation des deux sous-états. Cela semble favoriser l'azacitidine. Est-ce que vous pouvez revenir sur la diapo 24 ? C'est la deuxième ligne. Vous avez mis à la fin : « Un traitement qui semble favoriser l'azacitidine ». Les rapporteurs, parce que j'imagine que ce n'était pas un dossier facile, ont plutôt tendance à dire que le premier et le troisième pourraient éventuellement aussi favoriser le produit, donc sous-estimer l'ampleur du ratio coût-efficacité et ration coût-qualité.

Un chef de projet du CEESP.- Tout d'abord merci à nos rapporteurs pour leurs commentaires et merci à Hans-Martin.

Oui, le niveau du RDCR est certainement très élevé. C'est vrai qu'on peut intuitivement dire que l'on peut s'attendre à une sous-estimation si on considère les limites et les analyses de scénarios sur la durée de traitement et sur les utilités. On pourrait. Là où on a été un peu prudent, pour ne pas dire d'une manière confirmée qu'on pense à une sous-estimation pour deux raisons.

Parce que les scores d'utilité sont issus d'une publication. C'est vrai quand on augmente le différentiel, quand on joue sur le différentiel entre pré-rechute et post-rechute, on peut obtenir des niveaux de RDCR plus élevés, de l'ordre de 15 à 20 %. C'est vrai aussi qu'avec la durée actuelle du traitement, on pourrait envisager une augmentation du RDCR si, j'insiste, comme vous l'avez remarqué, si l'on considère que la durée de traitement est superposable au délai entre la prise de traitement et la rechute. C'est vrai qu'on pourrait, conditionnellement à ces hypothèses, envisager une sous-estimation du RDCR.

En revanche, cela nous laisse prudents, parce que premièrement, nous n'avons pas l'étendue réelle, la différence réelle des valeurs d'utilité issues de l'essai pivot, donc on ne sait pas. Il y a de l'incertitude, comme nous l'avons mentionné. L'incertitude structurelle reste en partie non explorable.

Et pour la durée de traitement, ce qui nous a poussés à être prudents à parler seulement du niveau du RDCR plus élevé, parce qu'il y a une incertitude sur ce délai. On n'a pas, en pratique réelle, pour se projeter puisqu'on travaille sur l'analyse de l'efficience, on ne sait pas par rapport à la RCP, comme cela a été aussi confirmé par l'analyse clinique, on ne sait pas la durée de traitement en pratique réelle, quelle est l'étendue du pourcentage d'arrêt de traitement. Est-ce qu'il sera plus proche à droite de la rechute ou est-ce qu'il sera différent ? Donc, oui.

Pour résumer ma réponse, on pourrait s'attendre – mais cela reste conditionné à d'autres hypothèses et d'autres situations où l'incertitude caractérise les données – on pourrait avoir des scénarios où le RDCR n'est pas sous-estimé, parce que les données post-rechutes sont en phase avec les données pré-rechutes, chose qu'on n'a pas. Et par rapport à la durée de traitement aussi, on ne connaît rien en vie réelle. Donc, on est resté prudent. On a souligné uniquement le niveau élevé du RDCR, même si on peut émettre une hypothèse sur la sous-estimation du niveau du RDCR.

M^{me} PARIS.- Y a-t-il d'autres questions ou remarques sur cet avis ? Le niveau du RDCR est effectivement très élevé dans ce cas-là. On le dit dans l'avis. On ne peut pas aller beaucoup plus loin que ce qu'on dit jusqu'à maintenant, puisque nous n'avons pas de seuil. Je pense qu'on peut le souligner.

Sébastien.

M. LAZZAROTTO.- Je crois que c'est un dossier très intéressant. Le service et l'ensemble des rapporteurs, enfin des gens qui ont travaillé sur ce dossier mettent en avant beaucoup d'informations pour le payeur. Je crois que là, on arrive au bout du bout. C'est très intéressant. On souligne qu'il n'y a pas d'information suffisante sur la qualité de vie, il y a une espèce de fragilité, il y a beaucoup d'incertitudes et cela coûte très cher. La conclusion est parfaite.

M^{me} PARIS.- Merci. Y a-t-il d'autres commentaires en ligne ou dans la salle ? Driss.

M. BERDAÏ.- Juste une question, parce que je regarde les courbes de survie. Dans l'avis qui a été donné par la Commission de transparence concernant l'accès précoce, on a un taux de survie à cinq ans de 20 %. Ma question est : l'avis de la Commission de transparence, l'avis définitif complet sera émis quand ?

Une chef de projet du CEESP.- Ça passe en Commission de transparence demain.

M. BERDAÏ.- Les différences de survie par rapport à toutes les faiblesses qui ont été affichées sur le versant clinique, rendent d'autant plus intéressant l'avis de la Commission de transparence sur le niveau de SMR notamment.

M^{me} PARIS.- Merci. Monsieur le chef de projet.

Un chef de projet du CEESP.- J'ai juste une petite remarque. Pour remercier encore une fois Nicolas concernant la remarque sur l'AIB. Avec Nicolas, Lionel et la chef de projet, au début, nous avons pensé à proposer deux phrases en disant qu'il est regrettable que l'industriel n'ait pas proposé une analyse de l'impact budgétaire. En revanche, après avoir vu les choses en profondeur et profité du commentaire de Dominique, parce que l'industriel s'est fondé, dans ses éléments sur l'estimation de l'impact budgétaire, sur un taux d'observance plutôt élevé, puisque le taux d'observance de l'essai clinique, en regardant ce dossier, était un bon taux d'observance. On aboutissait à un impact budgétaire de [REDACTED] d'euros. En l'absence d'éléments qui nous permettent de trancher et de dire à l'industriel : « Vous n'avez pas pris en compte tel élément », alors qu'il a pris l'observance qui semble être en faveur de son analyse.

Deuxièmement, nous avons regardé l'estimation de la population cible et le modèle d'impact budgétaire, mais nous n'avons pas trouvé d'éléments qui nous permettent de challenger ou qui remettent en question, *in fine*, l'estimation de l'industriel.

M^{me} PARIS.- Merci beaucoup. Effectivement, il n’y avait pas d’éligibilité à l’analyse d’impact budgétaire et, pour remettre en cause les estimations de chiffre d’affaires de l’industriel, il aurait fallu disposer de plus de données.

Sommes-nous prêts à voter pour cet avis ? Oui. Nous votons.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} FERRETTI.- Nous avons 19 votes et 19 votes pour.