
ÉVALUER

LES TECHNOLOGIES DE SANTÉ

AVIS ECONOMIQUE

JAKAVI (ruxolitinib)

Maladie du greffon contre l'hôte
aiguë (GvHa) et chronique (GvHc)
en cas de réponse inadéquate aux
corticostéroïdes ou à d'autres trai-
tements systémiques

Validé par la CEESP le 22 novembre 2022

Sommaire

1. Avis de la CEESP relatif aux produits de santé	4
1.1. Avis de la CEESP	4
1.1.1. Sur le contexte	4
1.1.2. Sur l'analyse de l'efficience	5
1.1.3. Sur l'analyse d'impact budgétaire	7
1.1.4. Conclusion de la commission	8
1.1.5. Données complémentaires	9
1.2. Synthèse des réserves émises par la CEESP	9
2. Complément A. Contexte de la demande	13
3. Complément B. Tableaux de synthèse	16
3.1. Étude d'efficience : synthèse de l'analyse critique	16
3.2. Étude d'efficience : synthèse des résultats et de l'analyse de l'incertitude – GvHa	45
3.3. Étude d'efficience : synthèse des résultats et de l'analyse de l'incertitude – GvHc	48
3.4. Analyse d'impact budgétaire : synthèse de l'analyse critique	54
3.5. Analyse d'impact budgétaire : synthèse des résultats et de l'analyse de l'incertitude	60
4. Compléments de l'analyse de l'efficience	67
4.1. Choix structurants	67
4.2. Modélisation	68
4.2.1. Population simulée	68
4.2.2. Structure du modèle	71
4.2.3. Événements intercurrents du modèle	72
4.2.4. Estimation des probabilités de transitions	74
4.2.5. Estimation d'occurrence des événements intercurrents	81
4.3. Mesure et valorisation des états de santé en utilité	84
4.4. Mesure et valorisation des coûts	88
4.4.1. Synthèse des coûts pris en compte	88
4.5. Validation	90
4.6. Présentation des résultats et exploration de l'incertitude dans la GvHa	102
4.6.1. Résultats dans l'analyse de référence	102
4.6.2. Analyse de l'incertitude dans l'analyse de référence	104
4.6.3. Analyse de l'incertitude via des scénarios alternatifs	106
4.7. Présentation des résultats et exploration de l'incertitude dans la GvHc	108
4.7.1. Résultats dans l'analyse de référence	108
4.7.2. Analyse de l'incertitude dans l'analyse de référence	111
5. Compléments de l'analyse d'impact budgétaire	114

5.1. Choix structurants de l'analyse d'impact budgétaire	114
5.1.1. Structure du modèle	114
5.1.2. Parts de marché	114
5.2. Données clinique mobilisées	117
5.3. Mesure et valorisation des coûts	118
5.4. Analyse de l'incertitude	120
5.5. Présentation des résultats	123
Table des annexes	129
Table des illustrations et des tableaux	136
Références bibliographiques	139
Abréviations et acronymes	141

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 

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

Haute Autorité de santé – Service communication et information

5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – novembre 2022 – ISBN :

1. Avis de la CEESP relatif aux produits de santé

1.1. Avis de la CEESP

1.1.1. Sur le contexte

1.1.1.1. Informations générales

L'évaluation, présentée par la société NOVARTIS, soutient une demande d'inscription de JAKAVI (ruxolitinib) sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans le cadre d'une extension d'indication.

La demande de remboursement concerne la population des patients âgés de 12 ans et plus atteints de la maladie de greffon contre l'hôte aiguë (GvHa) ou de la maladie du greffon contre l'hôte chronique (GvHc) qui ont une réponse inadéquate aux corticostéroïdes ou à d'autres traitements systémiques. La demande de remboursement est superposable à l'indication de l'AMM obtenue le 29/04/2022 en procédure centralisée.

L'industriel estime la population cible à 650 patients par an (392 patients dans la GvHa et 258 patients dans la GvHc).

Au moment du dépôt de la demande, le tarif de responsabilité et le prix limite de vente en vigueur était de 1 603,37 € TTC (1 463,56€ HT), pour 5 mg (par boîte de 56 comprimés) (J.O. du 12/01/2021).

1.1.1.2. Revendications de l'industriel

L'industriel revendique :

- un service médical rendu important et une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) versus les meilleurs traitements disponibles ;
- dans la GvHa, une dominance de JAKAVI versus les meilleurs traitements disponibles, et dans la GvHc un RDCR de 66 365 €/QALY versus les meilleurs traitements disponibles au prix de [REDACTED] € TTC retenu dans la modélisation ;
- un impact budgétaire total de 1,6 millions d'euros sur cinq ans au prix de [REDACTED] TTC retenu dans la modélisation.

Le chiffre d'affaires prévisionnel de JAKAVI (ruxolitinib) pour l'ensemble de ses indications est estimé par l'industriel à [REDACTED] d'euros HT sur la période correspondant à la 2^e année pleine suivant l'introduction de cette nouvelle indication (2025).

L'industriel ne revendique aucune incidence sur l'organisation des soins, les pratiques professionnelles ou les conditions de prise en charge des malades.

1.1.1.3. Autres indications et extensions à venir

L'industriel mentionne que deux études pédiatriques sont en cours (phase I/II et phase II), réalisées en ouvert (REACH 4 dans la GvHa et REACH 5 dans la GvHc).

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

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

1.1.2. Sur l'analyse de l'efficience

L'objectif de l'analyse développée par l'industriel est d'établir l'efficience de JAKAVI (ruxolitinib) dans la stratégie thérapeutique de prise en charge des patients atteints d'une maladie du greffon contre l'hôte aiguë ou chronique qui ont une réponse inadéquate aux corticostéroïdes ou à d'autres traitements systémiques.

1.1.2.1. En ce qui concerne la conformité méthodologique

Dans la population des patients atteints d'une GvHa :

La méthode sur laquelle repose l'analyse coût-résultat du produit dans la population des patients atteints d'une GvHa est acceptable, bien qu'elle soulève 6 réserves importantes et 9 réserves mineures (cf. Tableau 1 de synthèse des réserves).

Les réserves importantes portent sur les complications de la maladie, l'estimation de la SG, les sources de données mobilisées dans l'estimation des probabilités de transitions, la validation interne de la durée de réponse, la validation externe de la durée de réponse et l'analyse de l'incertitude.

Dans la population des patients atteints d'une GvHc :

La méthode sur laquelle repose l'analyse coût-résultat du produit dans la population des patients atteints d'une GvHc est acceptable, bien qu'elle soulève 7 réserves importantes et 8 réserves mineures (cf. Tableau 1 de synthèse des réserves).

Les réserves importantes portent sur la modélisation des complications de la maladie, l'intégration des traitements ultérieurs, les sources de données mobilisées dans l'estimation des probabilités de transitions, le choix de la distribution paramétrique retenue pour l'extrapolation des courbes de traitement, la validité externe de la durée de réponse et l'analyse de l'incertitude.

1.1.2.2. En ce qui concerne l'efficience

Dans la population des patients atteints d'une GvHa :

Au prix revendiqué, sur un horizon temporel de 5 ans, et selon les hypothèses retenues dans la modélisation, la comparaison de JAKAVI aux MTD aboutit à une dominance caractérisée par :

- une économie actualisée de 63 161 €, résultant du différentiel entre les coûts totaux s'élevant à 121 544 € pour le bras JAKAVI et à 184 705 € pour le bras MTD. Cette économie est principalement portée par les coûts de suivi de la maladie ;
- un gain de santé actualisé de 0,19 années de vie (AV) et de 0,21 années de vie ajustées sur la qualité de vie (QALY), résultant du différentiel entre les bénéfices cliniques de 1,30 QALY pour le bras JAKAVI et de 1,09 QALY pour le bras MTD.

Ces résultats sont fortement dépendants :

- d'une part de la réponse des patients aux traitements, de son maintien dans le temps et de sa relation avec la SG faisant notamment l'objet de réserves méthodologiques, générant une incertitude intrinsèque entourant l'estimation des résultats ;
- et d'autre part des hypothèses concernant le suivi médical des patients, s'articulant entre prise en charge hospitalière et ambulatoire selon la réponse au traitement sur la base d'avis d'experts uniquement, et dont le poste de coût est à l'origine de la majeure partie de l'économie générée.

Les analyses de sensibilité conduites ont permis d'explorer une partie de l'incertitude intrinsèque à la modélisation :

- Les analyses de sensibilité déterministes sur les hypothèses et choix de modélisation indiquent que les choix relatifs à la modélisation de la SG et à la prise en charge hospitalière des patients, sont ceux dont l'impact sur les résultats est le plus important ;
S'agissant spécifiquement de la relation entre la SG et le statut de réponse des patients pour laquelle la quantification de l'effet souffre d'un manque de robustesse (cf. réserve importante), l'analyse complémentaire, qui simule une survie globale indépendante du statut de réponse, permettant de renseigner les bornes les plus pessimistes des intervalles d'efficacité et de coûts, indique des réductions du gain de QALY et du montant de l'économie respectives de 71% et de 23%.
- Aucune des variations testées dans le cadre de l'analyse de sensibilité déterministe sur la variabilité des paramètres n'a remis en cause la dominance de JAKAVI versus MTD, et la quasi-majorité des simulations réalisées dans le cadre de l'analyse de sensibilité probabiliste sont situées dans le quadrant de la dominance.

L'incertitude soulevée par les choix de modélisation s'accompagne d'une incertitude liée à l'évolution de la pathologie sous-jacente (notamment des hémopathies malignes) à l'origine de l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques qui peut évoluer concomitamment au traitement par JAKAVI.

Au regard de la conformité méthodologique acceptable bien que soulevant des réserves importantes, de l'incertitude intrinsèque aux choix de modélisation, de l'incertitude inhérente au contexte de la pathologie, et des analyses permettant en partie l'exploration de ces dernières, l'incertitude globale associée aux résultats est forte mais n'est pas de nature à invalider la démonstration de la dominance.

Dans la population des patients atteints d'une GvHc :

Au prix revendiqué, sur un horizon temporel de 5 ans, et selon les hypothèses retenues dans la modélisation, la comparaison de JAKAVI aux MTD aboutit à :

- un surcoût total actualisé de 10 564 € par patient, résultant du différentiel de coûts s'élevant à 148 275 € pour le bras JAKAVI et 137 712 € pour le bras MTD. Cet incrément se décompose principalement par un surcoût relatif à l'acquisition des produits (+44 596 €) en partie compensé par le suivi de la maladie (-10 398 €), l'administration des traitements (-9 853€), et les traitements ultérieurs (-14 791€) ;
- un gain de santé actualisé de 0,15 années de vie ajustées sur la qualité de vie (QALY), résultant du différentiel entre les bénéfices cliniques de 2,97 QALY pour le bras JAKAVI et 2,82 QALY pour le bras MTD, et une absence de gain de santé actualisé en année de vie (AV) du fait de l'absence de démonstration d'un gain de SG entre les traitements ;
- Un RDCR de JAKAVI versus MTD de 66 365 €/QALY.

Ces résultats sont fortement dépendants :

- d'une part, de la réponse des patients aux traitements et de son maintien dans le temps, faisant notamment l'objet de réserves méthodologiques, et qui sont à l'origine d'une incertitude intrinsèque entourant l'estimation des résultats de l'analyse ;
- et d'autre part, de la considération des traitements ultérieurs pour les patients non-répondeurs, choix favorable au produit évalué, non-étayé au regard de la pratique courante attendue ou observée pendant l'essai pivot, et dont l'estimation repose sur des hypothèses non justifiées ni discutées. Ce choix contribue à fortement réduire le RDCR de l'analyse de référence (-140%) en comparaison à une absence de considération des traitements ultérieurs (159 289 €/QALY).

Les analyses de sensibilité conduites ont permis d'explorer une partie de l'incertitude intrinsèque à la modélisation :

- Les analyses de sensibilité déterministes sur les hypothèses et choix de modélisation indiquent que les choix relatifs à la modélisation de la SG et de la durée de traitement, à la prise en charge hospitalière des patients, à la modélisation des scores d'utilité et aux traitements ultérieurs sont ceux dont l'impact sur les résultats est le plus important.
S'agissant spécifiquement de la modélisation des scores d'utilité dépendants de la réponse et du traitement administré, dans l'analyse complémentaire visant à explorer l'impact de ce choix, le gain de QALY est de 0,04 QALY lorsque le score est indépendant du traitement reçu, menant à un RDCR de 258 829 €/QALY soit une augmentation de 290% par rapport au RDCR de l'analyse principale. Ce choix de modélisation a toutefois été jugé acceptable au regard du gain démontré de JAKAVI sur la qualité de vie.
- Les analyses de sensibilité déterministes sur la variabilité des paramètres indiquent que les coûts liés à l'hospitalisation des patients non-répondeurs (coût journalier de suivi, durée d'hospitalisation, proportion de patients hospitalisés ainsi que les traitements ultérieurs reçus), ainsi que le coût unitaire de JAKAVI et le coût d'administration de la photophérèse extracorporelle sont les paramètres dont l'impact sur les résultats est le plus important.
- L'analyse de sensibilité probabiliste sur la variabilité des paramètres indique que pour une disposition à payer de 163 000 € par QALY, le traitement par JAKAVI a une probabilité de 80% d'être efficient. Le RDCR moyen dans l'analyse probabiliste est estimé à 77 383 €/QALY soit une variation de 16,6% par rapport au RDCR de l'analyse principale, soulignant une forte incertitude paramétrique.

Toutefois, l'incertitude entourant certains choix de modélisation et paramètres clefs du modèle n'a pas été convenablement explorée, sans que cela ne soit justifié par l'industriel. Ainsi, l'exploration de l'incertitude relative à la variabilité du taux de réponse, issu des données de l'essai pivot, à l'extrapolation des durées de traitements et à la variabilité paramétrique de celles-ci est incomplète et l'impact sur les résultats est inconnu.

Au regard de la conformité méthodologique acceptable bien que soulevant des réserves importantes, de l'incertitude intrinsèque aux choix de modélisation, de l'incertitude inhérente au contexte de la pathologie, et des analyses permettant en partie l'exploration de ces dernières, l'incertitude globale associée aux résultats est forte mais n'est pas de nature à invalider les résultats.

1.1.3. Sur l'analyse d'impact budgétaire

L'objectif de l'analyse développée par l'industriel est d'estimer les conséquences financières liées à l'introduction sur le marché de JAKAVI dans de l'indication pour laquelle le remboursement est sollicité.

1.1.3.1. En ce qui concerne la conformité méthodologique

Dans la population des patients atteints d'une GvHa :

La méthode sur laquelle repose l'analyse d'impact budgétaire du produit dans la population des patients atteints d'une GvHa est acceptable, bien qu'elle soulève 1 réserve importante et 4 réserves mineures (cf. Tableau 2 de synthèse des réserves).

Dans la population des patients atteints d'une GvHc :

La méthode sur laquelle repose l'analyse d'impact budgétaire du produit dans la population des patients atteints d'une GvHc est acceptable, bien qu'elle soulève 1 réserve importante et 4 réserves mineures (cf. Tableau 2 de synthèse des réserves).

1.1.3.2. En ce qui concerne l'impact budgétaire

Dans la population des patients atteints d'une GvHa :

Au prix revendiqué, sur un horizon temporel de 5 ans, et selon les hypothèses retenues dans la modélisation, l'introduction de JAKAVI génère une diminution des dépenses de l'Assurance Maladie de 41 millions d'euros cumulés, soit une diminution de 22%. La population rejointe cumulée s'élève à [REDACTED] patients, pour une population cible cumulée de 1 960 patients (392 patients annuels).

A travers le calcul des coûts de suivi issus du modèle d'efficience, la mobilisation du taux de réponse de son maintien dans le temps soulève des critiques similaires quant à l'acceptabilité méthodologique et à l'incertitude globale induite.

Les analyses de sensibilité déterministes conduites sur la variabilité des paramètres indiquent que les principaux paramètres affectant les résultats sont relatifs :

- au suivi hospitalier de la maladie ;
- à la population cible au travers de la proportion de patients développant une GvHa.

Dans la population des patients atteints d'une GvHc :

Au prix revendiqué, sur un horizon temporel de 5 ans, et selon les hypothèses retenues dans la modélisation, l'introduction de JAKAVI génère une augmentation des dépenses de l'Assurance Maladie de 42,6 millions d'euros cumulés, soit une augmentation de 35%. La population rejointe cumulée s'élève à [REDACTED] patients, pour une population cible cumulée de 1 859 patients (372 patients annuels).

Les analyses de sensibilité déterministes conduites sur les hypothèses et choix de modélisation et sur la variabilité des paramètres indiquent que les principaux paramètres affectant les résultats sont relatifs :

- au coût d'acquisition et à la durée de traitement de JAKAVI ;
- aux paramètres de coûts relatifs au suivi des patients non-répondeurs dans les deux bras mais également au suivi des patients répondeurs du bras JAKAVI ;
- au coût d'administration et à la durée de traitement de la photophérèse extracorporelle.

Dans la population totale de l'indication :

Au prix revendiqué, sur un horizon temporel de 5 ans, l'addition de l'économie sur les dépenses de l'assurance maladie générée dans la population des patients atteints d'une GvHa et des dépenses supplémentaires générée dans la population des patients atteints d'une GvHc, conduit à un impact budgétaire total dans l'indication s'élevant à 1,6 millions d'euros, soit une augmentation de 0,5%. La population totale rejointe cumulée s'élève alors à [REDACTED], pour une population cible cumulée de 3 819 patients (764 annuels).

En lien notamment avec l'analyse de l'efficience, au regard de la conformité méthodologique acceptable bien que soulevant des réserves importantes, de l'incertitude intrinsèque aux choix de modélisation, de l'incertitude inhérente au contexte des pathologies, et des analyses de sensibilité conduites, l'incertitude globale associée aux résultats est forte.

1.1.4. Conclusion de la commission

Compte tenu de ce qui précède, la Commission évaluation économique et de santé publique conclut que :

- Dans la maladie du greffon contre l'hôte aiguë en cas de réponse inadéquate aux corticostéroïdes ou à d'autres traitements systémiques, selon les hypothèses retenues et au prix revendiqué dans la modélisation :

- JAKAVI est dominant versus les meilleurs traitements disponibles sur un horizon temporel de 5 ans dans la maladie ;
 - l'introduction de JAKAVI génère une diminution des dépenses de l'Assurance Maladie de 41 millions d'euros cumulés (-22%) sur un horizon temporel de 5 ans ;
 - l'économie générée est principalement portée par les économies réalisées au travers du suivi de la maladie, supposant notamment une hospitalisation complète des patients non-répondeurs ;
 - l'incertitude globale associée à l'estimation des résultats, en partie explorée au travers des analyses de sensibilité conduites, est forte.
- Dans la maladie du greffon contre l'hôte chronique en cas de réponse inadéquate aux corticostéroïdes ou à d'autres traitements systémiques, selon les hypothèses retenues et au prix revendiqué dans la modélisation :
- JAKAVI est associé à un RDCR de 66 365 € par QALY gagné versus les meilleurs traitements disponibles sur un horizon temporel de 5 ans. Le produit est dominé en matière d'années de vie gagnées du fait de l'absence de démonstration d'un gain de survie globale entre les traitements. Ce RDCR est toutefois probablement sous-estimé en raison notamment du choix favorable et non-étayé d'intégrer les traitements ultérieurs pour les patients non-répondeurs ;
 - le surcoût total de la stratégie par JAKAVI et les résultats du modèle sont particulièrement sensibles au coût d'acquisition du produit. Toutes choses égales par ailleurs, une diminution de 10% du coût unitaire de JAKAVI contribue à réduire le RDCR de 51% ;
 - le RDCR moyen dans l'analyse probabiliste est estimé à 77 383 €/QALY soit une variation de 16,6% par rapport au RDCR de l'analyse principale, traduisant une forte incertitude paramétrique ;
 - l'introduction de JAKAVI génère une augmentation des dépenses de l'Assurance Maladie de 42,6 millions d'euros cumulés (+35%) sur un horizon temporel de 5 ans ;
 - l'incertitude globale associée à l'estimation des résultats, en partie explorée au travers des analyses de sensibilité conduites, est forte.
- Dans l'entièreté de l'indication évaluée, soit dans la maladie du greffon contre l'hôte aiguë et dans la maladie du greffon contre l'hôte chronique, en cas de réponse inadéquate aux corticostéroïdes ou à d'autres traitements systémiques, selon les hypothèses retenues et au prix revendiqué dans la modélisation :
- l'introduction de JAKAVI génère une augmentation des dépenses de l'Assurance Maladie de 1,6 millions d'euros cumulés (+0,5%) sur un horizon temporel de 5 ans. Toutes choses égales par ailleurs, pour une diminution de 10% du coût unitaire de JAKAVI, l'introduction de JAKAVI génère alors une économie de 7,7 millions d'euros.

1.1.5. Données complémentaires

Considérant les sources d'incertitude identifiées, les résultats des analyses de l'efficience et de l'impact budgétaire ont besoin d'être corroborés par des données recueillies en vie réelle, visant notamment à documenter la durée du maintien de la réponse, la survie globale des patients, le mode de prise en charge des patients et l'éventuel usage de traitements ultérieurs chez les patients non-répondeurs.

1.2. Synthèse des réserves émises par la CEESP

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

Réserve mineure (-) : élément non conforme aux recommandations en vigueur, mais qui est justifié ou dont l'impact attendu sur les conclusions est négligeable.

Réserve importante (+) : élément non conforme aux recommandations en vigueur, avec un impact attendu important sur les conclusions (en particulier en termes d'incertitude).

Réserve majeure (++) : élément non conforme aux recommandations en vigueur qui invalide tout ou partie de l'étude économique.

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

Libellé de la réserve	-	+	++
Modélisation			
Evènements indésirables			
- GvHa et GvHc Absence de documentation de la durée de résolution des EI en vue d'un éventuel ajustement de leur impact sur l'utilité au-delà d'un cycle	-		
- GvHa et GvHc Choix du seuil d'incidence de sélection des EI non discuté et absence de présentation de l'impact de ce choix sur le nombre d'EI modélisés en comparaison aux EI observés.	-		
Complication de la maladie			
GvHa et GvHc Modélisation des complications de la maladie, similaire à celle des EI, non-adaptée au regard des évènements considérés.		+	
Traitements ultérieurs			
GvHa Modélisation des traitements ultérieurs pour les patients non-répondeurs non étayée ni discutée.	-		
GvHc Modélisation des traitements ultérieurs pour les patients non-répondeurs non étayée ni discutée, et dont l'impact sur les résultats est important et favorise JAKAVI.		+	
Durée de traitement			
GvHc Choix de la distribution paramétrique retenue pour l'extrapolation des courbes de traitement non-étayé et non testé.		+	
Persistance de la réponse			
GvHa et GvHc Absence de discussion quant à la plausibilité clinique de l'hypothèse de persistance de la durée de réponse dans le temps.	-		
Source de données			
GvHa et GvHc Mobilisation de la durée de réponse des essais pivots REACH-2 et REACH-3, critère de jugement secondaire non hiérarchisé, dans l'estimation des probabilités de transitions.		+	
Estimation de la SG			
GvHa Estimation fragile de la quantité de l'effet de la réponse sur la SG, reposant sur les données d'une analyse post-hoc menées sur les données de REACH-2 dont la robustesse n'a pas été établie.		+	
Estimation de la durée de réponse			
GvHa et GvHc Absence de présentation du test de l'hypothèse de proportionnalité des risques ne permettant de valider une extrapolation indépendante des courbes de durée de réponse.	-		
Validité			
Validité interne de la durée de réponse			
GvHa Sous-estimation des courbes de durées de réponse modélisées au regard des données de l'essai REACH-2 favorisant JAKAVI.		+	
Validité externe de la durée de réponse			
GvHa Absence de validité externe des données de durée de réponse modélisées du bras MTD au-delà de la période de l'essai clinique.		+	

Validité externe de la survie globale			
GvHc Absence de description des études mobilisées permettant d'assurer la comparabilité des données de survie globale extrapolées aux données des publications citées au-delà de 3 ans	-		
Validité externe de la durée de réponse			
GvHc Absence de validité externe des données de durée de réponse modélisées du bras MTD jusqu'à la fin de l'horizon temporel.		+	
Mesure et valorisation des états de santé			
Estimation des scores associés aux états de santé			
GvHa et GvHc Non-exploration ou a minima discussion de l'impact sur les résultats de l'absence de méthode d'imputation des données manquantes.	-		
Estimation des décréments d'utilité associés aux EI et aux complications			
GvHa et GvHc Absence de description des études mobilisées et de discussion quant à la transposabilité des données mobilisées à la population d'analyse.	-		
Mesure et valorisation des coûts			
GvHa et GvHc Documentation du suivi de la maladie reposant sur avis d'experts uniquement.	-		
Analyse de l'incertitude			
GvHa Absence d'intégration de la durée de traitement dans l'analyse de sensibilité déterministe et probabiliste malgré la disponibilité des statistiques descriptives le permettant.	-		
GvHc Absence d'intégration de la durée de traitement dans l'analyse de sensibilité déterministe et probabiliste malgré la disponibilité des statistiques descriptives le permettant.		+	
GvHa et GvHc Absence d'intégration du taux de réponse par bras de traitement dans l'analyse de sensibilité déterministe.		+	

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

Libellé de la réserve	-	+	++
Population cible			
GvHa Proportion de patients qui développent une GvHa non documentée.	-		
Données cliniques mobilisées			
Evènements indésirables			
GvHa et GvHc Choix du seuil d'incidence de sélection des EI non discuté et absence de présentation de l'impact de ce choix sur le nombre d'EI modélisés en comparaison aux EI observés (<i>en cohérence avec l'analyse de l'efficacité</i>).	-		
Persistance de la réponse			
GvHa et GvHc Absence de discussion quant à la plausibilité clinique de l'hypothèse de persistance de la durée de réponse dans le temps (<i>en cohérence avec l'analyse de l'efficacité</i>).	-		
Source de données			
GvHa et GvHc Mobilisation de la durée de traitement des essais pivots REACH-2 et REACH-3, critère de jugement secondaire non hiérarchisé, dans l'estimation des probabilités de transitions (<i>en cohérence avec l'analyse de l'efficacité</i>).		+	
Estimation de la durée de réponse			

Libellé de la réserve	-	+	++
GvHa et GvHc Absence de présentation du test de l'hypothèse de proportionnalité des risques ne permettant de valider une extrapolation indépendante des courbes de durée de réponse (<i>en cohérence avec l'analyse de l'efficacité</i>).	-		
Estimation de la durée de traitement			
GvHc Recours uniquement aux données médianes issues de REACH-3 dans l'estimation des durées de traitement, alors que les courbes de durées de traitement ont été extrapolées dans l'analyse de l'efficacité.	-		

2. Complément A. Contexte de la demande

Tableau 3. Contexte administratif*

Objet	Description
Traitement	JAKAVI (ruxolitinib) 5 mg, 10mg, 15mg et 20mg par boîte de 56 comprimés, par voie orale.
Laboratoire	NOVARTIS
Domaine thérapeutique	Hématologie
Motif de l'examen	Extension d'indication
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 29/04/2022 Traitement des patients âgés de 12 ans et plus atteints de la maladie du greffon contre l'hôte aiguë ou la maladie du greffon contre l'hôte chronique qui ont une réponse inadéquate aux corticostéroïdes ou à d'autres traitements systémiques.
Indication demandée au remboursement	Traitement des patients âgés de 12 ans et plus atteints de la maladie du greffon contre l'hôte aiguë ou la maladie du greffon contre l'hôte chronique qui ont une réponse inadéquate (résistants ou dépendants) aux corticostéroïdes ou à d'autres traitements systémiques.
SMR revendiqué	Important
ASMR revendiquée	Modérée (III) versus les meilleurs traitements disponibles
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Médicament soumis à prescription hospitalière réservée aux spécialistes en hématologie ou aux médecins compétents en maladie du sang Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement
Accès dérogatoire	Accès précoce pré-AMM pour le dosage 5mg octroyé par la HAS le 31/03/2022 Accès précoce post-AMM pour les dosages 5mg et 10mg octroyé par la HAS le 21/07/2022 Indication sollicitée au remboursement
Prix publié au J.O.	Coût pour une boîte de 56 comprimés de 5mg : 1603,37 € TTC (1463,56€ HT) Coût de traitement annuel équivalent : [REDACTED] € par an TTC et notamment [REDACTED] patient/an dans la GvHa-CR et [REDACTED] €/patient/an dans la GvHc-CR
Population cible Dépense moyenne/patient Montant remboursable CA annuel	Population cible revendiquée : - 392 patients dans la GvHa-CR - 258 patients dans la GvHc-CR Dépense moyenne : [REDACTED] € par an TTC et notamment [REDACTED] patient/an dans la GvHa-CR et [REDACTED] €/patient/an dans la GvHc-CR Montant remboursable dans l'indication : [REDACTED] TTC par an dans la GvHa et [REDACTED] TTC par an dans la GvHc (à 3 ans, correspondant à 2026) CA dans l'indication : [REDACTED] d'euros HT par an dans la GvHa et [REDACTED] d'euros HT par an dans la GvHc (à 2 ans, correspondant à 2025)
Commercialisation et prise en charge à l'étranger dans l'indication, telle que déclarée par l'industriel	Allemagne : 2 296,22 € HT par boîte de 56 comprimés de 5 mg Espagne : non commercialisé Italie : non commercialisé

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

* Sauf mention contraire, le tableau porte sur l'indication ou les indications évaluées.

Tableau 4. Contexte clinique

Objet	Description (source industrielle)
Mécanisme d'action du produit évalué	Le principe actif du JAKAVI est le ruxolitinib. Le ruxolitinib est un inhibiteur sélectif des Janus Kinase (JAK) 1 et 2 administré par voie orale et ayant une activité immunosuppressive. Le ruxolitinib interfère avec la signalisation d'un certain nombre de cytokines et de facteurs de croissance importants pour l'hématopoïèse et la fonction immunitaire.
Pathologie concernée	La maladie du greffon contre l'hôte (ou GvHD : <i>graft versus host disease</i>) est une complication de l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) indiquée dans de nombreuses hémopathies. En France, en 2020, 1 857 patients ont reçu une allogreffe de cellules souches¹. Il s'agit d'une activation des cellules immunocompétentes du donneur contre les tissus de l'hôte (receveur). Les lymphocytes T activés du donneur attaquent les cellules présentatrices d'antigène du receveur. Les organes cibles principaux sont la peau, le tube digestif et le foie. On distingue deux formes principales de GvHD : aiguë et chronique. La GvHD aiguë est une maladie grave, d'évolution souvent fatale, et dont l'incidence chez les patients greffés est importante (entre 30 à 60% des patients concernés en post-greffe). Les principaux symptômes de la GvHD aiguë sont les éruptions cutanées, les troubles digestifs (diarrhée, douleur abdominale, nausée, vomissement) et les atteintes hépatiques (ictère, hépatite). La sévérité de la GvHD aiguë dépend du nombre d'organes affectés et de l'étendue de l'atteinte. Il existe plusieurs classifications permettant de grader la GvHD aiguë de I à IV (classification de Glucksberg) ou de A à D (classification IBMTR). La GvHD chronique se produit plus tardivement ; elle peut se produire après une GvHDa ou après une période sans symptômes et indépendamment d'un antécédent de GvHDa. Elle se distingue de la GVHa par des manifestations cliniques qui peuvent atteindre de nombreux organes (peau, phanères, œil, bouche, organes génitaux, tube digestif, foie, poumon, système musculo-squelettique, moelle osseuse, système immunitaire). Il s'agit d'une complication constituant une des principales causes de décès tardifs. Les formes les plus fréquentes sont la GvHD chronique cutanée, buccale, oculaire, pulmonaire et musculo-articulaire. La GvHD chronique survient chez 30 à 50% des patients dans le décours d'une allogreffe de CSH et contribue de manière considérable à la morbi-mortalité non liée à la rechute. La moitié des patients atteints de GvHD chronique resteront réfractaires ou dépendants à la corticothérapie qui constitue la première ligne thérapeutique.
Prise en charge thérapeutique	La prise en charge thérapeutique actuelle des GVHD repose en première intention sur un traitement systémique à base de corticostéroïdes pour les GVH aiguës de grade II à IV et pour les GVHD chroniques modérées à sévères compte tenu de l'état hyper-inflammatoire du patient. En dehors des corticostéroïdes, utilisés en première intention, dans un contexte curatif, mais pour lesquels environ 1 patient sur 2 sera réfractaire, il n'existe pas, à l'heure actuelle, de stratégie thérapeutique unique établie et consensuelle dans le traitement et la prise en charge de ces maladies, en dépit des alternatives thérapeutiques existantes. Les recommandations européennes de l'<i>European Society for Blood and Marrow Transplantation</i> (EBMT) actualisées en 2020² indiquent qu'il n'existe aucun traitement standard de deuxième intention pour les GvHD aiguës ou chroniques cortico-résistantes. Cependant, différents traitements sont cités comme étant prescrits et utilisés dans la pratique courante (hors AMM) : les inhibiteurs de la

¹ Agence de la biomédecine. Activité nationale de greffe de CSH. Disponible en ligne : <https://rams.agence-biomedecine.fr/activite-nationale-de-greffe-de-csh-0> (consulté le 11/10/2021)

² Penack O, Marchetti M, Ruutu T, Aljurf M, Bacigalupo A, Bonifazi F, Ciceri F, Cornelissen J, Malladi R, Duarte RF, Giebel S, Greinix H, Holler E, Lawitschka A, Mielke S, Mohty M, Arat M, Nagler A, Passweg J, Schoemans H, Socié G, Solano C, Vrhovac R, Zeiser R, Kröger N, Basak GW. Prophylaxis and management of graft versus host disease after stem-cell transplantation for haematological malignancies: updated consensus recommendations of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *Lancet Haematol*. 2020 Feb;7(2):e157-e167. doi: 10.1016/S2352-3026(19)30256-X. PMID: 32004485.

	calcineurine (ciclosporine A), la photophérèse extracorporelle (ECP), l'ibrutinib, le mycophénolate mofétil, le rituximab, le sirolimus, l'évérolimus, la pentostatine, les inhibiteurs de protéasome, les inhibiteurs de la tyrosine kinase et les inhibiteurs des Janus kinases.
Place revendiquée dans la stratégie thérapeutique	Traitement de première intention dans la stratégie de prise en charge de l'indication sollicitée au remboursement.

Tableau 5. Essais cliniques en cours

Dans le dossier déposé auprès de la CT, l'industriel déclare 2 études cliniques pédiatriques en cours dans la GvHD aiguë et dans la GvHD chronique
--

3. Complément B. Tableaux de synthèse

3.1. Étude d'efficience : synthèse de l'analyse critique

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
Objectif		
GvHa Évaluer l'efficience de JAKAVI (ruxolitinib) par rapport aux alternatives thérapeutiques cliniquement pertinentes dans la maladie du greffon contre l'hôte aiguë qui ont une réponse inadéquate aux corticostéroïdes ou à d'autres traitements systémiques. GvHc Évaluer l'efficience de JAKAVI (ruxolitinib) par rapport aux alternatives thérapeutiques cliniquement pertinentes dans la maladie du greffon contre l'hôte chronique qui ont une réponse inadéquate aux corticostéroïdes ou à d'autres traitements systémiques.	Les objectifs des deux analyses d'efficience sont cohérents avec l'indication de la demande de remboursement et de l'AMM.	
Choix structurants		
Type d'analyse : analyse coût-efficacité (ACE) + analyse coût-utilité (ACU)	Conforme aux recommandations méthodologiques.	
Perspective : restreinte au système de santé	Conforme aux recommandations méthodologiques.	
GvHa Horizon temporel : durée déterminée de 5 ans Le choix de l'horizon temporel repose sur : – L'histoire naturelle de la maladie ; – Les données de survie publiées dans l'indication, faisant état notamment de taux de survie à 1 an, 2 ans et 5 ans d'environ 30%, 20% et 8% pour les patients de grade III et IV (Jamani, <i>et al.</i>, 2013) ; – L'évolution de la cohorte : à 5 ans, selon les hypothèses retenues en analyse principale, environ 19% des patients sont vivants dans le bras MTD et 23% dans le bras JAKAVI.	GvHa Au regard des éléments présentés et des hypothèses et choix retenus en analyse de référence, le choix d'un horizon temporel de durée déterminée fixée à 5 ans constitue un arbitrage acceptable entre l'information produite et l'incertitude générée. L'évolution de la cohorte, dépendante des choix de modélisation, ne constitue pas un argument exogène permettant de définir un horizon temporel.	

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
<i>Analyses de sensibilité : 2 ans (QALY -53,6% et coûts +2,5%), 10 ans (QALY +58,6% et coûts -2,7%), 15 ans (QALY+97% et coûts -4,5%)</i> GvHc Horizon temporel : durée déterminée de 5 ans Le choix de l'horizon temporel repose sur : – L'histoire naturelle de la maladie ; – Les données de survie publiées dans l'indication, faisant état notamment de taux de survie à 3 ans compris entre 64% et 83% (<i>Carneale-Schianca, et al.</i>, 2000), (<i>Dignan, et al.</i>, 2012), (<i>Koreth, et al.</i>, 2016), (<i>Olivieri, et al.</i>, 2013), à 5 ans entre 50% et 80% respectivement pour les formes modérées et sévères (InfoCancer, s.d.), (<i>Blazar, Murphy, & Abedi</i>, 2012), et à 10 ans d'une survie de 20% (<i>Berger, Albani, Sini, & Fagioli</i>, 2015) ; <i>Analyses de sensibilité : 10 ans (RDCR -76,59%), 30 ans (produit dominant)</i>	GvHc Au regard des éléments présentés et des hypothèses et choix retenus en analyse de référence, le choix d'un horizon temporel de durée déterminée fixée à 5 ans constitue un arbitrage acceptable entre l'information produite et l'incertitude générée.	
GvHa et GvHc Actualisation : 2,5% <i>Analyses de sensibilité :</i> – <i>GvHa : 0% (QALY +3,6% et coûts <1%) 4,5% (QALY -2,7% et coûts <1%)</i> – <i>GvHc : 0% (RDCR -1%), 4,5% (RDCR +0,7%)</i>	Conforme aux recommandations méthodologiques.	
GvHa Population d'analyse : correspond à la population de patients âgés de 12 ans et plus atteints de la maladie du greffon contre l'hôte aiguë qui ont une réponse inadéquate aux corticostéroïdes ou à d'autres traitements systémiques (GvHa-CR). GvHc Population d'analyse : correspond à la population de patients âgés de 12 ans et plus atteints de la maladie du greffon contre l'hôte chronique qui ont une réponse inadéquate aux corticostéroïdes ou à d'autres traitements systémiques (GvHc-CR).	Conforme aux recommandations méthodologiques, les populations d'analyses correspondent à l'indication pour laquelle une ASMR III est revendiquée.	
Options comparées		

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
GvHa L'identification des interventions comparées a reposé sur : – L'identification de traitement indiqué au même stade que l'indication visée : la thymoglobuline (immunoglobulines de lapin anti-thymocytes humains), qui est le seul traitement ayant une AMM. Cependant, d'après l'avis de l'expert consulté par l'industriel, ce traitement est utilisé à moins de 5% en raison des complications infectieuses qu'il entraîne, du faible taux de réponse et du risque important de rechute ; – Les recommandations de prise en charge européennes de <i>The European Group for Blood and Marrow Transplantation</i> (EMBT) (Penack, <i>et al.</i>, 2020). Ces dernières indiquent qu'il n'existe aucun traitement standard pour le traitement de la GvHa-CR, et mentionnent différents traitements prescrits et utilisés en pratique courante (hors AMM) malgré le peu de données d'efficacité à disposition. L'identification des interventions a été mise en regard avec l'observation de la prise en charge en pratique courante dans la population de l'indication à travers l'étude EVVA conduite en France par Novartis et la société francophone de Greffe de Moelle et de thérapie cellulaire (SFGM-TC), dont les résultats sont présentés en complément dans le Tableau 6; et de la disponibilité de données comparatives à travers le bras comparateur de l'essai pivot REACH-2. La comparaison des options mentionnées actuellement utilisées en France et des traitements constituant le bras comparateur de l'essai pivot est présentée dans le Tableau 7. Elle conduit à l'exclusion des cellules souches mésenchymateuses non mentionnées dans les recommandations européennes et non utilisées en pratique courante en France. A noter que l'inolimomab (LEUKOTAC), disponible de décembre 2019 à décembre 2021 en ATU de cohorte, s'est vu refusé l'octroi d'une autorisation d'accès précoce dans l'indication « <i>chez l'adulte et chez l'enfant à partir de 28 jours, traitement de la maladie du greffon contre l'hôte aiguë cortico-résistante ou cortico-dépendante de grade II à IV après une transplantation de cellules souches hématopoïétiques allogéniques</i> » en raison de la non-atteinte du critère principal d'évaluation de l'essai clinique. Ainsi, les interventions retenues dans l'analyse sont : – Intervention évaluée : ruxolitinib	GvHa – Le choix des options retenues est étayé. – En l'absence de traitement standard et compte-tenu des données comparatives disponibles, la comparaison à un bras mixte est acceptable. – La démonstration de l'équivalence entre traitements constitutifs du bras comparateurs est fragile, elle repose sur une analyse post-hoc qui consiste en la comparaison des taux de réponse global des traitements du bras comparateur de l'essai REACH-2. – Mis à part l'everolimus dont le taux d'utilisation en pratique courante est plus élevé (7%) que dans l'essai pivot (1%), les taux d'utilisation après ajustement des traitements constitutifs du bras comparateur sont comparables à la pratique française. Ainsi, la répartition des traitements du bras comparateur mixte sur la base de l'essai pivot est acceptable.	

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
– Interventions comparées : bras mixte composé d'immunosuppresseurs (thymoglobuline, etanercept, infliximab, méthotrexate, mycophénolate mofétil, sirolimus), d'antinéoplasique (everolimus), et de la photophérèse extracorporelle, dont les données d'efficacité sont <i>poolées</i>. La répartition des traitements au sein de ce bras repose sur les données de l'essai pivot et n'est pas repondérée par l'utilisation observée en France. Ce choix est justifié par l'industriel par une absence de différence d'efficacité entre les traitements mis en évidence à travers une analyse post-hoc, et par une répartition des traitements de l'essai qualifiée d'équivalente à celle de l'étude en pratique courante. GvHc L'identification des interventions comparées a reposé sur les recommandations de prise en charge françaises de la SFGM-TC (Magro, <i>et al.</i>, 2017) et européennes de l'EMBT (2020). Ces dernières indiquent qu'il n'existe aucun traitement standard pour le traitement de la GvHc-CR, et mentionnent différents traitements prescrits et utilisés en pratique courante (hors AMM). L'identification des interventions a été mise en regard avec l'observation de la prise en charge en pratique courante dans la population de l'indication à travers l'étude EVVA conduite en France par Novartis et la société francophone de Greffe de Moelle et de thérapie cellulaire (SFGM-TC), dont les résultats sont présentés en complément dans le Tableau 8 ; et de la disponibilité de données comparatives à travers le bras comparateur de l'essai pivot REACH-3. La comparaison des options mentionnées actuellement utilisées en France et des traitements constituant le bras comparateur de l'essai pivot est présentée dans le Tableau 9. Ainsi, les interventions retenues dans l'analyse sont : – Intervention évaluée : ruxolitinib – Interventions comparées : bras unique composé d'immunosuppresseurs (sirolimus, infliximab, méthotrexate, mycophénolate mofétil), d'antinéoplasique (everolimus rituximab, imatinib, ibrutinib), et de la photophérèse extracorporelle, dont les données d'efficacité sont <i>poolées</i>. La répartition des traitements au sein de ce bras repose sur les données de l'essai pivot et n'est pas repondérée par l'utilisation observée en France. Ce choix est justifié par l'industriel par une absence de différence d'efficacité entre les traitements mis en évidence à travers une analyse post-hoc.	GvHc – Le choix des options retenues est étayé. – En l'absence de traitement standard et compte-tenu des données comparatives disponibles, la comparaison à un bras mixte est acceptable. – La démonstration de l'équivalence entre traitements constitutifs du bras comparateurs est fragile, elle repose sur une analyse post-hoc qui consiste en la comparaison des taux de réponse global des traitements du bras comparateur de l'essai REACH-3. – Les taux d'utilisation après ajustement des traitements constitutifs du bras comparateur sont comparables à la pratique française. Ainsi, la répartition des traitements du bras comparateur mixte sur la base de l'essai pivot est acceptable.	

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
-------------------------------------	----------------------	---------

Modélisation

Population simulée :

GvHa

Les caractéristiques à l'entrée du modèle correspondent à la population Full Analysis Set (FAS) de l'étude REACH-2, soit tous les patients randomisés : âge moyen 49,5 ans ; âge médian : 54 ans, ratio hommes/femmes : 1,5 ; poids et taille moyens : 66,9 kg et 169,9 cm (médians = 67kg et 170 cm) ; répartition des patients par grade : 33,7% de grade II, 44% de grade III et 20,1% de grade IV ; source du donneur et compatibilité HLA : 41,1% de patient ayant reçu une greffe de CSH d'un donneur non apparenté et compatible, 23,9% des patients ayant reçu une greffe de CSH d'un donneur non apparenté et incompatible, 18,1% des patients ayant reçu une greffe de CSH d'un donneur apparenté et compatible et 13,6% des patients ayant reçu une greffe de CSH d'un donneur apparenté et incompatible.

GvHc

Les caractéristiques à l'entrée du modèle correspondent à la population Full Analysis Set (FAS) de l'étude REACH-3, soit tous les patients randomisés : âge moyen 46,5 ans ; âge médian : 49 ans, ratio hommes/femmes : 1,6 ; poids et taille moyens : 68,2 kg et 169,6 cm (médians = 66,1 et 170 cm) ; répartition sévérité de la GvHc : 0,3% patients atteints de GvH légère, 42,9% atteints de GvH modérée et 56,8% atteints de GvH sévère ; source du donneur et compatibilité HLA : 32,8% de patient ayant reçu une greffe de CSH d'un donneur non apparenté et compatible, 13,1% des patients ayant reçu une greffe de CSH d'un donneur non apparenté et incompatible, 41% des patients ayant reçu une greffe de CSH d'un donneur apparenté et compatible et 11% des patients ayant reçu une greffe de CSH d'un donneur apparenté et incompatible.

Analyse de la représentativité : l'analyse de la représentativité de la population simulée dans chaque modèle (population de l'essai REACH-2 dans la GvHa et REACH-3 dans la GvHc) à la population française repose sur une étude (cf. Tableau 10 et Tableau 11 en complément) :

- Etude en vie réelle EVVA menée chez 159 patients atteints de GvHa-CR et 111 patients atteints de GvHc-CR. Il s'agit d'une étude rétrospective

GvHa

La comparaison des patients de l'étude EVVA aux patients inclus dans l'essai REACH-2 montrent que les patients de l'essai clinique :

- sont légèrement plus jeunes et plus féminins ;
- sont atteints d'une GvHa de grade moins avancé (20% vs 43%). Toutefois, même si les analyses en sous-groupe (à travers les *forest plot*) ne permettent pas de conclure quant à une différence significative d'efficacité de JAKAVI, un effet du grade de la maladie sur l'efficacité du traitement est suggéré, à travers un bénéfice plus important chez les patients atteints d'une GvH de grade IV ;
- ont reçu une greffe d'un donneur HLA compatible dans une moindre proportion (59% versus 72% dans l'étude EVVA) : toutefois, il n'est pas possible de conclure à une différence d'effet traitement selon la compatibilité HLA, même si le bénéfice de JAKAVI en termes de réponse semble être plus important lorsque la greffe provient d'un donneur compatible.

Au-delà des différences listées, les patients de l'étude REACH-2 apparaissent globalement comparables à ceux de la population de l'étude en vie réelle EVVA. D'autres sources auraient pu permettre de renforcer cette comparaison afin d'assurer la représentativité de la population de l'essai à la population de la pratique courante.

GvHc

La comparaison des patients de l'étude EVVA aux patients inclus dans l'essai REACH-3 montrent que ces derniers :

- sont plus jeunes et légèrement plus masculins ;
- sont atteints d'une GvHc moins sévère (56,8% de patients au stade sévère de la GvH dans l'essai clinique versus 71,2% dans l'étude EVVA) : toutefois, même si les analyses en sous-groupe (à travers les *forest plot*) ne permettent pas de conclure quant à une différence significative d'efficacité de JAKAVI, un effet du grade de la maladie sur l'efficacité du traitement est suggéré, à travers un bénéfice plus importants chez les patients atteints d'une GvH de grade IV ;
- ont davantage reçu une greffe de cellules souches hématopoïétiques d'un donneur apparenté que non-apparenté. Alors que c'est l'inverse pour les patients en pratique courante (pour 52% des patients de l'essai clinique le donneur était apparenté et 46% des patients ont reçu une greffe d'un donneur non apparenté, tandis que dans la pratique courante, 41% des patients ont reçu une greffe d'un donneur

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
longitudinale réalisée au moyen de la réutilisation de données secondaires (registre ProMISe pour des patients ayant eu une greffe de cellules souches hématopoïétiques entre le 01/07/2014 et le 30/06/2018 et dossiers médicaux) visant à constituer, à partir de ces données, une cohorte de patients âgés de 12 ans et plus atteints de GvHD cortico-résistante aiguë de grade II à IV ou chronique modérée à sévère en France.	apparenté versus 58% des patients avec donneur non apparenté). Cependant, il n'est pas possible de conclure à une différence d'effet traitement en fonction de la source du donneur. Au-delà des différences listées, les patients de l'étude REACH-3 apparaissent globalement comparables à ceux de la population de l'étude en vie réelle EVVA. D'autres sources auraient pu permettre de renforcer cette comparaison afin d'assurer la bonne représentativité de la population de l'essai à la population de la pratique courante.	
GvHa Modèle : Markov à 4 états (structure du modèle présentée dans la Figure 1 en complément) Etats du modèle : – baseline, – non-réponse, – réponse globale (réponse complète, réponse partielle), – décès. Une revue de la littérature n'a pas permis d'identifier d'étude médico-économique spécifiquement dans le GvHa-CR. <i>Analyses de sensibilité : subdivision de l'état réponse globale en réponse complète et partielle : modèle à 5 états (QALY +11,1% et coûts -5,6%)</i> GvHc Modèle : Markov à 4 états (structure du modèle présentée dans la Figure 2 en complément). Etats du modèle : – baseline (constitué de 6 états tunnels pour les 6 premiers cycles de la modélisation) – non-réponse, – réponse globale (réponse complète, réponse partielle), – décès. Une revue de la littérature a permis d'identifier 4 études médico-économiques spécifiquement dans le GvHc-CR dont les états de santé reposent sur la réponse au traitement.	GvHa Le choix de la structure du modèle, qui s'appuie principalement sur la réponse globale, correspondant à J28, au critère de jugement principal de l'essai pivot REACH-2 et sur son maintien dans le temps est acceptable et compatible avec l'histoire naturelle de la maladie. La subdivision de la réponse globale en réponse complète et partielle, à travers un modèle à 5 états, a été testée en analyse de sensibilité, et conduit à renforcer la dominance (augmentation des différentiels de QALY et de coûts). Bien que le modèle développé soit qualifié de semi-markovien par l'industriel, il semble s'apparenter à un modèle de Markov car les probabilités de transition ne dépendent pas du temps passé dans les états de santé. GvHc Le choix de la structure du modèle, qui s'appuie principalement sur la réponse globale, correspondant à J168 au critère de jugement principal de l'essai pivot REACH-3, et sur son maintien dans le temps est acceptable et compatible avec l'histoire naturelle de la maladie. Ce choix est conforté par les structures de modèle mis en œuvre dans les études identifiées. La subdivision de la réponse globale en réponse complète et partielle, à travers un modèle à 5 états, n'a pas été testée en analyse de sensibilité, compte-tenu du faible effectif de patients ayant une réponse complète. Bien que le modèle développé soit qualifié de semi-markovien par l'industriel, il semble s'apparenter à un modèle de Markov car les probabilités de transition ne dépendent pas du temps passé dans les états de santé.	

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
Événements intercurrents GvHa Evènements indésirables – EI de grade supérieur ou égal à 3 observés dans l'essai pivot REACH-2 survenus avant le J28. – Impact sur l'utilité modélisé en une fois au 1^{er} cycle de la modélisation. – Absence d'impact sur les coûts liés à la survenue des EI, ces derniers étant pris en charge dans le cadre de l'hospitalisation des patients jusqu'au jour 28 a minima. Complications de la GvHa – Rechute maligne et transformation en GvHc, constituant des critères de jugement secondaires non hiérarchisés de l'essai REACH-2. – Impact sur l'utilité modélisé en une fois au cycle correspondant à un délai de 6 mois après l'initiation de la modélisation, estimé à partir des incidences cumulatives observées dans l'essai (délai médian, cf. Tableau 12), Absence d'impact sur les coûts liés à la prise en charge des complications. <i>Analyse de sensibilité : absence de modélisation des EI et des complications (QALY <1%)</i> Arrêts de traitement : pour chaque traitement, arrêts tels que définis et observés dans l'essai REACH-2 sans différenciation selon le statut de réponse. <i>Analyse de sensibilité : approche par bras de traitement avec agrégation d'une unique courbe d'arrêt pour l'ensemble des traitements constitutif du bras MTD (variation incrémentale coûts <-1%), approche selon statut de réponse et par bras de traitement (coûts <1%)</i> Traitements ultérieurs : pour les patients dans l'état de santé non-répondeur et indépendamment du bras de traitement, considération des traitements observés dans l'essai REACH-2, modélisé à chaque cycle. <i>Analyse de sensibilité : absence de modélisation des traitements ultérieurs (coûts -5,2 %)</i> GvHc Evènements indésirables	GvHa Evènements indésirables La définition des EI, et la modélisation de leur impact sur l'utilité et de leur absence d'impact sur les coûts est acceptable. La modélisation au 1^{er} cycle, correspondant à une survenue entre le début du traitement et l'évaluation de la réponse à J28, est cohérente avec la modélisation des EI survenant avant le J28. La durée de résolution des EI n'est pas documentée, ainsi l'éventuel impact sur l'utilité, des EI dont la durée de résolution serait supérieure à la durée du 1^e cycle de la modélisation, est inconnu. Complications de la GvHa L'identification des complications de la GvHa et leur intégration apparaît être pertinente au regard de l'histoire naturelle de la maladie. De plus, leur modélisation à 6 mois est acceptable. Toutefois, leur définition au travers d'événements intercurrents, calquée sur les EI, questionne, et leur modélisation n'est pas adaptée : – il est attendu que les événements cliniques considérés (rechute maligne et transformation en GvHc) aient un retentissement au-delà d'un mois (i.e. un cycle) et affectent le statut de réponse aux traitements ; – les désutilités ne sont appliquées qu'un mois sans ajustement sur la durée ; – la modélisation de deux profils de complications distincts selon le bras de traitement, à partir des données de l'essai, n'est pas adaptée en raison des critères de jugement secondaires non hiérarchisés sur lesquels ils reposent, ne permettant pas de conclure quant à des différences statistiquement significatives de survenue des complications entre les bras, et ce d'autant plus dans un contexte où ces dernières surviennent après que soit autorisé le crossover ; – l'absence d'impact sur les coûts suppose implicitement que les patients pour lesquels les complications surviennent sont les patients non-répondeurs hospitalisés, sans que cela ne soit clairement explicité par l'industriel. Arrêts de traitement : les choix méthodologiques relatifs à la modélisation des arrêts de traitements ont été testés, mettant en évidence un impact limité de ces choix sur les résultats. Les choix de modélisation de l'analyse de référence sont acceptables et sont conservateurs. Traitements ultérieurs :	Mineure Importante

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
– EI de grade supérieur ou égal à 3 observés dans l'essai pivot REACH-3 survenus avant le J168. – Impact sur l'utilité et sur les coûts modélisés en une fois au 1er cycle de la modélisation. Complications de la GvHc – Rechute maligne et transformation en GvHc récurrente, constituant des critères de jugement secondaires non hiérarchisés de l'essai REACH-3. – Impact sur l'utilité modélisé en une fois au cycle correspondant à un délai de 6 mois après l'initiation de la modélisation, estimé à partir des incidences cumulatives observées dans l'essai et dans une autre étude portant sur (Zeiser, <i>et al.</i>, 2015) (délai médian, cf. Tableau 13). Absence d'impact sur les coûts liés à la prise en charge des complications, <i>Analyse de sensibilité : absence de modélisation des EI et des complications (RDCR -9,7%)</i> Arrêts de traitement : pour chaque traitement, arrêts tels que définis et observés dans l'essai REACH-3 puis extrapolés, sans différenciation selon le statut de réponse. <i>Analyse de sensibilité : approche par bras de traitement avec agrégation d'une unique courbe d'arrêt pour l'ensemble des traitements constitutif du bras MTD (RDCR -58,03%), approche selon statut de réponse et par bras (RDCR +17,49%).</i> Traitements ultérieurs : pour les patients dans l'état de santé non-répondeur et indépendamment du bras de traitement, considération des traitements observés dans l'essai REACH-3, modélisé à chaque cycle. <i>Analyse de sensibilité : absence de modélisation des traitements ultérieurs (RDCR +140%).</i>	La considération des traitements ultérieurs après absence ou perte de réponse n'a pas été étayée au regard de la prise en charge actuelle des patients et des traitements ultérieurs reçus par les patients au cours de l'essai clinique. Le choix des traitements considérés et de leur répartition à partir du bras MTD de REACH-2 à l'initiation, et de leur modélisation indépendamment du bras de traitement ne sont ni justifiés ni discutés. Enfin, bien que la considération de traitement ultérieurs soit un choix favorable au produit, son impact sur les résultats est limité (coûts -5,2 %, voir analyse dans la partie coûts ci-dessous). GvHc Evènements indésirables La définition des EI est acceptable. La modélisation au 1^{er} cycle, correspondant à une survenue entre le début du traitement et l'évaluation de la réponse à J168, est cohérente avec la modélisation des EI survenant avant le J168. La durée de résolution des EI n'est pas documentée, ainsi l'éventuel impact sur l'utilité des EI dont la durée de résolution serait supérieure à la durée du cycle de la modélisation, est inconnu. Complications de la GvHc L'identification des complications de la GvHc et leur intégration apparaît être pertinente au regard de l'histoire naturelle de la maladie. De plus, leur modélisation à 6 mois est acceptable. Toutefois, leur définition au travers d'événements intercurrents, calquée sur les EI, questionne, et leur modélisation n'est pas adaptée : – il est attendu que les évènements cliniques considérés (rechute maligne et transformation en GvHc récurrente) aient un retentissement au-delà d'un mois (i.e. un cycle) et affectent le statut de réponse aux traitements ; – les désutilités ne sont appliquées qu'un mois sans ajustement sur la durée ; – la modélisation de deux profils de complications distincts selon le bras de traitement, à partir des données de l'essai, n'est pas adaptée en raison des critères de jugement secondaires non hiérarchisés sur lesquels ils reposent, ne permettant pas de conclure quant à des différences statistiquement significatives de survenue des complications entre les bras, et ce d'autant plus dans un contexte où ces dernières surviennent après que soit autorisé le crossover ; – l'absence d'impact sur les coûts suppose implicitement que les patients pour lesquels les complications surviennent sont les patients non-répondeurs hospitalisés, sans que cela ne soit clairement explicité par l'industriel.	Mineure Mineure Importante

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
	Arrêts de traitement : les choix méthodologiques relatifs à la modélisation des arrêts de traitements ont été testés, mettant en évidence un impact important de ces choix sur les résultats. La considération de courbes d'arrêts individuellement pour chaque traitement constitue un choix conservateur. La modélisation de l'arrêt indépendamment du statut de réponse favorise le produit en comparaison à une modélisation dépendante du statut de réponse qui n'est toutefois pas attendue en analyse de référence (RDCR +17%). Traitements ultérieurs : La considération des traitements ultérieurs après absence ou perte de réponse n'a pas été étayée au regard de la prise en charge actuelle des patients et des traitements ultérieurs reçus par les patients au cours de l'essai clinique. Le choix des traitements considérés et de leur répartition à partir du bras MTD de REACH-3 à l'initiation, et de leur modélisation indépendamment du bras de traitement ne sont ni justifiés ni discutés. Enfin, la considération de traitements ultérieurs est un choix favorable au produit ayant un impact très important sur le RDCR, porté uniquement par son effet sur les coûts en l'absence de différenciation de la survie globale par bras de traitement (+140% si absence de modélisation des traitements ultérieurs, cf. analyse dans la section relative aux coûts).	Importante
Gestion de la dimension temporelle Durée de simulation : 5 ans Cycles : 4 semaines (28 jours), avec correction de demi-cycle GvHa Hypothèses d'extrapolation : – Survie globale : après évaluation de la réponse, extrapolation des données de survie globale par ajustement d'une fonction paramétrique sur tout l'horizon temporel à partir de t0 ; – Durée de réponse : extrapolation des données de durée de réponse par ajustement d'une fonction paramétrique sur tout l'horizon temporel à partir de t0 supposant une persistance de la réponse dans le temps pour toutes les stratégies thérapeutiques. <i>Analyses de sensibilité : atténuation de l'effet traitement sur la SG après la durée de l'essai clinique (Kaplan-Meier puis équivalence entre MTD et JAKAVI avec HR=1) (QALY +33,3% et coûts +53,3%), atténuation de la durée de</i>	– La durée de simulation est cohérente avec l'horizon temporel retenu. – La durée des cycles est adaptée et cohérente avec les données disponibles. GvHa – L'extrapolation de la SG par ajustement d'une fonction paramétrique à partir de t0 est acceptable. – L'extrapolation de la durée de réponse pour chaque bras de traitement, par ajustement d'une fonction paramétrique à partir de t0, induit une hypothèse de persistance de la réponse au-delà du suivi de l'essai pour les patients répondeurs, qui n'a pas été étayée. Cette dernière a toutefois été testée à travers une analyse de sensibilité en scénario simulant une atténuation de la durée de réponse du bras JAKAVI à partir de 3 mois, pour atteindre des risques instantanés similaires entre les deux bras à 2 ans, dont l'impact sur les résultats est marginal en raison d'un plafonnement de la durée de réponse par la SG. Cela participe à questionner la plausibilité d'une telle hypothèse de maintien de la réponse et des courbes de durées de réponse estimées, en particulier dans un contexte où la GvHa survient à la	Mineure

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
<i>réponse à partir de 3 mois (durée médiane de traitement de JAKAVI dans REACH-2) avec HR=1 à la fin de la durée de suivi de l'essai clinique soit 2 ans (QALY -1,5% et coûts <1%).</i> GvHc Hypothèses d'extrapolation : – Survie globale : après l'évaluation de la réponse, extrapolation de la survie globale sur tout l'horizon temporel à partir de t0 ; – Durée de réponse : extrapolation de la durée de réponse par ajustement d'une fonction paramétrique à partir de l'évaluation de la réponse (cycle 6, J168) sur tout l'horizon temporel, supposant une persistance de l'effet des traitements sur la durée de réponse dans le temps pour toutes les stratégies thérapeutiques ; – Arrêts de traitement : mobilisation des données observées jusqu'au dernier point disponible puis extrapolation des données. <i>Analyses de sensibilité : atténuation de la durée de réponse à partir de 19 mois (durée médiane de traitement de JAKAVI dans REACH-2) avec HR=1 à la fin de la durée de suivi de l'essai clinique soit 2 ans (RDCR +1,33%).</i>	suite d'une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques dans le traitement de maladies graves sous-jacentes (notamment d'hémopathies malignes) dont l'évolution peut interférer avec la réponse aux traitements GvHc – L'extrapolation de la SG par ajustement d'une fonction paramétrique à partir de t0 est acceptable afin d'estimer l'efficacité des traitements au-delà de la durée de l'essai. – L'extrapolation de la durée de réponse pour chaque bras de traitement, par ajustement d'une fonction paramétrique à partir de t0, induit une hypothèse de persistance de la réponse au-delà du suivi de l'essai pour les patients répondeurs, qui n'a pas été étayée. Cette dernière a toutefois été testée à travers une analyse de sensibilité en scénario simulant une atténuation de la durée de réponse du bras JAKAVI à partir de 19 mois, pour atteindre des risques instantanés similaires entre les deux bras à 2 ans, dont l'impact sur les résultats est marginal (RDCR +1,33%) en raison d'un plafonnement de la durée de réponse par la SG. Par ailleurs, la modélisation de la courbe de durée de réponse du bras JAKAVI apparaît incertaine, la durée médiane de réponse de cette dernière n'ayant pas été atteinte	Mineure
Méthodes d'estimation des probabilités de transition GvHa Sources de données : – Essai REACH-2 : essai clinique de phase III, multicentrique, randomisé selon un ratio 1 :1, en ouvert, stratifié selon le grade de la GvHa, conduit chez 310 patients dans 117 centres dans 24 pays (dont 15 centres en France), étudiant le groupe ruxolitinib versus le groupe MTD et ayant comme : • Critère principal : le taux de réponse globale (TRG) après 28 jours de traitement, évalué par l'investigateur et défini comme la proportion de patients ayant obtenu une réponse partielle (RP) ou une réponse complète (RC). • Critère secondaire hiérarchisé : le taux de réponse globale durable après 56 jours de traitement : RP ou RC après 28 jours de traitement maintenu après 56 jours de traitement. • Autres critères de jugement secondaires : notamment la durée de la réponse (chez les patients répondeurs) et la survie globale (SG).	Les sources de données mobilisées sont les essais cliniques REACH-2 et REACH-3, dans lesquels, la survie globale et la durée de réponse n'étaient pas des critères secondaires hiérarchisés et n'ont donc pas fait l'objet d'un contrôle du risque alpha. GvHa	Importante

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
– INSEE : données de mortalité de la population générale française afin de borner la mortalité estimée dans le modèle. Survie globale Choix de modélisation Au 1^{er} cycle : modélisation de la mortalité cumulée observée avant l'évaluation de la réponse indépendamment du traitement reçu. A partir du 2^{ème} cycle : modélisation de la SG en fonction du statut de réponse des patients. Choix justifié par une relation entre la réponse et la SG mise en évidence notamment par des études de Xhaard <i>et al.</i> (2012) et de Rashidi <i>et al.</i> (2019) sur des patients atteints de GvHa-CR et traités par immunosupresseurs, antinéoplasiques et ECP, et soutenu par les données de l'essai pivot à travers une analyse post-hoc (en landmark) menée sur les données de SG en fonction du statut de réponse à partir du J28 (patients décédés avant J28 exclus) indépendamment du traitement reçu. Méthode d'estimation – Au 1^{er} cycle : mortalité obtenue en appliquant pendant les 4 premières semaines la mortalité cumulative <i>poolée</i> des deux bras de traitement observée dans l'essai clinique REACH-2 (cf. Tableau 14). – Après le 1^{er} cycle (soit après évaluation de la réponse) : à partir des données issues de l'analyse post-hoc • Hypothèse de proportionnalité des risques : non retenue, après inspection visuelle des courbes des risques log-cumulatifs de la SG des répondeurs et non répondeurs, et réalisation du test de corrélation des résidus de Schönefeld (cf. Figure 3). L'industriel a privilégié une extrapolation indépendante des courbes de SG en fonction de la réponse. • Méthode d'ajustement par une fonction paramétrique : une distribution log-normale a été retenue par l'industriel pour extrapoler les données de SG des patients répondeurs et des patients non-répondeurs sur la base des critères AIC/BIC (cf. Tableau 15), des taux de survie modélisés et de l'inspection visuelle des courbes projetées (cf. Figure 4, Figure 5 et Tableau 16). Durée de réponse Choix de modélisation	Survie Globale Choix de modélisation – Au 1^{er} cycle : le choix de modéliser la mortalité cumulative indépendamment du bras traitement dans l'état <i>baseline</i> est adapté à la temporalité de l'évaluation de la réponse, et par ailleurs ne favorise pas le produit évalué, en comparaison à une modélisation dépendante du bras, qui n'est toutefois pas fondée méthodologiquement. – A partir du 2^{ème} cycle : • la modélisation de la SG en fonction du statut de réponse sans distinction du bras, hypothèse forte, est acceptable compte-tenu de la relation entre survie globale décrite dans la littérature, et de la conduite de l'analyse complémentaire modélisant une survie globale indépendante du statut de réponse et du bras de traitement, faisant office de scénario extrême permettant de borner l'incertitude relative à ce choix. Cette analyse conduit également à une situation de dominance de JAKAVI vs MTD, mais réduit le différentiel de QALY (-71%) et de coûts (-23%) mettant en évidence un fort impact de ce choix. • l'estimation de la quantité de l'effet du statut de réponse sur la SG est quant à elle fragile et source d'incertitude car repose sur l'analyse post-hoc menée sur les données de l'essai et dont la robustesse n'est pas établie. Enfin, les analyses de sensibilité reposant sur une modélisation de la SG dépendante du traitement reçu montrent un très fort impact de ce choix sur les résultats. Leur fondement n'est toutefois méthodologiquement pas acceptable en raison de l'absence de démonstration formelle d'un effet statistiquement différents des traitements sur la survie globale, ce choix n'était donc pas attendu en analyse de référence. Méthode d'estimation – A partir du 2^{ème} cycle : compte-tenu de l'inspection visuelle des courbes et du test statistique réalisé, l'extrapolation indépendante des courbes est un choix acceptable. Ce choix s'avère être un choix qui ne favorise pas le produit évalué. L'industriel a retenu une distribution log-normale pour extrapoler les données de SG des patients répondeurs et des patients non-répondeurs. Bien que ne minimisant pas strictement les critères AIC/BIC (3^e rang en termes d'ajustement pour la réponse globale et 2^e rang pour la non-réponse), ce choix est acceptable et	Importante

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
La durée de réponse est définie comme le temps écoulé entre la 1^e réponse et la progression de la GvHa ou l'ajout d'un nouveau traitement systémique. Modélisation de la durée de réponse par bras de traitement. Méthode d'estimation • Méthode d'ajustement par une distribution paramétrique : une distribution log-normale a été retenue par l'industriel pour extrapoler les données de durée de réponse par bras de traitement sur la base des critères AIC/BIC (cf. Tableau 17), et des courbes extrapolées de durée de réponse lors de l'inspection visuelle (cf. Figure 6 et Figure 7). <i>Analyses de sensibilité : extrapolation de la SG selon le statut de réponse par une distribution logistique (QALY <1% et coûts +1,9%), extrapolation de la SG par bras de traitement indépendamment du statut de réponse par une distribution log-logistique (4e meilleure distribution selon les critères AIC/BIC) (variation incrémentale QALY +107,1% et coûts +71,2%), extrapolation dépendante de la SG avec une distribution log-normale retenue pour l'extrapolation (QALY +4,3% et coûts <1%), extrapolation des données de durée de réponse par une distribution log-logistique (5e meilleur choix pour le bras JAKAVI et 4e pour le bras MTD) (QALY +1% et coûts -1,5%).</i> <i>Analyse en scénario complémentaire : SG indépendante du statut de réponse et du bras de traitement (données de survie globale poolées). La distribution gamma généralisée a été retenue pour extrapoler les données SG car elle minimise les critères d'ajustement AIC/BIC et est plausible cliniquement à la suite de l'inspection visuelle des courbes extrapolées. Les principaux résultats sont présentés en complément (cf. complément 4.6.3)</i> GvHc Sources de données : – Essai REACH-3 : essai clinique de phase III, multicentrique, randomisé selon un ratio 1 :1, en ouvert, stratifié selon le grade de la GvHc, conduit chez 324 patients dans 133 centres dans 28 pays (dont 8 centres en France), étudiant le groupe ruxolitinib versus le groupe MTD et ayant comme : • Critère principal : le taux de réponse globale (TRG) au jour 1 du cycle 7, évalué par l'investigateur selon les critères de consensus NIH et défini comme la proportion de patients ayant obtenu une réponse partielle (RP)	apparaît être conservateur au vu des courbes et des taux de survie projetés à 5 ans par rapport à ceux des distributions Gompertz et Gamma généralisée qui minimisaient le mieux les critères AIC/BIC. Durée de réponse – L'industriel n'a pas testé l'hypothèse de proportionnalité des risques entre les deux bras en ce qui concerne la durée de réponse, permettant de valider une extrapolation indépendante des courbes de durée de réponse. – Bien que ne minimisant pas les critères AIC/BIC dans les deux bras (3e rang en termes d'ajustement dans chacun des bras), le choix de la distribution log-normale pour extrapoler les données de durée de réponse au-delà de la période de suivi de l'essai clinique de chaque bras de traitement s'avère être un choix acceptable au vu des données disponibles. L'industriel n'a apporté aucun argument de plausibilité clinique concernant le choix de cette distribution. GvHc	Mineure

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
ou une réponse complète (RC). Le TRG a été évalué au jour 1 du cycle 7 puis toutes les 12 semaines. • Critères secondaires hiérarchisés : notamment la survie sans échec (SSE), l'amélioration du score TSS d'au moins 7 points (total symptom score) de l'échelle mLSS (modified Lee Symptom Scale) • Autres critères de jugement secondaires : notamment la durée de la réponse et la survie globale (SG). – INSEE : données de mortalité de la population générale français afin de borner la mortalité estimée dans le modèle. Survie globale Choix de modélisation Jusqu'au 6^e cycle : modélisation de la mortalité cumulée observée avant l'évaluation de la réponse indépendamment du traitement reçu. A partir du 7^e cycle : une analyse post-hoc a été menée pour évaluer la SG en fonction du statut de réponse à J168 de l'étude REACH-3 (patients décédés avant J168 exclus) indépendamment du traitement reçu. La survie globale entre les répondeurs et les non-répondeurs n'a pas montré de différence significative. L'industriel a fait le choix de <i>pooler</i> les données de SG indépendamment du bras de traitement et du statut de réponse. Méthode d'estimation – Jusqu'au 6^e cycle : mortalité obtenue en appliquant la mortalité cumulative <i>poolée</i> des deux bras de traitement de l'essai clinique REACH-3 à chaque cycle jusqu'à l'évaluation de la réponse (cf. Tableau 18). – A partir du cycle 7 : • Méthode d'ajustement par une distribution paramétrique : une distribution de Weibull a été retenue par l'industriel pour extrapoler les données de SG sur la base des critères AIC/BIC (5^e rang en matière d'ajustement, cf. Tableau 19) mis en regard l'inspection visuelle des courbes extrapolées (cf. Figure 8) et de la proportion de patient encore en vie à 30 ans par rapport à l'espérance de vie en population générale. Durée de réponse Choix de modélisation	Survie Globale Choix de modélisation – Jusqu'au 6^e cycle : le choix de modéliser la mortalité cumulative indépendamment du bras traitement dans l'état <i>baseline</i> (cycle 0 à 6) est adapté à la temporalité de l'évaluation de la réponse à J168. A noter que ce choix favorise le bras JAKAVI, en comparaison à une modélisation dépendante du bras, qui n'est toutefois pas fondée méthodologiquement. – A partir du cycle 7 : la modélisation de la SG indépendamment du bras de traitement et du statut de réponse est acceptable en l'absence de démonstration d'un gain du ruxolitinib sur la SG, et compte-tenu des résultats de l'analyse post-hoc de mettant pas en évidence une différence de SG selon le statut de réponse des patients de l'essai REACH-3. Le laboratoire a réalisé une analyse en scénario modélisant une extrapolation des données de SG par bras de traitement dépendantes du statut de réponse, en mobilisant le HR issu de l'essai clinique (HR= 0,53). Il résulte de cette analyse de sensibilité une hausse du différentiel de QALY et une baisse du différentiel de coûts, en faveur de JAKAVI. Méthode d'estimation – A partir du cycle 7 : bien que ne minimisant pas les critères AIC/BIC (5^e rang sur 7 en matière d'ajustement), l'industriel a retenu la distribution de Weibull afin d'ajuster les données extrapolées <i>poolées</i> de SG au-delà du suivi de l'essai clinique, sur la base de la proportion de patients encore en vie projetée par chaque distribution au regard de l'espérance de vie de la population générale. Une analyse de sensibilité a été réalisée en retenant la distribution exponentielle (7^e rang pour le critère AIC et 3^e rang pour le critère BIC). Cette analyse, projetant	

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
La durée de réponse est définie comme le temps écoulé entre la première réponse et la progression ou l'ajout d'un nouveau traitement systémique. Modélisation de la durée de réponse par bras de traitement. Méthode d'estimation • Méthode d'ajustement par une fonction paramétrique : une distribution log-logistique a été retenue par l'industriel pour extrapoler les données de durée de réponse du bras JAKAVI et du bras MTD sur la base des critères AIC/BIC (cf. Tableau 20 et Tableau 21) et afin de conserver une approche qui ne surestime pas la durée de réponse du bras JAKAVI, et qui ne sous-estime pas celle du bras MTD au vu de la proximité visuelle de l'ensemble des courbes de données extrapolées (cf. Figure 9 et Figure 10). <i>Analyses de sensibilité : extrapolation de la survie globale indépendamment du traitement mais dépendamment du statut de réponse avec le HR de l'essai clinique (RDCR -57,27%), extrapolation des données de durée de réponse par une distribution gamma généralisée pour le bras JAKAVI et par une distribution exponentielle pour le bras MTD (RDCR -11,20%)</i>	les taux de survie les plus pessimistes à 5 ans, montre une baisse très importante du RDCR (-57,27%). La distribution de Weibull s'avère être un choix acceptable sur la base de la plausibilité clinique, ne favorisant pas la survie globale des patients. Durée de réponse – L'industriel n'a pas testé l'hypothèse de proportionnalité des risques entre les deux bras en ce qui concerne la durée de réponse, permettant de valider une extrapolation indépendante des courbes de durée de réponse. – L'industriel a retenu la même distribution paramétrique entre les deux bras à savoir la distribution log-logistique sur la base des critères AIC/BIC (3e meilleur ajustement pour le bras JAKAVI et pour le bras MTD). Cette approche est conservatrice dans la mesure où la distribution log-logistique minimise la durée de réponse dans le bras JAKAVI parmi les distributions présentant le meilleur ajustement, et que la distribution log-logistique maximise la durée de réponse dans le bras MTD parmi les distributions minimisant les critères AIC/BIC. L'industriel n'a apporté aucun argument de plausibilité clinique concernant le choix de cette distribution.	Mineure
Méthodes d'estimation des événements intercurrents GvHa Evènements indésirables : dans l'essai REACH-2, sélection des EI suspectés d'être en relation avec le traitement survenant avant le jour 28 (<i>safety set</i>), chez au moins 2% des patients, sans prise en compte d'une éventuelle récurrence non collectée dans REACH-2 (cf. Tableau 22). <i>Analyse de sensibilité : sélection des EI au-delà du J28 pour le bras ruxolitinib (QALY <1%)</i> Complications de la GvHa : calcul de fréquence des événements en rapportant le nombre d'évènement au nombre de patients du bras en considérant le <i>Full Set Analysis</i> (FAS) de REACH-2 (cf. Tableau 22). Durée de traitement : pour chaque traitement, courbe de KM issue de REACH-2 (cf. Figure 11), les durées complètes de traitements étant observées pour l'ensemble des patients.	GvHa Evènements indésirables : le choix de ne retenir que les EI survenant avant le J28 (<i>safety set</i>) est adapté en raison du cross-over possible pour les patients du bras comparateur, et son impact sur les résultats et limité. Le choix du seuil de fréquence n'est pas discuté par l'industriel, et le pourcentage d'EI modélisés par rapport aux EI observés n'est pas rapporté dans l'analyse. Complications de la GvHa : cf. analyse critique dans la section relative aux événements intercurrents. Durée de traitement : acceptable. Traitements ultérieurs : cf. analyse critique dans la section relative aux événements intercurrents.	Mineure

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
Traitements ultérieurs : répartition observée dans REACH-2 dans le bras MTD à l'initiation (cf. Tableau 7 et section relative aux événements intercurrents). GvHc Evènements indésirables : dans l'essai REACH-3, sélection des EI survenant avant le jour 168, sur la fréquence (>2%) des patients expérimentant l'évènement, sans prise en compte d'une éventuelle récurrence, non collectée dans REACH-3 (cf. Tableau 23). <i>Analyse de sensibilité : sélection des EI au-delà du J168 pour le bras ruxolitinib (RDCR +2,47%)</i> Complications de la GvHc – Rechute maligne : calcul de fréquence des événements en rapportant le nombre d'évènement au nombre de patients du bras en considérant le <i>Full Set Analysis</i> (FAS) de REACH-2 (cf. Tableau 23). – GvHc récurrente : • Ruxolitinib : fréquence issue d'une étude multicentrique rétrospective sur le ruxolitinib auprès de patients atteints de GvHc-CR (Zeiser, <i>et al.</i>, 2015) • MTD : fréquence calculée (moyenne) à partir de l'incidence de la poussée ou de la récurrence de la GvHc issues de deux études portant sur l'efficacité de l'imatinib ou de l'ECP dans la GvHc-CR (Gunduz, Atilla, Atilla, Topcuoglu, & Ilhan, 2019) et (Olivieri, <i>et al.</i>, 2013) Durée de traitement : pour chaque traitement, courbe de KM issue de REACH-3, puis extrapolation suivant une distribution paramétrique exponentielle (cf. Figure 12). Traitements ultérieurs : répartition observée dans REACH-3 dans le bras MTD à l'initiation (cf. Tableau 9 et section relative aux événements intercurrents).	GvHc Evènements indésirables : le choix de ne retenir que les EI survenant avant le J168 est adapté en raison du cross-over possible pour les patients du bras comparateur, et son impact sur les résultats est limité. Le choix du seuil de fréquence n'est pas discuté par l'industriel et le pourcentage d'EI modélisés par rapport aux EI observés n'est pas rapporté dans l'analyse Complications de la GvHc : l'estimation des fréquences est décrite. La comparabilité des populations mobilisées dans l'estimation de la GvHc récurrente du bras MTD à la population de l'essai REACH-3 n'est pas discuté, et la transposabilité de la fréquence estimée à l'analyse est inconnue. Durée de traitement : le choix de la distribution paramétrique exponentielle n'est pas étayé et n'est pas testé. L'impact de ce choix sur les résultats est inconnu. Traitements ultérieurs : cf. analyse critique dans la section relative aux événements intercurrents.	Mineure Importante
Validation		
GvHa Validation interne : comparaisons des données extrapolées de SG selon le statut de réponse et de durée de réponse (via la proportion de patients ayant une réponse maintenue), de 2 à 18 mois, aux données cliniques observées et	GvHa Validité interne : l'exercice de validité interne est clairement présenté jusqu'à 18 mois. – SG : les données de survie globale par statut de réponse, extrapolées et ajustées par distribution paramétriques, sont surestimées chez les répondeurs et les non-répondeurs, avec cependant une sous-estimation de la survie des non-répondeurs	

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
disponibles dans l'essai REACH-2. Les résultats sont présentés en complément (cf. Tableau 32 et Tableau 33). Validation externe : SG : les principales sources considérées pour l'exercice de validité externe des données modélisées de SG selon le statut de réponse sont : – Une étude rétrospective, observationnelle menée en France chez des patients allogreffés atteints de GvHa et traités par MMF, inilimomab ou etanercept (Xhaard, <i>et al.</i>, 2012) ; – Une étude rétrospective multicentrique menée en France, en Espagne et en Allemagne chez des patients allogreffés atteints de GvHa et traités par inolimomab (Bay, <i>et al.</i>, 2005) ; – Une analyse exploratoire rétrospective américaine chez des patients GvHa-Cr traités par cyclosporine, tacrolimus et sirolimus, (Rashidi, <i>et al.</i>, 2019) ; – Une étude rétrospective menée en France chez des patients adultes ayant reçu une allogreffe entre 2000 et 2012 et ayant développé une GvHa-CR traités par ATG ou MMF (Calmettes, <i>et al.</i>, 2015) ; – Une étude rétrospective monocentrique menée en Allemagne chez des patients atteints de GvHa-CR traités par MMF ou inhibiteur de mTOR (Axt, <i>et al.</i>, 2019). Le détail des caractéristiques des études considérées et des patients inclus dans ces études est disponible en complément (cf. Tableau 34 et Tableau 35). Le tableau comparant les taux modélisés de SG selon la réponse versus les taux de SG selon la réponse issus de la littérature est disponible en complément (cf. Tableau 36). Durée de réponse : aucune étude disponible hormis l'étude de phase 2. Coûts intégrés dans le modèle : étude de cohorte observationnelle rétrospective explorant la prise en charge réelle de la maladie du greffon contre l'hôte en France, des patients atteints de GvH sans distinction de grade ou de ligne de traitement, en utilisant les données du Système national des données de santé (SNDS) (Michonneau, <i>et al.</i>, 2022) Validation croisée : non réalisée du fait de l'absence d'évaluation médico-économique de type coût-efficacité comparant JAKAVI à un autre traitement dans la littérature.	en queue de distribution par rapport aux données de REACH-2 (2 points de différence à 18 mois). Cette sous-estimation n'est pas constatée chez les patients répondeurs ce qui est susceptible de favoriser le produit évalué dans la mesure, où le bras comparateur MTD a une plus forte proportion de patients non répondeurs, toutefois ce constat n'est pas de nature à invalider les données modélisées de survie globale par statut de réponse. – Durée de réponse : le modèle sous-estime le maintien de la réponse dans les deux bras à partir de 6 mois, et cela d'autant plus fortement dans le bras MTD. A titre d'exemple, la proportion de patients ayant un maintien de la réponse à 12 mois dans le bras JAKAVI est de 90,30% et de 62,68% dans le bras MTD soit une différence de 28 points environ dans l'essai REACH-2 alors que cette différence est de près de 42 points dans les données modélisées. Les données de durée de réponse modélisées dans le modèle sont incertaines au regard des données de l'essai REACH-2 et favorise le produit évalué en matière de durée de réponse au traitement. Validité externe – SG par statut de réponse : en comparaison aux trois études publiées (Xhaard <i>et al.</i>, Bay <i>et al.</i> et Rashidi <i>et al.</i>) et utilisées par l'industriel pour son exercice de validation externe des données de SG par statut de réponse, le modèle surestime la SG des non-répondeurs. Toutefois, les études présentées sont des études anciennes, incluant notamment les immunosupresseurs mais également l'etanercept pour une étude et l'inolimomab (LEUKOTAC, sans AMM) en tant qu'options comparées. La comparabilité des patients inclus dans ces études et ceux de l'essai clinique du bras MTD n'est pas pleinement assurée. Deux études portant sur des patients adultes atteints de GvHa, allogreffés et recevant des traitements faisant partie du bras MTD de REACH-2 ont été présentées afin de valider les données de SG à long terme du bras MTD. Ces études ne distinguent pas la SG en fonction du statut de réponse. La première étude présente un taux de SG rapporté à environ 10 ans de 20% post-greffe, et la 2nd rapporte un taux de SG à 5 ans d'environ 21%. La SG modélisée du bras MTD de l'essai REACH-2 était inférieure à 20% à 57 mois (environ 5 ans). – Durée de réponse : aucun exercice de validité externe n'a été réalisé par l'industriel pour valider les données de durée de réponse en particulier du bras MTD, au-delà de la période de l'essai clinique faute de données disponibles pour réaliser cet exercice.	Importante Importante

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
GvHc Validation interne : comparaisons des données extrapolées de SG de 6 à 24 mois, et de durée de réponse (via la proportion de patients ayant une réponse maintenue) de 6 à 18 mois, aux données cliniques observées et disponibles dans l'essai REACH-3. Les résultats sont présentés en complément (cf. Tableau 37 et Tableau 38). Validation externe : SG : les principales sources considérées pour l'exercice de validité externe des données modélisées de SG selon le statut de réponse sont : – Une étude portant sur des patients aux UK atteints de GvHc-CR traités par photophérèse extracorporelle (Dignan , <i>et al.</i>, 2012); – Une étude de phase II portant sur des patients aux USA atteints de GvHc-CR traités par Interleukin 2 à faible dose (Koreth, <i>et al.</i>, 2016) ; – Une étude de phase II prospective multicentrique portant sur des patients atteints e GvHc-CR traités par imatinib (Olivieri, <i>et al.</i>, 2013); – Une étude rétrospective, observationnelle portant sur des patients atteints de GvHa-CR et GvHc-CR et traités par photophérèse extracorporelle (Berger, Albiani, Sini, & Fagioli, 2015) ; – Une étude de 2012 (Blazar, Murphy, & Abedi, 2012) ; – Les données disponibles sur le site InfoCancer concernant la GVHD (InfoCancer, s.d.). Le détail des caractéristiques des études considérées pour la validité des données extrapolées de SG ainsi que les caractéristiques des patients inclus dans ces études sont disponibles en complément (cf. Tableau 39 et Tableau 40). Le tableau comparant les taux modélisés de SG à 3, 5 et 10 ans (horizon temporel retenu en analyse de sensibilité) versus les taux de SG issus de la littérature est disponible en complément (cf. Tableau 41). Durée de réponse : – Bras JAKAVI : étude basée sur les données d'utilisation compassionnelle de JAKAVI (Redondo, <i>et al.</i>, 2022). – Bras MTD : • Etude rapportant les résultats d'une étude de phase II sur l'imatinib pour le traitement de la GvHc-CR (Olivieri, <i>et al.</i>, 2013).	Coûts intégrés dans le modèle : les coûts annuels intégrés dans le modèle (82 902 € pour le bras JAKAVI et 116 425€ pour le bras MTD) présentés dans le rapport technique de l'industriel semblent cohérents avec le coût annuel d'environ 90 576€ par patient de l'étude de Michonneau <i>et al.</i> (2022). Toutefois, le calcul menant à ces coûts annuels n'a pas été clairement présenté par l'industriel et ce montant n'a pas été retrouvé dans la publication mentionnée, ce qui ne permet de valider la cohérence coûts intégrés dans le modèle vis-à-vis de cette étude. GvHc Validité interne : l'exercice de validité interne est clairement présenté jusqu'à 24 mois pour la survie globale et 18 mois pour le maintien de la réponse. – SG : les données modélisées et extrapolées de SG sont cohérentes avec les données de l'essai clinique REACH-3. – Durée de la réponse : le modèle surestime la proportion de patients ayant un maintien de la réponse pour les deux bras. Cela favorise le produit évalué après 12 mois puisque la proportion de patients ayant un maintien de la réponse est supérieure à celle de l'essai dans le bras JAKAVI (+2,38 points), tandis qu'elle est inférieure à celle de l'essai clinique dans le bras MTD (0,6 points). Toutefois, ces différences sont limitées et ne sont pas de nature à invalider la modélisation de la durée de réponse. Validité externe : – SG : les données de SG modélisée à 3 ans indépendamment du bras de traitement et du statut de réponse sont cohérentes avec les données de SG des études présentées pour la validité externe à 3 ans, même si ces études portent sur un faible nombre de patients, que la survie globale n'était pas le critère principal de l'étude et que la transposabilité des résultats notamment en matière de grades de la maladie n'est pas assurée. A 5 ans, les données modélisées semblent cohérentes avec les données d'InfoCancer et les données de Blazar <i>et al.</i> Toutefois, l'industriel n'a pas présenté de description de ces études. Ainsi, la comparabilité des données de SG extrapolées au-delà de 3 ans aux données de ces publications n'est pas assurée – Durée de réponse :	Mineure

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
Etude rapportant la durée de réponse des patients atteints de GvHc-CR et traités par ibrutinib avec un suivi médian de 26 mois (Waller, <i>et al.</i>, 2019). Coûts intégrés dans le modèle : étude de cohorte observationnelle rétrospective explorant la prise en charge réelle de la maladie du greffon contre l'hôte en France, des patients atteints de GvH sans distinction de grade ou de ligne de traitement, en utilisant les données du Système national des données de santé (SNDS) (Michonneau, <i>et al.</i>, 2022). Validation croisée : absence d'évaluation médico-économique de type coût-efficacité comparant JAKAVI à un autre traitement dans la littérature. Une analyse coût-efficacité n'intégrant pas JAKAVI mais évaluant des patients atteints de GvHc-CR et comparant certains traitements du bras MTD, a été identifiée (Okura, <i>et al.</i>, 2019). Cette étude montre que les résultats en matière de mois de vie gagnés entre les différents traitements sont proches, confirmant donc l'hypothèse d'une équivalence d'efficacité entre les traitements du bras MTD.	- Bras JAKAVI : les données de l'accès compassionnel ne permettent pas de valider les durées de réponse modélisées en raison de la durée de suivi limitée impactant l'estimation de la durée médiane de réponse à la baisse. - Bras MTD : les données de durée de réponse modélisées sont cohérentes avec celles de l'étude d'Olivieri <i>et al.</i> à 2 ans, mais sont surestimées par rapport à celles de l'étude de Waller <i>et al.</i> (réponse globale observée maintenue chez 55% des patients au-delà de la semaine 44, versus 59% des patients des patients du modèle à 2 ans). Toutefois, la comparaison à ces études est fragile car ces dernières reposent sur un faible nombre de patients répondeurs et la comparabilité aux patients français de l'essai REACH-3 n'est pas assurée. Aucune donnée de validation externe ne permet de valider les données modélisées de maintien de la durée de réponse en particulier du bras MTD jusqu'à 5 ans Coûts intégrés dans le modèle : les coûts annuels intégrés dans le modèle (69 715 € pour le bras JAKAVI et 73 972 € pour le bras MTD) présentés dans le rapport technique de l'industriel semblent cohérents avec le coût annuel d'environ 79 693€ par patient de l'étude de Michonneau <i>et al.</i> (2022). Toutefois, le calcul menant à ces coûts annuels n'a pas été clairement présenté par l'industriel et ce montant n'a pas été retrouvé dans la publication mentionnée. De plus, aucune précision n'a été apportée concernant le statut de cortico-résistance, ce qui ne permet de valider la cohérence coûts intégrés dans le modèle vis-à-vis de cette étude. Validité croisée : les résultats en mois de vie gagnés à 1 an (10,8 mois) sont cohérents avec les résultats du modèle.	Importante

Estimation de l'utilité

GvHa Etats de santé Sources de données et valorisation : - Administration du questionnaire EQ-5D-5L au cours de l'essai pivot REACH-2 (critère de jugement secondaire non hiérarchisé) - Fréquence du recueil : à baseline, chaque semaine durant les 2 premiers mois, puis toutes les 4 semaines jusqu'à la fin du traitement. Le nombre de questionnaire complété rapporté au nombre de patients suivis sont présentés en complément dans le Tableau 24.	GvHa Etats de santé Sources de données et valorisation : - La source et le recueil des données sont décrits dans le rapport technique. - Concernant la non-réponse, compte-tenu du protocole de l'essai stipulant un recueil de la qualité de vie jusqu'à l'arrêt des traitements, le recul longitudinal des données du statut non-répondeur est plus limité que celui des répondeurs. Méthode d'estimation : - L'estimation des scores d'utilité par un modèle GEE fournit des estimations moyennes de la population pour les différents états du modèle et permet de tenir	
---	---	--

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve								
Valorisation : matrice des préférences de la population française (Andrade, Ludwig, Goni, Oppe, & de Pouvourville, 2020) <i>Analyses de sensibilité : mapping EQ-5D-5L vers EQ-5D-3L (QALY -23,8%)</i> Méthode d'estimation : – Etat de santé Baseline : score moyen à baseline calculé à partir des réponses de 219 patients. – Etats de santé réponse et non-réponse : • Recours à un modèle d'équation d'estimation généralisée (GEE) avec le statut de réponse et le score moyen EQ-5D à baseline comme variables indépendantes. Concernant la spécification des variables indépendantes, plusieurs variables ont été envisagées et testées (statut de réponse, score moyen EQ-5D à baseline, traitement : JAKAVI vs. MTD) à travers des modèles alternatifs pour lesquels la significativité statistique des variables (à travers la p-value), la qualité de l'ajustement statistique du modèle (à travers le critère QIC, quasi-likelihood information criterion), et la pertinence ont été comparées (cf. Tableau 25 en complément) et discutées. • Considération de l'ensemble des données disponibles à chaque cycle sans imputation des données manquantes, à la condition que pour un patient donné, la valeur EQ-5D-5L et la réponse soient connues. Scores d'utilité intégrés dans le modèle indépendamment du bras de traitement <table><tr><th>Etat de santé</th><th>Utilité</th></tr><tr><td>Baseline</td><td>0,6599</td></tr><tr><td>Réponse</td><td>0,8728</td></tr><tr><td>Non-réponse</td><td>0,7745</td></tr></table> Evènements intercurrents Décréments d'utilité associés aux EI	Etat de santé	Utilité	Baseline	0,6599	Réponse	0,8728	Non-réponse	0,7745	compte de l'aspect longitudinal des mesures. Ce choix de modèle est acceptable. Ce choix n'a toutefois pas été discuté ni comparé, au regard de l'impact sur les résultats, par rapport à des modèles alternatifs permettant également de tenir compte des effets individuels. – La spécification des variables de la régression retenue en analyse de référence est documentée, et permet le meilleur ajustement aux données comparativement aux alternatives envisagées. – Concernant l'estimation des scores d'utilité associés aux états de santé selon le statut de réponse, l'impact de l'absence de méthode d'imputation des données manquantes sur les résultats du modèle n'a pas été exploré ou a minima discuté, et par conséquent n'est pas connu. Evènements intercurrents Décréments d'utilité associés aux EI et aux complications de la GvHa	Mineure
Etat de santé	Utilité									
Baseline	0,6599									
Réponse	0,8728									
Non-réponse	0,7745									

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
Source de données : en l'absence de recueil spécifique au cours de l'étude REACH-2, recours aux données disponibles dans la littérature, et lorsque indisponible hypothèses d'équivalence formulées. Décréments d'utilité associés aux complications de la GvHa Source de données et méthode d'estimation : en l'absence de recueil spécifique au cours de l'étude REACH-2 et de donnée spécifique identifiée dans la littérature, des hypothèses ont été formulées à partir de données issues de la littérature : – Rechute maligne : différence entre le score d'utilité en post-greffe avec une GvH et la leucémie myéloïde aiguë (Forsythe, <i>et al.</i>, 2018). – Transformation en GvHc : différence entre le score à baseline et la progression dans un modèle économique pour la GvHc (Crespo, Perez-Simon, Rodriguez, Sierra, & Brosa, 2012). Les décréments d'utilité intégrés à la modélisation associés aux événements intercurrents sont présentés dans le Tableau 26 en complément. GvHc Etats de santé Sources de données et valorisation : – L'amélioration du score TSS ≥ 7 points, définie comme une amélioration cliniquement pertinente (<i>Total Symptom Score</i>) de l'échelle mLSS (<i>modified Lee Symptom Scale</i>) spécifique à la GvHc, comprenant 30 items regroupés en 7 sous-échelles, utilisée pour mesurer les symptômes dans le GvHc et leur impact. Critère de jugement secondaire hiérarchisé dans l'essai pivot REACH-3, pour lequel ruxolitinib a démontré un bénéfice statistiquement différent du bras MTD (24,2% (IC 95% : [17,9 ; 31,5]) vs. 11,0% (IC 95% : [6,6 ; 16,8])). – EQ-5D-5L (critère de jugement secondaire non hiérarchisé) • Administration du questionnaire EQ-5D-5L au cours de l'essai pivot REACH-3 • Fréquence du recueil : à baseline, au premier jour de chaque cycle durant les 7 premiers cycles (= 12 semaines), puis à partir du cycle 9 tous les 3 cycles jusqu'à la fin du traitement. Le nombre de questionnaire complété	L'identification des sources de données pour l'estimation des décréments d'utilité n'est pas décrite, et les études mobilisées ne sont ni présentées (indication concernant les EI uniquement, méthode d'élicitation et de valorisation, population d'étude) ni discutées (transposabilité des valeurs identifiées à la population étudiée). GvHc Etats de santé Sources de données et valorisation : – La source et le recueil des données sont décrits dans le rapport technique. – Concernant la non-réponse, compte-tenu du protocole de l'essai stipulant un recueil de la qualité de vie jusqu'à l'arrêt des traitements, le recul longitudinal des données du statut non-répondeur est plus limité que celui des répondeurs. Méthode d'estimation : – L'estimation des scores d'utilité par un modèle GEE fournit des estimations moyennes de la population pour les différents états du modèle et permet de tenir compte de l'aspect longitudinal des mesures. Ce choix de modèle est acceptable. Ce choix n'a toutefois pas été discuté ni comparé, au regard de l'impact sur les résultats, par rapport à des modèles alternatifs permettant également de tenir compte des effets individuels. – La spécification des variables de la régression retenue en analyse de référence est documentée. La régression retenue constitue le troisième meilleur choix en matière d'ajustement statistique (QIC=51,5805), après une régression retenant uniquement le traitement reçu (QIC=50,1667 1^{er} rang), et une régression retenant uniquement	Mineure

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve															
rapporté au nombre de patients suivis selon le traitement et la réponse sont présentés en complément dans le Tableau 27. • Valorisation : matrice des préférences de la population française d'Andrade <i>et al.</i> 2020 <i>Analyses de sensibilité : mapping EQ-5D-5L vers EQ-5D-3L (RDCR -27,55%)</i> Méthode d'estimation : – Etat de santé Baseline : score moyen à baseline calculé à partir des réponses de 258 patients. – Etats de santé réponse et non-réponse : • Recours à un modèle d'équation d'estimation généralisée (GEE) avec le traitement, le statut de réponse et le score moyen EQ-5D à baseline comme variables indépendantes. Concernant la spécification des variables indépendantes, plusieurs variables ont été envisagées et testées (statut de réponse, score moyen EQ-5D à baseline, traitement : JAKAVI vs. MTD) à travers des modèles alternatifs pour lesquels la significativité statistique des variables (à travers la p-value), la qualité de l'ajustement statistique du modèle (à travers le critère QIC, quasi-likelihood information criterion), et la pertinence ont été comparées (cf. Tableau 28) et discutées. • Considération de l'ensemble des données disponibles à chaque cycle sans imputation des données manquantes, à la condition que pour patient donné, la valeur EQ-5D-5L, la réponse, et le traitement reçu soient connus. Scores d'utilité intégrés dans le modèle par bras de traitement <table> <tr> <th>Etat de santé</th><th colspan="2">Utilité</th></tr> <tr> <td></td><td>JAKAVI</td><td>MTD</td></tr> <tr> <td>Baseline</td><td colspan="2">0,8232</td></tr> <tr> <td>Réponse</td><td>0,8792</td><td>0,8380</td></tr> <tr> <td>Non-réponse</td><td>0,8386</td><td>0,7974</td></tr> </table> Evènements intercurrents	Etat de santé	Utilité			JAKAVI	MTD	Baseline	0,8232		Réponse	0,8792	0,8380	Non-réponse	0,8386	0,7974	le statut de réponse et le score moyen EQ-5D à baseline comme variables indépendantes (QIC=50,1918 2^e rang), Le choix de différencier le score d'utilité selon le traitement reçu et le statut de réponse a été motivé par l'industriel notamment compte-tenu de la démonstration d'un gain du ruxolitinib sur l'amélioration du score TSS ≥ 7 points de l'échelle mLSS en comparaison aux MTD, qui s'apparente à un gain de qualité de vie chez les patients du bras JAKAVI par rapport aux patients du bras MTD. Une analyse complémentaire sans distinction des scores d'utilité selon le traitement reçu est conduite ; la comparaison du ruxolitinib aux MTD est alors associée à un RDCR de 258 829 €/QALY, soit une augmentation de +290%, mettant en évidence la sensibilité des résultats de la modélisation à ce choix. – Concernant l'estimation des scores d'utilité associés aux états de santé selon le statut de réponse, l'impact de l'absence de méthode d'imputation des données manquantes sur les résultats du modèle n'a pas été exploré ou a minima discuté, et par conséquent n'est pas connu. Evènements intercurrents Décréments d'utilité associés aux EI et aux complications de la GvHc	Mineure
Etat de santé	Utilité																
	JAKAVI	MTD															
Baseline	0,8232																
Réponse	0,8792	0,8380															
Non-réponse	0,8386	0,7974															

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
Décréments d'utilité associés aux EI Source de données : en l'absence de recueil spécifique au cours de l'étude REACH-3, recours aux données disponibles dans la littérature, et lorsque indisponible hypothèses d'équivalence formulées. Décréments d'utilité associés aux complications de la GvHa Source de données et méthode d'estimation : en l'absence de recueil spécifique au cours de l'étude REACH-3 et de donnée spécifique identifiée dans la littérature, des hypothèses ont été formulées à partir de données issues de la littérature : – Rechute maligne : différence entre le score d'utilité en post-greffe avec une GvH et la leucémie myéloïde aiguë (Forsythe, <i>et al.</i>, 2018). – Transformation en GvHc récurrente : différence entre le score à baseline et la progression dans un modèle économique pour la GvHc (Crespo, Perez-Simon, Rodriguez, Sierra, & Brosa, 2012). Les décrets d'utilité intégrés à la modélisation associés aux événements intercurrents sont présentés dans le Tableau 29 en complément.	L'identification des sources de données pour l'estimation des décrets d'utilité n'est pas décrite, et les études mobilisées ne sont ni présentées (indication concernant les EI uniquement, méthode d'élicitation et de valorisation, population d'étude) ni discutées (transposabilité des valeurs identifiées à la population étudiée).	Mineure
Estimation des coûts		
Tous les coûts sont actualisés en Euros₂₀₂₁ selon l'indice des prix à la consommation pour les services de santé. Dans le cadre de ce dossier, l'industriel a réalisé un questionnaire afin d'obtenir des données qualitatives et quantitatives de consommation de ressources liées à la prise en charge de la population. Le détail des coûts unitaires par cycle implémentés dans chacun des modèles ainsi que les hypothèses et les choix méthodologiques concernant la valorisation de ces coûts sont présentés dans des tableaux synthétiques en complément (cf. Tableau 30 et Tableau 31). GvHa Coûts d'acquisition : – JAKAVI : coût d'acquisition par cycle calculé sur la base : • du PPTTC de la boîte de 56 comprimés de 5mg de JAKAVI, • de la dose moyenne par semaine observée dans REACH-2,	GvHa Les postes de coûts sont présentés, la mesure des ressources consommées est décrite et la valorisation est réalisée en conformité avec les recommandations. Les coûts d'administration des traitements du bras MTD, devant être administrés par voie IV ou SC, sont considérés comme nuls, dans la mesure où les patients sont tous	

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
• des honoraires de dispensation associés à la dispensation en ville (même si JAKAVI peut être dispensé en ville ou à l'hôpital). – MTD : les coûts d'acquisition du bras MTD tiennent compte des doses moyennes observées dans l'essai REACH-2 ainsi que des PPTTC disponibles qu'ils soient administrés en ville ou à l'hôpital (inscrits sur la liste-en-sus pour l'infliximab et le sérum anti-lymphocytaire). Pour les traitements administrés en ville les honoraires de dispensation associés à la dispensation en ville ont été ajoutés. Le coût d'acquisition de la photophérèse extracorporelle n'est pas comptabilisé car il s'agit d'un acte réalisé à l'hôpital et financé intra-GHS. Coût d'administration : les coûts d'administration des traitements hors administration par voie orale (sérum anti-lymphocytaire par voie IV, etanercept par voie SC et infliximab par voie IV en hospitalisation de jour) n'ont pas été inclus dans l'analyse dans la mesure où tous les patients sont hospitalisés dans l'état de santé Baseline (4 premières semaines) et que les patients restent ensuite hospitalisés 2 mois s'ils sont répondeurs et à vie en cas de non-réponse. Afin d'éviter un double compte des coûts d'hospitalisation et d'administration, l'industriel n'a pas intégré les coûts d'administration des traitements dans le modèle. Suivi médical : identification des ressources consommées (consultations médicales, examens médicaux et actes techniques) à partir de l'avis de 3 experts. L'industriel fait l'hypothèse que le suivi des patients ne dépend pas du traitement reçu, mais uniquement du statut de réponse. Prise en charge hospitalière complète : – Il est fait l'hypothèse que tous les patients sont hospitalisés dans un service d'hématologie avant l'évaluation de la réponse (état baseline) et que les patients répondeurs restent hospitalisés 2 mois après l'évaluation de la réponse et que les patients non-répondeurs restent hospitalisés à vie après l'évaluation de la réponse à J28. Pour ces patients, la durée d'hospitalisation a été bornée à 1 an afin de limiter l'incertitude associée, – Valorisation des coûts unitaires via l'ENCC de 2018 pour le coût du GHM associé à la prise en charge de la GvH aiguë en hospitalisation complète (« rejets de greffe, niveau 4 ») et le coût du GHM associé à la prise en charge de la GvH aiguë en hospitalisation de jour (« rejets de greffe, très courte durée »)	hospitalisés jusqu'à observation de la réponse (i.e. pendant l'état baseline), et que les patients restent hospitalisés deux mois après l'évaluation de la réponse (patients répondeurs) ou à vie (patients non répondeurs). Toutefois, certains patients répondeurs continuent de recevoir leur traitement au-delà de la durée d'hospitalisation prévue dans le suivi des patients, et ne sont donc pas comptabilisés dans la modélisation. Cependant, ce choix ne favorise pas le produit évalué dans la mesure où il réduit les coûts du bras MTD. Concernant le suivi médical des patients, la prise en charge modélisée, reposant sur le statut de réponse et s'articulant entre prise en charge hospitalière et ambulatoire, est documentée uniquement à partir de l'avis des experts consultés par l'industriel. Les hypothèses formulées structurent les résultats et la dominance du produit. Toutefois, elles apparaissent acceptables au regard de la pathologie évaluée et de son retentissement pour les patients, de l'exploration de l'incertitude menée sur les paramètres et variables relatifs à la prise en charge (cf. puce ci-dessous). Concernant spécifiquement la valorisation des séjours hospitaliers, l'industriel a exploré l'incertitude liée à la valorisation par les coûts de production issues de l'ENCC, et a réalisé des analyses de sensibilité sur les postes de coûts dont l'impact sur les résultats est attendu important. Ainsi, lorsque le coût journaliser d'hospitalisation varie de -30%, le coût incrémental total augmente dans la même proportion. La prise en compte des traitements ultérieurs dans l'analyse de référence a un impact limité sur les résultats en faveur du bras JAKAVI (cf. section événements intercurrents), dans la mesure où la prise en compte de ces traitements conduit à augmenter les coûts du bras MTD en raison d'une plus grande part de patients non-répondeurs versus le bras JAKAVI. Toutefois, les patients non-répondeurs étant hospitalisés en continu, les coûts d'administration des traitements ultérieurs sont nuls et donc l'impact est limité car les coûts d'acquisition de ces traitements sont peu élevés. Les coûts de transports intégrés dans le modèle ne sont pas clairement présentés dans le rapport technique.	Mineure

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
en tenant compte de la répartition des GHM entre le secteur public et le secteur privé. - Le coût journalier du GHM lié à la prise en charge de la GvH en hospitalisation complète a été recalculé en utilisant la durée moyenne de séjour en nuitée liée (32,84 jours), afin d'appliquer le coût le plus adapté lorsque la durée d'hospitalisation dépasse la durée moyenne du GHM (32,84 jours) pour les patients non-répondeurs hospitalisés à vie. Prise en charge ambulatoire : - Pour les patients répondeurs, un suivi en ambulatoire dans un service d'hématologie est prévu une fois par mois. - Valorisation par les données de l'Assurance Maladie en ce qui concerne la consultation chez l'hématologue. Traitements ultérieurs : Coût d'acquisition des traitements en ville et inscrits sur la liste-en-sus (cf. ci-dessus), sans valorisation du coût d'administration lié dans la mesure où les patients non-répondeurs sont hospitalisés jusqu'à leur décès. Evénements indésirables : prise en charge hospitalière des EI apparus dans l'état baseline, Ainsi, la prise en charge des EI se fait dans le cadre de l'hospitalisation des patients pendant le 1^e mois. Transport sanitaire : mis à part dans le cadre de la prise en charge en hospitalisation complète et des soins de fin de vie (trajet aller), les coûts de transport sanitaire n'ont pas été inclus dans l'analyse. Valorisation sur la base du rapport de la Cour des comptes de 2020 sur l'application des lois de financement de la sécurité sociale. Soins de fin de vie : coût estimé à partir du coût moyen pondéré des hospitalisations pour soins palliatifs (GHM de la racine 23Z02), valorisé par l'ENCC de l'année 2018 et actualisés en €2021 en tenant compte de la répartition des GHM dans le secteur public et le secteur privé. Un coût de transport aller est appliqué. <i>Analyses de sensibilité : doses RCP pour tous les traitement (coût +3,6%), coût de suivi (hospitalisation complète) considérés sur le totalité de l'horizon temporel (coût -285,4%), pas de partage de flacon (coût <1%), diminution de 30% du coût journalier d'hospitalisation lié à la prise en charge de a GvH aiguë en</i>		

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
<i>hospitalisation complète (coût +30,5%), valorisation via les tarifs lorsque le taux de sondage est fiable ou que l'erreur relative de l'échantillonnage (ERE) est importante (coût <1 %), prise en compte des coûts d'administration et de transport (coût -14,6%)</i> GvHc Coûts d'acquisition : – JAKAVI : coût d'acquisition par cycle calculé sur la base : • du PPTTC de la boîte de 56 comprimés de 5mg de JAKAVI, • de la dose moyenne par semaine observée dans REACH-3, • des honoraires de dispensation associés à la dispensation en ville (même si JAKAVI peut être dispensé en ville ou à l'hôpital). – MTD : les coûts d'acquisition du bras MTD tiennent compte de la dose moyenne observée dans l'essai REACH-3 ainsi que des PPTTC disponibles qu'ils soient administrés en ville ou à l'hôpital (inscrits sur la liste-en-sus pour le rituximab et l'infliximab). Pour les traitements administrés en ville les honoraires de dispensation associés à la dispensation en ville ont été ajoutés. Le coût d'acquisition de la photophérèse extracorporelle n'est pas comptabilisé car il s'agit d'un acte réalisé à l'hôpital et financé intra-GHS. Coût d'administration : considéré pour les traitements administrés par voie IV en hospitalisation de jour ainsi que pour la réalisation de l'acte de photophérèse extracorporelle (ECP) réalisé à l'hôpital et comptabilisé comme un coût d'administration dans le modèle. Valorisation des coûts unitaires via l'ENCC de 2018 actualisé en €2021 pour les GHM associés : GHM 28Z16Z « Aphérèses sanguines, en séances » pour l'ECP et GHM 28Z17Z « Chimiothérapies pour affection non tumorales, en séances », tenant compte de la répartition des GHM dans le secteur public et le secteur privé. Les coûts des spécialités pharmaceutiques en sus sont soustraits de chaque GHM. Un transport aller-retour est comptabilisé à chaque administration. Suivi médical : identification des ressources consommées (consultations médicales, examens médicaux et actes techniques) à partir de l'avis de 3 experts. L'industriel fait l'hypothèse que le suivi des patients ne dépend pas du traitement reçu, mais uniquement du statut de réponse.	GvHc Les postes de coûts sont présentés, la mesure des ressources consommées est décrite et la valorisation est réalisée en conformité avec les recommandations. Concernant le suivi médical des patients, la prise en charge modélisée, reposant sur le statut de réponse et s'articulant entre prise en charge hospitalière et ambulatoire, est documentée uniquement à partir de l'avis des experts consultés par l'industriel. Les hypothèses formulées ont un impact important sur les résultats mais apparaissent acceptables au regard de la pathologie évaluée et de son retentissement pour les patients, de l'exploration de l'incertitude menée sur les paramètres et variables relatifs à la prise en charge (voir notamment puce ci-dessous). – Concernant la valorisation des séjours hospitaliers, l'industriel a exploré l'incertitude liée à la valorisation par les coûts de production issues de l'ENCC pour 4 GHM sur 6 considérés dans le modèle (RDCR -7,86%). L'industriel a également réalisé des analyses de sensibilité sur la durée et le coût de l'hospitalisation qui représentent le poste de coût le plus important. Lorsque le coût journaliser d'hospitalisation varie de -30% ou lorsque la durée d'hospitalisation des non-répondeurs varie de -10%, le RDCR augmente dans les mêmes proportions respectivement. La prise en compte des coûts de traitements ultérieurs pour les patients non-répondeurs diminue fortement le RDCR, car cela réduit le différentiel de coût total entre les deux bras, dans la mesure où les dépenses de traitements ultérieurs dans le bras JAKAVI sont moins importantes que dans le bras MTD, ce qui crée une économie sur la durée totale de la simulation en faveur du bras JAKAVI. Cette économie est liée à la proportion de patients non-répondeurs, plus importante dans le bras comparateur, mais également à la durée de réponse plus courte des patients répondeurs dans le bras MTD versus le bras JAKAVI, sur tout l'horizon temporel. Le poste de coûts des traitements ultérieurs (valorisation de l'acquisition et de l'administration des traitements à chaque cycle en ambulatoire pour les patients non-répondeurs) représente une part importante du coût total du bras MTD (environ 30% versus 18% pour le bras JAKAVI).	Mineure

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
Prise en charge hospitalière complète : – Il est fait l'hypothèse que les patients répondeurs et 75% des patients non-répondeurs restent hospitalisés une semaine après l'évaluation de la réponse à J168 et que les 25% des patients non-répondeurs restants sont hospitalisés à vie. Pour ces patients, la durée d'hospitalisation a été bornée à 1 an afin de limiter l'incertitude associée, – Valorisation des coûts unitaires d'hospitalisation via l'ENCC de 2018 pour le coût du GHM associé à la prise en charge de la GvH aiguë en hospitalisation complète (« rejets de greffe, niveau 4 ») et le coût du GHM associé à la prise en charge de la GvH aiguë en hospitalisation de jour (« rejets de greffe, très courte durée ») en tenant compte de la répartition des GHM entre le secteur public et le secteur privé. – Le coût journalier du GHM lié à la prise en charge de la GvH en hospitalisation complète a été recalculé en utilisant la durée moyenne de séjour en nuitée liée (32,84 jours), afin d'appliquer le coût le plus adapté lorsque la durée d'hospitalisation dépasse la durée moyenne du GHM (pour les 10% des patients hospitalisés en hématologie dans l'état Baseline, et pour les patients non-répondeurs hospitalisés à vie). Prise en charge ambulatoire : – Pour les patients répondeurs et les patients non-répondeurs (pris en charge en ambulatoire), une cure d'immunoglobuline en IV toutes les 3 semaines en hospitalisation de jour est prévue. Valorisation à partir du PPTTC des cures d'immunoglobulines identifiées par l'expert à partir de la BdM_IT de l'Assurance Maladie, sur la base du poids moyen des patients de l'essai REACH-3. Un coût d'administration est également appliqué pour ces patients, valorisé via l'ENCC de 2018 actualisé en €2021 pour le coût du GHM associé, ainsi qu'un coût de transport aller/retour. – Valorisation par les données de l'Assurance Maladie en ce qui concerne : • la consultation chez l'hématologue en ambulatoire prévue pour 90% des patients à l'état Baseline, puis pour les patients répondeurs et non-répondeur (pris en charge en ambulatoire) une fois par mois ; • et la consultation chez le pneumologue en ambulatoire prévue pour les patients répondeurs et non-répondeurs (pris en charge en ambulatoire) tous les deux mois.		

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
Traitements ultérieurs : Coût d'acquisition des traitements en ville et inscrits sur la liste-en-sus et coûts d'administration le cas échéant., Événements indésirables : prise en charge hospitalière considérée. Identification des groupes homogènes de malades (GHM) et valorisation à partir de l'étude nationale des coûts de 2018, en tenant compte de la répartition des séjours entre les secteurs public et privé. Transport sanitaire : la majorité des patients étant pris en charge en ambulatoire peu importe les états, il est considéré que chaque hospitalisation liée aux EI ou à la prise en charge de la pathologie s'accompagne d'un aller/retour en transport sanitaire. Valorisation sur la base du rapport de la Cour des comptes de 2020 sur l'application des lois de financement de la sécurité sociale. Soins de fin de vie : coût estimé à partir du coût moyen pondéré des hospitalisations pour soins palliatifs (GHM de la racine 23Z02), valorisé par l'ENCC de l'année 2018 et actualisés en €2021 en tenant compte de la répartition des GHM dans le secteur public et le secteur privé. Un coût de transport aller est appliqué. <i>Analyses de sensibilité : dose per protocol de l'essai REACH-3 (RDCR +93,62%), coût de suivi considérés sur le totalité de l'horizon temporel (dominant), réduction de la durée d'hospitalisation des patients non-répondeurs de 10% (RDCR +10,18%), diminution de 30% du coût journalier d'hospitalisation lié à la prise en charge de a GvH chronique en hospitalisation complète (RDCR +30,55%), valorisation via les tarifs lorsque le taux de sondage est fiable ou que l'erreur relative de l'échantillonnage (ERE) est importante (RDCR -7,86%).</i>		

Analyse de l'incertitude

GvHa

Choix structurants : horizon temporel, taux d'actualisation, structure du modèle à 4 états (cf. supra).

Hypothèses et choix méthodologiques de modélisation : SG estimée par la réponse, choix des distributions paramétriques considérées pour l'extrapolation de la SG et de la durée de réponse, extrapolation dépendante de la SG, persistance de la durée de réponse, durée de traitement par bras et durée de traitement selon le statut de réponse, score d'utilité à l'état baseline et selon la réponse, prix public de JAKAVI et hypothèses de coûts (durée des coûts de

Les analyses de sensibilité déterministes et probabilistes sont décrites.

Les bornes arbitraires des paramètres du modèle considérées pour les analyses de sensibilité déterministes (pour les désutilités liées aux EI, les scores d'utilité et les valeurs de coûts et de ressources consommées) sont convenables.

GvHa

Le taux de réponse à J28 n'a pas été inclus dans l'analyse de sensibilité déterministe. Dans la mesure où le taux de réponse à J28 est déterminant dans la prise en charge des patients après l'évaluation de la réponse et dans l'estimation des résultats compte-

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
suivi, partage des flacons, coût journalier d'hospitalisation, doses de JAKAVI et des MTD, valorisation des coûts unitaires, prise en compte des traitements ultérieurs), <i>sélection des EI au-delà du J168 pour le bras ruxolitinib</i> (cf. supra). Analyse sur la variabilité des paramètres Analyse déterministe : bornes des IC95% ou à défaut bornes arbitraires (+/- 20 %). Les paramètres testés sont : l'âge moyen de la population simulée, les paramètres des distributions paramétrique suivies pour l'extrapolation de la SG selon la réponse et de durée de réponse par bras de traitement, les désutilités liées aux EI, les scores d'utilité, les paramètres de coûts et les ressources consommées pour le suivi des patients. Analyse probabiliste : – âge moyen : distribution normale ; – mortalité cumulée par bras de traitement à chaque semaine de la baseline : distribution beta pour les 3 premières semaines et Dirichlet pour la semaine 4 avec l'évaluation du taux de réponse/ non-réponse à J28 ; – paramètres de SG selon la réponse : distribution normale multivariée ; – paramètres de durée de réponse par bras de traitement : distribution normale multivariée ; – désutilités liées aux EI : distribution gamma ; – scores d'utilité : distribution beta ; – paramètres de coûts et ressources consommées pour le suivi des patients : distribution gamma. GvHc Choix structurants : horizon temporel, taux d'actualisation, répartition des traitements du bras MTD (cf. supra). Hypothèses et choix méthodologiques de modélisation : simulation de la SG, choix des distributions paramétriques par bras de traitement pour la durée de réponse, durée maximale de réponse dans le bras traitement JAKAVI, extrapolation de la durée de traitement, simulation de la tolérance (EI), scores d'utilité, prix public de JAKAVI, hypothèses de coûts (dose des traitement, coût de suivi, coût des EI, durée d'hospitalisation des patients non répondeurs, valorisation des coûts unitaires, prise en compte des traitements ultérieurs) (cf. supra).	tenu de la structure du modèle, et que l'essai pivotal REACH-2 est caractérisé par un nombre élevé de déviations au protocole dans les deux bras de traitement étudiés concernant notamment l'évaluation de la réponse au traitement et dans l'estimation des résultats compte-tenu de la structure du modèle, son intégration dans l'analyse de sensibilité déterministe été attendue afin d'explorer l'impact sur les résultats de sa variabilité. La durée de traitement n'a pas été intégrée à l'analyse de l'incertitude. L'absence de ce paramètre n'a pas été justifiée par l'industriel, et son impact sur les résultats et sur l'incertitude probabiliste auraient dû être discutés. Toutefois, les données mobilisées de l'essai REACH-2 n'ont pas nécessité d'extrapolation, limitant l'incertitude associée. GvHc Le taux de réponse à J168 par bras de traitement n'a pas été intégré à l'analyse de sensibilité déterministe. Dans la mesure où le taux de réponse à J168 est déterminant dans la prise en charge des patients après l'évaluation de la réponse et dans l'estimation des résultats compte-tenu de la structure du modèle, et que l'essai pivotal REACH-3 est caractérisé par un nombre élevé de déviations au protocole dans les deux bras de traitement étudiés concernant notamment l'évaluation de la réponse au traitement, son intégration dans l'analyse de sensibilité déterministe été attendue afin d'explorer l'impact sur les résultats de sa variabilité. De plus, la durée de traitement n'a pas été intégrée dans l'analyse de l'incertitude. L'impact sur les résultats et sur l'incertitude probabiliste liée à l'absence d'intégration	Importante Mineure Importante Importante

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
Analyse sur la variabilité des paramètres Analyse déterministe : bornes des IC95% ou à défaut bornes arbitraires (+/- 20 %). Les paramètres testés sont : l'âge moyen, le ratio hommes/femmes, la surface corporelle moyenne et la taille moyenne de la population simulée, les paramètres des distributions paramétrique suivies pour l'extrapolation de SG et de durée de réponse, le % de réponse globale et de non réponse à J168 par bras de traitement, la mortalité cumulée de tous les patients avant l'évaluation de la réponse, l'incidence des EI, les données d'utilité (score à baseline, coefficient du modèle d'équation d'estimation généralisée, désutilités liées aux EI), les paramètres de coûts et la consommation des ressources par bras et statut de réponse. Analyse probabiliste : — âge moyen, poids moyen surface corporelle moyenne et taille moyenne : distribution normale ; — ratio homme/femme : distribution beta ; — composition du bras MTD : distribution Dirichlet ; — paramètres de SG et de durée de réponse : matrice de Cholesky, distribution normale multivariée ; — mortalité cumulée avant l'évaluation de la réponse : distribution beta ; — réponse globale et non réponse à J168 par bras de traitement : distribution Dirichlet ; — incidence des EI : distribution gamma ; — données d'utilité : distribution beta ; — paramètres de coûts et ressources consommées pour le suivi des patients : distribution gamma.	de la durée de traitement n'est pas connu et aurait dû être discuté, et ce d'autant plus que cette variable constitue un paramètre important qui affecte la variabilité du RDCR.	

3.2. Étude d'efficience : synthèse des résultats et de l'analyse de l'incertitude – GvHa

Résultats de l'analyse de référence

Résultats

Pour un horizon temporel de 5 ans, JAKAVI (ruxolitinib) est la stratégie dominante vs meilleurs traitements disponibles.

Stratégie	Coûts (€)	QALYs	AV	RDCR (€/AV)	RDCR (€/QALY)
MTD	184 705	1,09	1,68	-	-
JAKAVI	121 544	1,30	1,87	Dominant	Dominant

Les résultats en matière d'année de vie (AV) et de QALY par état de santé ainsi que la perte de QALY associée aux événements intercurrents sont présentés en complément (cf. Tableau 42).

Coûts totaux par poste

Le détail des coûts par poste par état du modèle est disponible en complément (cf. Tableau 43)

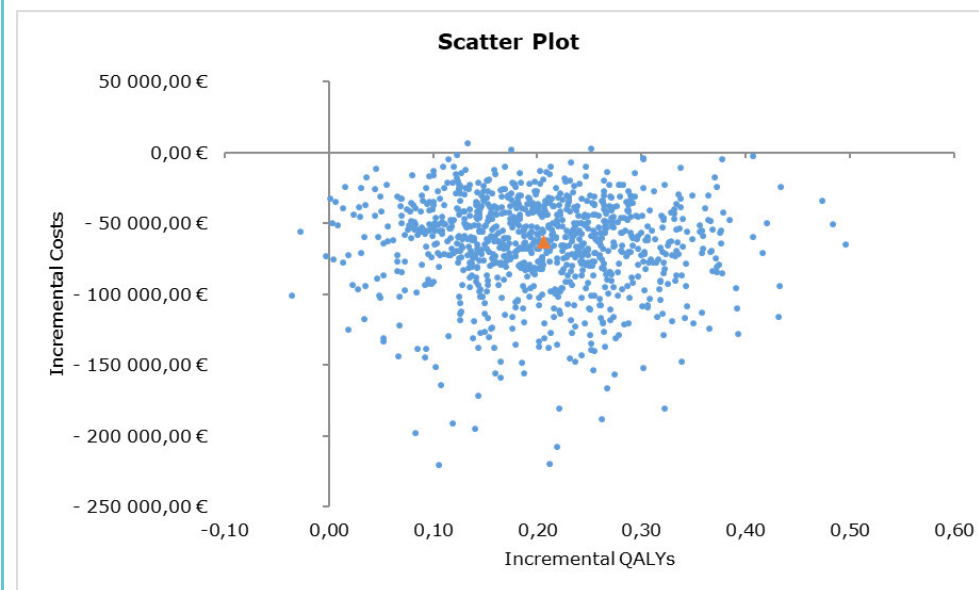
Poste de coût	JAKAVI	MTD	Incrémental
COUT TOTAL	121 544 €	184 705 €	- 63 161 €
Coût d'acquisition	██████ €	4 508 €	██████ €
Coût d'acquisition (traitements ultérieurs)	██████	5 003 €	██████
Suivi de la maladie	106 758 €	169 499 €	-62 741 €
Coût de fin de vie	5 427 €	5 724 €	- 297 €

Analyse probabiliste associée

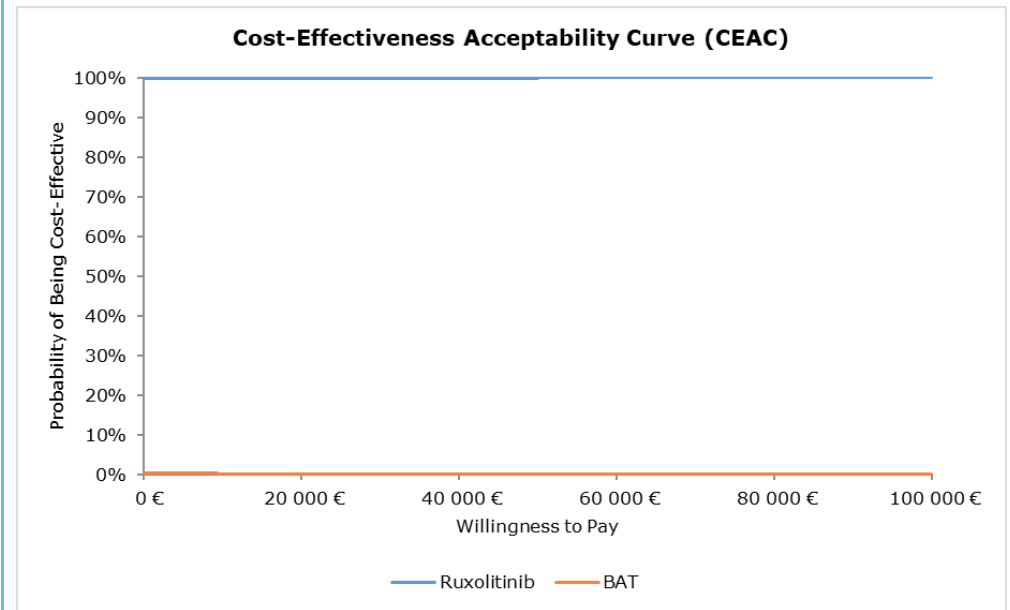
Plan coût-efficacité (1000 itérations)

Les différentiels de QALY et de coûts obtenus dans l'analyse de sensibilité probabiliste sont respectivement de 0,20 QALY et -63 394€ versus 0,21 QALY et -63 161 € en analyse de référence (cf. Tableau 45 en complément).

Après 1000 simulations, la majorité des points (99,4%) se situe dans le cadran sud-est du plan coût-efficacité indiquant que JAKAVI est plus efficace et moins cher que les traitements du bras MTD.



Courbe d'acceptabilité



Variation du RDCR en fonction du prix

Avec un coût d'acquisition de JAKAVI diminué de 10%, 20% ou 40%, JAKAVI reste une stratégie plus efficace et moins couteuse que les meilleurs traitements disponibles *poolés* dans un bras comparateur mixte. Les économies générées augmentent respectivement de 1,2%, 2,4% et de 4,8%

Analyse de l'incertitude

Principales hypothèses sources d'incertitude

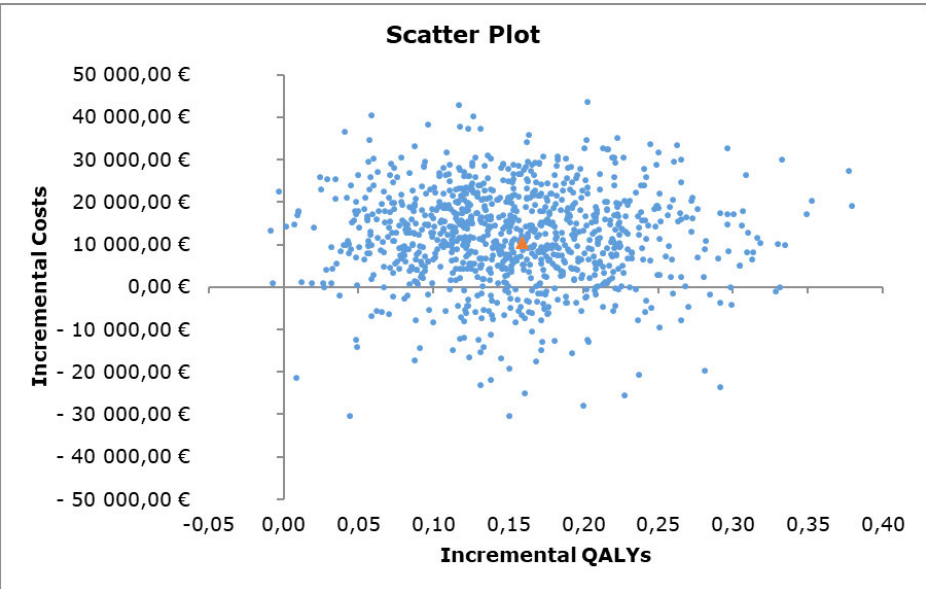
Les résultats des analyses sont présentés dans le tableau supra de l'analyse critique dans les sections correspondantes, et les résultats détaillés sont présentés en complément (cf. Tableau 44). Seules les analyses faisant varier les coûts et/ou les QALY de plus ou moins 10% sont reprises ci-dessous.

Analyse	Valeur de référence	Analyse de sensibilité	QALY incrémentaux	% variation des QALYs	Coûts incrémentaux	% variation des coûts	RDCR
Analyse principale			0,21	-	-63 161 €	-	Dominant
Horizon temporel							
AS 1a	5 ans	10 ans	0,33	+58,6%	-64 873 €	-2,7%	Dominant
AS 1b		15 ans	0,41	+97,0%	-65 995 €	-4,5%	Dominant
AS 1c		2 ans	0,10	-53,6%	-61 588 €	2,5%	Dominant
Structure du modèle							
AS 3	4 états de santé	5 états de santé	0,23	+11,1%	-66 715 €	-5,6%	Dominant
Simulation de l'efficacité							
AS 5a		SG par bras de traitement (fonction log-logistique)	0,43	+107,1%	-18 190 €	+71,2%	Dominant
AS 5b		SG par bras de traitement (KM puis équivalence entre MTD et JAKAVI)	0,27	+33,3%	-29 484 €	+53,3%	Dominant
Variables d'utilité							
AS 8a	Utilités calculées en utilisant la fonction Andrade et al. 2020	Utilités calculées en utilisant la fonction Van Hout et al. 2012	0,16	-23,8%	-63 161 €	0%	Dominant
Variables de coûts							
AS 9b	Coût de suivi plafonné à 1 an	Coût de suivi sur la totalité de l'horizon temporel	0,21	0%	-243 437 €	-285,4%	Dominant
AS 9d	Coût journalier d'hospitalisation	Diminution de 30% du coût journalier	0,21	0%	-43 880 €	+30,5%	Dominant

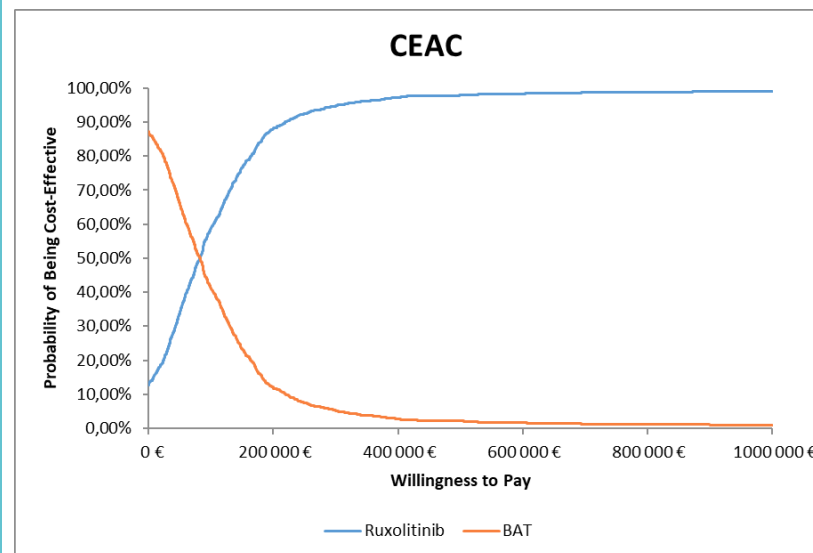
Principales variables sources d'incertitude statistique

Aucune des variations testées n'impacte la dominance de JAKAVI vs. MTD.

3.3. Étude d'efficience : synthèse des résultats et de l'analyse de l'incertitude – GvHc

Résultats de l'analyse de référence						Analyse probabiliste associée
Résultats						
Pour un horizon temporel de 5 ans, le RDCR de JAKAVI (ruxolitinib) versus MTD est de 66 365€/QALY.						Le RDCR moyen obtenu dans l'analyse probabiliste est estimé à 77 383€/QALY soit une variation de 16,60% par rapport aux RDCR de l'analyse principale.
Plan coût-efficacité (1000 itérations)						
Après 1000 simulations, la majorité des points (997) se situe dans le cadran est du plan coût-efficacité indiquant que JAKAVI est la stratégie la plus efficace et qu'elle peut être moins chère ou plus chère que les traitements du bras MTD.						
Les résultats de santé détaillés par AV et QALY par bras et par état de santé du modèle ainsi que la part de QALY associée aux événements intercurrents sont présentés en complément (cf. Tableau 49).						Scatter Plot 
Coûts totaux par poste						
Le détail des coûts par poste par état du modèle est disponible en complément (cf. Tableau 50)						
Résultats de santé		JAKAVI	MTD	Incrémental		
COUT TOTAL		148 275 €	137 712 €	10 564 €		
Coût d'acquisition (traitement initial)				44 596 €		
Coût d'acquisition (traitements ultérieurs)				- 7 610 €		
Coût d'administration (traitement initial)		0 €	9 853 €	- 9 853 €		
Coût d'administration (traitements ultérieurs)		12 966 €	20 147 €	- 7 181 €		
Suivi de la maladie		62 921 €	73 309 €	- 10 389 €		
Coût des EI et complications		1 342 €	341 €	1 001 €		
Coût de fin de vie		3 181 €	3 181 €	0 €		
						La probabilité de 80% pour JAKAVI d'être efficace est atteinte pour une disposition à payer de 163 800 €/QALY

Courbe d'acceptabilité

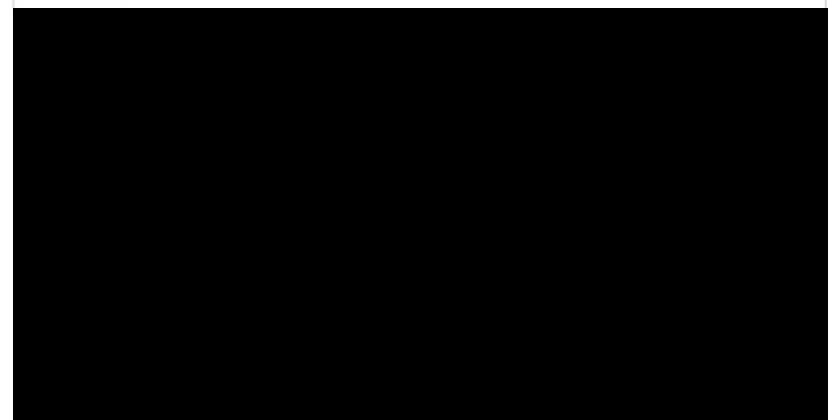


Variation du RDCR en fonction du prix

RDCR = XXXXXXXXXX

Variation	RDCR (€/QALY)	Variation
Réduction de XXXX du prix	32 363	-51,24%
Réduction de XXXX du prix	Dominant	
Réduction de XXXX du prix	Dominant	

Relation prix de JAKAVI et RDCR



Analyse de l'incertitude

Principales hypothèses sources d'incertitude

Les résultats des analyses sont présentés dans le tableau supra de l'analyse critique dans les sections correspondantes, et les résultats détaillés sont présentés en complément (cf. Tableau 51). Seules les analyses faisant varier le RDCR de plus ou moins 10% sont reprises ci-dessous.

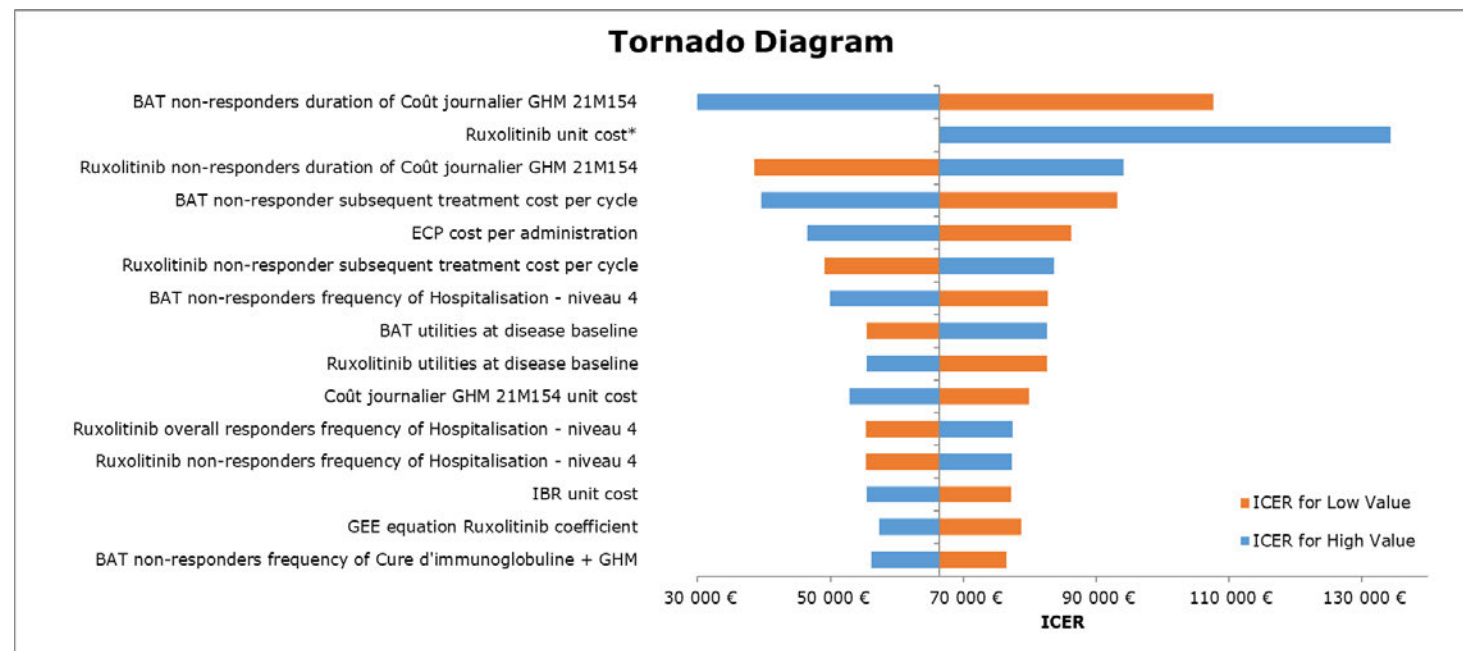
	Paramètre	Analyse de référence	Analyse de sensibilité	QALY incrémentaux	Coûts incrémentaux	RDCR (€/QALY)	% de variation
Analyse principale				0,16	10 564 €	66 365 €/QALY	
Choix structurants							
AS1	Horizon temporel	5 ans	2 ans	0,0643	4 690 €	72 972 €/QALY	9,96%
AS2			10 ans	0,2566	3 986 €	15 535 €/QALY	-76,59%
AS3			30 ans	0,3683	- 6 069 €	Dominant	
AS6	Répartition du bras MTD	REACH 3	Avis d'expert : ECP : 33,87%, MMF : = 5,39%, Rituximab = 9,80%, Ibrutinib = 10%, Sirolimus = 9,24%, Methotrexate = 6,71%, Imatinib = 5%	0,1592	14 596 €	92 317 €/QALY	39,11%

Simulation de l'efficacité							
AS7	Survie globale	Equivalence totale entre JAKAVI et le bras MTD, et répondeur et non répondeur	Equivalence totale entre JAKAVI et MTD mais dépendant de la réponse (REACH 3) – fonction exponentielle	0,2732	7 746 €	28 356 €/QALY	- 57,27%
AS8a	Durée de la réponse	Ajustement par la fonction log-logistique pour les bras JAKAVI et MTD	Ajustement par la fonction gamma généralisée pour le bras JAKAVI Ajustement par la fonction exponentielle pour le bras MTD	0,1616	9526	58 935 €/QALY	-11,20%
AS9	Durée de traitement	Courbe KM puis extrapolation par la courbe exponentielle pour chaque traitement	KM + extrapolation par bras de traitement quelle que soit la réponse	0,1592	4 434 €	27 853 €/QALY	-58,03%
AS10			KM + extrapolation par bras de traitement et en fonction de la réponse	0,1592	12 411 €	77 970 €/QALY	17,49%
Variables d'utilité							
AS12	Utilités	Utilités calculées en utilisant la fonction Andrade et al. 2020	Utilités calculées en utilisant la fonction Van Hout et al. 2012	0,2197	10 564 €	48 079 €/QALY	-27,55%
Variables de coût							
AS13	Dose des traitements (JAKAVI et traitements du bras MTD)	Dose moyenne (REACH 3)	Per protocol (REACH 3)	0,1592	20 453 €	128 494 €/QALY	93,62%
AS14	Coût de suivi	52 semaines	Totalité de l'horizon temporel (5 ans)	0,1592	- 55 564 €	Dominant	
AS16	Durée d'hospitalisation des patients non répondeurs	332,25 jours	-10% 299,03 jours	0,1592	11 639 €	73 121€/QALY	10,18%
AS 18	Coût journalier d'hospitalisation	Coût ENC	Diminution de 30% de coût journalier	0,1592	13 791 €	86 637 €/QALY	30,55%
AS 20	Traitements ultérieurs	Prise en compte des traitements ultérieurs	Non prise en compte des traitements ultérieurs	0,1592	25 355 €	159 289 €/QALY	140,02%

Principales variables sources d'incertitude statistique

Les variables ayant le plus d'influence sur le RDCR sont le coût journalier d'hospitalisation des non-répondeurs, le coût unitaire du ruxolitinib, les coûts des traitements ultérieurs des non-répondeurs, le coût d'administration de l'ECP. Les 15 paramètres ayant le plus d'impact sont détaillés dans le tableau ci-dessous.

Diagramme de Tornado, variation du RDCR de JAKAVI vs. MTD



Paramètres	Valeur de référence	Valeur de la variable		RDCR associé		Variation (%) du RDCR par rapport à l'analyse de référence	
		Borne basse	Borne hausse	Borne basse de la variable	Borne haute de la variable	borne basse	borne haute
Analyse de référence : RDCR = 66 365 €/QALY							
Bras MTD – non-répondeur durée du coût journalier 21M154	332,25	265,8	398,7	107 673 €/QALY	25 057 €/QALY	62,24%	-62,24%
Coût unitaire JAKAVI				Dominant	134 369 €/QALY	NA	102,47%

Bras JAKAVI – non-répondeur durée du coût journalier 21M154	332,25	265,8	398,7	38 572 €/QALY	94 158 €/QALY	-41,88%	41,88%
Coût des traitements subséquent – MTD, non-répondeurs	689,29 €	551,43 €	827,15 €	93 193 €/QALY	39 537 €/QALY	40,43%	-40,43%
Coût d'administration ECP	1 342,35 €	1 073,88 €	1 610,82 €	86 234 €/QALY	46 495 €/QALY	29,94%	-29,94%
Coût des traitements subséquent – JAKAVI, non-répondeurs	689,29 €	551,43 €	827,15 €	49 099 €/QALY	83 631 €/QALY	-26,02%	26,02%
MTD, non-répondeur – Proportion d'hospitalisation	1,00	0,8	1,2	82 748 €/QALY	49 982 €/QALY	24,69%	-24,69%
Coût de suivi – coût journalier 21M154	1 126,87 €	901,50 €	1 352,24 €	79 880 €/QALY	52 850 €/QALY	20,36%	-20,36%
JAKAVI, répondeurs – Proportion d'hospitalisation	1,0	0,8	1,2	55 328 €/QALY	77 402 €/QALY	-16,63%	16,63%
JAKAVI, non-répondeurs – proportion d'hospitalisation	1,00	0,8	1,2	55 342 €/QALY	77 388 €/QALY	-16,61%	16,61%
Coût unitaire d'ibrutinib	60,82 €	48,66 €	72,98 €	77 232 €/QALY	55 498 €/QALY	16,37%	-16,37%
Equation GEE – Coefficient JAKAVI	0,04	0,032	0,048	78 766 €/QALY	57 338 €/QALY	18,69%	-13,60%
MTD, non-répondeur – Proportion de la cure d'Ig	75%	60%	90%	76 543 €/QALY	56 187 €/QALY	15,34%	-15,34%
MTD, non-répondeur – Durée de la cure d'Ig	17,00	13,6	20,4	76 543 €/QALY	56 187 €/QALY	15,34%	-15,34%
JAKAVI, répondeur – Proportion de la cure d'Ig	100%	80%	120%	57 223 €/QALY	75 507 €/QALY	-13,78%	13,78%

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

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
Objectif		
Estimer les conséquences financières liées à l'introduction sur le marché de JAKAVI dans la totalité de l'indication, sur un horizon temporel de 5 ans en France, dans la population pour laquelle le remboursement est sollicité (ASMR III), correspondant également à la population d'analyse du modèle d'efficience. Les impacts budgétaires distincts de JAKAVI chez les patients atteints de GvHa-CR et chronique sont également présentés.	L'objectif de l'analyse d'impact budgétaire est cohérent avec l'indication de la demande de remboursement et de l'AMM.	
Choix structurants		
Perspective : Assurance Maladie Obligatoire (AMO)	Conforme aux recommandations méthodologiques.	
Horizon temporel : 5 ans	L'horizon temporel retenu est conforme aux recommandations méthodologiques et cohérent avec ceux retenus en analyse de référence des analyses de l'efficience.	
Population d'analyse :	Conforme aux recommandations méthodologiques, la population d'analyse correspond à l'indication pour laquelle une ASMR III est revendiquée.	
Scénarios comparés : – Scénario sans ruxolitinib – Scénario avec ruxolitinib	Les scénarios comparés sont cohérents avec l'objectif formulé.	
Population cible Estimation des populations cibles à partir du registre de l'agence de biomédecine de 2020, ayant recensé 1 857 greffes allogénique en 2020. Compte-tenu de l'effectif relativement constant du nombre de patients nécessitant une allogreffe, observé sur une période allant de 2016 à 2020, une hypothèse d'absence de croissance de la population cible au cours du temps est formulée. GvHa – Proportion de patients recevant une greffe allogénique qui développent une GvHa : 50%	– L'hypothèse d'une absence de croissance de la population cible au cours du temps est acceptable. – L'estimation des populations cibles est étayée, toutefois : • La proportion de patients recevant une greffe allogénique qui développent une GvHa n'est pas documentée. • Le choix de retenir des proportions moyennes lorsqu'un intervalle de valeur est donné n'est pas forcément conservateur.	Mineure

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
• Choix de modèle justifié par l'espérance de vie moyenne des patients supérieures à un an. – Les coûts dont la durée s'étale sur plus d'une année sont ventilés sur les années suivantes de l'horizon temporel selon les durées médianes de traitement modélisées (cf. section « données cliniques mobilisées »).		
Estimation des parts de marché et des populations rejointes : GvHa et GvHc – Les traitements retenus sont ceux des analyses de l'efficacité. – La distribution des parts de marché (PdM) entre les traitements disponibles (MTD) repose respectivement sur les données de l'essai pivot REACH-2 et REACH-3. – La dynamique de diffusion du ruxolitinib [REDACTED] de PdM en année [REDACTED] en année 2, puis [REDACTED] à partir de l'année 3) a été appréhendée notamment compte-tenu : • de la démonstration de l'efficacité du ruxolitinib sur les critères de jugement principaux ; • de la dynamique de diffusion de RYDPAT dans le traitement de la leucémie aiguë myéloïde nouvellement diagnostiquée avec mutation du gène FLT3, en association à la chimiothérapie, où [REDACTED] de la prise en charge reposait sur RYDPAT après 2 années de commercialisation ; • de l'utilisation du ruxolitinib par certains centres spécialisés et de l'accès précoce ; des parts de marché du ruxolitinib qui se substituent aux parts de marché des comparateurs. – Les parts de marché sont présentées en complément dans le Tableau 52 et le Tableau 53. <i>Analyse de sensibilité : ruxolitinib : [REDACTED] de PdM en année 1, [REDACTED] en année 2, puis [REDACTED] à partir de l'année 3 (IB -43%), ruxolitinib : [REDACTED] de PdM en année 1, [REDACTED] en année 2, puis [REDACTED] à partir de l'année 3 (IB [REDACTED]), distribution des parts de marché dans la GvHc entre les traitements disponibles reposant sur avis d'expert (IB GvHc [REDACTED], IB total [REDACTED])</i>	L'estimation des populations rejointes est décrite et les hypothèses sous-jacentes sont présentées. Les analyses de sensibilité sur l'estimation de la dynamique de diffusion du ruxolitinib sont proposées, et supposent toutes [REDACTED] atteint à partir de l'année 3. La spécification des parts de marché dans l'indication a un impact important sur les résultats de l'analyse.	
Données cliniques mobilisées GvHa Source de données	GvHa La source de données est identique à l'analyse de l'efficacité.	

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
– Essai REACH-2 : essai clinique de phase III, multicentrique, randomisé selon un ratio 1 : 1, en ouvert, stratifié selon le grade de la GvH aiguë, conduit chez 310 patients dans 117 centres dans 24 pays (dont 15 centres en France), étudiant le groupe ruxolitinib versus le groupe MTD. Estimation et intégration – Considération indirecte du taux de réponse et de la durée de cette dernière à travers leur mobilisation dans le calcul des coûts de suivi, issus du modèle d'efficacité (cf. section estimation des coûts). – Considération de : • La durée de traitement : pour chaque traitement, estimation des durées de médianes de traitement (cf. Tableau 54) ; • EI : déjà comptabilisés dans les coûts d'hospitalisation. <i>Analyse de sensibilité : recours aux données médianes d'exposition aux traitements (IB GvHa +6%, IB total -2 344%), considération des EI (IB GvHa +5%, IB total +120%)</i> GvHc Source de données – Essai REACH-3 : essai clinique de phase III, multicentrique, randomisé selon un ratio 1 : 1, en ouvert, stratifié selon le grade de la GvH chronique, conduit chez 324 patients dans 133 centres dans 28 pays (dont 8 centres en France), étudiant le groupe ruxolitinib versus le groupe MTD. Estimation et intégration – Considération indirecte du taux de réponse et de la durée de cette dernière à travers leur mobilisation dans le calcul des coûts de suivi, issus du modèle d'efficacité (cf. section estimation des coûts). – Considération de : • la durée de traitement : pour chaque traitement, estimation des durées de médianes de traitement (cf. Tableau 54)	La considération indirecte du taux de réponse et de la durée de cette dernière à travers la mobilisation des coûts de suivi calculés par le modèle d'efficacité, implique de formuler des choix et hypothèses afférentes identiques à l'analyse de l'efficacité, et se faisant, soulève les critiques et réserves similaires. L'absence de considération de la SG dans l'analyse est une hypothèse simplificatrice et conservatrice, qui est ainsi acceptable. Le recours aux données médianes de traitement plutôt qu'aux données médianes d'exposition est justifié au regard de l'impact observé sur les résultats. L'absence de modélisation des EI apparaît acceptable au regard de la simulation d'une prise en charge hospitalière à 100% des patients jusqu'à l'observation de la réponse et en supposant que les EI interviennent lors de l'initiation du traitement. Les complications de la maladie, identifiées comme étant des événements d'intérêts dans l'analyse de l'efficacité, ne sont pas mentionnés dans l'analyse d'impact budgétaire. Leur absence suppose implicitement que les patients pour lesquels les complications surviennent sont les patients non-répondeurs hospitalisés, sans que cela ne soit clairement explicité par l'industriel. GvHc La source de données est identique à l'analyse de l'efficacité. La considération indirecte du taux de réponse et de la durée de cette dernière à travers la mobilisation des coûts de suivi calculés par le modèle d'efficacité, implique de formuler des choix et hypothèses afférentes identiques à l'analyse de l'efficacité, et se faisant, soulève les critiques et réserves similaires. L'absence de considération de la SG dans l'analyse est acceptable compte-tenu de l'absence d'impact du ruxolitinib sur la SG. Le recours aux données médiane de traitement plutôt qu'aux données médianes d'exposition est justifié au regard de l'impact observé sur les résultats. Toutefois, le recours uniquement aux données issues de REACH-3 pour estimer la durée de traitement sans extrapolation de ces dernières, alors	

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
• EI : dans l'essai REACH-3, sélection des EI survenant avant le jour 168, sur la fréquence (>2%) des patients expérimentant l'évènement, sans prise en compte d'une éventuelle récurrence. <i>Analyse de sensibilité : recours aux données médianes d'exposition aux traitements (IB GvHc -84%, IB total +2 344%), absence de considération des EI (IB GvHc -3%, IB total -81%), sélection des EI au-delà du J168 pour le bras ruxolitinib (IB GvHc +0,8%, IB total +21%)</i>	qu'une extrapolation des courbes a été mise en œuvre dans le cadre de l'analyse de l'efficacité, questionne et suggère une sous-estimation des durées de traitement considérées dans l'analyse d'impact budgétaire. La sélection des EI modélisés fait l'objet d'une analyse critique similaire à celle développée dans le cadre de l'analyse de l'efficacité. Les complications de la maladie, identifiées comme étant des événements d'intérêts dans l'analyse de l'efficacité, ne sont pas mentionnés dans l'analyse d'impact budgétaire. Leur absence suppose implicitement que les patients pour lesquels les complications surviennent sont les patients non-répondeurs hospitalisés, sans que cela ne soit clairement explicité par l'industriel.	Mineure

Estimation des coûts

A l'exception des coûts relatifs aux traitements ultérieurs et à la fin de vie qui ne sont pas inclus à l'analyse, les postes de coûts considérés sont les coûts relatifs : – à l'acquisition des traitements ; – à l'administration des traitements ; – au suivi de la maladie (subdivisés en 6 postes de coûts : baseline JAKAVI, baseline MTD, ORR JAKAVI, ORR MTD, NR JAKAVI, NR MTD, dont l'estimation est dérivée des modèles d'efficacité ; – à la prise en charge des EI ; – au transport sanitaire. La mesure des ressources des consommées est identique à l'analyse de l'efficacité. La valorisation des coûts est effectuée selon la perspective de l'assurance maladie obligatoire (détails présentés en complément), supposant notamment la considération des tarifs d'hospitalisations, et que les patients sont pris en charge dans le cadre de l'Affection Longue Durée (ALD) impliquant une prise en charge des frais de santé à 100% par l'assurance maladie et une exonération du ticket modérateur. <i>Analyse de sensibilité : GvHa état baseline : 90% de patients hospitalisés et 10% en ambulatoire (IB GvHa 0%, IB total 0%), GvHc état non-répondeur : 100% de patients hospitalisés, (IB GvHc -51%, IB total -1 333%), GvHc état non-répondeur : 0% de patients hospitalisés (IB GvHc +17%, IB total +444%).</i>	Les postes de coûts sont présentés, la mesure des ressources consommées est décrite et la valorisation est réalisée en conformité avec les recommandations. Les éléments identiques à l'analyse de l'efficacité font l'objet d'une analyse critique similaire à celle développée. Les analyses de sensibilité proposées testant des taux alternatifs d'hospitalisation complète des patients GvHc non-répondeurs mettent en évidence un impact important sur les résultats de ce paramètre. L'analyse de sensibilité conduite sur les patients GvHc de l'état baseline présente quant à elle un intérêt limité dans le cadre du raisonnement incrémental de l'analyse d'impact budgétaire. D'une manière générale il aurait été attendu davantage d'analyse de sensibilité sur le modèle notamment au regard de celles proposées dans le cadre de l'analyse de l'efficacité.	
--	--	--

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
Analyses de sensibilité Choix structurants : population cibles et parts de marché (cf. supra). Hypothèses et choix méthodologiques de modélisation : recours aux durées médiane d'exposition, considération des EI (GvHa), absence de considération des EI (GvHc), considération des EI jusqu'à évaluation dans le bras MTD et sur tout l'horizon temporel pour JAKAVI (GvHc), proportions de patients hospitalisés dans l'état baseline (GvHa) et dans l'état non-réponse -GvHc) (cf. supra). Analyse déterministe sur la variabilité des paramètres : bornes arbitraires (+/- 20 %). Les paramètres testés sont : la population cible annuelle, les durées médianes de traitement, les coûts d'acquisition des traitements, les couts d'administration (GvHc), les coûts de suivi des différents états et les coûts de prise en charge des EI (GvHc) (cf. Tableau 58 et Tableau 59 en complément).		
	Les analyses de sensibilité conduites sont décrites.	

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

Résultats de l'analyse d'impact budgétaire

Population rejointe

Population rejointe GvHa

Populations d'intérêt	Produit	2023	2024	2025	2026	2027	Cu-mul
Population cible		392	392	392	392	392	1 960
Scénario SANS JAKAVI							
Population cible	JAKAVI	0	0	0	0	0	290
	ATG	58	58	58	58	58	595
	ECP	119	119	119	119	119	44
	Sirolimus	9	9	9	9	9	363
	Mycophenolate mofétil	73	73	73	73	73	73
	Methotrexate	15	15	15	15	15	319
	Etanercept	64	64	64	64	64	247
	Infliximab	49	49	49	49	49	290
	Everolimus	6	6	6	6	6	29
Scénario AVEC JAKAVI							
Population re-jointe	JAKAVI	■	■	■	■	■	■
	ATG	■	■	■	■	■	■
	ECP	■	■	■	■	■	■
	Sirolimus	■	■	■	■	■	■

Population rejointe GvHc

Populations d'intérêt	Produit	2023	2024	2025	2026	2027	Cu-mul
Population cible		372	372	372	372	372	1 859
Scénario SANS JAKAVI							
Population cible	JAKAVI	0	0	0	0	0	0
	ECP	129	129	129	129	129	647
	Rituximab	14	14	14	14	14	71
	Mycophenolate mofétil	82	82	82	82	82	412
	Ibrutinib	64	64	64	64	64	318
	Imatinib	19	19	19	19	19	94
	Sirolimus	16	16	16	16	16	82
	Methotrexate	24	24	24	24	24	118
	Everolimus	12	12	12	12	12	59
	Infliximab	12	12	12	12	12	59
Scénario AVEC JAKAVI							
Population re-jointe	JAKAVI	■	■	■	■	■	■
	ECP	■	■	■	■	■	■
	Rituximab	■	■	■	■	■	■

	Mycophenolate mofétil	■	■	■	■	■	■		Mycophenolate mofétil	■	■	■	■	■	■
	Methotrexate	■	■	■	■	■	■		Ibrutinib	■	■	■	■	■	■
	Etanercept	■	■	■	■	■	■		Imatinib	■	■	■	■	■	■
	Infliximab	■	■	■	■	■	■		Sirolimus	■	■	■	■	■	■
	Everolimus	■	■	■	■	■	■		Methotrexate	■	■	■	■	■	■
									Everolimus	■	■	■	■	■	■
									Infliximab	■	■	■	■	■	■

Coûts par poste

Coûts par poste GvHa

Années	2023	2024	2025	2026	2027	Cumul
Scénario « sans JAKAVI »						
Coût total (en €)	37 502 606	7 502 606	37 502 606	37 502 606	7 502 606	187 513 032
Coût d'administration (en €)	1 569 219	1 569 219	1 569 219	1 569 219	1 569 219	7 846 093
Coût de suivi (en €)	35 933 388	35 933 388	35 933 388	35 933 388	35 933 388	179 666 938
Scénario « avec JAKAVI »						
Coût total (en €)	32 681 259	30 271 645	27 859 912	27 859 912	27 859 912	146 532 639
Coût d'acquisition (en €)	■	■	■	■	■	■
Coût de suivi (en €)	■	■	■	■	■	■

Coûts par poste GvHc

	2023	2024	2025	2026	2027	Cumul
Scénario « sans JAKAVI »						
Coût total	24 258 131€	24 258 131	24 258 131€	24 258 131€	24 258 131€	121 290 656 €

Coût d'acquisition	2 072 384	2 072 384	2 072 384	2 072 384	2 072 384	10 361 920
Coût d'administration	5 847 385	5 847 385	5 847 385	5 847 385	5 847 385	9 236 925
Coût de suivi	16 234 871	16 234 871	16 234 871	16 234 871	16 234 871	81 174 355
Coût des EI	103 491	103 491	103 491	103 491	103 491	517 456
Scénario « avec JAKAVI »						
Coût total	26 108 284€	31 169 754€	34 163 028€	36 231 225€	36 231 225€	163 903 515€
Coût d'acquisition	████████	████████	████████	████████	████████	████████
Coût d'administration	████████	████████	██	██	██	████████
Coût de suivi	15 381 579€	14 954 933€	14 528 287€	14 528 287€	14 528 287€	73 921 374€
Coût des EI	259 130€	336 950€	414 769€	414 769€	414 769€	1 840 387€

Coûts par postes total

Années	2023	2024	2025	2026	2027	Cumul
Scénario « sans JAKAVI »						
Coût total	61 760 738€	61 760 738€	61 760 738€	61 760 738€	61 760 738€	308 803 688 €
Coût d'acquisition	3 641 603€	3 641 603€	3 641 603€	3 641 603€	3 641 603€	18 208 014€
Coût d'administration	5 847 385€	5 847 385€	5 847 385€	5 847 385€	5 847 385€	29 236 925€
Coût de suivi	52 168 259€	52 168 259€	52 168 259€	52 168 259€	52 168 259€	260 841 294 €
Coût des EI	103 491€	103 491€	103 491€	103 491€	103 491€	517 456€
Scénario « avec JAKAVI »						
Coût total	58 789 542€	61 441 399€	62 022 939€	64 091 136€	64 091 136€	310 436 153 €
Coût d'acquisition	████████	████████	████████	████████	████████	████████
Coût d'administration	████████	████████	██	██	██	████████
Coût de suivi	45 864 062€	42 713 162€	39 559 865€	39 559 865€	39 559 865€	207 256 819€

Coûts des EI	259 130€	336 950€	414 769€	414 769€	414 769€	1 840 387€
---------------------	----------	----------	----------	----------	----------	------------

Impact budgétaire

Impact budgétaire GvHa

Années	2023	2024	2025	2026	2027	Cumul
Coût d'acquisition	629 557€	944 198€	1 259 115€	1 259 115€	1 259 115€	5 351 100€
Coût de suivi	- 5 450 905€	- 8 175 159€	- 10 901 810€	- 10 901 810€	- 10 901 810€	- 46 331 493€
Impact budgétaire total	- 4 821 347 € (-12,86%)	- 7 230 961€ (-19,28%)	- 9 642 695€ (-25,71%)	- 9 642 695€ (-25,71%)	- 9 642 695€ (-25,71%)	- 40 980 393€ (-21,85%)

Impact budgétaire GvHc

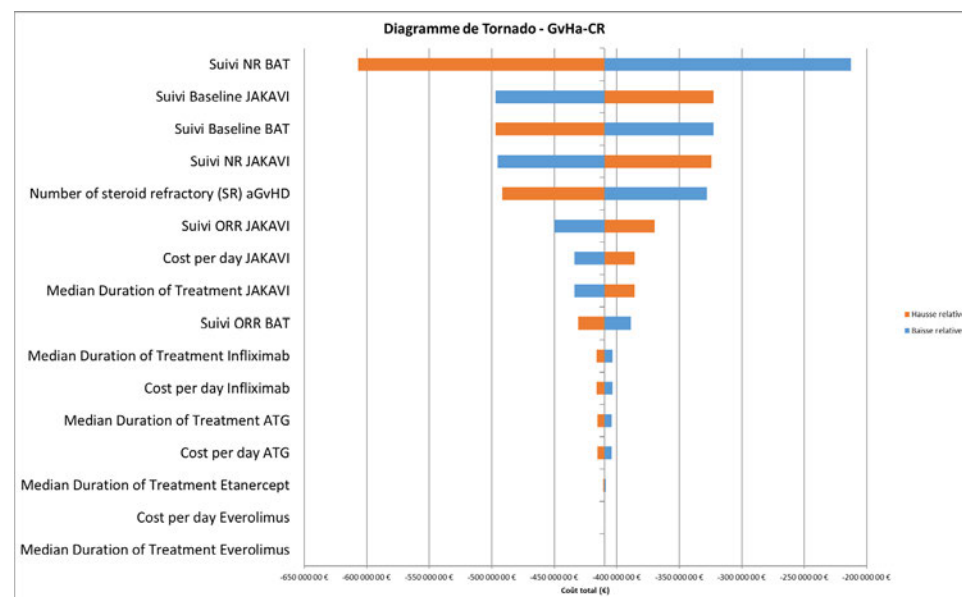
Années	2023	2024	2025	2026	2027	Cumul
Coût d'acquisition	5 471 498€	12 343 641€	17 147 587€	19 215 784€	19 215 784€	73 394 294€
Coût d'administration	- 2 923 692€	- 4 385 539€	- 5 847 385€	- 5 847 385€	- 5 847 385€	- 24 851 386€
Coût de suivi	- 853 292€	- 1 279 938€	- 1 706 584€	- 1 706 584€	- 1 706 584€	- 7 252 981€
Coût des EI	155 639€	233 458€	311 278€	311 278€	311 278€	1 322 931€
Impact budgétaire total	1 850 152€ (7,63%)	6 911 623€ (28,49%)	9 904 896€ (40,83%)	11 973 094€ (49,36%)	11 973 094€ (49,36%)	42 612 858€ (35,13%)

Impact budgétaire Total

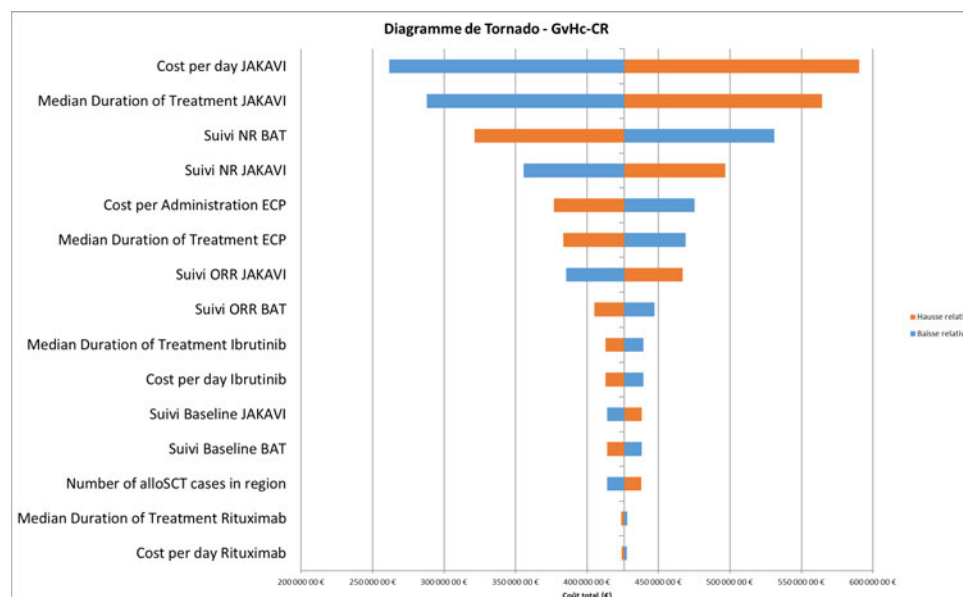
Années	2023	2024	2025	2026	2027	Cumul
Coût d'acquisition	6 101 055€	13 287 839€	18 406 702€	20 474 899€	20 474 899€	78 745 395€
Coût d'administration	- 2 923 692€	- 4 385 539€	- 5 847 385€	- 5 847 385€	- 5 847 385€	- 24 851 386€
Coût de suivi	- 6 304 197€	- 9 455 097€	- 12 608 394€	- 12 608 394€	- 12 608 394€	- 53 584 474€
Coût des EI	155 639€	233 458€	311 278€	311 278€	311 278€	1 322 931€
Impact budgétaire total	- 2 971 195€ (-4,81%)	- 319 339€ (-0,52%)	262 202€ (0,42%)	2 330 399€ (3,77%)	2 330 399€ (3,77%)	1 632 465€ (0,53%)

Analyse de sensibilité

Analyse de sensibilité déterministe GvHa



Analyse de sensibilité déterministe GvHc



Analyses de sensibilité sur les choix structurants GvHa

Paramètres	Analyse de référence	Analyse de sensibilité	IB	% variation
IB de l'analyse principale GvHa : - 40 980 393€				
IB de l'analyse principale GvH : 1 632 465€				
Ressources du parcours patient Baseline – GvHa	Baseline : 100% de patients hospitalisés	Baseline : 90% de patients hospitalisés et 10% en ambulatoire	GvHa : - 40 980 393€ GvH : 1 632 465€	GvHa : 0,00% GvH : 0,00%
EI GvHa	Non prise en compte	Pris en compte	GvHa : - 39 026 942€ GvH : 3 585 916€	GvHa : 4,77% GvH : 119,66 %

Durée de traitement	Durée médiane de traitement	Durée médiane d'exposition	GvHa : - 43 534 380€ GvH : - 36 627 926€	GvHa : 6,23% GvH : -2343,72%
---------------------	-----------------------------	----------------------------	---	---------------------------------

Analyses de sensibilité sur les choix structurants GvHc

Paramètres	Analyse de référence	Analyse de sensibilité	IB	% variation
IB de l'analyse principale GvHc : 42 612 858€				
IB de l'analyse principale GvH : 1 632 465€				
Part de marché – GvHc	REACH 3	Avis d'expert	GvHc : 45 270 070€ GvH : 4 289 677€	GvHc : 6,24% GvH : 162,77%
Ressources du parcours patient des non-répondeurs – GvHc	Non-répondeur : 25% de patients hospitalisés	Non-répondeur : 100% de patients hospitalisés	GvHc : 20 853 915€ GvH : - 20 126 478€	GvHc : -51,06% GvH : -1 332,89%
		Non-répondeur : 0% de patients hospitalisés	GvHc : 49 865 839€ GvH : 8 885 447€	GvHc : 17,02% GvH : 444,30%
EI – GvHc	Pris en compte	Non prise en compte	GvHc : 41 289 927€ GvH : 309 535€	GvHc : -3,10% GvH : -81,04%
EI de grade 3+	EI jusqu'à évaluation pour JAKAVI et MTD	EI jusqu'à évaluation pour MTD et tout le suivi pour JAKAVI	GvHc : 42 948 382€ GvH : 1 967 989€	GvHc : 0,79% GvH : 20,55%
Durée de traitement	Durée médiane de traitement	Durée médiane d'exposition	GvHc : 6 906 454€ GvH : - 36 627 926€	GvHc : -83,79% GvH : -2343,72%

Analyses de sensibilité sur les parts de marché

	Part de marché	Impact budgétaire	Variation de l'impact budgétaire
--	----------------	-------------------	----------------------------------

Analyses de sensibilité sur les prix

	Prix de JAKAVI	Impact budgétaire	Variation de l'impact budgétaire
Analyse principale	██████	██████	NA
-10%	██████	██████	-577,18%
-20%	██████	██████	-1 154,35%

Analyse principale	2023 :	■	1 632 465€	NA	-40%	■	■	-2 308,71%
	2024 :	■						
	2025 :	■						
	2026 :	■						
	2027 :	■						
Analyse de scénario sur les parts de marché 1	2023 :	■	932 286€	-42,89%				
	2024 :	■						
	2025 :	■						
	2026 :	■						
	2027 :	■						
Analyse de scénario sur les parts de marché 2	2023 :	■	2 330 525€	+42,76%				
	2024 :	■						
	2025 :	■						
	2026 :	■						
	2027 :	■						

4. Compléments de l'analyse de l'efficience

4.1. Choix structurants

GvHa

Tableau 6. Répartition des traitements dans la GvH-CR estimée dans l'étude EVVA

Traitements dans l'étude EVVA	Exemples	Répartition	Répartition sans les patients non traités ou manquant et sans les autres traitements
Non traités ou manquant		3,77%	-
Immunosuppresseurs	Methotrexate, mycophenolate mofétil, sirolimus, infliximab, thymoglobuline, etanercept	52,83%	60,43%
Antinéoplasiques	Everolimus,	6,29%	7,19%
Photophorèse extracorporelle		28,30%	32,37%
Autres traitements		8,81%	-
Total		100%	100%

Source : rapport technique de l'industriel, septembre 2022

Tableau 7. Comparateurs retenus en analyse principale

Options thérapeutiques	Taux d'utilisation en pratique courante en France (Source : étude EVVA)	Données cliniques disponibles (Source : REACH-2, après repondération suite à l'exclusion de MSC)	Inclus / exclus	Justification	Impact sur la portée de la conclusion
EVE (everolimus)	7,19%	1,48%	Inclus	Traitements de REACH-2, recommandé par l'EBMT et observés en pratique réelle	/
ECP (photophérèse extracorporelle)	32,37%	30,37%			
ATG (thymoglobuline)	60,43%	14,81%			
MTX (methotrexate)		3,70%			
MMF (mycophénolate mofétil)		18,52%			
SIR (sirolimus)		2,22%			
ETA (etanercept)		16,30%			
INF (infliximab)		12,59%			
MSC (cellules souches mésenchymateuses)	/	0 (présent à 10% dans REACH-2)	Exclus	Non recommandé par l'EBMT	Mineur

Source : rapport technique de l'industriel, septembre 2022

Tableau 8. Répartition des traitements dans la GvH-CR estimée dans l'étude EVVA

Traitements dans l'étude EVVA	Exemples	Répartition	Répartition sans les patients non traités ou manquant et sans les autres traitements
Non traités ou manquant		4,50%	-
Immunosuppresseurs	Methotrexate, mycophenolate mofétil, sirolimus, infliximab	27,03%	31,25%
Antinéoplasiques	Rituximab, imatinib, everolimus, ibrutinib	30,63%	35,42%
Photophérèse extracorporelle		28,83%	33,33%
Autres traitements		9,01%	-
Total		100%	100%

Source : rapport technique de l'industriel, septembre 2022

Tableau 9. Comparateurs retenus en analyse principale

Classe	Traitements	REACH 3		EVVA
Immunosuppresseurs	Methotrexate	6,33%	36,08%	31,25%
	Mycophenolate mofetil	22,15%		
	Sirolimus	4,43%		
	Infliximab	3,16%		
Antinéoplasiques	Rituximab	3,80%	29,11%	35,42%
	Imatinib	5,06%		
	Everolimus	3,16%		
	Ibrutinib	17,09%		
	Photophérèse extracorporelle	34,81%		33,33%

Source : rapport technique de l'industriel, septembre 2022

4.2. Modélisation

4.2.1. Population simulée

Analyse de la représentativité de la population simulée

Tableau 10. Caractéristiques des patients de REACH-2 et de l'étude EVVA

Caractéristiques	REACH-2			EVVA
	Bras JAKAVI N=154	Bras MTD N=155	Total N=309	GvHa-CR N=159
Caractéristiques démographique				

Âge (années)				
Moyen (ET)	48,1 (16,30)	50,9 (14,97)	49,5 (15,69)	
Médiane	52,5	54,0	54,0	55,4
Min-Max	12,0 – 73,0	13,0 – 71,0	12,0 – 73,0	13,6 – 71,3
Âge, n (%)				/
< 65 ans	133 (86,4%)	130 (83,9%)	263 (85,1%)	
> 65 ans	21 (13,6%)	25 (16,1%)	46 (14,9%)	
Sexe, n (%)				
Femme	62 (40,3%)	64 (41,3%)	126 (40,8%)	/
Homme	92 (59,7%)	91 (58,7%)	183 (59,2%)	
Ratio	1,5	1,4	1,5	1,9
Poids (kg)				/
Moyen (ET)	67,5 (14,04)	66,2 (14,78)	66,9 (14,41)	
Médiane	67,7	66,2	67,0	
Min-Max	28,5 – 97,0	32,9 – 115,5	28,5 – 115,5	
Taille (cm)				/
Moyen (ET)	169,7 (9,86)	170,0 (10,16)	169,9 (9,99)	
Médiane	170,0	170,0	170,0	
Min-Max	128,7 – 195,0	146,0 – 200,0	128,7 – 200,0	
IMC (kg/m ²)				/
Moyen (ET)	23,4 (4,24)	22,7 (4,15)	23,1 (4,20)	
Médiane	23,3	22,5	23,1	
Min-Max	13,5 – 34,4	13,9 – 35,7	13,5 – 35,7	
Source du donneur / compatibilité HLA (%)				
Non apparenté et compatible	65 (41,9%)	62 (40,3%)	127 (41,1%)	81 (50,9%)
Non apparenté et incompatible	38 (24,7%)	36 (23,2%)	74 (23,9%)	24 (15,1%)
Apparenté et compatible	27 (17,5%)	29 (18,7%)	56 (18,1%)	34 (21,4%)
Apparenté et incompatible	21 (13,6%)	21 (13,5%)	42 (13,6%)	10 (6,3%)
Non apparenté, sans précision	/	/	/	10 (6,3%)
Grade de la GvH				
Grade I	/	/	/	4 (2,5%)
Grade II	50 (32,5%)	54 (34,8%)	104 (33,7%)	35 (22,0%)
Grade III	68 (44,2%)	68 (43,9%)	136 (44,0%)	52 (32,7%)
Grade IV	30 (19,5%)	32 (20,6%)	62 (20,1%)	68 (42,8%)

Source : rapport technique de l'industriel, septembre 2022

Tableau 11. Caractéristiques des patients de REACH-3 et de l'étude EVVA

Caractéristiques	REACH 3			EVVA
	Bras JAKAVI N=165	Bras MTD N=164	Total N=329	EVVA N= 111
Caractéristiques démographique				
Âge (années)				
Moyen (ET)	45,9 (15,68)	47,2 (16,17)	46,5 (15,92)	
Médiane	49,0	50,0	49,0	53,96
Min-Max	13,0 – 73,0	12,0 – 76,0	12,0 – 76,0	
Âge, n (%)				
12 - < 18 ans	4 (2,4%)	8 (4,9%)	12 (3,6%)	-
18 - 65 ans	143 (86,7%)	134 (81,7%)	277 (84,2%)	-
> 65 ans	18 (10,9%)	22 (13,4%)	40 (12,2%)	-
Sexe, n (%)				
Femme	56 (33,9%)	72 (43,9%)	128 (38,9%)	46 (41,1%)
Homme	109 (66,1%)	92 (56,1%)	201 (61,1%)	65 (58,6%)
Ratio H/F	1,9	1,3	1,6	1,4
Ethnie, n(%)				
Blanc	116 (70,3%)	132 (80,5%)	248 (75,4%)	-
Noir/Afroaméricain	2 (1,2%)	0	2 (0,6%)	-
Asiatique	33 (20,0%)	21 (12,8%)	53 (16,4%)	-
Indien d'Amérique/ Originaire d'Alaska	2 (1,2%)	0	2 (0,6%)	-
Autres	9 (5,5%)	4 (2,4%)	13 (4,0%)	-
Non connu	3 (1,8%)	7 (4,3%)	10 (3,0%)	-
Poids (kg)				
Moyen (ET)	68,5 (18,29)	67,9 (16,71))	68,2 (17,50)	-
Médiane	66,0	67,0	66,1	-
Min-Max	32,0 – 128,0	37,0 – 128,5	32,0 – 128,5	-
Taille (cm)				
Moyen (ET)	169,7 (9,86)	169,4 (10,05)	169,6 (9,99)	-
Médiane	169,0	170,0	170,0	-
Min-Max	145,0 – 191,0	144,3 – 196,0	144,3 – 196,0	-
IMC (kg/m2)				
Moyen (ET)	23,4 (5,35)	23,5 (4,92)	23,4 (5,13)	-
Médiane	22,5	22,8	22,7	-
Min-Max	13,0 – 38,7	14,7 – 42,9	13,0 – 42,9	-
Source du donneur / compatibilité HLA (%)				
Non apparenté et compatible	51 (30,9%)	57 (34,8%)	108 (32,8%)	54 (48,6%)

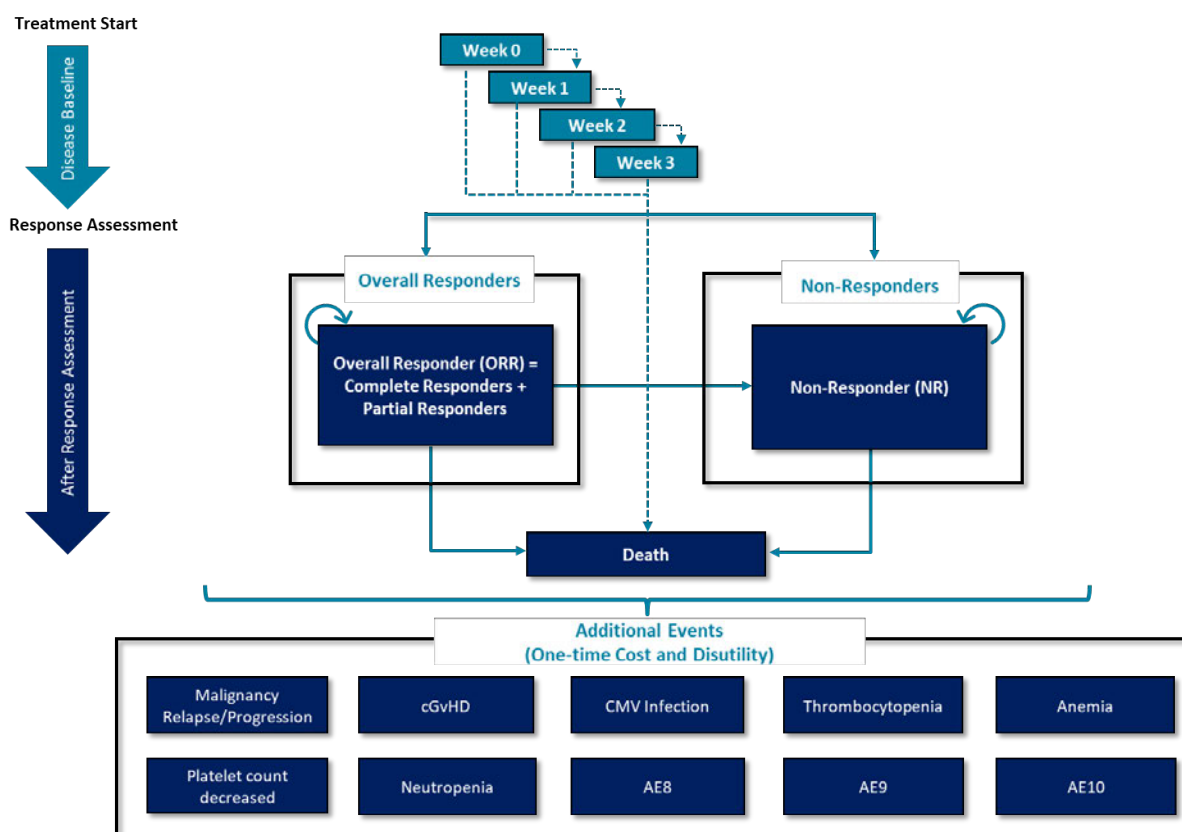
Caractéristiques	REACH 3			EVVA
	Bras JAKAVI N=165	Bras MTD N=164	Total N=329	EVVA N= 111
Non apparenté et incompatible	24 (14,6%)	19 (11,6%)	43 (13,1%)	10 (9,0%)
Apparenté et compatible	66 (40,0%)	69 (42,1%)	135 (41,0%)	34 (30,6%)
Apparenté et incompatible	22 (13,3%)	14 (8,5%)	36 (11,0%)	11 (9,9%)
Autres/Manquants	2 (1,2%)	5 (3,0%)	7 (2,1%)	2 (1,8%)
Sévérité de la GVH				
Légère	0	1 (0,6%)	1 (0,3%)	1 (0,9%)
Modérée	68 (41,2%)	73 (44,5%)	141 (42,9%)	31 (27,9%)
Sévère	97 (58,8%)	90 (54,9%)	187 (56,8%)	79 (71,2%)

Source : rapport technique de l'industriel, septembre 2022

4.2.2. Structure du modèle

GvHa

Figure 1. Structure du modèle



Source : rapport technique de l'industriel, septembre 2022

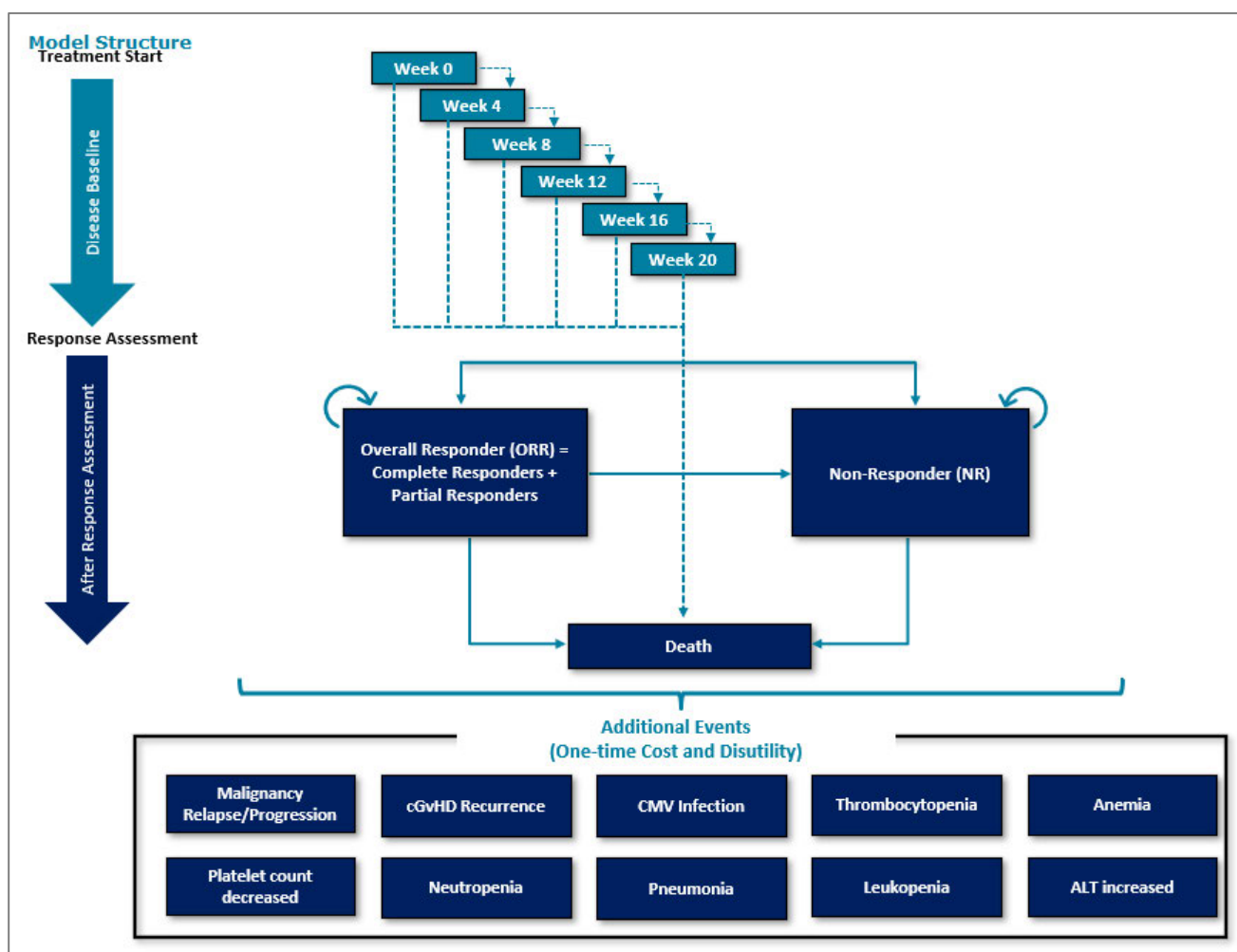


Figure 2. Structure du modèle

Source : rapport technique de l'industriel, septembre 2022

4.2.3. Événements intercurrents du modèle

GvHa

Tableau 12. Délai d'apparition des événements pris en compte dans le modèle

Événements intercurrents	JAKAVI	MTD
Événements indésirables		
Thrombocytopénie	14,0 jours	14,0 jours
Anémie	14,0 jours	14,0 jours
Diminution du nombre de plaquettes	14,0 jours	14,0 jours
Neutropénie	14,0 jours	14,0 jours
Diminution du nombre de leucocytes	14,0 jours	14,0 jours
Diminution du nombre de neutrophiles	14,0 jours	14,0 jours

Événements intercurrents	JAKAVI	MTD
Leucopénie	14,0 jours	14,0 jours
Infection CMV	24,4 jours	21,3 jours
Pancytopénie	14,0 jours	14,0 jours
Augmentation des ALAT	14,0 jours	14,0 jours
Augmentation des GGT	14,0 jours	14,0 jours
Hypertension	14,0 jours	14,0 jours
Pneumonie	14,0 jours	14,0 jours
Sepsis	14,0 jours	14,0 jours
Complications de l'GvHa		
Rechute maligne	182,6 jours	182,6 jours
Transformation en GvHc	182,6 jours	182,6 jours

Source : rapport technique de l'industriel, septembre 2022

GvHc

Tableau 13. Délai d'apparition des événements pris en compte dans le modèle

Événements intercurrents	JAKAVI	MTD
Événements indésirables		
Anémie	84,0 jours	84,0 jours
Neutropénie	84,0 jours	84,0 jours
Thrombocytopénie	84,0 jours	84,0 jours
Augmentation des ALAT	84,0 jours	84,0 jours
Diminution des plaquettes	84,0 jours	84,0 jours
Pneumonie	84,0 jours	84,0 jours
Augmentation des ASAT	84,0 jours	84,0 jours
Augmentation des GGT	84,0 jours	84,0 jours
Céphalée	84,0 jours	84,0 jours
Leucopénie	84,0 jours	84,0 jours
Pyrexie	84,0 jours	84,0 jours
Infection des voies urinaires	84,0 jours	84,0 jours
Anémie	84,0 jours	84,0 jours
Neutropénie	84,0 jours	84,0 jours
Complications de la GvHc		
Rechute maligne	182,6 jours	182,6 jours
GvHc récurrente	199,5 jours	199,5 jours

Source : rapport technique de l'industriel, septembre 2022

4.2.4. Estimation des probabilités de transitions

Méthode d'estimation - GvHa

Survie globale

1er cycle :

Tableau 14. Mortalité poolée cumulée de REACH-2 jusqu'à l'évaluation de la réponse à J28

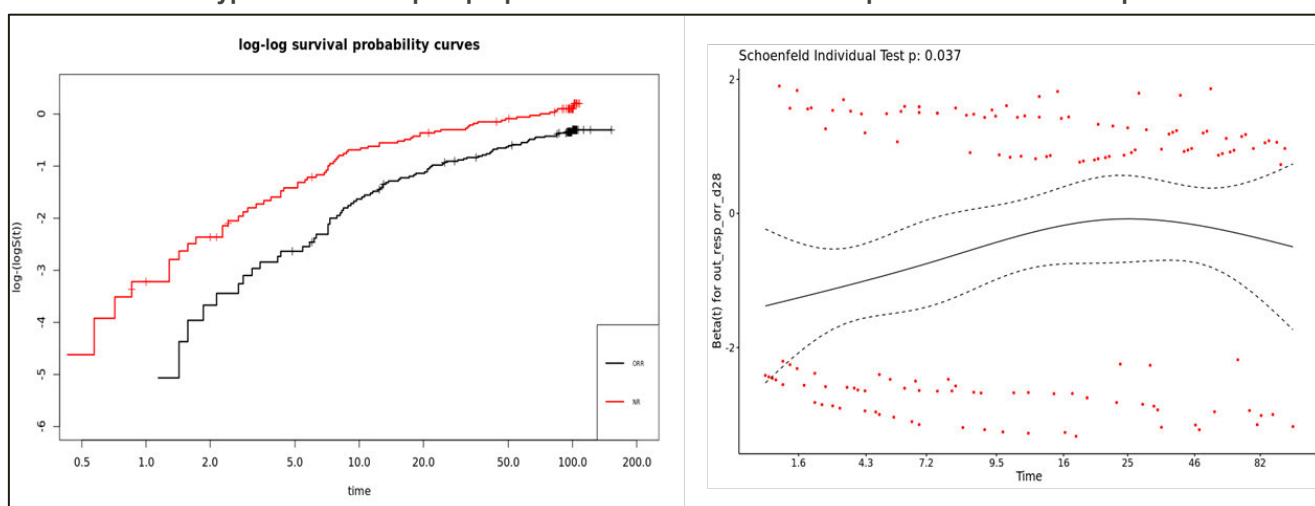
Semaine	JAKAVI	MTD	Mortalité poolée
Semaine 0	0,00%	1,29%	0,65%
Semaine 1	2,60%	4,52%	3,56%
Semaine 2	7,79%	7,74%	7,77%
Semaine 3	9,09%	14,19%	11,64%

Source : rapport technique de l'industriel, septembre 2022

Après le 1er cycle :

- Hypothèse des risques proportionnels

Figure 3. Vérification de l'hypothèse des risques proportionnels de la SG entre les répondeurs et les non-répondeurs



Source : rapport technique de l'industriel, septembre 2022

- Méthode d'ajustement par distribution paramétrique

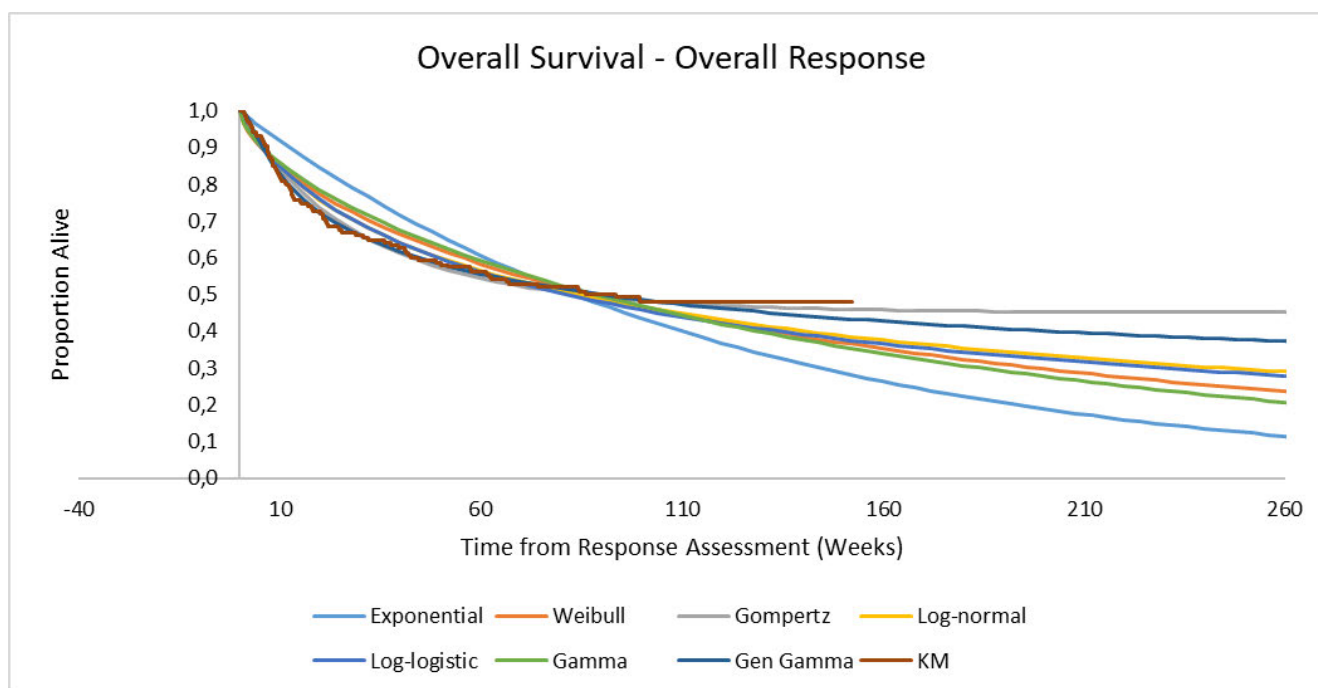
Tableau 15. Critères AIC et BIC des différentes distributions paramétriques pour la SG

Distribution paramétrique	AIC	BIC
REPONSE GLOBALE		
Exponentiel (7)	916,47	919,55
Weibull (5)	900,56	906,71
Gompertz (2)	887,54	893,69
Log-normal (3)	888,54	894,69
Log-logistique (4)	894,33	900,48
Gamma généralisé (1)	882,744	891,97

Distribution paramétrique	AIC	BIC
REPONSE GLOBALE		
Gamma (6)	903,64	909,79
NON REPONSE		
Exponentiel (7)	661,13	663,76
Weibull (5)	626,54	631,81
Gompertz (3)	615,49	620,76
Log-normal (2)	613,14	618,41
Log-logistique (4)	617,39	622,66
Gamma généralisé (1)	606,43	614,33
Gamma (6)	632,26	637,53

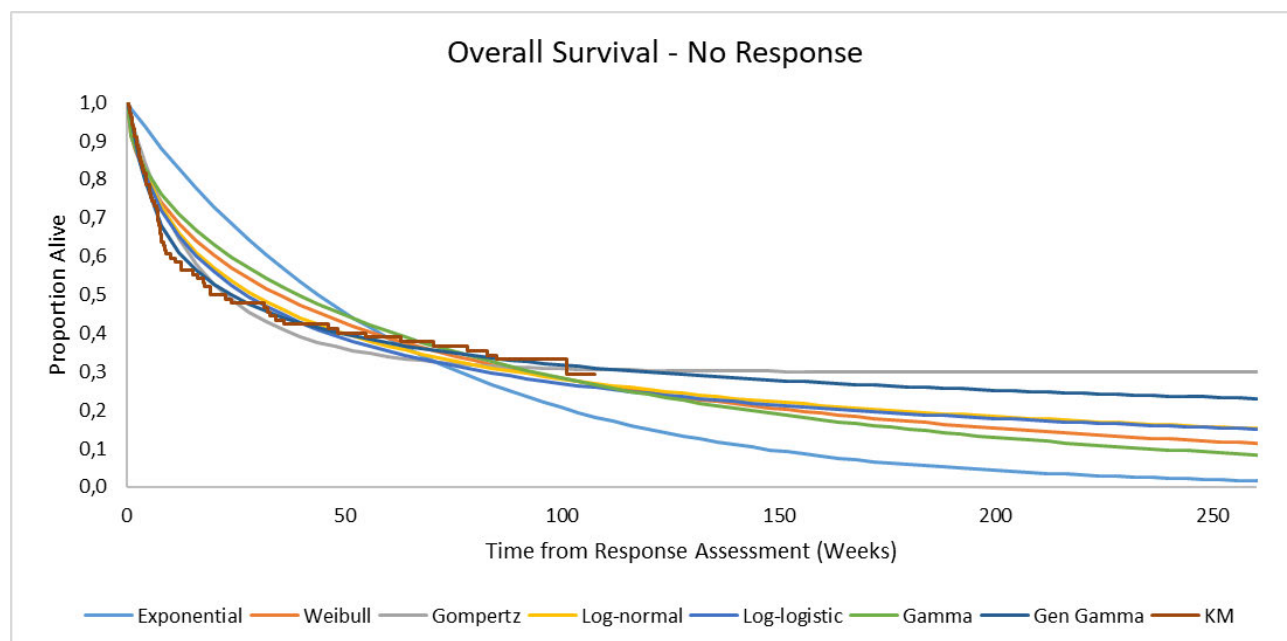
Source : rapport technique de l'industriel, septembre 2022

Figure 4. Extrapolation de la courbe de survie globale des patients répondeurs



Source : rapport technique de l'industriel, septembre 2022

Figure 5. Extrapolation de la courbe de survie globale des patients non répondeurs



Source : rapport technique de l'industriel, septembre 2022

Tableau 16. Taux de survie en fonction des courbes extrapolées de survie globale selon le statut de la réponse

Courbes	6 mois	12 mois	24 mois	36 mois	48 mois	60 mois
REPONSE GLOBALE						
KM	67%	57%	48%	/	/	/
Exponentiel	82%	67%	44%	27%	18%	12%
Weibull	75%	63%	46%	36%	29%	24%
Gompertz	71%	58%	48%	46%	45%	45%
Log-logistic	74%	61%	46%	37%	32%	28%
Log normal	74%	61%	46%	38%	33%	29%
Gamma généralisée	70%	59%	49%	43%	40%	37%
Gamma	76%	64%	46%	35%	27%	21%
NON REPONSE						
KM	48%	40%	30%	/	/	/
Exponentiel	69%	47%	21%	9%	4%	2%
Weibull	57%	44%	28%	20%	15%	11%
Gompertz	49%	36%	31%	30%	30%	30%
Log-logistic	55%	39%	27%	21%	17%	15%
Log normal	54%	41%	29%	22%	18%	15%
Gamma généralisée	50%	40%	32%	27%	25%	23%

Courbes	6 mois	12 mois	24 mois	36 mois	48 mois	60 mois
Gamma	60%	46%	28%	18%	12%	8%

Source : rapport technique de l'industriel, septembre 2022

Durée de réponse

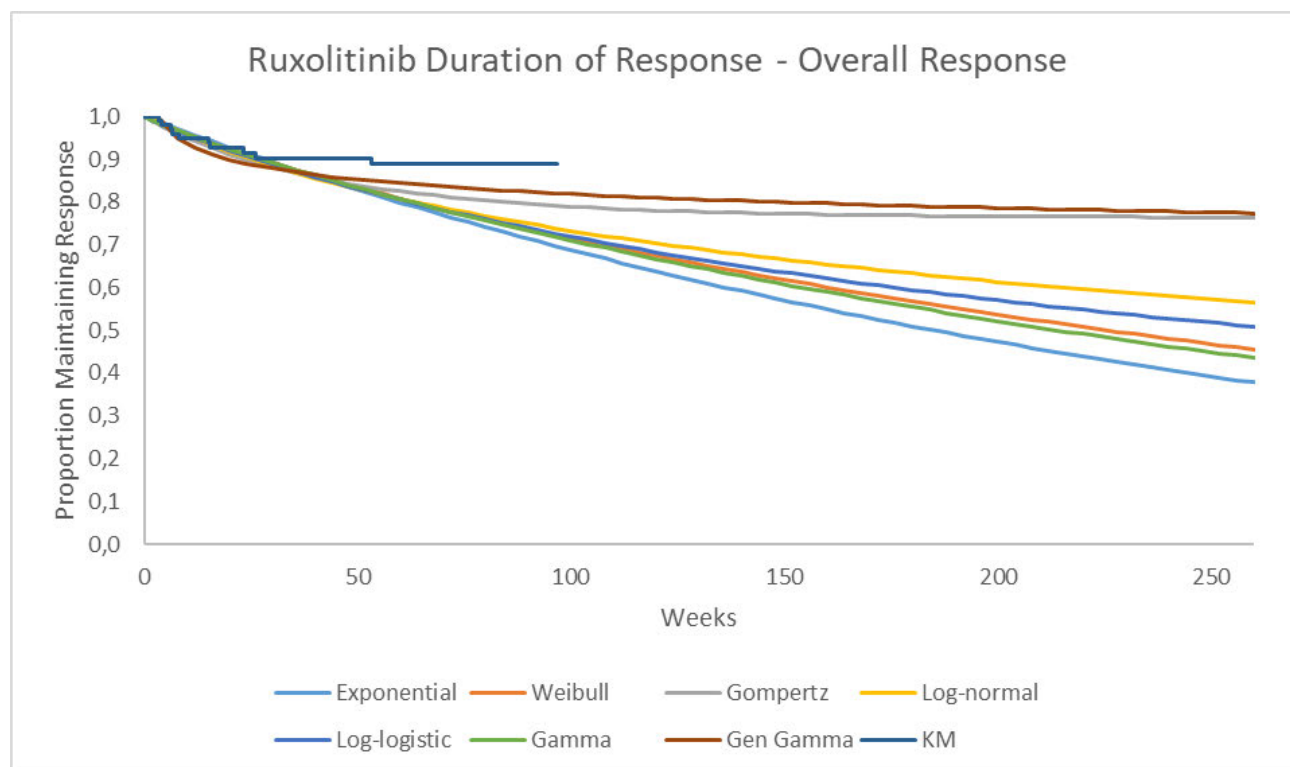
- Méthode d'ajustement par distribution paramétrique

Tableau 17. Critères AIC et BIC des différentes distributions paramétriques pour la durée de réponse par bras de traitement

Distribution paramétrique	AIC	BIC
JAKAVI		
Exponentiel (2)	133,76	136,34
Weibull (6)	135,55	140,72
Gompertz (4)	134,40	139,57
Log-normal (3)	134,06	139,23
Log-logistique (5)	135,25	140,42
Gamma généralisé (1)	131,96	139,71
Gamma (7)	135,62	140,79
MTD		
Exponentiel (7)	215,70	217,82
Weibull (5)	216,29	220,55
Gompertz (2)	211,64	215,89
Log-normal (3)	211,71	215,96
Log-logistique (4)	213,96	218,21
Gamma généralisé (1)	207,86	214,24
Gamma (6)	216,86	221,12

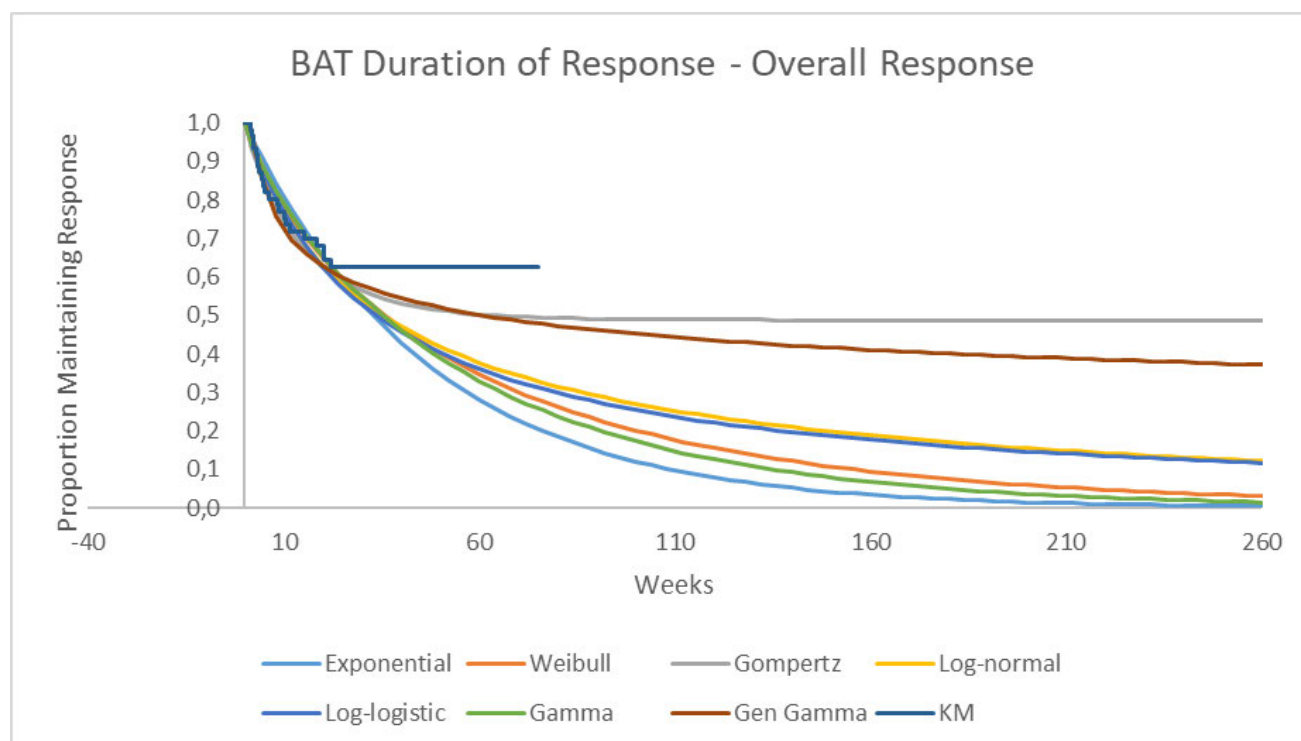
Source : rapport technique de l'industriel, septembre 2022

Figure 6. Extrapolation de la courbe de durée de réponse des patients dans le bras JAKAVI



Source : rapport technique de l'industriel, septembre 2022

Figure 7. Extrapolation de la courbe de durée de réponse des patients dans le bras MTD



Source : rapport technique de l'industriel, septembre 2022

Méthode d'estimation - GvHc

Survie globale

Jusqu'au 6^e cycle :

Tableau 18. Mortalité cumulée selon REACH 3 jusqu'à l'évaluation de la réponse (jour 168)

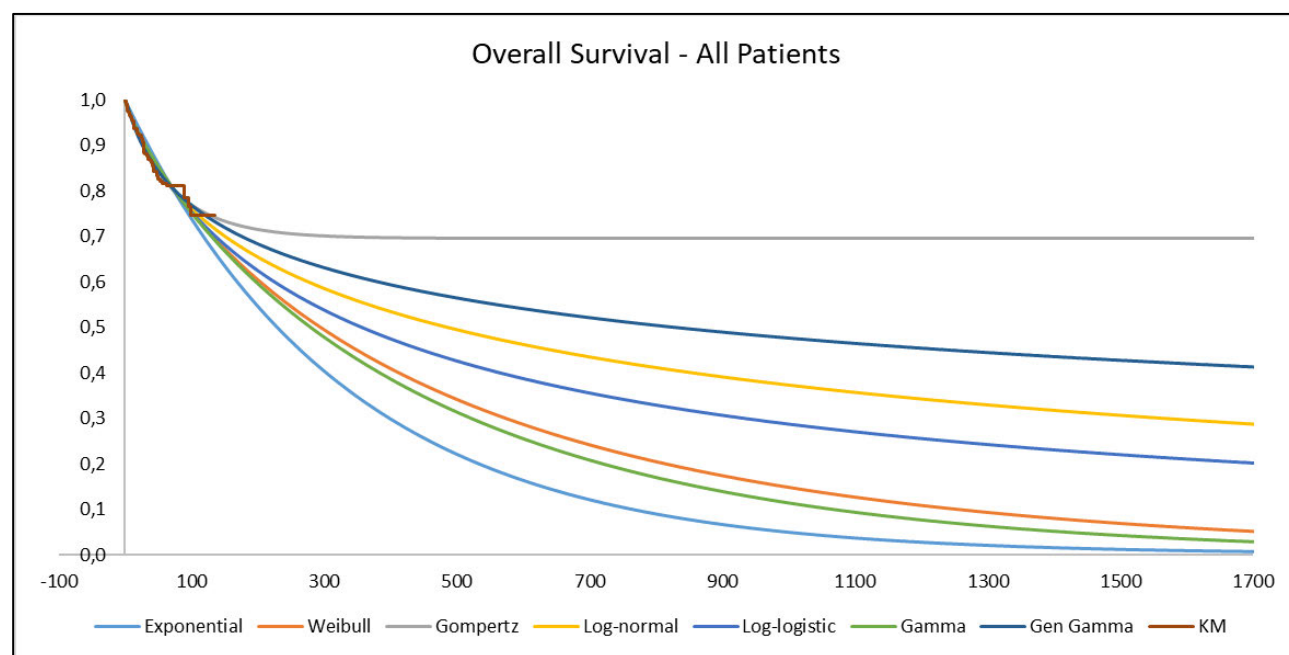
Semaine	JAKAVI	MTD	Tous les patients
Cycle 1 - semaine 4	1,21%	2,44%	1,82%
Cycle 2 - semaine 8	3,03%	3,66%	3,34%
Cycle 3 - semaine 12	5,45%	3,66%	4,56%
Cycle 4 - semaine 16	7,88%	4,27%	6,08%
Cycle 5 - semaine 20	9,09%	5,49%	7,29%
Cycle 6 - semaine 24	9,09%	6,10%	7,60%

Source : rapport technique de l'industriel, septembre 2022

A partir du 7^e cycle :

- Méthode d'ajustement par distribution paramétrique

Figure 8. Extrapolation de la survie globale par les différentes fonction paramétrique - GvH chronique



Source : rapport technique de l'industriel, septembre 2022

Tableau 19. AIC et BIC des fonctions paramétriques cliniquement plausibles - GvH chronique

Fonction	AIC	BIC
Exponentielle	790,83	794,62
Gompertz	786,99	794,58
Gamma généralisée	787,80	799,18
Log-normale	786,53	794,13
Log-logistique	789,17	796,76

Fonction	AIC	BIC
Weibull	790,18	797,78
Gamma	790,53	798,12

Source : rapport technique de l'industriel, septembre 2022

Durée de réponse

- Méthode d'ajustement par distribution paramétrique

Tableau 20. AIC/BIC - Durée de réponse JAKAVI

	AIC	BIC
Exponentielle	120,31	122,71
Weibull	121,64	126,45
Gompertz	122,29	127,11
LogNormale	120,51	125,32
LogLogistique	121,45	126,26
Gamma	121,51	126,31
GenGamma	119,91	127,13

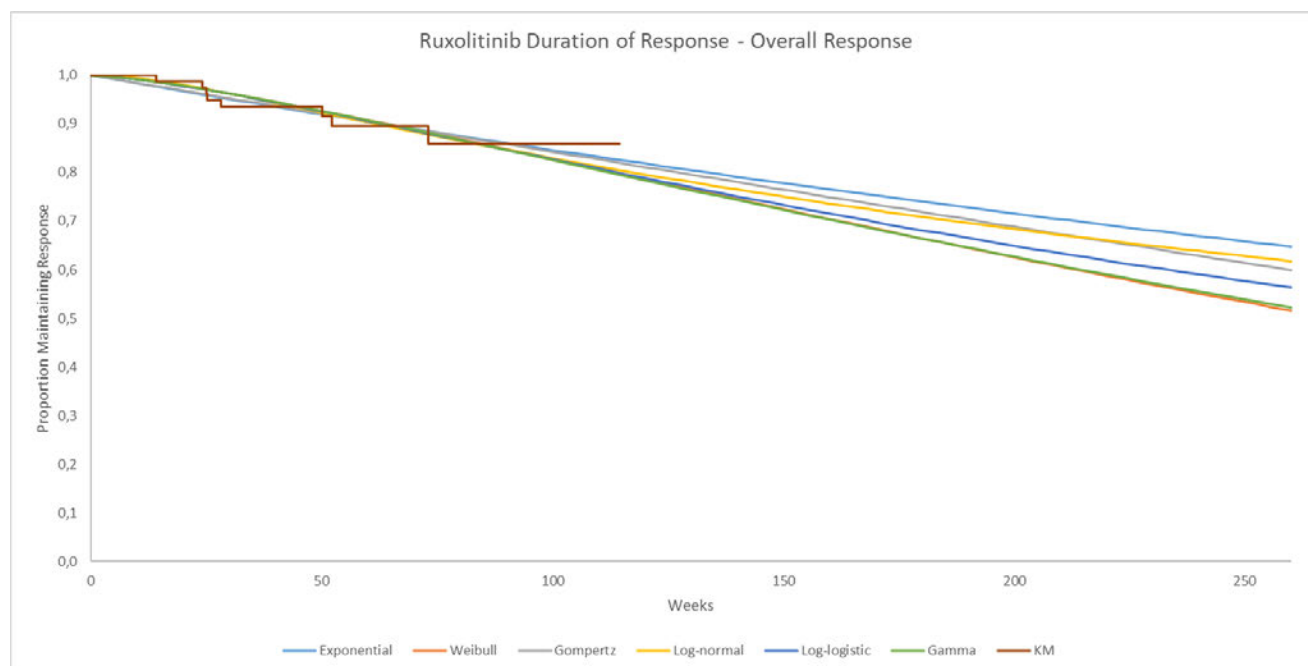
Source : rapport technique de l'industriel, septembre 2022

Tableau 21. AIC/BIC - Durée de réponse MTD

	AIC	BIC
Exponentielle	149,51	151,25
Weibull	151,18	154,65
Gompertz	150,91	154,39
LogNormal	153,32	156,79
LogLogistic	151,10	154,58
Gamma	151,17	154,64
GenGamma	153,43	158,64

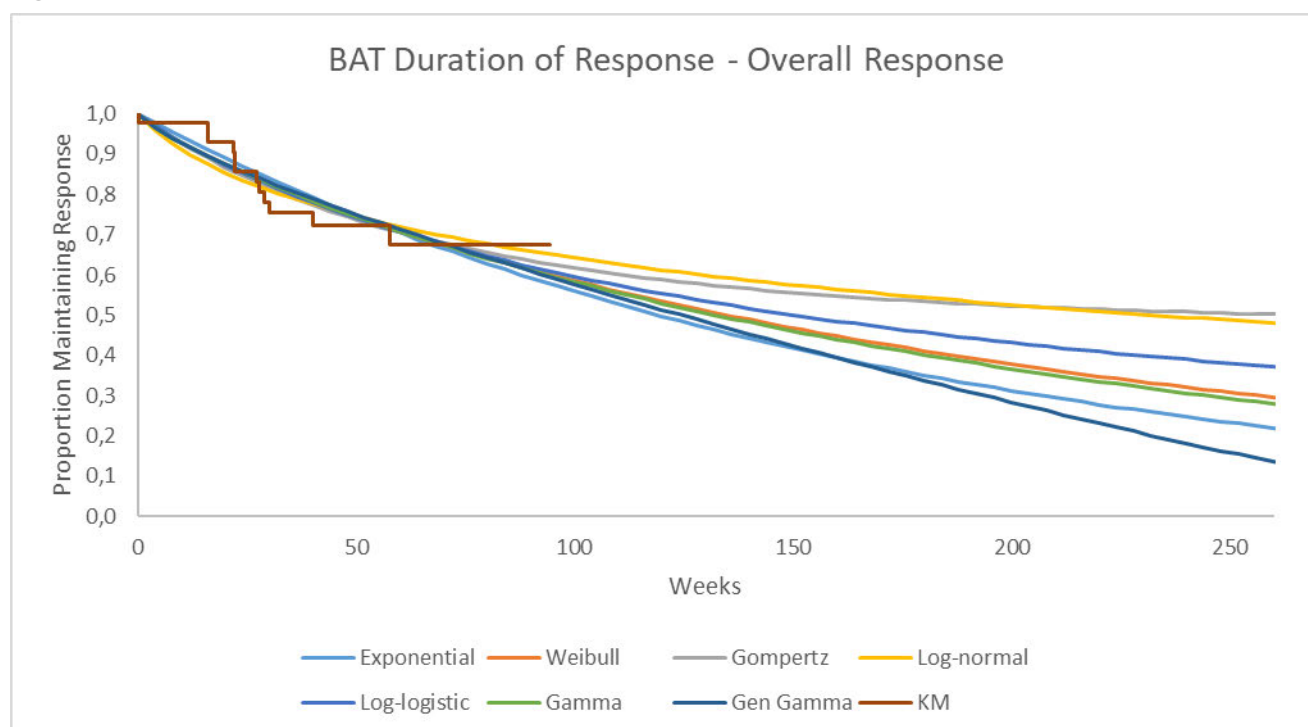
Source : rapport technique de l'industriel, septembre 2022

Figure 9. Durée de réponse - JAKAVI



Source : rapport technique de l'industriel, septembre 2022

Figure 10. Durée de réponse - MTD



Source : rapport technique de l'industriel, septembre 2022

4.2.5. Estimation d'occurrence des événements intercurrents

Événements indésirables

GvHa

Tableau 22. Proportion de patients ayant eu un EI dans l'essai REACH-2 jusqu'à J28

Événements intercurrents	JAKAVI	MTD
Événements indésirables		
Thrombocytopénie	14,5%	4,0%
Anémie	8,6%	2,0%
Diminution du nombre de plaquettes	10,5%	4,7%
Neutropénie	5,9%	1,3%
Diminution du nombre de leucocytes	5,3%	4,0%
Diminution du nombre de neutrophiles	5,3%	2,7%
Leucopénie	3,9%	1,3%
Infection CMV	0,0%	2,0%
Pancytopenie	2,6%	0,0%
Augmentation des ALAT	0,7%	0,0%
Augmentation des GGT	1,3%	0,0%
Hypertension	1,3%	0,7%
Pneumonie	2,0%	0,7%
Sepsis	2,0%	0,7%
Complications de l'GvHa		
Rechute maligne	13,6%	17,0%
Transformation en GvHc	33,8%	21,9%

Source : rapport technique de l'industriel, septembre 2022

GvHc

Tableau 23. Proportion de patients ayant eu un EI dans l'essai REACH-3 jusqu'à J68

	Analyse de référence : EI jusqu'à J168		Analyse de sensibilité
Événements intercurrents	JAKAVI	MTD	JAKAVI sur tout l'essai clinique
Événements indésirables			
Anémie	9,1%	1,3%	10,3%
Neutropénie	6,7%	1,9%	8,5%
Thrombocytopénie	7,9%	1,3%	9,1%
Augmentation des ALAT	2,4%	0	4,2%
Diminution des plaquettes	2,4%	1,3%	3%
Pneumonie	5,5%	2,5%	6,7%
Augmentation des ASAT	0,6%	0	0,6%

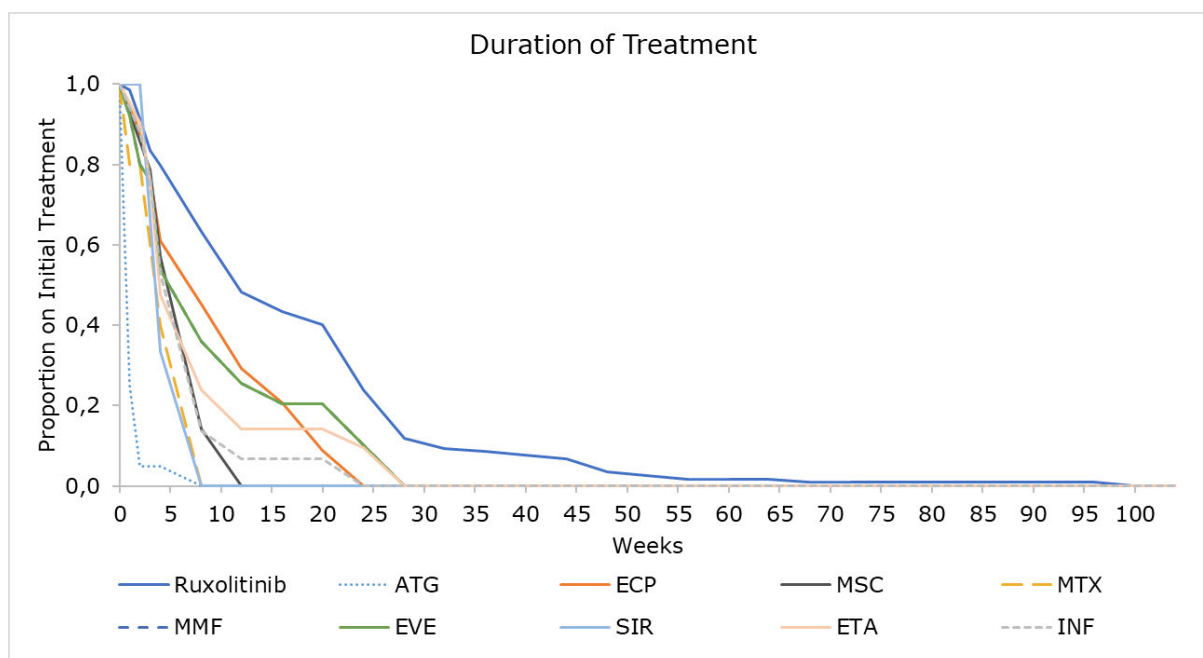
Augmentation des GGT	2,4%	0,6%	2,4%
Céphalée	0,6%	0	0,6%
Leucopénie	3,0%	0	3,0%
Pyrexie	1,2%	0,6%	1,8%
Infection des voies urinaires	0,6%	0,6%	0,6%
Complications de l'GvHc			
Rechute maligne	6.96%	5.80%	6.96%
GvHc récurrente	5.71%	7.28%	5.71%

Source : rapport technique de l'industriel, septembre 2022

Arrêts de traitement

GvHa

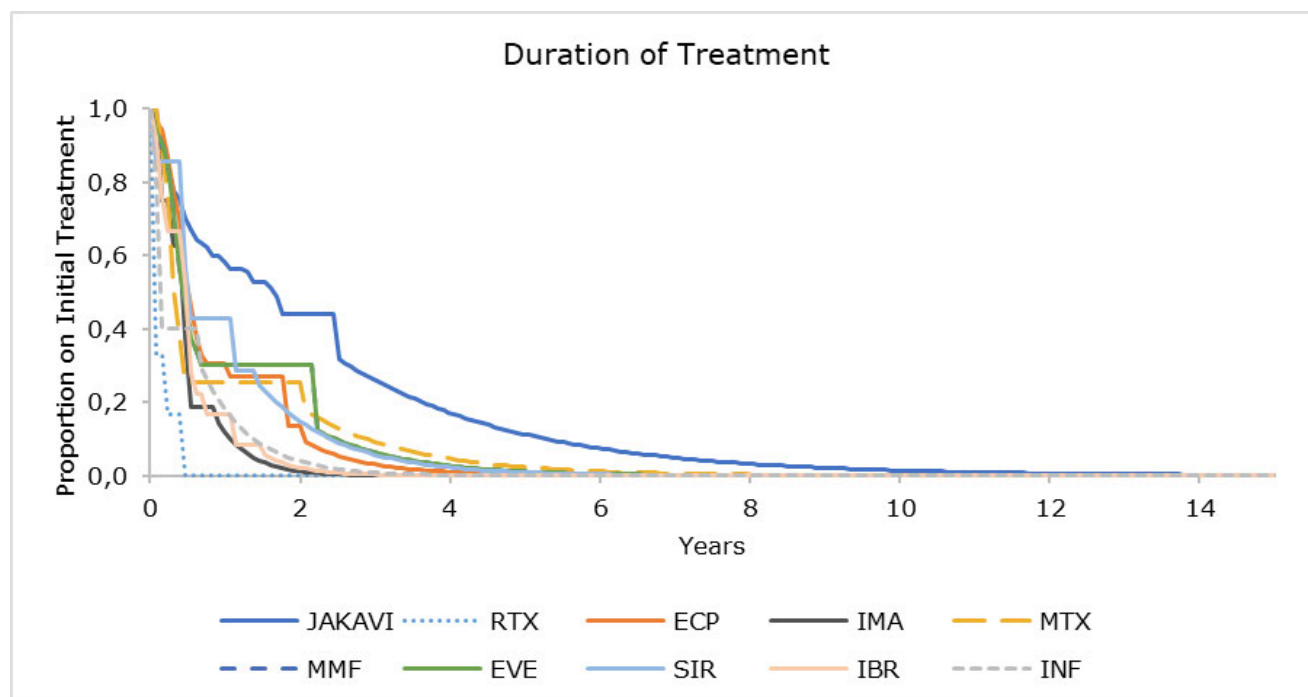
Figure 11. Durées de traitement de JAKAVI (ruxolitinib) et des traitements du bras MTD



Source : rapport technique de l'industriel, septembre 2022

GvHc

Figure 12. Durées de traitement de JAKAVI (ruxolitinib) et des traitements du bras MTD



Source : rapport technique de l'industriel, septembre 2022

4.3. Mesure et valorisation des états de santé en utilité

GvHa

Tableau 24 : Nombre de questionnaires EQ-5D-5L complétés à chaque point de temps (GvH aiguë)

	Nombre de questionnaires complétés				Nombre de patients
BASELINE	219				
Temps	Non-Ré- ponse	Réponse partielle	Réponse complète	Réponse glo- bale	
Semaine 1	86	78	19	97	288
Semaine 2	53	81	41	122	276
Semaine 3	48	70	47	117	249
Semaine 4	38	53	64	117	234
Semaine 5	19	39	64	103	180
Semaine 6	12	33	63	96	169
Semaine 7	11	27	60	87	152
Semaine 8	11	22	56	78	135
Semaine 12	8	13	58	71	119
Semaine 16	4	13	54	67	96
Semaine 20	5	8	50	58	84
Semaine 24	2	7	35	42	66

Source : réponses de l'industriel à l'échange technique, septembre 2022

Tableau 25. Evaluation des différents modèles de régression dans la GvH aiguë

Parameter	Model 1a			Model 1b			Model 2a			Model 2b		
	Estimate	P-value	SE	Estimate	P-value	SE	Estimate	P-value	SE	Estimate	P-value	SE
Intercept	0.5990	< 0.0001	0.0355	0.2086	< 0.0001	0.0433	0.6729	< 0.0001	0.0344	0.2535	< 0.0001	0.0415
Responder = ORR	0.1479	0.0001	0.0383	0.1018	0.001	0.0310	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Treatment = RUX	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0.0711	0.0960	0.0427	0.0492	0.1057	0.0304
Responder = ORR & Treatment = RUX	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Baseline EQ-5D	NA	NA	NA	0.6169	< 0.0001	0.0485	NA	NA	NA	0.6254	< 0.0001	0.0490
QIC model fit statistic	136.5248			85.7124			139.9286			87.2987		

Parameter	Model 3a			Model 3b			Model 4a			Model 4b		
	Estimate	P-value	SE	Estimate	P-value	SE	Estimate	P-value	SE	Estimate	P-value	SE
Intercept	0.5796	< 0.0001	0.0411	0.1962	< 0.0001	0.0450	0.6085	< 0.0001	0.0478	0.2052	0.0002	0.0547
Responder = ORR	0.1365	0.0006	0.0397	0.0940	0.0013	0.0293	0.0942	0.0955	0.0565	0.0819	0.0642	0.0442
Treatment = RUX	0.0486	0.2601	0.0431	0.0340	0.2319	0.0285	-0.0235	0.7390	0.0706	0.0133	0.8063	0.0543
Responder = ORR & Treatment = RUX	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0.0931	0.2306	0.0777	0.0268	0.6331	0.0561
Baseline EQ-5D	NA	NA	NA	0.6151	< 0.0001	0.0483	NA	NA	NA	0.6139	< 0.0001	0.0486
QIC model fit statistic	137.7795			87.3474			139.3008			89.3080		

Source : réponses de l'industriel à l'échange technique, septembre 2022

Tableau 26. Synthèse des données d'utilité

État ou événement	Valeur d'utilité (ou désutilité)	IC95%	Référence
Etats de santé			
Baseline	0,6599	SE = 0,0225	REACH-2
Réponse globale	0,7175	/	
Non réponse	0,6157	/	
EI			
Thrombocytopénie	-0,090	/	Nafees et al. 2008 (Wehler et al. 2018)
Anémie	-0,090	/	Beusterien et al. 2010 (Wehler et al. 2018)
Diminution du nombre de plaquettes	-0,090	/	Hypothèse : identique que la thrombocytopénie
Neutropénie	-0,090	/	Nafees et al. 2008 (Wehler et al. 2018)
Diminution du nombre de leucocytes	-0,090	/	Hypothèse : équivalence avec leucopénie
Diminution du nombre de neutrophiles	-0,090	/	Hypothèse : équivalence avec neutropénie
Leucopénie	-0,090	/	Nafees et al. 2008 (Wehler et al. 2018)
Infection CMV	-0,218	/	Stein et al. 2017 (Wehler et al. 2018)
Pancytopénie	-0,090	/	Hypothèse : équivalence avec leucopénie, neutroénie et thrombocytopénie
Augmentation des ALAT	0	/	Hypothèse (Wehler et al. 2018)

État ou événement	Valeur d'utilité (ou désutilité)	IC95%	Référence
Augmentation des GGT	0	/	Hypothèse : équivalence avec l'augmentation des ALAT
Hypertension	-0,020	/	ICER 2017 (Wehler et al. 2018)
Pneumonie	-0,218	/	Stein et al. 2017 (Wehler et al. 2018)
Sepsis	-0,218	/	Stein et al. 2017 (Wehler et al. 2018)
Rechute maligne	-0,140	/	Forsythe et al. 2018 Hypothèse : différence d'utilité entre greffe de cellules avec GvH et une leucémie aiguë myéloïde secondaire
Transformation en GvHc	-0,040	/	Crespo et al. 2012 Hypothèse : différence d'utilité entre GvHc stable et la progression

Source : rapport technique de l'industriel, septembre 2022

GvHc

Tableau 27 : Nombre de questionnaires EQ-5D-5L complétés à chaque point de temps (GvH aiguë)

	Nombre de questionnaires complétés				Nombre de patients
BASELINE	259				
Temps	MTD	JAKAVI	Non-Réponse	Réponse globale	
CYCLE 2 JOUR 1	97	116	109	104	297
CYCLE 3 JOUR 1	103	113	95	121	290
CYCLE 4 JOUR 1	97	108	92	113	271
CYCLE 5 JOUR 1	86	106	85	107	253
CYCLE 6 JOUR 1	80	95	78	97	226
CYCLE 7 JOUR 1	81	90	70	101	217
CYCLE 9 JOUR 1	38	80	37	81	146
CYCLE 12 JOUR 1	25	53	17	61	101
CYCLE 15 JOUR 1	20	44	20	44	77
CYCLE 18 JOUR 1	13	33	15	31	55
CYCLE 21 JOUR 1	7	25	13	19	35
CYCLE 24 JOUR 1	3	15	4	14	28

Source : réponses de l'industriel à l'échange technique, septembre 2022

Tableau 28. Evaluation des différents modèles de régression dans la GvH aiguë

Parameter	Model 1a			Model 1b			Model 2a			Model 2b		
	Estimate	P-value	SE	Estimate	P-value	SE	Estimate	P-value	SE	Estimate	P-value	SE
Intercept	0.8104	< 0.0001	0.0185	0.3433	< 0.0001	0.0741	0.8264	< 0.0001	0.0195	0.3341	< 0.0001	0.0760
Responder = ORR	0.0702	0.0008	0.0209	0.0488	0.0009	0.0147	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Treatment = RUX	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0.0434	0.0763	0.0245	0.0492	0.0045	0.0173
Responder = ORR & Treatment = RUX	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Baseline EQ-5D	NA	NA	NA	0.5746	< 0.0001	0.0823	NA	NA	NA	0.5859	< 0.0001	0.0825
QIC model fit statistic	73.1674			50.1918			74.2993			50.1666		

Parameter	Model 3a			Model 3b			Model 4a			Model 4b		
	Estimate	P-value	SE	Estimate	P-value	SE	Estimate	P-value	SE	Estimate	P-value	SE
Intercept	0.7962	< 0.0001	0.0226	0.3215	< 0.0001	0.0748	0.7814	< 0.0001	0.0268	0.3125	< 0.0001	0.0755
Responder = ORR	0.0641	0.0018	0.0206	0.0406	0.003	0.0137	0.0953	0.0036	0.0327	0.0622	0.0050	0.0221
Treatment = RUX	0.0308	0.2028	0.0242	0.0412	0.0146	0.0169	0.0628	0.0802	0.0359	0.0632	0.0083	0.0240
Responder = ORR & Treatment = RUX	NA	NA	NA	NA	NA	NA	-0.057	0.1708	0.0416	-0.0394	0.1516	0.0275
Baseline EQ-5D	NA	NA	NA	0.5781	< 0.0001	0.0816	NA	NA	NA	0.5767	< 0.0001	0.0818
QIC model fit statistic	74.8243			51.5805			76.5352			53.4429		

Source : réponses de l'industriel à l'échange technique, septembre 2022

Tableau 29. Synthèse des données d'utilité

État ou événement	Valeur d'utilité (ou désutilité)		IC95%/+/-10%	Référence
Etats de santé	JAKAVI	BAT		
Baseline	0,8232	0,8232	0,0142	REACH 3
Réponse globale	0,8792	0,8380	+/-10%	
Non réponse	0,8386	0,7974	+/-10%	
EI				
Anémie	-0,090		+/-10%	Beusterien et al. 2010 (Wehler et al. 2018)
Neutropénie	-0,090		+/-10%	Nafees et al. 2008 (Wehler et al. 2018)
Thrombocytopénie	-0,090		+/-10%	Nafees et al. 2008 (Wehler et al. 2018)
Augmentation des ALAT	0		+/-10%	Hypothèse (Wehler et al. 2018)
Diminution des plaquettes	-0,090		+/-10%	Hypothèse : identique que la thrombocytopénie
Pneumonie	-0,218		+/-10%	Stein et al. 2018 (Wehler et al. 2018)
Augmentation des ASAT	0		+/-10%	Hypothèse : identique que l'augmentation des ALAT
Augmentation des GGT	0		+/-10%	Hypothèse : identique que l'augmentation des ALAT
Céphalée	-0,105		+/-10%	Hypothèse : identique que la douleurs (Wehler et al. 2018)
Leucopénie	-0,090		+/-10%	Nafees et al. 2008 (Wehler et al. 2018)
Pyrexie	-0,110		+/-10%	Beusterien et al. 2010 (Wehler et al. 2018)
Infection des voies urinaires	-0,218		+/-10%	Stein et al. 2018 (Wehler et al. 2018)
Rechute maligne	-0,140		+/-10%	Forsythe et al. 2018 Hypothèse : différence d'utilité présumé entre la GvH post-greffe et la rechute

GvHc récurrente	-0,040	+/-10%	Crespo et al. Hypothèse : différence d'utilité entre GvH chronique stable et progression
-----------------	--------	--------	---

Source : rapport technique de l'industriel, septembre 2022

4.4. Mesure et valorisation des coûts

4.4.1. Synthèse des coûts pris en compte

GvHa :

Tous les coûts sont valorisés en Euros₂₀₂₁.

Tableau 30. Ressources consommées, coûts unitaires et coûts par cycle dans la GvHa

Ressource		Volume/fré- quence	Coût unitaire	Coût par cycle (28 jours)	Sources
Coût d'acquisition					
JAKAVI		Dose moyenne REACH-2	██████ €	Le coût par cycle est dépendant des doses moyennes observées dans REACH-2. Ces doses changent à chaque cycle. Il n'est donc pas possible de déterminer un unique coût par cycle.	Dose : REACH 2 Valorisation : BdM_IT
Bras MTD	Sérum anti- lymphocytaire (SAL, ou ATG)		128,65 €		
	Photophérèse extracorporelle (PEC ou ECP)		/		
	Méthotrexate (MTX)		9,59 €		
	Mycophénolate mofétil (MMF)		55,60 €		
	Everolimus (EVE)		493,84 €		
	Sirolimus (SIR)		117,01 €		
	Etanercept (ETA)		80,03 €		
	Infliximab (INF)		134,97 €		
Coût d'administration					
IV en hospitalisation de jour		Non pris en compte	Patients déjà hospitalisés	/	Choix conservateur suite à l'échange technique
Coûts de suivi					
Prise en charge hôpi- tal		1 fois à l'état Ba- seline, 1 fois après l'évaluation de la réponse	37 122,21 €	Cycles 1 à 4 : 37 122,21 € Cycles >4 : 37 122,21 €	Volume : avis d'expert Valorisation : ENCC
		Forfait journalier si séjour > 33 jours	1 126,87 €	31 552,36 €	

Hématologues	Tous les mois après évaluation de la réponse	56,31 €	Cycle 1 à 4 : 0 € Cycles >4 : 56,31 €	Valorisation : Ameli.fr Actes et honoraires des spécialistes
Coûts liés aux événements indésirables				
JAKAVI / MTD	Non pris en compte	Patients déjà hospitalisés	/	Choix conservateur
Autres coûts				
Fin de vie	Au cycle du décès + coût de transport aller	7 118,29 €	/	ENCC (GHM code)

Source : rapport technique de l'industriel, novembre 2022

GvHc :

Tableau 31. Ressources consommées, coûts unitaires et coûts par cycle dans la GvHc

Ressource		Volume/fréquence	Coût unitaire	Coût par cycle	Sources
Coût d'acquisition					
JAKAVI		Dose moyenne	██████ €	Le coût par cycle est dépendant des doses moyennes observées dans REACH-3. Ces doses changent à chaque cycle. Il n'est donc pas possible de déterminer un unique coût par cycle.	Dose : REACH 3 Valorisation : BdM_IT
Bras MTD	Rituximab	Dose moyenne	1 488,56 €		Dose : REACH 3 Valorisation : BdM_IT, ScanSanté, ENC
	ECP		1 342,35 €		
	Imatinib		758,56 €		
	Méthotrexate		9,59 €		
	Mycophenolate mofétil		55,60 €		
	Everolimus		493,84 €		
	Sirolimus		117,01 €		
	Ibrutinib		1 824,74 €		
	Infliximab		134,97 €		
Coût d'administration					
IV en hospitalisation de jour			683,55 €	/	Valorisation : ENC, ScanSanté
Coûts de suivi					
Prise en charge hôpital		1 fois à l'état Base-line, 1 fois après l'évaluation de la réponse	37 122,21 €	Cycles 0 à 5 : 37 122,21 € Cycles >5 : 37 122,21 €	Volume : avis d'expert Valorisation : ENCC
		Forfait journalier si séjour > 33 jours	1 126,87 €	31 552,36 €	
Cures d'immunoglobuline toutes les trois semaines		Toutes les 3 semaines	1 125,30 €	1 500,4 €	Valorisation : BdM_IT

Hématologues	Deux fois par mois à l'état Baseline Tous les mois après évaluation de la réponse	56,31 €	Cycle 0 à 5 : 112,62€ Cycles >5 : 56,31 €	Valorisation : Ameli.fr Actes et honoraires des spécialistes
Pneumologue	Tous les deux mois après évaluation de la réponse	82,28 €	Cycles >5 : 41,14€	Valorisation : Ameli.fr Actes et honoraires des spécialistes
Coûts liés aux événements indésirables				
JAKAVI	Au temps médian d'apparition de l'EI	Cf. section 9.7.1.6 du rapport technique	Cycle 3 : 1 342 € (coût total applicable une seule fois au temps médian d'apparition)	Fréquence : Essai Pivot Valorisation : ENCC
MTD	Au temps médian d'apparition de l'EI	Cf. section 9.7.1.6 du rapport technique	Cycle 3 : 341 € (coût total applicable une seule fois au temps médian d'apparition)	Fréquence : Essai Pivot Valorisation : ENCC
Autres coûts				
Coût de transport	Pour les hospitalisations	115,75 €	/	Valorisation : Cour des comptes
Fin de vie	Au cycle du décès + coût de transport aller	7 118,29 €	/	ENCC (GHM code)

Source : rapport technique de l'industriel, novembre 2022

4.5. Validation

GvHa

Validation interne

Tableau 32. Proportion de survie globale selon le statut de réponse dans la GvH aiguë

SG selon la réponse	2 mois	6 mois	12 mois	18 mois	Médiane
Répondeurs REACH-2	86,08%	68,06%	56,75%	51,35%	19,81 mois
Répondeurs CEM	87,52%	73,02%	60,80%	51,96%	20,24 mois
Non répondeurs REACH-2	63,70%	47,73%	38,93%	34,31%	4,44 mois
Non répondeurs CEM	72,70%	53,56%	40,70%	32,62%	8,28 mois

Source : rapport technique de l'industriel, septembre 2022

Tableau 33. Proportion de patients ayant eu un maintien de la réponse dans la GvH aiguë

Proportion de patients ayant une réponse maintenue	2 mois	6 mois	12 mois	18 mois	Médiane
JAKAVI REACH-2	94,89%	91,56%	90,30%	88,90%	Non atteint
JAKAVI CEM	96,68%	90,45%	82,54%	77,45%	Non atteint
MTD REACH-2	78,62%	62,68%	62,68%*	/	Non atteint
MTD CEM	80,69%	58,86%	40,98%	32,64%	Non atteint

Source : rapport technique de l'industriel, septembre 2022

Validation externe

Tableau 34. Caractéristiques des études considérées pour la validité externe - GvHa-CR

Articles	Etude	Objectif	Pays	Date d'inclusion	Patients inclus	Traitement	Nom- bre de pa- tient	Durée mé- diane GvHa après la transplanta- tion	Critère principal	Durée de suivi médi- ane	Résultats
REACH-2	Étude de phase III, multicentrique, randomisée, en ouvert	Comparer l'efficacité du ruxolitinib par rapport à la meilleure thérapie disponible (MTD), évaluée par le taux de réponse globale au J28, chez les patients âgés de 12 ans ou plus, atteints de GvHa-CR (GvHD aiguë) de grade II-IV après une allogreffe de cellules souches.	117 centres dans 24 pays (15 centres en France)	Entre 2017 et 2021	- Patients atteints de GvHa-CR, âgés de ≥ 12 ans	- JAKAVI - Everolimus - Photophérèse extracorporelle - Thymoglobuline - Methotrexate - Mycophénolate mofétil - Sirolimus - Etanercept - Infliximab	302	/	Taux de réponse globale à J28	Durée de suivi maximale : 24 mois	Taux de réponse globale à J28 : 62,3%
Xhaard et al.	Etude rétrospective	Comparer les taux de réponse et l'incidence infectieuse pour les patients traités	France, Hôpital Saint-Louis, Paris	Entre 1999 et 2010	- Patient ayant reçu une allogreffe de CSH. - Patients de plus de 4 ans et les adultes	- Mycophénolate mofétil - Inolimomab - Etanercept	93	15 jours	Survie globale	74 mois (entre 3 à 103 mois)	Survie globale : 30% à 24 mois et 25% à 60 mois

		par des traitements de seconde ligne et rechercher une amélioration de la survie globale.			- GvH aiguë définie selon les critères de Glucksberg modifiés						
Bay et al.	Etude rétrospective	/	/	Entre juillet 1998 et novembre 2002	- Patient ayant reçu une allogreffe de CSH. - Enfants et adultes - GvH aiguë diagnostiqué selon les critères cliniques de Glucksberg	- Inolimomab	85	28 jours	Survie globale	20 mois (entre 5 et 57 mois)	Survie globale : 26%
Rashidi et al.	Analyse exploratoire	Déterminer quelles sont les données cliniques associées à ma GvHa ? Quelles sont les caractéristiques associées au développant de GvHa ? Est-ce que la réponse aux traitements de seconde ligne est signe d'une meilleure survie globale ?	USA, Université de Minnesota	Entre 1990 et 2016	- aGVHD classée selon le système de classification du Minnesota (utilise des critères cliniques standard dérivés de la stadification des organes), conformément à la conférence de consensus sur la GvH - Réponse au traitement renseignée toutes les semaines - GVHa-CR a été définie comme une progression de la GVHa après 3 jours du traitement initial, l'absence d'amélioration après 7 jours ou la	- Cyclosporine - Tacrolimus - Sirolimus	203	/	Prédicteurs cliniques à une réponse globale à J28, à la survie globale à deux ans et la mortalité sans rechute à deux ans	/	Réponse à J28 : 38% Survie globale à 2 ans : 25% Mortalité sans rechute : 62%

					nécessité d'un traitement de seconde ligne à n'importe quel moment pendant ou après l'achèvement de la réduction progressive des stéroïdes.						
Calmettes et al.	Etude rétrospective	Identifier les facteurs de risque avant la transplantation pour GvHa-CR après une transplantation de cellules souches allogéniques provenant de donneurs appariés.	France	Entre 2000 et 2012	- Patients adultes (≥18 ans) - Reçu un allogreffe entre le 1er janvier 2000 et 31 décembre 2012 à l'Université de Bordeaux - Le diagnostic clinique de l'GVHa-CR était basé sur une combinaison de symptômes affectant la peau, le foie et/ou le tractus gastro-intestinal après la transplantation	/	203	31 jours	Survie globale	56 mois (entre 1 et 167 mois)	/
Axt et al.	Etude rétrospective mono-centrique	Analyser l'incidence, les traitements et les résultats de la GvH chez des adultes ayant reçu une allogreffe	Allemagne	Entre janvier 2004 et décembre 2013	- Patients GvHa et GvHc - Age ≥ 18 ans - Reçu une allogreffe - GvHa-CR classée selon le score commun de Seattle modifié de Glucksberg	GvHa : - Mycophénolate mofétil (MMF) - mTOR inhibiteurs	721	/	Taux de réponse globale	19 mois (entre 0 et 130 mois)	GvHa : ORR = 50% avec MMF ORR = 53,3% avec mTOR inhibiteurs

Source : réponse à l'échange technique, septembre 2022

Tableau 35. Caractéristiques des patients inclus dans les études considérées pour la validation externe - GvHa-CR

Articles	Années	Pays	Nombre de patient	Age médian	Age médian à la transplantation	Proportion d'homme	Grades
REACH 2	/	117 centres dans 24 pays (15 centres en France)	309	54 ans	/	59,2%	Grade I : / Grade II : 33,7 Grade III : 44% Grade IV : 20,1%
Xhaard et al.	2011	France	93	/	37 ans	60%	Grade I : 10% Grade II : 44% Grade III : 47%
Bay et al.	2005	/	85	29,5 ans	/	58%	/
Rashidi et al.	2020	USA, Université de Minnesota	203		35 ans	65%	Grade I : 12% Grade II : 35% Grade III : 38% Grade IV : 15%
Calmettes et al.	2015	France	630	/	50 ans	65,2%	/
Axt et al.	2019	France	721	49,9 ans	/	59,2%	GvHa : Grade I : 43,1% Grade II : 24,2% Grade III : 27,3% Grade IV : 5,4%

Source : réponses à l'échange technique, septembre 2022

Tableau 36. Comparaison des taux de SG dans le modèle et dans la littérature

Proportion de patients ayant une réponse maintenue		6 mois	12 mois	18 mois	24 mois	36 mois
CEM	Répondeurs	73%	61%	52%	46%	38%
	Non répondeurs	54%	41%	33%	28%	22%
Réponse complète	Xhaard et al	85%	78%	77%	75%	/
	Bay et al	75%	65%	50%	48%	48%
	Rashidi et al	75%	50%	45%	45%	/
Réponse partielle	Xhaard et al	/	/	/	/	/
	Bay et al	50%	38%	35%	32%	32%
	Rashidi et al	60%	50%	5%	5%	/
Non réponse	Xhaard et al	35%	20%	18%	15%	/
	Bay et al	5%	5%	3%	/	
	Rashidi et al	30%	25%	21%	21%	/

Source : rapport technique de l'industriel, septembre 2022

GvHc

Validation interne

Tableau 37. Proportion de survie globale dans la GvH chronique

SG	6 mois	12 mois	18 mois	24 mois	Médiane
REACH 3	91,82%	82,08%	81,03%	76,63%	Non atteinte
CEM GvHc-CR	91,68%	84,82%	80,61%	76,07%	Non atteinte

Source : rapport technique de l'industriel, septembre 2022

Tableau 38. Proportion de patients ayant eu un maintien de la réponse dans la GvH chronique

Proportion de patients ayant une réponse maintenue	6 mois	12 mois	18 mois	Médiane
JAKAVI REACH 3	94,83%	91,63%	85,86%	Non atteinte
JAKAVI CEM	97,13%	92,14%	88,24%	Non atteinte
MTD REACH 3	80,52%	72,31%	67,49%	Non atteinte
MTD CEM	85,29%	73,43%	66,92%	Non atteinte

Source : rapport technique de l'industriel, septembre 2022

Validation externe

Tableau 39. Caractéristiques des études considérées pour la validité externe - GvHc-CR

Articles	Etude	Objectif	Pays	Date d'inclusion	Patients inclus	Traitement	Nombre de patient	Durée médiane GvHc après la transplantation	Critère principal	Durée de suivi médiane	Résultats
REACH 3	Étude de phase III, multicentrique, randomisée, en ouvert	Comparer l'efficacité du ruxolitinib par rapport à la meilleure thérapie disponible (MTD), évaluée par le taux de réponse globale au J168, chez les patients âgés de 12 ans ou plus, atteints de GvHc-CR de grade modéré à sévère après une allogreffe de cellules souches.	133 centres et 28 pays (8 centres en France)	Entre 2018 et 2020	- Patients atteints de GvHc-CR, âgés de ≥12 ans	- JAKAVI - Rituximab - Photophérèse extracorporelle - Methotrexate Mycophenolate mofétil - Everolimus - Sirolimus - Ibrutinib - Infliximab	324	/	Taux de réponse globale à J168	Durée de suivi maximale : 24 mois	Taux de réponse globale à J168 : 49,7%

Dignan et al.(11)	/	Etablir la fréquence et la durée optimales du traitement par photophérèse extracorporelle	UK	Décembre 2005 à Février 2010	- GvHc-CR	- Photophérèse extracorporelle (ECP)	82	/	Taux de réponse à 6 mois	Durée maximale de suivi : 6 mois	Taux de réponse complète ou partielle après 6 mois de traitement par ECP : 79%
Koreth et al.(16)	Etude de phase II	Etablir l'efficacité clinique du traitement par interleukine-2 à faible dose sur des patients atteints de GvHc-CR	USA	Juillet 2011 et janvier 2014	- GvHc-CR	- Interleukin 2 à faible dose	35	299 jours	Réponse complète	Durée médiane : 34 mois (entre 21 et 50 mois)	A la semaine 12 : pas de réponse complète 61% des patients avaient une réponse partielle
Olivieri et al.(4)	Etude de phase II prospective, multicentrique	Evaluer l'efficacité et la sécurité de l'imatinib chez des patients GvHc-CR	/	Février 2008 et mai 2011	- GvHc-CR	Imatinib	39	/	Taux de réponse globale après 6 mois de traitement par imatinib	40 mois (minimum 12 mois)	36% à 6 mois
Berger et al.(10)	Etude rétrospective	L'objectif était de vérifier le rôle de la PCE chez des patients atteints	/	Octobre 2001 à septembre 2013	- GvHa-CR et GvHc-CR	- Photophérèse extracorporelle	GvHc-CR : 37	/	Taux de réponse globale	/	GvHc-CR : 81% (absence de date)

		GvHa-CR et GvHc-CR									
Re-dondo et al.(17)	Etude rétrospective, observationnelle, uni-centre	Evaluer l'efficacité et la sécurité de JAKAVI chez les patients atteints de GvHc-CR – Données de vie réelle	/	Avril 2016 à Mars 2021	- GvHc-CR traité par JAKAVI	- JAKAVI	48	/	Taux de réponse globale	20 mois (1,5 à 60 mois)	Taux de réponse globale à 12 mois : 77%
Waller et al.(18)	Etude de phase Ib/II	Evaluer l'activité à long-terme et la sécurité de l'ibrutinib chez des patients GvHc-CR	USA	/	- GvHc-CR	- Ibrutinib	42	/	Taux de réponse globale	26 mois (5,3 à 36,7 mois)	Taux de réponse globale à 1 an : 69%

Source : rapport technique de l'industriel, septembre 2022

Tableau 40. Caractéristiques des patients inclus dans les études considérées pour la validation externe - GvHc-CR

Articles	Années	Pays	Nombre de patient	Age médian	Proportion d'homme	Grades
REACH 3	/	133 centres et 28 pays (8 centres en France)	324	49 ans	61%	Léger : / Modéré : 43% Sévère : 57%
Dignan et al.(11)	2012	UK	82	44,7 ans	61%	/
Koreth et al.(16)	2016	USA	35	51 ans	51,4%	/
Olivieri et al.(4)	2013	/	39	48 ans	68%	/
Berger et al.(10)	2015	/	GvHc-CR : 37	26 ans	76%	Léger (38%) Modéré (49%) Sévère (13%)
Redondo et al.(17)	2022	/	48	49 ans	63%	Léger : 2% Modéré : 60% Sévère : 38%
Waller et al.(18)	2019	USA	42	56 ans	52%	/

Source : rapport technique de l'industriel, septembre 2022

Tableau 41. Survie globale des patients atteints de GvHc-CR, issue de la littérature

Source	Survie globale
Survie globale à 3 ans	
Modèle CEM JAKAVI	66%
Carenevale-Schianca et al. 2000	64%
Dignan et al. 2012	69%
Koreth et al. 2016	83%
Olivieri et al. 2013	72%
Survie globale à 5 ans	
Modèle CEM JAKAVI	53%
InfoCancer	Formes modérées : 80% Formes sévères : 50%
Blazar et al. 2012	50-70%
Survie globale à 10 ans	

Modèle CEM JAKAVI	33%
Berger et al. 2015	20%

Source : rapport technique de l'industriel, septembre 2022

4.6. Présentation des résultats et exploration de l'incertitude dans la GvHa

4.6.1. Résultats dans l'analyse de référence

Tableau 42. Résultats de santé détaillés de l'analyse principale

Résultats de santé	JAKAVI	MTD	Incrémental
Années de vie (AVs)			
Baseline	0,074	0,074	0
Répondeurs	1,439	0,571	0,868
Non-répondeurs	0,359	1,035	-0,676
Total	1,872	1,680	0,192
QALYs			
Etats de santé			
Baseline	0,049	0,049	0,000
Répondeurs	1,033	0,410	0,623
Non-répondeurs	0,221	0,637	-0,416
Complication			
Progression de la pathologie maligne	-0,0012	-0,0015	0,0003
Transformation en GvHc	-0,0010	-0,0007	-0,0004
Els			
Anémie	-0,0001	0,0000	-0,0001
Neutropénie	-0,0001	0,0000	-0,0001
Thrombocytopénie	-0,0002	0,0000	-0,0002
Augmentation ALAT	0,0000	0,0000	0,0000
Diminution des plaquettes	-0,0002	-0,0001	-0,0001
Diminution des leucocytes	-0,0001	-0,0001	0,0000
Diminution des neutrophiles	-0,0001	0,0000	-0,0001
Infection à cytomegalovirus	0,0000	0,0000	0,0000
Infection à cytomegalovirus (réactivation)	0,0000	-0,0001	0,0001
Augmentation GGT	0,0000	0,0000	0,0000

Pancytopenie	0,0000	0,0000	0,0000
Hypertension	0,0000	0,0000	0,0000
Leucopénie	-0,0001	0,0000	-0,0001
Pneumonie	-0,0001	0,0000	-0,0001
Sepsis	-0,0001	0,0000	-0,0001
Total	1,30	1,09	0,21

Source : rapport technique de l'industriel, septembre 2022

Tableau 43. Coûts par poste pour chaque intervention comparée, sur la durée totale de la simulation

Poste de coût	JAKAVI	MTD	Incrémental
COÛT TOTAL	121 544 €	184 705 €	- 63 161 €
Coût d'acquisition			
Baseline	████ €	3 635 €	████
Répondeurs	████ €	399 €	████
Non-répondeurs	████ €	474 €	████
Sous-total	████ €	4 508 €	████ €
Coût d'acquisition (traitements ultérieurs)			
Baseline	██	NA	██
Répondeurs	██	0 €	██
Non-répondeurs	████	5 003 €	████
Sous-total	████	5 003 €	████
Coût d'administration			
Baseline	0 €	0 €	0 €
Répondeurs	0 €	0 €	0 €
Non-répondeurs	0 €	0 €	0 €
Sous-total	0 €	0 €	0 €
Coût d'administration (traitements ultérieurs)			
Baseline	NA	NA	NA
Répondeurs	0 €	0 €	0 €
Non-répondeurs	0 €	0 €	0 €
Sous-total	0 €	0 €	0 €
Ressources consommées			
Baseline	36 011 €	36 011 €	0 €
Répondeurs	16 611 €	8 712 €	7 899 €
Non-répondeurs	54 136 €	124 776 €	-70 640 €
Sous-total	106 758 €	169 499 €	-62 741 €

Poste de coût	JAKAVI	MTD	Incrémental
COÛT TOTAL	121 544 €	184 705 €	- 63 161 €
Coût de fin de vie			
Sous-total	5 427 €	5 724 €	- 297 €

Source : rapport technique de l'industriel, septembre 2022

4.6.2. Analyse de l'incertitude dans l'analyse de référence

4.6.2.1. Analyse de l'incertitude liée aux choix structurants et choix de modélisation

Tableau 44. Analyses de sensibilité sur les choix structurants et de modélisation

Analyse	Valeur de référence	Analyse de sensibilité	QALY incrémentaux	% variation des QALYs	Coûts incrémentaux	% variation des coûts	RDCR
Analyse principale			0,21	-	-63 161 €	-	Dominant
Horizon temporel (AS 1)							
AS 1a	5 ans	10 ans	0,33	+58,6%	-64 873 €	-2,7%	Dominant
AS 1b		15 ans	0,41	+97,0%	-65 995 €	-4,5%	Dominant
AS 1c		2 ans	0,10	-53,6%	-61 588 €	2,5%	Dominant
Taux d'actualisation (AS 2)							
AS 2a	2,5%	0%	0,21	+3,6%	-63 267 €	-0,2%	Dominant
AS 2b		4,5%	0,20	-2,7%	-63 082 €	+0,1%	Dominant
Structure du modèle (AS 3)							
AS 3	4 états de santé	5 états de santé	0,23	+11,1%	-66 715 €	-5,6%	Dominant
Simulation de l'efficacité (AS 4 à 7)							
AS 4	SG selon la réponse Fonction log-normal	SG selon la réponse Fonction log-logistique	0,20	-0,7%	-61 961 €	+1,9%	Dominant
AS 5a		SG par bras de traitement (fonction log-logistique)	0,43	+107,1%	-18 190 €	+71,2%	Dominant
AS 5b		SG par bras de traitement (KM puis équivalence entre MTD et JAKAVI)	0,27	+33,3%	-29 484 €	+53,3%	Dominant

Analyse	Valeur de référence	Analyse de sensibilité	QALY incrémentaux	% variation des QALYs	Coûts incrémentaux	% variation des coûts	RDCR
Analyse principale			0,21	-	-63 161 €	-	Dominant
AS 5c		Extrapolation dépendante de la SG	0,21	+4,3%	-62 966 €	-0,3%	Dominant
AS 6	Durée de réponse Fonction log-normal	Durée de réponse Fonction log-logistique	0,21	+1,0%	-64 126 €	-1,5%	Dominant
AS 6b		Atténuation de la durée de réponse	0,20	-1,5%	-63 014 €	+0,2%	Dominant
AS 7a	Durée de traitement pour chaque bras Courbes de KM (JAKAVI versus MTD poolé)	Durée de traitement pour chaque bras Courbes de KM (JAKAVI versus MTD poolé)	0,21	0%	-63 471 €	-0,5%	Dominant
AS 7b		Courbes de KM	Durée de traitement selon le statut de réponse	0,21	0%	-63 359 €	-0,3%
Variables d'utilité (AS 8)							
AS 8a	Utilités calculées en utilisant la fonction Andrade et al. 2020	Utilités calculées en utilisant la fonction Van Hout et al. 2012	0,16	-23,8%	-63 161 €	0%	Dominant
AS 8b	Prise en compte des désutilités liés aux EI	Non prise en compte des désutilités liés aux EI	0,21	+0,3%	-59 966 €	0%	Dominant
Variables de coûts (AS 9)							
AS 9a	Doses de JAKAVI et MTD issues de REACH-2	Doses correspondant au RCP	0,21	0%	-60 891 €	+3,6%	Dominant
AS 9b	Coût de suivi plafonné à 1 an	Coût de suivi sur la totalité de l'horizon temporel	0,21	0%	-243 437 €	-285,4%	Dominant
AS 9c	Partage de flacon	Pas de partage de flacon	0,21	0%	-63 344 €	-0,3%	Dominant

Analyse	Valeur de référence	Analyse de sensibilité	QALY incrémentaux	% variation des QALYs	Coûts incrémentaux	% variation des coûts	RDCR
Analyse principale			0,21	-	-63 161 €	-	Dominant
AS 9d	Coût journalier d'hospitalisation	Diminution de 30% du coût journalier	0,21	0%	-43 880 €	+30,5%	Dominant
AS 9e	Valorisation via l'ENC	Valorisation via les tarifs lorsque taux de sondage est faible ou que l'ERE est importante	0,21	0%	-63 104 €	-0,1%	Dominant
AS 9f	Prise en compte des traitements ultérieurs	Non prise en compte des traitements ultérieurs	0,21	0%	-59 891 €	-5,2%	Dominant
Simulation de la tolérance							
AS 10	Prise en compte des EI jusqu'à J28 dans les 2 bras	Prise en compte des EI sur tout le suivi de l'essai REACH-2 dans le bras JAKAVI uniquement	0,21	-0,3%	-63 161 €	0%	Dominant

Source : rapport technique de l'industriel, septembre 2022

4.6.2.2. Analyse de l'incertitude liée aux paramètres

Analyse probabiliste

Tableau 45. Résultats de l'analyse de sensibilité probabiliste

Interventions	Coûts totaux	AVs	QALYs	RDCR Coût/AVG	RDCR Coût/QALY
Analyse principale					
MTD	184 705 €	1,68	1,09	-	-
JAKAVI	121 544 €	1,87	1,30	Dominant	Dominant
Analyse de sensibilité probabiliste					
MTD	193 198 €	1,67	1,09	-	-
JAKAVI	130 536 €	1,86	1,29	Dominant	Dominant

Source : rapport technique de l'industriel, septembre 2022

4.6.3. Analyse de l'incertitude via des scénarios alternatifs

Résultats de l'analyse en scénario

Tableau 46. Résultats actualisés de l'analyse en scénario en années de vie (AVs) et en QALYs (GvHa)

Résultats de santé	JAKAVI	MTD
Années de vie gagnées (AVs)	1,920	
Baseline	0,075	0,075
Répondeurs	1,177	0,555
Non répondeurs	0,668	1,290
QALYs	1,302	1,239
Baseline	0,049	0,049
Répondeurs	0,844	0,398
Non répondeurs	0,411	0,794
Désutilités liées aux EI	-0,003	-0,003

Source : rapport technique de l'industriel, septembre 2022

Tableau 47. Coûts par poste pour chaque intervention comparée, sur la durée totale de la simulation (GvHa)

Poste de coût	JAKAVI	MTD	Incrémental
COÛT TOTAL	143 885 €	192 296 €	-48 410 €
Coût d'acquisition			
Baseline	██████	3 641 €	██████
Répondeurs	██████	366 €	██████
Non-répondeurs	██████	506 €	██████
Sous-total	██████	4 513 €	██████
Coût d'acquisition (traitements ultérieurs)			
Baseline	██	NA	██
Répondeurs	██	0 €	██
Non-répondeurs	██████	6 237 €	██████
Sous-total	██████	6 237 €	██████
Coût d'administration			
Baseline	0 €	0 €	0 €
Répondeurs	0 €	0 €	0 €
Non-répondeurs	0 €	0 €	0 €
Sous-total	0 €	0 €	0 €
Coût d'administration (traitements ultérieurs)			
Baseline	0 €	0 €	0 €
Répondeurs	0 €	0 €	0 €
Non-répondeurs	0 €	0 €	0 €
Sous-total	0 €	0 €	0 €

Poste de coût	JAKAVI	MTD	Incrémental
COÛT TOTAL	143 885 €	192 296 €	-48 410 €
Ressources consommées			
Baseline	36 118 €	36 118 €	0 €
Répondeurs	12 961 €	8 095 €	4 866 €
Non-répondeurs	79 104 €	132 237 €	-53 133 €
Sous-total	128 183 €	176 450 €	-48 267 €
Coût de fin de vie			
Sous-total	5 096 €	5 096 €	-0 €

Source : rapport technique de l'industriel, septembre 2022

Tableau 48. Résultats de l'analyse de référence et de l'analyse en scénario dans la GvHa

Interventions	Coûts totaux	AVs	QALYs	RDCR Coût/AVG	RDCR Coût/QALY
Analyse de référence					
MTD	184 705 €	1,68	1,09	-	-
JAKAVI	121 544 €	1,87	1,30	Dominant	Dominant
Analyse en scénario					
MTD	192 296 €	1,92	1,24	-	-
JAKAVI	143 885 €	1,92	1,30	Dominant	Dominant

Source : rapport technique de l'industriel, septembre 2022

4.7. Présentation des résultats et exploration de l'incertitude dans la GvHc

4.7.1. Résultats dans l'analyse de référence

Tableau 49. Résultats de santé détaillés de l'analyse principale

Résultats de santé	JAKAVI	MTD	Incrémental
Années de vie (AVs)			
Baseline	0,44	0,44	0,00
Répondeurs	1,51	0,67	0,85
Non-répondeurs	1,53	2,37	-0,85
Total	3,48	3,48	0,00
QALYs			
Etats de santé			
Baseline	0,36	0,36	0,00

Répondeurs	1,33	0,56	0,77
Non-répondeurs	1,28	1,89	-0,61
Complication			
Progression de la pathologie maligne	-0,0006	-0,0005	-0,0001
Récurrence de la GvHc	-0,0002	-0,0002	0,0000
Els			
Anémie	-0,0001	0,0000	-0,0001
Neutropénie	-0,0001	0,0000	-0,0001
Thrombocytopénie	-0,0001	0,0000	-0,0001
Augmentation ALAT	0,0000	0,0000	0,0000
Diminution des plaquettes	0,0000	0,0000	0,0000
Pneumonie	-0,0002	-0,0001	-0,0001
Augmentation ASAT	0,0000	0,0000	0,0000
Augmentation GGT	0,0000	0,0000	0,0000
Céphalée	0,0000	0,0000	0,0000
Leucopénie	0,0000	0,0000	0,0000
Pyrexie	0,0000	0,0000	0,0000
Infection des voies urinaires	0,0000	0,0000	0,0000
Total	2,97	2,82	0,16

Source : rapport technique de l'industriel, septembre 2022

Tableau 50. Coûts par patient par poste en analyse principale, sur la durée totale de la simulation

Résultats de santé	JAKAVI	MTD	Incrémental
COÛT TOTAL	148 275 €	137 712 €	10 564 €
Coût d'acquisition (traitement initial)			
Baseline	██████	6 671 €	██████
Répondeurs	██████	717 €	██████
Non-répondeurs	██████	2 139 €	██████
Sous-total	██████	9 527 €	██████
Coût d'acquisition (traitements subséquents)			
Baseline	██	NA	██
Répondeurs	██	0 €	██
Non-répondeurs	██████	21 352 €	██████

Sous-total		21 352 €	
Administration (traitement initial)			
Baseline	0 €	6 918 €	- 6 918 €
Répondeurs	0 €	712 €	- 712 €
Non-répondeurs	0 €	2 223 €	- 2 223 €
Sous-total	0 €	9 853 €	- 9 853 €
Administration (traitements subséquents)			
Baseline	NA	NA	NA
Répondeurs	0 €	0 €	0 €
Non-répondeurs	12 966 €	20 147 €	- 7 181 €
Sous-total	12 966 €	20 147 €	- 7 181 €
Ressources consommées			
Baseline	8 903 €	8 903 €	0 €
Répondeurs	16 337 €	8 403 €	7 934 €
Non-répondeurs	37 680 €	56 003 €	- 18 323 €
Sous-total	62 921 €	73 309 €	- 10 389 €
EI et complications			
Anémie	245 €	34 €	211 €
Neutropénie	211 €	60 €	151 €
Thrombocytopénie	356 €	57 €	299 €
Augmentation ALAT	33 €	0 €	33 €
Diminution des plaquettes	110 €	57 €	52 €
Pneumonie	200 €	93 €	107 €
Augmentation ASAT	8 €	0 €	8 €
Augmentation GGT	33 €	9 €	24 €
Céphalée	7 €	0 €	7 €
Leucopénie	96 €	0 €	96 €
Pyrexie	26 €	14 €	13 €
Infection des voies urinaires	17 €	18 €	- 1 €
Progression de la pathologie maligne	0 €	0 €	0 €
Récurrence de la GvHc	0 €	0 €	0 €
Sous-total	1 342 €	341 €	1 001 €
Coût de fin de vie			
Sous-total	3 181 €	3 181 €	0 €

4.7.2. Analyse de l'incertitude dans l'analyse de référence

4.7.2.1. Analyse de l'incertitude liée aux choix structurants et choix de modélisation

Tableau 51. Analyses de sensibilité sur les choix structurants et les choix de modélisation

	Paramètre	Analyse de référence	Analyse de sensibilité	QALY incréments	Coûts incréments	RDCR (€/QALY)	% de variation
Analyse principale				0,16	10 564 €	66 365 €/QALY	
Choix structurants							
AS1	Horizon temporel	5 ans	2 ans	0,0643	4 690 €	72 972 €/QALY	9,96%
AS2			10 ans	0,2566	3 986 €	15 535 €/QALY	-76,59%
AS3			30 ans	0,3683	- 6 069 €	Dominant	
AS4	Taux d'actualisation (coûts et résultats)	2,5%	0%	0,1653	10 864 €	65 710 €/QALY	-0,99%
AS5			4,5%	0,1546	10 335 €	66 841 €/QALY	0,72%
AS6	Répartition du bras MTD	REACH 3	Avis d'expert : ECP : 33,87% MMF : = 5,39% Rituximab = 9,80% Ibrutinib = 10% Sirolimus = 9,24% Methotrexate = 6,71% Imatinib = 5%	0,1592	14 596 €	92 317 €/QALY	39,11%
Simulation de l'efficacité							
AS7	Survie globale	Equivalence totale entre JAKAVI et le bras MTD, et répondeur et non répondeur	Equivalence totale entre JAKAVI et MTD mais dépendant de la réponse (REACH 3) – fonction	0,2732	7 746 €	28 356 €/QALY	- 57,27%

			exponen- tielle				
AS8a	Durée de la ré- ponse	Ajustement par la fonc- tion log-lo- gistique pour les bras JAKAVI et MTD	Ajustement par la fonc- tion gamma généralisée pour le bras JAKAVI Ajustement par la fonc- tion expo- nentielle pour le bras MTD	0,1616	9526	58 935 €/QALY	-11,20%
AS 8b			Atténuation de la durée de la ré- ponse	0,1589	10 685 €	67 247 €/QALY	1,33%
AS9	Durée de traite- ment	Courbe KM puis extrapo- lation par la courbe ex- ponentielle pour chaque traitement	KM + extra- polation par bras de trai- tement quelle que soit la ré- ponse	0,1592	4 434 €	27 853 €/QALY	-58,03%
AS10			KM + extra- polation par bras de trai- tement et en fonction de la réponse	0,1592	12 411 €	77 970 €/QALY	17,49%
Simulation de la tolérance							
AS11	EI	Prise en compte (REACH 3)	Absence d'évène- ment indési- rable (coût + utilités)	0,1596	9 563 €	59 914 €/QALY	-9,72%
Variables d'utilité							
AS12	Utilités	Utilités cal- culées en utilisant la fonction An- drade et al. 2020	Utilités cal- culées en utilisant la fonction Van Hout et al. 2012	0,2197	10 564 €	48 079 €/QALY	-27,55%
Variables de coût							
AS13	Dose des traite- ments (JAKAVI et traitements du bras MTD)	Dose moyenne (REACH 3)	Per protocol (REACH 3)	0,1592	20 453 €	128 494 €/QALY	93,62%
AS14	Coût de suivi	52 semaines	Totalité de l'horizon	0,1592	- 55 564 €	Dominant	

			temporel (5 ans)				
AS15	El de grade 3 et +	El grade 3 et +	Absence d'El (coût)	0,1592	9 563 €	60 079 €/QALY	-9,47%
AS16	Durée d'hospitalisation des patients non répondeurs	332,25 jours	-10% 299,03 jours	0,1592	11 639 €	73 121€/QALY	10,18%
AS 17	El de grade 3 et +	JAKAVI et MTD jusqu'à 168 jours	MTD jusqu'à 168 jours et JAKAVI sur tout l'essai clinique	0,1591	10 816 €	68 004 €/QALY	2,47%
AS 18	Coût journalier d'hospitalisation	Coût ENC	Diminution de 30% de coût journalier	0,1592	13 791 €	86 637 €/QALY	30,55%
AS 19	Valorisation des coûts	Valorisation des coûts via l'ENC	Valorisation via les tarifs lors que le taux de sondage ou ERE est importante	0,1592	9 733 €	61 149 €/QALY	-7,86%
AS 20	Traitements ultérieurs	Prise en compte des traitements ultérieurs	Non prise en compte des traitements ultérieurs	0,1592	25 355 €	159 289 €/QALY	140,02%

Source : rapport technique de l'industriel, septembre 2022

5. Compléments de l'analyse d'impact budgétaire

5.1. Choix structurants de l'analyse d'impact budgétaire

5.1.1. Structure du modèle

GvHa

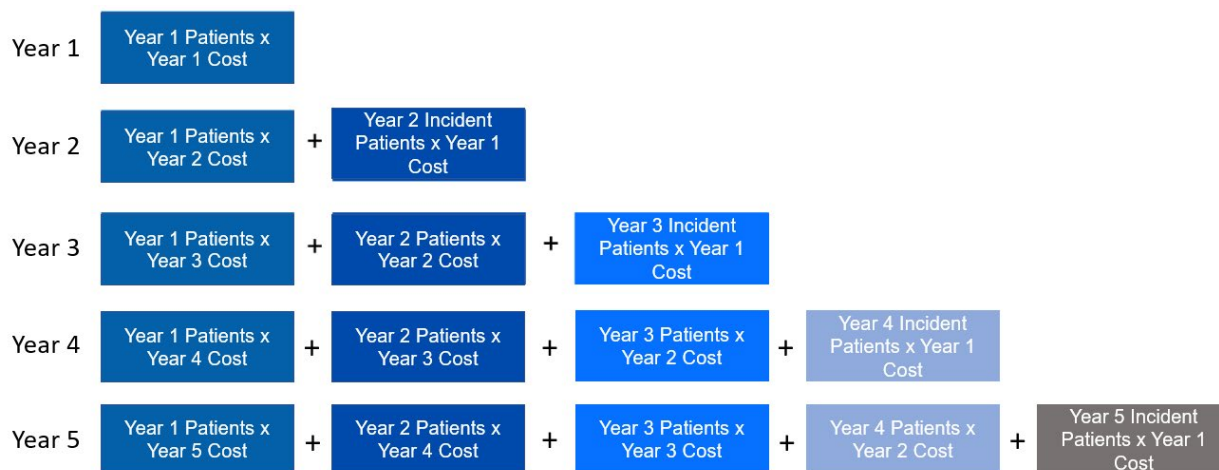
Figure 13. Schéma analytique du modèle



Source : rapport technique de l'industriel, septembre 2022

GvHc

Figure 14. Schéma analytique du modèle



Source : rapport technique de l'industriel, septembre 2022

5.1.2. Parts de marché

GvHa

Tableau 52. Parts de marché

	2023	2024	2025	2026	2027	Justification de la distribution des parts de marché
Scénario « sans JAKAVI »						
JAKAVI	0%	0%	0%	0%	0%	Absence de JAKAVI dans ce scénario
Bras MTD	100%	100%	100%	100%	100%	Prise en charge actuelle
ATG	14,8%	14,8%	14,8%	14,8%	14,8%	REACH 2

	2023	2024	2025	2026	2027	Justification de la distribution des parts de marché
Photophérèse extracorporelle (PCE)	30,4%	30,4%	30,4%	30,4%	30,4%	
Sirolimus	2,2%	2,2%	2,2%	2,2%	2,2%	
Mycophenolate mofétil (MMF)	18,5%	18,5%	18,5%	18,5%	18,5%	
Methotrexate (MTX)	3,7%	3,7%	3,7%	3,7%	3,7%	
Etanercept	16,3%	16,3%	16,3%	16,3%	16,3%	
Infliximab	12,6%	12,6%	12,6%	12,6%	12,6%	
Everolimus	1,5%	1,5%	1,5%	1,5%	1,5%	
Scénario « avec JAKAVI »						
JAKAVI						Hypothèses internes de Novartis JAKAVI est le seul traitement à avoir démontré une preuve d'efficacité dans un essai clinique de phase III. La quantité d'effet est importante versus les meilleurs traitements disponibles. Il est donc attendu que l'utilisation de JAKAVI soit systématisée en 2L.
Bras MTD						Hypothèses internes de Novartis
ATG						Répartition REACH 2 recalculée pour tenir compte de l'introduction de JAKAVI
Photophérèse extracorporelle (PCE)						
Sirolimus						
Mycophenolate mofétil (MMF)						
Methotrexate (MTX)						
Etanercept						
Infliximab						

	2023	2024	2025	2026	2027	Justification de la distribution des parts de marché
Everolimus	■	■	■	■	■	

Source : rapport technique de l'industriel, septembre 2022

GvHc

Tableau 53. Parts de marché

	2023	2024	2025	2026	2027	Justification de la distribution des parts de marché
Scénario « sans JAKAVI »						
JAKAVI	0%	0%	0%	0%	0%	Absence de JAKAVI dans ce scénario
Bras MTD	100%	100%	100%	100%	100%	Prise en charge actuelle
Rituximab	3,8%	3,8%	3,8%	3,8%	3,8%	REACH-3
Photophérèse extracorporelle	34,8%	34,8%	34,8%	34,8%	34,8%	
Imatinib	5,1%	5,1%	5,1%	5,1%	5,1%	
Méthotrexate	6,3%	6,3%	6,3%	6,3%	6,3%	
Mycophenolate mofétil	22,2%	22,2%	22,2%	22,2%	22,2%	
Everolimus	3,2%	3,2%	3,2%	3,2%	3,2%	
Sirolimus	4,4%	4,4%	4,4%	4,4%	4,4%	
Ibrutinib	17,1%	17,1%	17,1%	17,1%	17,1%	
Infliximab	3,2%	3,2%	3,2%	3,2%	3,2%	
Scénario « avec JAKAVI »						
JAKAVI	■	■	■	■	■	Hypothèses internes de Novartis JAKAVI est le seul traitement à avoir démontré une preuve d'efficacité dans un essai clinique de phase III. La quantité d'effet est importante versus les meilleurs traitements disponibles. Il est donc attendu que l'utilisation de JAKAVI soit systématisée en 2L.
Bras MTD	■	■	■	■	■	Hypothèses internes de Novartis

	2023	2024	2025	2026	2027	Justification de la distribution des parts de marché
Rituximab	■	■	■	■	■	Répartition REACH 3 recalculée pour tenir compte de l'introduction de JAKAVI
Photophérèse extracorporelle	■	■	■	■	■	
Imatinib	■	■	■	■	■	
Méthotrexate	■	■	■	■	■	
Mycophénolate mofétil	■	■	■	■	■	
Everolimus	■	■	■	■	■	
Sirolimus	■	■	■	■	■	
Ibrutinib	■	■	■	■	■	
Infliximab	■	■	■	■	■	

Source : rapport technique de l'industriel, septembre 2022

5.2. Données clinique mobilisées

Tableau 54. Durées médianes de traitement

GvHa-CR		
Traitements	Durées médianes de traitement	Source
JAKAVI	80 jours	REACH 2
ATG	5 jours	REACH 2
Photophérèse extracorporelle	48 jours	REACH 2
Sirolimus	22 jours	REACH 2
Mycophénolate mofétil	28 jours	REACH 2
Méthotrexate	27 jours	REACH 2
Etanercept	28 jours	REACH 2
Infliximab	28 jours	REACH 2
Everolimus	134 jours	REACH 2
GvHc-CR		
Traitements	Durées médianes de traitement	Source
JAKAVI	597 jours	REACH 3
Photophérèse extracorporelle	190 jours	REACH 3
Rituximab	28 jours	REACH 3
Mycophénolate mofétil	165 jours	REACH 3
Ibrutinib	170 jours	REACH 3

Imatinib	164 jours	REACH 3
Sirolimus	174 jours	REACH 3
Methotrexate	98 jours	REACH 3
Everolimus	48 jours	REACH 3
Infliximab	42 jours	REACH 3

Source : rapport technique de l'industriel, septembre 2022

GvHc

Tableau 55. EI modélisés

Evènements indésirables	JAKAVI Grade ≥ 3 - N (%)	MTD Grade ≥ 3 - N (%)
Anémie	15 (9,1)	2 (1,3)
Neutropénie	11 (6,7)	3 (1,9)
Thrombocytopénie	13 (7,9)	2 (1,3)
Augmentation ALAT	4 (2,4)	0
Diminution des plaquettes	4 (2,4)	2 (1,3)
Pneumonie	9 (5,5)	4 (2,5)
Augmentation ASAT	1 (0,6)	0
Augmentation GGT	4 (2,4)	1 (0,6)
Maux de tête	1 (0,6)	0
Leucopénie	5 (3,0)	0
Pyréxie	2 (1,2)	1 (0,6)
Infection des voies urinaires	1 (0,6)	1 (0,6)

Source : rapport technique de l'industriel, septembre 2022

5.3. Mesure et valorisation des coûts

Tableau 56. Posologie de JAKAVI considérée dans le modèle d'impact budgétaire

Indication	Posologie considérée dans le modèle d'impact budgétaire	Durée	Sources
GvHa-CR	7,9 mg 2 fois par jour	63 jours	Dose moyenne et durée moyenne observées dans l'essai REACH 2
GvHc-CR	8,4 mg 2 fois par jour	482 jours	Dose moyenne et durée moyenne observées dans l'essai REACH 3

Source : rapport technique de l'industriel, septembre 2022

Tableau 57. Description des coûts relatifs à chaque intervention considérée dans l'AIB

Postes de coûts	GvHa-CR	GvHc-CR
Acquisition JAKAVI	■/mg	■/mg
Coût par mg	■/jour	■jour
Coût par jour de traitement		

Postes de coûts	GvHa-CR	GvHc-CR
Acquisition ATG		
Coût par mg	5,15€/mg	NA
Coût par jour de traitement	2 286,29€/jour	
Acquisition Sirolimus		
Coût par mg	3,9€/mg	3,9€/mg
Coût par jour de traitement	4,07€/jour	4,18€/jour
Acquisition MMF		
Coût par mg	0,0022€/mg	0,0022€/mg
Coût par jour de traitement	3,80€/jour	3,38€/jour
Acquisition Methotrexate		
Coût par mg	0,16€/mg	0,16€/mg
Coût par jour de traitement	1,10€/mg	1,56€/mg
Acquisition Etanercept		
Coût par mg	3,20€/mg	NA
Coût par jour de traitement	74,31€/jour	
Acquisition Infliximab		
Coût par mg	1,35€/mg	1,35€/mg
Coût par jour de traitement	539,30€/jour	365,06€/jour
Acquisition Everolimus		
Coût par mg	6,58€/mg	6,58€/mg
Coût par jour de traitement	23,14€/jour	13,36€/jour
Acquisition Rituximab		
Coût par mg	NA	1,06€/mg
Coût par jour de traitement		542,35€/jour
Acquisition Ibrutinib		
Coût par mg	NA	0,43€/mg
Coût par jour de traitement		144,28€/jour
Administration		
ECP	1 436,30 €	1 436,30 €
ATG	470,29 €	NA
Infliximab	470,29 €	470,29 €
Rituximab	NA	470,29 €
Suivi des patients		
Baseline JAKAVI	26 047,81 €	3 817,75 €
Baseline MTD	12 011,63 €	12 921,51 €
Répondeurs – JAKAVI	6 299,90 €	6 646,12 €
Répondeurs – MTD	28 341,47 €	22 346,80 €
Non-répondeur – JAKAVI	56 561,34 €	33 213,48 €

Postes de coûts	GvHa-CR	GvHc-CR
Non-répondeur – JAKAVI		
EI	EI non pris en compte	
Anémie	Hypothèse : EI pris en charge par le GHM 21M154 (hospitalisation)	2 837,26 €
Neutropénie		2 957,90 €
Thrombocytopénie		2 696,66 €
Augmentation ALAT		1 349,49 €
Diminution des plaquettes		2 696,66 €
Pneumonie		3 147,64 €
Augmentation ASAT		1 349,49 €
Augmentation GGT		1 349,49 €
Céphalée		1 118,03 €
Pyrexie		2 957,90 €
Infection des voies urinaire		2 081,40 €
		2 635,14 €
Transport	115,75 €	115,75 €

Source : rapport technique de l'industriel, septembre 2022

5.4. Analyse de l'incertitude

Tableau 58. Paramètres de l'AIB pris en compte dans l'analyse de sensibilité déterministes – GvHa-CR

Paramètres de l'AIB	Valeur de l'analyse de référence	Borne inférieure	Borne supérieure	Sources / hypothèses
Population cible total	392	314	470	+/- 20%
Durée de traitement médiane JAKAVI	80 jours	64 jours	96 jours	+/- 20%
Durée de traitement médiane ATG	5 jours	4 jours	6 jours	+/- 20%
Durée de traitement médiane ECP	48 jours	38,40 jours	57,60 jours	+/- 20%
Durée de traitement médiane Sirolimus	22 jours	17,60 jours	26,40 jours	+/- 20%
Durée de traitement médiane MMF	28 jours	22,40 jours	33,60 jours	+/- 20%
Durée de traitement médiane Methotrexate	27 jours	21,60 jours	32,40 jours	+/- 20%
Durée de traitement médiane Etanercept	28 jours	22,40 jours	33,60 jours	+/- 20%
Durée de traitement médiane Infliximab	28 jours	22,40 jours	33,60 jours	+/- 20%
Durée de traitement médiane Everolimus	134 jours	107,20 jours	160,80 jours	+/- 20%
Coût d'acquisition de JAKAVI Coût par jour	██████	██████	██████	+/- 20%
Coût d'acquisition de ATG	2 286,29 €	1 829,04 €	2 743,55 €	+/- 20%

Paramètres de l'AIB	Valeur de l'analyse de référence	Borne inférieure	Borne supérieure	Sources / hypothèses
Coût par jour				
Coût d'acquisition de Sirolimus Coût par jour	4,07 €	3,25 €	4,88 €	+/- 20%
Coût d'acquisition de MMF Coût par jour	3,80 €	3,04 €	4,56 €	+/- 20%
Coût d'acquisition de Methotrexate Coût par jour	1,10 €	0,88 €	1,32 €	+/- 20%
Coût d'acquisition de Etanercept Coût par jour	74,31 €	59,45 €	89,17 €	+/- 20%
Coût d'acquisition de Infliximab Coût par jour	539,30 €	431,44 €	647,16 €	+/- 20%
Coût d'acquisition de Everolimus Coût par jour	23,14 €	18,51 €	27,77 €	+/- 20%
Coût de suivi - Baseline JAKAVI	26 154,27 €	20 923,41 €	31 385,12 €	+/- 20%
Coût de suivi - Baseline MTD	26 154,27 €	20 923,41 €	31 385,12 €	+/- 20%
Coût de suivi - Répondeurs JAKAVI	12 011,63 €	9 609,31 €	14 413,96 €	+/- 20%
Coût de suivi - Répondeurs MTD	6 299,90 €	5 039,92 €	7 559,88 €	+/- 20%
Coût de suivi – Non-répondeurs JAKAVI	25 690,17 €	20 552,13 €	30 828,20 €	+/- 20%
Coût de suivi – Non-répondeurs MTD	59 212,64 €	47 370,11 €	71 055,17 €	+/- 20%

Source : rapport technique de l'industriel, septembre 2022

Tableau 59. Paramètres de l'AIB pris en compte dans l'analyse de sensibilité déterministes – GvHc-CR

Paramètres de l'AIB	Valeur de l'analyse de référence	Borne inférieure	Borne supérieure	Sources / hypothèses
Nombre de greffe annuel (→ population cible)	2000	1600	2200	+/- 20%
Durée de traitement médiane JAKAVI	597	478	716	+/- 20%
Durée de traitement médiane ECP	190	152	228	+/- 20%
Durée de traitement médiane Rituximab	28	22	34	+/- 20%
Durée de traitement médiane MMF	165	132	198	+/- 20%
Durée de traitement médiane Ibrutinib	170	136	204	+/- 20%
Durée de traitement médiane Imatinib	164	131	197	+/- 20%
Durée de traitement médiane Sirolimus	174	139	209	+/- 20%

Paramètres de l'AIB	Valeur de l'analyse de référence	Borne inférieure	Borne supérieure	Sources / hypothèses
Durée de traitement médiane MTX	98	78	118	+/- 20%
Durée de traitement médiane Everolimus	48	38	58	+/- 20%
Durée de traitement médiane Infiximab	42	34	50	+/- 20%
Coût d'acquisition de JAKAVI Coût par jour	██████	██████	██████	+/- 20%
Coût d'acquisition ECP	1 436,30 €	1 149,04 €	1 723,56 €	+/- 20%
Coût d'acquisition de Rituximab Coût par jour	542,35 €	433,88 €	650,82 €	+/- 20%
Coût d'acquisition de MMF Coût par jour	3,38 €	2,70 €	4,06 €	+/- 20%
Coût d'acquisition de Ibrutinib Coût par jour	144,28 €	115,42 €	173,13 €	+/- 20%
Coût d'acquisition de Imatinib Coût par jour	16,43 €	13,14 €	19,72 €	+/- 20%
Coût d'acquisition de Sirolimus Coût par jour	4,18 €	3,34 €	5,01 €	+/- 20%
Coût d'acquisition de Methotrexate Coût par jour	1,56 €	1,25 €	1,87 €	+/- 20%
Coût d'acquisition de Everolimus Coût par jour	13,36 €	10,69 €	16,03 €	+/- 20%
Coût d'acquisition de Infiximab Coût par jour	365,06 €	292,04 €	438,07 €	+/- 20%
Coût d'administration des traitements - Rituximab	470,29 €	376,23 €	564,35 €	+/- 20%
Coût d'administration des traitements - Infiximab	470,29 €	376,23 €	564,35 €	+/- 20%
Coût de suivi - Baseline JAKAVI	3 817,75 €	3 054,20 €	4 581,30 €	+/- 20%
Coût de suivi - Baseline MTD	3 817,75 €	3 054,20 €	4 581,30 €	+/- 20%
Coût de suivi - Répondeurs JAKAVI	12 921,51 €	10 337,21 €	15 505,82 €	+/- 20%
Coût de suivi - Répondeurs MTD	6 646,12 €	5 316,90 €	7 975,34 €	+/- 20%
Coût de suivi – Non-répondeurs JAKAVI	22 346,80 €	17 877,44 €	26 816,16 €	+/- 20%
Coût de suivi – Non-répondeurs MTD	33 213,48 €	26 570,79 €	39 856,18 €	+/- 20%
Coût EI - Anémie	2 837,26 €	2 269,81 €	3 404,71 €	+/- 20%

Paramètres de l'AIB	Valeur de l'analyse de référence	Borne inférieure	Borne supérieure	Sources / hypothèses
Coût EI – Neutropénie	2 957,90 €	2 366,32 €	3 549,48 €	+/- 20%
Coût EI - Thrombocytopénie	2 696,66 €	2 157,33 €	3 235,99 €	+/- 20%
Coût EI – Augmentation ALAT	1 349,49 €	1 079,59 €	1 619,39 €	+/- 20%
Coût EI – Diminution des plaquettes	2 696,66 €	2 157,33 €	3 235,99 €	+/- 20%
Coût EI - Pneumonie	3 147,64 €	2 518,11 €	3 777,17 €	+/- 20%
Coût EI – Augmentation ASAT	1 349,49 €	1 079,59 €	1 619,39 €	+/- 20%
Coût EI – Augmentation GGT	1 349,49 €	1 079,59 €	1 619,39 €	+/- 20%
Coût EI – Céphalée	1 118,03 €	894,42 €	1 341,64 €	+/- 20%
Coût EI - Leucopénie	2 957,90 €	2 366,32 €	3 549,48 €	+/- 20%
Coût EI - Pyrexie	2 081,40 €	1 665,12 €	2 497,68 €	+/- 20%
Coût EI – Infections des voies urinaires	2 635,14 €	2 108,11 €	3 162,17 €	+/- 20%

Source : rapport technique de l'industriel, septembre 2022

5.5. Présentation des résultats

Coûts totaux et désagrégés par poste

Tableau 60. Coûts décomposés par postes de coûts et par traitement des deux scénarios de l'analyse principale – GvHa-CR

Années	2023	2024	2025	2026	2027	Cumul
Scénario sans JAKAVI						
Thymoglobuline						
Acquisition	663 872€	663 872€	663 872€	663 872€	663 872€	3 319 361€
Administration	0€	0€	0€	0€	0€	0€
Suivi	5 323 465€	5 323 465€	5 323 465€	5 323 465€	5 323 465€	26 617 324€
Electrophérèse extracorporelle						
Acquisition	0€	0€	0€	0€	0€	0€
Administration	0€	0€	0€	0€	0€	0€
Suivi	10 913 103€	10 913 103€	10 913 103€	10 913 103€	10 913 103€	54 565 515€
Sirolimus						
Acquisition	863€	863€	863€	863€	863€	4 315€
Administration	0€	0€	0€	0€	0€	0€
Suivi	798 520€	798 520€	798 520€	798 520€	798 520€	3 992 599€
Mycophénolate mofétil						
Acquisition	7 725€	7 725€	7 725€	7 725€	7 725€	38 624€
Administration	0€	0€	0€	0€	0€	0€

Suivi	6 654 331€	6 654 331€	6 654 331€	6 654 331€	6 654 331€	33 271 655€
Méthotrexate						
Acquisition	430€	430€	430€	430€	430€	2 148€
Administration	0€	0€	0€	0€	0€	0€
Suivi	1 330 866€	1 330 866€	1 330 866€	1 330 866€	1 330 866€	6 654 331€
Etanercept						
Acquisition	132 919€	132 919€	132 919€	132 919€	132 919€	664 596€
Administration	0€	0€	0€	0€	0€	0€
Suivi	5 855 811€	5 855 811€	5 855 811€	5 855 811€	5 855 811€	29 279 057€
Infliximab						
Acquisition	745 403€	745 403€	745 403€	745 403€	745 403€	3 727 013€
Administration	0€	0€	0€	0€	0€	0€
Suivi	4 524 945€	4 524 945€	4 524 945€	4 524 945€	4 524 945€	22 624 726€
Everolimus						
Acquisition	18 007€	18 007€	18 007€	18 007€	18 007€	90 037€
Administration	0€	0€	0€	0€	0€	0€
Suivi	532 346€	532 346€	532 346€	532 346€	532 346€	2 661 732€
Scénario avec JAKAVI						
JAKAVI						
Acquisition	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Administration	0€	0€	0€	0€	0€	0€
Suivi	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Thymoglobuline						
Acquisition	331 936€	166 041€	0€	0€	0€	497 977€
Administration	0€	0€	0€	0€	0€	0€
Suivi	2 661 732€	1 331 451€	0€	0€	0€	3 993 184€
Electrophorèse extracorporelle						
Acquisition	0€	0€	0€	0€	0€	0€
Administration	0€	0€	0€	0€	0€	0€
Suivi	5 456 551€	2 729 475€	0€	0€	0€	8 186 026€
Sirolimus						
Acquisition	431€	216€	0€	0€	0€	647€
Administration	0€	0€	0€	0€	0€	0€
Suivi	399 260€	199 718€	0€	0€	0€	598 978€
Mycophénolate mofétil						

Acquisition	3 862€	1 932€	0€	0€	0€	5 794€
Administration	0€	0€	0€	0€	0€	0€
Suivi	3 327 166€	1 664 314€	0€	0€	0€	4 991 480€
Méthotrexate						
Acquisition	215€	107€	0€	0€	0€	322€
Administration	0€	0€	0€	0€	0€	0€
Suivi	665 433€	332 863€	0€	0€	0€	998 296€
Etanercept						
Acquisition	66 460€	33 244€	0€	0€	0€	99 704€
Administration	0€	0€	0€	0€	0€	0€
Suivi	2 927 906€	1 464 596€	0€	0€	0€	4 392 502€
Infliximab						
Acquisition	372 701€	186 433€	0€	0€	0€	559 134€
Administration	0€	0€	0€	0€	0€	0€
Suivi	2 262 473€	1 131 734€	0€	0€	0€	3 394 206€
Everolimus						
Acquisition	9 004€	4 504€	0€	0€	0€	13 507€
Administration	0€	0€	0€	0€	0€	0€
Suivi	266 173€	133 145€	0€	0€	0€	399 318€

Source : rapport technique de l'industriel, septembre 2022

Tableau 61. Coûts décomposés par postes de coûts et par traitement des deux scénarios de l'analyse principale – GvHc-CR

Années	2023	2024	2025	2026	2027	Cumul
Scénario sans JAKAVI						
Electrophorèse extracorporelle						
Acquisition	0€	0€	0€	0€	0€	0€
Administration	5 787 641€	5 787 641€	5 787 641€	5 787 641€	5 787 641€	28 938 205€
Suivi	5 651 379€	5 651 379€	5 651 379€	5 651 379€	5 651 379€	28 256 896€
EI	36 025€	36 025€	36 025€	36 025€	36 025€	180 127€
Rituximab						
Acquisition	214 351€	214 351€	214 351€	214 351€	214 351€	1 071 753€
Administration	26 553€	26 553€	26 553€	26 553€	26 553€	132 764€
Suivi	616 514€	616 514€	616 514€	616 514€	616 514€	3 082 570€
EI	3 930€	3 930€	3 930€	3 930€	3 930€	19 650€
Mycophénolate mofétil						
Acquisition	45 916€	45 916€	45 916€	45 916€	45 916€	229 580€

Administration	0€	0€	0€	0€	0€	0€
Suivi	3 596 332€	3 596 332€	3 596 332€	3 596 332€	3 596 332€	17 981 661€
EI	22 925€	22 925€	22 925€	22 925€	22 925€	114 626€
Ibrutinib						
Acquisition	1 557 938€	1 557 938€	1 557 938€	1 557 938€	1 557 938€	7 789 688€
Administration	0€	0€	0€	0€	0€	0€
Suivi	2 774 313€	2 774 313€	2 774 313€	2 774 313€	2 774 313€	13 871 567€
EI	17 685€	17 685€	17 685€	17 685€	17 685€	88 426€
Imatinib						
Acquisition	50 714€	50 714€	50 714€	50 714€	50 714€	253 572€
Administration	0€	0€	0€	0€	0€	0€
Suivi	822 019€	822 019€	822 019€	822 019€	822 019€	4 110 094€
EI	5 240€	5 240€	5 240€	5 240€	5 240€	26 200€
Sirolimus						
Acquisition	11 974€	11 974€	11 974€	11 974€	11 974€	59 871€
Administration	0€	0€	0€	0€	0€	0€
Suivi	719 266€	719 266€	719 266€	719 266€	719 266€	3 596 332€
EI	4 585€	4 585€	4 585€	4 585€	4 585€	22 925€
Méthotrexate						
Acquisition	3 601€	3 601€	3 601€	3 601€	3 601€	18 004€
Administration	0€	0€	0€	0€	0€	0€
Suivi	1 027 523€	1 027 523€	1 027 523€	1 027 523€	1 027 523€	5 137 617€
EI	6 550€	6 550€	6 550€	6 550€	6 550€	32 750€
Everolimus						
Acquisition	7 542€	7 542€	7 542€	7 542€	7 542€	37 708€
Administration	0€	0€	0€	0€	0€	0€
Suivi	513 762€	513 762€	513 762€	513 762€	513 762€	2 568 809€
EI	3 275€	3 275€	3 275€	3 275€	3 275€	16 375€
Infliximab						
Acquisition	180 349€	180 349€	180 349€	180 349€	180 349€	901 744€
Administration	33 191€	33 191€	33 191€	33 191€	33 191€	165 955€
Suivi	513 762€	513 762€	513 762€	513 762€	513 762€	2 568 809€
EI	3 275€	3 275€	3 275€	3 275€	3 275€	16 375€
Scénario avec JAKAVI						
JAKAVI						

Acquisition						
Administration	0€	0€	0€	0€	0€	0€
Suivi						
EI	207 385€	311 077€	414 769€	414 769€	414 769€	1 762 769€
Electrophorèse extracorporelle						
Acquisition	0€	0€	0€	0€	0€	0€
Administration	2 893 820€	1 446 910€	0€	0€	0€	4 340 731€
Suivi	2 825 690€	1 412 845€	0€	0€	0€	4 238 534€
EI	18 013€	9 006€	0€	0€	0€	27 019€
Rituximab						
Acquisition	107 175€	53 588€	0€	0€	0€	160 763€
Administration	13 276€	6 638€	0€	0€	0€	19 915€
Suivi	308 257€	154 129€	0€	0€	0€	462 386€
EI	1 965€	983€	0€	0€	0€	2 948€
Mycophénolate mofétil						
Acquisition	22 958€	11 479€	0€	0€	0€	34 437€
Administration	0€	0€	0€	0€	0€	0€
Suivi	1 798 166€	899 083€	0€	0€	0€	2 697 249€
EI	11 463€	5 731€	0€	0€	0€	17 194€
Ibrutinib						
Acquisition	778 969€	389 484€	0€	0€	0€	1 168 453€
Administration	0€	0€	0€	0€	0€	0€
Suivi	1 387 157€	693 578€	0€	0€	0€	2 080 735€
EI	8 843€	4 421€	0€	0€	0€	13 264€
Imatinib						
Acquisition	25 357€	12 679€	0€	0€	0€	38 036€
Administration	0€	0€	0€	0€	0€	0€
Suivi	411 009€	205 505€	0€	0€	0€	616 514€
EI	2 620€	1 310€	0€	0€	0€	3 930€
Sirolimus						
Acquisition	5 987€	2 994€	0€	0€	0€	8 981€
Administration	0€	0€	0€	0€	0€	0€
Suivi	359 633€	179 817€	0€	0€	0€	539 450€
EI	2 293€	1 146€	0€	0€	0€	3 439€
Méthotrexate						

Acquisition	1 800€	900€	0€	0€	0€	2 701€
Administration	0€	0€	0€	0€	0€	0€
Suivi	513 762€	256 881€	0€	0€	0€	770 643€
EI	3 275€	1 638€	0€	0€	0€	4 913€
Everolimus						
Acquisition	3 771€	1 885€	0€	0€	0€	5 656€
Administration	0€	0€	0€	0€	0€	0€
Suivi	256 881€	128 440€	0€	0€	0€	385 321€
EI	1 638€	819€	0€	0€	0€	2 456€
Infliximab						
Acquisition	90 174€	45 087€	0€	0€	0€	135 262€
Administration	16 596€	8 298€	0€	0€	0€	24 893€
Suivi	256 881€	128 440€	0€	0€	0€	385 321€
EI	1 638€	819€	0€	0€	0€	2 456€

Source : rapport technique de l'industriel, septembre 2022

Table des annexes

Annexe 1.	Documents supports	130
Annexe 2.	Échange technique avec l'industriel	131

Annexe 1. Documents supports

L'analyse critique évalue la recevabilité de l'évaluation économique au regard du guide méthodologique en vigueur (HAS, 2020).

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

- Rapport de présentation en vue d'une soumission à la CEESP (20 mai 2022) ;
- Rapport technique (version 20 mai 2022 et version actualisée du 28 septembre 2022) ;
- Version électronique du modèle économique au format Excel (version 20 mai 2022 et version actualisée du 28 septembre 2022)
- Réponses aux questions techniques adressées le 28 septembre 2022.

Des documents complémentaires ont également été fournis dans le dossier :

- Bibliographies du rapport de présentation et du rapport technique.
- Note d'intérêt thérapeutique et documents cliniques.
- Addendum du 4 novembre 2022.

Annexe 2. Échange technique avec l'industriel

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

Analyse d'efficience

Sauf spécification de l'indication visée, les questions développées s'appliquent aux deux indications.

CONTEXTE

1. Pouvez-vous décrire la méthode d'identification et de consultation des experts ?

CHOIX DE MODELISATION

Population simulée

2. Pouvez-vous fournir davantage de données caractérisant les patients atteints de GvHa et de GvHc en vie réelle afin de documenter la représentativité de la population simulée à la population en vie réelle française (données d'accès précoce si disponibles ou autres sources de données de vie réelle) ? Il est attendu par exemple :
 - dans la GvHa : une répartition par sexe ainsi que le poids des patients,
 - dans la GvHc : la comparaison entre la répartition des patients de l'essai clinique et de la population française en matière de score de sévérité au diagnostic, étant donné la valeur prédictive de cette caractéristique sur la survie.

Toute autre caractéristique susceptible d'avoir un impact sur la transposabilité de la population des essais à la pratique courante doit être discutée en lien avec les forest plots des essais REACH-2 et REACH-3.

Choix et structure du modèle

3. GvHa | A l'issue du premier cycle de la modélisation, la mortalité cumulative observée dans chaque bras de traitement de l'essai clinique aux semaines S0/S1/S2/S3 est appliquée, ayant pour conséquence la simulation d'une survie dépendante du bras de traitement jusqu'à l'évaluation de la réponse. Pouvez-vous justifier ce choix alors que la réponse au traitement est évaluée après 28 jours de traitement, et qu'il n'a pas été démontré une différence de survie statistiquement significative selon le bras de traitement, ayant notamment pour conséquence une modélisation de la survie globale dépendante de la réponse au traitement pour les cycles suivants ?

Pouvez-vous discuter la considération de taux de mortalité cumulé poolé, permettant de simuler une survie indépendante du bras de traitement, et sauf argumentation contraire fondée, retenir ce choix en analyse de référence ?
4. D'une manière générale, il est attendu dans le rapport technique, une présentation des événements intercurrents et transitoires survenant au cours de la modélisation, des conséquences de leur survenue, et de leur intégration dans le modèle (par exemple sur un seul cycle ou tout au long de la durée de simulation). En particulier :
 - pouvez-vous, pour chaque modèle, présenter la proportion d'EI modélisés par rapport aux EI observés ?
 - pouvez-vous justifier et discuter la plausibilité clinique de la définition des complications de la maladie (rechute maligne et transformation en GvHc /GvHc récurrente) en tant

qu'évènements intercurrents ? Pouvez-vous explicitez et discuter l'intégration de ces dernières, et le discuter au regard notamment de leur survenue après la possibilité de cross-over ?

- pouvez-vous développer la section relative aux arrêts de traitement ?
- pouvez-vous développer les sections relatives aux traitements ultérieurs, considérés dans le modèle pour les patients non-répondeurs, mais non mentionnés dans le rapport technique ?

Gestion de la dimension temporelle

5. Pour les patients répondeurs, une hypothèse de persistance de la réponse est formulée sur tout l'horizon temporel, à travers l'extrapolation des courbes de durées de réponse par bras de traitement. Pouvez-vous tester en analyse de sensibilité l'impact de cette hypothèse sur les résultats, en développant par exemple une analyse de sensibilité introduisant une durée maximale de réponse ?

Intégration des données cliniques dans le modèle

6. Pouvez-vous présenter en détail les analyses post-hoc menées sur les données des études REACH-2 et REACH-3 permettant d'estimer la SG des patients répondeurs et non-répondeurs ?
7. GvHa | Pouvez-vous présenter les courbes de Kaplan Meier des durées de traitement de l'essai REACH-2 (comme cela est fait pour l'essai REACH-3 avec la figure 42 du rapport technique) ?
8. Pour un bras de traitement donné, pouvez-vous faire figurer à des fins comparatives les courbes de durée de la réponse et de durée de traitement dans un même graphique et présenter les durées médianes associées ?
9. Dans les figures 12, 13, 16, 17, 43, 44 et 45 du rapport technique, représentant les différentes extrapolations des courbes de survies, de réponses ou de durées de traitement, pouvez-vous représenter un recul temporel plus court que celui indiqué sur l'axe des abscisses permettant une lecture plus fine, notamment au regard des données disponibles et de l'horizon temporel retenu en analyse de référence ?
10. GvHc | Pouvez-vous présenter dans le tableau 78 les critères d'ajustements AIC et BIC de l'ensemble des fonctions paramétriques envisagées pour l'extrapolation de la survie globale des patients ?

IDENTIFICATION, MESURE ET VALORISATION DES UTILITES

11. Concernant le nombre de questionnaires collectés au cours des essais cliniques pivots en fonction du statut de réponse :
 - GvHa | Pouvez-vous indiquer la proportion de questionnaires collectés en fonction du nombre de patients aux différents points temporels ? Pouvez-vous également indiquer les données associées aux patients dont la réponse est partielle ?
 - GvHc | Pouvez-vous développer un tableau tenant compte des questions ci-dessus ?
12. GvHc | Pouvez-vous justifier, pour les états réponse globale et non réponse, le choix de différencier des scores d'utilité selon le traitement ? Compte-tenu de l'impact de ce choix sur les résultats de l'analyse, il est attendu une argumentation fondée, et le cas contraire, la considération en analyse de référence de score de d'utilité indépendant du traitement reçu.
13. Pouvez-vous décrire et justifier les spécifications et résultats des modèles de régression retenus ? Il est en particulier attendu la présentation de l'ensemble des variables testées, des covariables retenues, des facteurs d'ajustement, et de la justification des

hypothèses formulées, à travers notamment l'intégration au rapport technique des éléments d'intérêts issus de l'annexe 4.

IDENTIFICATION, MESURE ET VALORISATION DES COÛTS

14. Concernant la valorisation des séjours hospitaliers, pouvez-vous discuter la validité des coûts estimés à partir de l'étude nationale des coûts lorsque le taux de sondage est faible ou que l'erreur relative de l'échantillonnage est importante (cf. guide méthodologique) ? Le cas échéant, pouvez-vous estimer l'impact attendu sur les résultats d'une valorisation par les tarifs des séjours concernés ?
15. GvHa | Concernant les coûts de transports, pouvez-vous expliquer pourquoi un coût de transport aller-retour est comptabilisé à chaque administration de traitement par voie intraveineuse et photophérèse extracorporelle alors que les patients sont tous hospitalisés durant les deux premiers mois de traitement ? De même, pouvez-vous justifier l'hypothèse d'une administration de l'etanercept par un infirmier diplômé d'état ?
16. Pouvez-vous présenter la posologie journalière moyenne considérée pour ruxolitinib calculée après ajustement par les posologies observés dans les essais pivots ?

VALIDATION

17. Pouvez-vous présenter les durées médianes de survie globale et de durée de réponse des essais REACH-2 et REACH-3 comparativement aux durées médianes estimées dans le modèle dans l'exercice de validation interne ?
18. Pouvez-vous développer un tableau récapitulant les principales caractéristiques (dont la durée de suivi maximale) des études considérées pour la validité externe ainsi que les caractéristiques des patients inclus ?
19. GvHa | Pouvez-vous étendre l'horizon temporel de l'exercice de validation externe et développer un volet sur la durée de réponse par bras de traitement ?
20. GvHc | Pouvez-vous développer un exercice de validation externe sur la durée de réponse sur l'horizon temporel modélisé ?

ANALYSES DE SENSIBILITE

21. GvHa | Pouvez-vous présenter une analyse en scénario (avec exploration complète de l'incertitude) dans laquelle la modélisation de la survie globale n'est pas différenciée selon le statut de réponse des patients ?
22. GvHa | Pouvez-vous tester en analyse de sensibilité une extrapolation dépendante des courbes de survie globale en fonction du statut de réponse et discuter des résultats par rapport à l'analyse de référence ?
23. Au vu du poids que représente le coût d'hospitalisation dans le poste de coût de suivi de la pathologie et notamment chez les patients non-répondeurs, et au vu de l'incertitude entourant l'estimation des coûts, pouvez-vous tester en analyse de sensibilité une diminution du coût journalier d'hospitalisation ?
24. Concernant les analyses de sensibilité déterministes, pouvez-vous envisager une variation plus importante des paramètres dont les bornes ont été fixées arbitrairement ?

PRESENTATION DES RESULTATS

25. GvHa | Dans le tableau 63 du rapport technique, pouvez-vous également indiquer le pourcentage de variation de l'incrément de QALY, en comparaison à l'AR ?
26. Pouvez-vous représenter graphiquement l'évolution des patients dans les différents états de santé au cours du temps ?

Analyse de l'impact budgétaire

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

CHOIX STRUCTURANTS

1. Sauf argumentation contraire convaincante, pouvez-vous retenir en analyse de référence un horizon temporel de 5 ans ou a minima en analyse de sensibilité ?

CHOIX DE MODELISATION

Population cible et rejointe

2. GvHc | Pouvez-vous documenter l'estimation de la population cible ?
3. Il est supposé que les effectifs des populations cibles incidentes sont constants. Pouvez-vous discuter l'absence de considération d'une croissance des populations cibles dans le temps ?
4. Pouvez-vous davantage décrire l'estimation de la dynamique de diffusion du produit dans l'indication, et des parts de marché associées ? La dynamique de diffusion a-t-elle été appréhendée à partir de données théoriques, ou de données empiriques dans des indications ou produits similaires ?

Structure du modèle et intégration des données

Une description incomplète des modèles et des données mobilisées soulève de nombreuses interrogations. Les questions suivantes appellent à des explications complètes et claires et à une actualisation en conséquence du rapport technique.

5. GvHa | Il est indiqué que le modèle est de type incident. Pouvez-vous discuter ce choix, justifié en partie par l'espérance de vie des patients atteints de GvHa, au regard des données de survie des patients atteints de GvHa et des données de l'essai REACH-2 ?
6. GvHc | Il est indiqué que le modèle est de type incident/prévalent.
 - Comment sont calculés les effectifs des cohortes prévalentes à partir des effectifs des cohortes des années précédentes ?
 - Pouvez-vous présenter l'ensemble des données cliniques considérées dans le modèle (dont les durées de traitements), décrire leur estimation et expliquer comment ces dernières sont intégrées ?
 - Comment sont répartis les coûts dont la consommation s'étale sur plusieurs années ?
7. Concernant les durées de traitements :
 - Pouvez-vous justifier et discuter le choix de recourir aux durées médianes d'exposition aux traitements issues des essais REACH-2 et REACH-3 et non aux durées médianes de traitement comme indiqué dans le rapport technique et dans le tableau 37 ?
 - GvHc | Le tableau 37 indique une durée médiane de traitement sous JAKAVI de 482 jours, pouvez-vous vérifier ce tableau ?

- GvHc | Pouvez-vous discuter de l'impact sur les résultats de la mobilisation des durées de traitements issues des essais cliniques, alors que l'estimation des coûts repose sur les durées de réponse extrapolées ?

IDENTIFICATION, MESURE ET VALORISATION DES COUTS

8. Concernant l'estimation des coûts de suivi de la pathologie, pouvez-vous décrire et détailler leur estimation (il est notamment attendu une description des spécifications et paramètres du modèle d'efficience associées aux estimations présentées dans les tableaux 25 et 32 du rapport technique) ?
9. **GvHa | Pouvez-vous rediscuter l'impact sur les résultats de l'absence de coûts liés à la fin de vie des patients, au regard de l'impact indirect de ruxolitinib sur la survie globale, sur lequel repose l'analyse de l'efficience ?**

Explication : dans le rapport technique (page 32) il est indiqué que les coûts de fin de vie ne sont pas pris en compte car le modèle ne permet pas de tenir compte de la mortalité liée à la GvH, et que dans la GvH aigue et chronique, ruxolitinib n'a pas d'impact sur la survie globale. De plus, il est expliqué que le nombre de décès serait équivalent entre les deux scénarios et que les coûts de fin de vie s'annuleraient entre eux. Toutefois, la démonstration des résultats de l'analyse de l'efficience repose sur un effet indirect de Jakavi sur la survie globale via le taux de réponse globale et les durées de réponses.

Table des illustrations et des tableaux

Table des figures

Figure 1. Structure du modèle	71
Figure 2. Structure du modèle	72
Figure 3. Vérification de l'hypothèse des risques proportionnels de la SG entre les répondeurs et les non-répondeurs	74
Figure 4. Extrapolation de la courbe de survie globale des patients répondeurs	75
Figure 5. Extrapolation de la courbe de survie globale des patients non répondeurs	76
Figure 6. Extrapolation de la courbe de durée de réponse des patients dans le bras JAKAVI	78
Figure 7. Extrapolation de la courbe de durée de réponse des patients dans le bras MTD	78
Figure 8. Extrapolation de la survie globale par les différentes fonction paramétrique - GvH chronique	79
Figure 9. Durée de réponse - JAKAVI	81
Figure 10. Durée de réponse - MTD	81
Figure 11. Durées de traitement de JAKAVI (ruxolitinib) et des traitements du bras MTD	83
Figure 12. Durées de traitement de JAKAVI (ruxolitinib) et des traitements du bras MTD	84
Figure 13. Schéma analytique du modèle	114
Figure 14. Schéma analytique du modèle	114

Table des tableaux

Tableau 1. Synthèse des réserves sur l'étude d'efficience	10
Tableau 2. Synthèse des réserves sur l'étude d'impact budgétaire	11
Tableau 3. Contexte administratif*	13
Tableau 4. Contexte clinique	14
Tableau 5. Essais cliniques en cours	15
Tableau 6. Répartition des traitements dans la GvH-CR estimée dans l'étude EVVA	67
Tableau 7. Comparateurs retenus en analyse principale	67
Tableau 8. Répartition des traitements dans la GvH-CR estimée dans l'étude EVVA	68
Tableau 9. Comparateurs retenus en analyse principale	68
Tableau 10. Caractéristiques des patients de REACH-2 et de l'étude EVVA	68
Tableau 11. Caractéristiques des patients de REACH-3 et de l'étude EVVA	70
Tableau 12. Délai d'apparition des événements pris en compte dans le modèle	72
Tableau 13. Délai d'apparition des événements pris en compte dans le modèle	73
Tableau 14. Mortalité poolée cumulée de REACH-2 jusqu'à l'évaluation de la réponse à J28	74

Tableau 15. Critères AIC et BIC des différentes distributions paramétriques pour la SG	74
Tableau 16. Taux de survie en fonction des courbes extrapolées de survie globale selon le statut de la réponse	76
Tableau 17. Critères AIC et BIC des différentes distributions paramétriques pour la durée de réponse par bras de traitement	77
Tableau 18. Mortalité cumulée selon REACH 3 jusqu'à l'évaluation de la réponse (jour 168)	79
Tableau 19. AIC et BIC des fonctions paramétriques cliniquement plausibles - GvH chronique	79
Tableau 20. AIC/BIC - Durée de réponse JAKAVI	80
Tableau 21. AIC/BIC - Durée de réponse MTD	80
Tableau 22. Proportion de patients ayant eu un EI dans l'essai REACH-2 jusqu'à J28	82
Tableau 23. Proportion de patients ayant eu un EI dans l'essai REACH-3 jusqu'à J68	82
Tableau 24 : Nombre de questionnaires EQ-5D-5L complétés à chaque point de temps (GvH aiguë)	84
Tableau 25. Evaluation des différents modèles de régression dans la GvH aiguë	85
Tableau 26. Synthèse des données d'utilité	85
Tableau 27 : Nombre de questionnaires EQ-5D-5L complétés à chaque point de temps (GvH aiguë)	86
Tableau 28. Evaluation des différents modèles de régression dans la GvH aiguë	87
Tableau 29. Synthèse des données d'utilité	87
Tableau 30. Ressources consommées, coûts unitaires et coûts par cycle dans la GvHa	88
Tableau 31. Ressources consommées, coûts unitaires et coûts par cycle dans la GvHc	89
Tableau 32. Proportion de survie globale selon le statut de réponse dans la GvH aiguë	90
Tableau 33. Proportion de patients ayant eu un maintien de la réponse dans la GvH aiguë	91
Tableau 34. Caractéristiques des études considérées pour la validité externe - GvHa-CR	92
Tableau 35. Caractéristiques des patients inclus dans les études considérées pour la validation externe - GvHa-CR	95
Tableau 36. Comparaison des taux de SG dans le modèle et dans la littérature	96
Tableau 37. Proportion de survie globale dans la GvH chronique	96
Tableau 38. Proportion de patients ayant eu un maintien de la réponse dans la GvH chronique	96
Tableau 39. Caractéristiques des études considérées pour la validité externe - GvHc-CR	98
Tableau 40. Caractéristiques des patients inclus dans les études considérées pour la validation externe - GvHc-CR	101
Tableau 41. Survie globale des patients atteints de GvHc-CR, issue de la littérature	101
Tableau 42. Résultats de santé détaillés de l'analyse principale	102
Tableau 43. Coûts par poste pour chaque intervention comparée, sur la durée totale de la simulation	103
Tableau 44. Analyses de sensibilité sur les choix structurants et de modélisation	104
Tableau 45. Résultats de l'analyse de sensibilité probabiliste	106

Tableau 46. Résultats actualisés de l'analyse en scénario en années de vie (AVs) et en QALYs (GvHa)	107
Tableau 47. Coûts par poste pour chaque intervention comparée, sur la durée totale de la simulation (GvHa)	107
Tableau 48. Résultats de l'analyse de référence et de l'analyse en scénario dans la GvHa	108
Tableau 49. Résultats de santé détaillés de l'analyse principale	108
Tableau 50. Coûts par patient par poste en analyse principale, sur la durée totale de la simulation	109
Tableau 51. Analyses de sensibilité sur les choix structurants et les choix de modélisation	111
Tableau 52. Parts de marché	114
Tableau 53. Parts de marché	116
Tableau 54. Durées médianes de traitement	117
Tableau 55. EI modélisés	118
Tableau 56. Posologie de JAKAVI considérée dans le modèle d'impact budgétaire	118
Tableau 57. Description des coûts relatifs à chaque intervention considérée dans l'AIB	118
Tableau 58. Paramètres de l'AIB pris en compte dans l'analyse de sensibilité déterministes – GvHa-CR	120
Tableau 59. Paramètres de l'AIB pris en compte dans l'analyse de sensibilité déterministes – GvHc-CR	121
Tableau 60. Coûts décomposés par postes de coûts et par traitement des deux scénarios de l'analyse principale – GvHa-CR	123
Tableau 61. Coûts décomposés par postes de coûts et par traitement des deux scénarios de l'analyse principale – GvHc-CR	125

Références bibliographiques

- Andrade, L., Ludwig, K., Goni, J., Oppe, M., & de Pouvourville, G. (2020, Avril 1). A french value set for the EQ-5D-5L. *PharmacoEconomics*, pp. 413-25.
- Axt, L., Naumann, A., Teonnies, J., Haen, S., Vogel, W., Schneidawind, D., & et al. (2019, novembre). Retrospective single center analysis of outcome, risk factors and therapy in steroid refractory graft-versus-host disease after allogenic hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*, pp. 1805-14.
- Bay, J., Dhédin, N., Goerner, M., Vannier, J., Marie-Cardine, A., Stamatoullas, A., & et al. (2005, septembre 27). Inolimomab in steroid-refractory acute graft-versus-host disease following allogenic hematopoietic stem cell transplantation : retrospective analysis and comparison with other interleukin-2 receptor antibodies. *Transplantation*, pp. 782-8.
- Berger, M., Albani, R., Sini, B., & Fagioli, F. (2015, avril). Extracorporeal photopheresis for graft-versus-host disease : the role of patient, transplant, and classification criteria and hematologic values on outcome-results from a large single-center study. *Transfusion*, 55(4), pp. 736-47.
- Blazar, B., Murphy, W., & Abedi, M. (2012, mai 11). Advances in graft-versus-host disease biology and therapy. *Nature Reviews Immunology*, 12(6), pp. 443-58.
- Calmettes, C., Vigouroux, S., Labopin, M., Tabrizi, R., Turlure, P., Lafarge, X., & et al. (2015, mai). Risk factors for steroid-refractory acute graft-versus-host disease after allogenic stem cell transplantation from matched related or unrelated donors. *Biology of Blood Marrow Transplant*, pp. 860-5.
- Carneale-Schianca, F., Martin, P., Sullivan, K., Flowers, M., Gooley, T., Anasetti, C., & et al. (2000). Changing from cyclosporine to tacrolimus as salvage therapy for chronic graft-versus-host disease. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, 6(6), pp. 613-20.
- Crespo, C., Perez-Simon, J., Rodriguez, J., Sierra, J., & Brosa, M. (2012, août). Development of a population-based cost-effectiveness model of chronic graft-versus-host disease in Spain. *Clin Ther*, pp. 1774-87.
- Dignan, F., Greenblatt, D., Cox, M., Cavenagh, J., Oakervee, H., Apperley, J., & et al. (2012, juin). Efficacy of bimonthly extracorporeal photopheresis in refractory chronic mucocutaneous GVHD. *Bone Marrow Transplant*, 47(6), pp. 824-30.
- Forsythe, A., Brandt, P., Dolph, M., Patel, S., Rabe, A., & Tremblay, G. (2018). Systematic review of health state utility values for acute myeloid leukemia. *Clinicoeconomic Outcomes Res*, pp. 83-92.
- Gunduz, M., Atilla, E., Atilla, P., Topcuoglu, P., & Ilhan, O. (2019, Février). Early initiation of extracorporeal photochemotherapy increases response for chronic graft versus host disease following steroid failure. *Transfusion clinique et biologique*, pp. 32-7.
- InfoCancer. (s.d.). *Traitements Greffes - Les greffe de moelle osseuse - La reaction du greffon contre l'hôte (GVHD)*. Récupéré sur : <http://www.arcagy.org/infocancer/traitement-du-cancer/greffes/les-greffes-de-moelle-osseuse/la-reactiondu-greffon-contre-l-hote-gvhd.html/>
- Jamani, K., Russell, J., Daly, A., Stewart, D., Savoie, L., Duggan, P., & et al. (2013, oct). Prognosis of grade 3-4 acute GVHD continues to be dismal. *Bone Marrow Transplant*, 48(10), pp. 1359-61.

- Koreth, J., Kim, H., Jones, K., Lange, P., Reynolds, C., Chammas, M., & et al. (2016, juillet 7). Efficacy, durability, and response predictors of low-dose interleukin-2 therapy for chronic graft-versus-host disease. *Blood*, pp. 130-7.
- Magro, L., Forcade, E., Giraud, C., Granata, A., Parquet, N., Rohrlich, P., & et al. (2017, Décembre). Prise en charge de la maladie du greffon contre l'hôte chronique : recommandations de la Société francophone de greffe de moelle et de thérapie cellulaire (SFGM-TC). *Bulletin du Cancer*, pp. S145-68.
- Malard, F., Huang, X., & Sim, J. (2020, mai). Treatment and unmet needs in steroid-refractory acute graft-versus-host disease. *Leukemia*, pp. 1229-40.
- Michonneau, D., Thiruvillakkat, K., Quignot, N., Jiang, H., Reichenbach, D., Kelly, M., . . . Mohty, M. (2022, Septembre 13). Clinical and economic burden associated with graft-versus-host disease following allogeneic hematopoietic cell transplantation in France.
- Okuura, L., Holanda, P., Riveros, B., Lucchetta, R., Rosim, M., Dierick, K., . . . Nita, M. (2019, octobre A). Cost-effectiveness analysis of an integrated extracorporeal photopheresis system versus selected treatments for refractory chronic graft-versus-host disease. *Rare & Orphan diseases*, 19(S74).
- Olivieri, A., Cimminiello, M., Corradini, P., Mordini, N., Fedele, R., Selleri, C., & et al. (2013, décembre 12). Long-term outcome and prospective validation of NIH response criteria in 39 patients receiving imatinib for steroid-refractory chronic GVHD. *Blood*, 122(25), pp. 4111-8.
- Penack, O., Marchetti, M., Ruutu, T., Aljurf, M., Bacigalupo, A., Bonifazi, F., & et al. (2020, Février). Prophylaxis and management of graft versus host disease after stem-cell transplantation for hematological malignancies : updated consensus recommendations of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *The Lancet Haematology*, pp. 157-67.
- Rashidi, A., DeFor, T., Holtan, S., Blazar, B., Weisdorf, D., & MacMillan, M. (2019, novembre). Outcomes and predictors of response in steroid-refractory acute graft-versus-host disease : single-center results from a cohort of 203 patients. *Biology Blood Marrow Transplant*, pp. 2297-302.
- Redondo, D., Esquirol, A., Novelli, S., Caballero, A., Garrido, A., Onate, G., & et al. (2022, janvier). Efficacy and safety of ruxolitinib in steroid-refractory/dependent chronic graft-versus-host disease : real-world data and challenges. *Transplant Cell Ther*, pp. 43.e1-43.e5.
- Waller, E., Miklos, D., Cutler, C., Arora, M., Jagasia, M., Pusic, I., & et al. (2019, octobre). Ibrutinib for chronic graft-versus-host disease after failure of prior therapy : 1-year update of a phase 1b/2 study. *Biology of Blood Marrow Transplant*, pp. 2002-7.
- Xhaard, A., Rocha, V., Bueno, B., de Latour, R., Lenglet, J., Petropoulou, A., & et al. (2012, mars). Steroid-refractory acute GVHD: lack of long-term improved survival using new generation anticytokine treatment. *Biology of Blood Marrow Transplant*, pp. 406-13.
- Zeiser, R., Burchert, A., Lengerke, C., Verbeek, M., Maas-Bauer, K., Metzelder, S., & et al. (2015, octobre). Ruxolitinib in corticosteroid-refractory graft-versus-host disease after allogeneic stem cell transplantation: a multicenter survey. *Leukemia*, pp. 2062-8.

Abréviations et acronymes

ACE	Analyse coût-efficacité
ACU	Analyse coût-utilité
AIC	Critère d'information Akaike
AMM	Autorisation de mise sur le marché
AMO	Assurance Maladie obligatoire
AV	Année de vie
BDM	Base de données des médicaments
BIC	Critère d'information bayésien
CEESP	Commission d'évaluation économique et de santé publique
CT	Commission de la Transparence
EBMT	European Group for blood and marrow transplantation
ECP	Photophérèse extracorporelle
EI	Effet indésirable
ENCC	Etude nationale de coûts à méthodologie commune
GEE	Modèle d'équation d'estimation généralisée
GHM	Groupe homogène de malades
GHS	Groupe homogène de séjours
GvHa	Maladie du greffon contre l'hôte aiguë
GvHc	Maladie du greffon contre l'hôte chronique
HAS	Haute Autorité de santé
HT	Hors taxes
JO	Journal officiel
KM	Kaplan-Meier
MMF	Mycophénolate mofétil
MTD	Meilleur traitement disponible
ORR	Overall response rate = taux de réponse globale
PPTTC	Prix public toutes taxes comprises
QALY	Quality-adjusted life year (i.e. année de vie pondérée par la qualité)
RDCR	Ratio différentiel coût-résultat
RC	Réponse complète

RCP	Résumé des caractéristiques du produit
RP	Réponse partielle
SEM	Service évaluation des médicaments
SFGM-TC	Société francophone de greffe de moelle et de thérapie cellulaire
SG	Survie globale
TRG	Taux de réponse globale
TTC	Toutes taxes comprises

Retrouvez tous nos travaux sur
www.has-sante.fr

