



TRANSCRIPTION DES DÉBATS

AVERTISSEMENT

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

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

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

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

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

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

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

Avis économique JAKAVI (NOVARTIS PHARMA SAS) - ECO-EFFI 560 – Adoption

M^{me} PARIS.- Nous pouvons passer à l'avis JAKAVI.

Un chef de projet du SEM- Bonjour à tous. Nous allons vous présenter le dossier relatif à la spécialité JAKAVI du laboratoire Novartis dans la maladie du greffon contre l'hôte aiguë que nous nommerons GvHa et la maladie du greffon contre l'hôte chronique que nous nommerons GvHc. Nous remercions chaleureusement Océane Minka et Lionel Perrier pour leur aide au niveau de l'instruction de ce dossier.

Tout d'abord, un point de contexte. Il s'agit d'une extension d'indication, une demande d'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et aux collectivités et divers services publics. Le produit a obtenu une AMM centralisée le 29 avril 2022 dans l'indication suivante : 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. Le produit a également obtenu une autorisation d'accès compassionnel pour son dosage 5 milligrammes en mars 2022, puis une autorisation d'accès précoce post-AMM pour ses dosages 5 et 10 milligrammes le 21 juillet 2022 dans l'indication de l'AMM.

En ce qui concerne le contexte clinique, il s'agit de la maladie du greffon contre l'hôte, qui est une complication de l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques. Il s'agit d'une activation des cellules immunocompétentes du donneur contre les tissus de l'hôte, donc du receveur. Les lymphocytes T sont activés et attaquent les cellules présentatrices d'antigènes du receveur.

En France, en 2020, on dénombre 1 857 patients qui ont reçu une greffe de cellules souches hématopoïétiques. La GvH aiguë est une maladie grave d'évolution souvent fatale, avec une incidence importante. La sévérité dépend du nombre d'organes affectés et de l'étendue de l'atteinte. Elle survient chez environ 50 % des patients allogreffés. La proportion de patients atteints d'une maladie aiguë cortico-résistante est estimée à environ 35 à 50 % des patients atteints de maladies aiguës.

En ce qui concerne la maladie chronique, elle se produit plus tardivement, après ou non une GvH aiguë. Les formes les plus fréquentes de la maladie chronique sont cutanées, buccales, oculaires, pulmonaires et musculo-articulaires. Elle survient là encore chez 30 à 50 % des patients allogreffés, et la moitié des patients atteints de GvH chronique resteront réfractaires ou dépendants à la corticothérapie, qui constitue la première ligne de traitement thérapeutique.

Le ruxolitinib est un inhibiteur sélectif de Janus Kinase, JAK 1 et 2, administré par voie orale et ayant une activité immunosuppressive.

En ce qui concerne la prise en charge thérapeutique actuelle de la maladie du greffon contre l'hôte, en première intention, les traitements systémiques à base de corticostéroïdes pour la GvH aiguës de grades II à IV et pour la GvH chronique, modérée et sévère, sont recommandés. Il n'existe aucun traitement standard de deuxième intention pour les deux indications aiguës ou chroniques pour les patients cortico-résistants. Toutefois, différents traitements sont cités comme étant prescrits et utilisés dans la pratique courante, mais sont hors AMM.

Le laboratoire revendique une indication identique à l'AMM, un SMR important, une ASMR de niveau III versus les meilleurs traitements disponibles que nous nommerons MTD.

Un CA prévisionnel à deux ans, 2025, dans la maladie aiguë de [REDACTED] d'euros hors taxes et dans la maladie chronique de [REDACTED] d'euros hors taxes, avec un chiffre d'affaires prévisionnel à deux ans, toutes indications confondues, de [REDACTED] d'euros hors taxes.

Les données cliniques qui soutiennent la demande de remboursement dans cette extension d'indication dans la maladie aiguë reposent sur l'essai pivotale REACH-2. Il s'agit d'un essai de phase III multicentrique, randomisé, en ouvert, stratifié selon le stade de la maladie aiguë. L'objectif principal était de comparer l'efficacité du ruxolitinib par rapport au MTD évalué par le taux de réponse global au jour 28. Les options comparées étaient JAKAVI versus MTD au choix du médecin investigateur.

Le critère de jugement principal était le taux de réponse global après 28 jours de traitement. Parmi les autres critères secondaires non hiérarchisés, nous retrouvons la survie globale et la durée de réponse. Un cross over était possible pour les patients randomisés du bras MTD à partir de J28 et jusqu'à la 24^e semaine.

Vous avez à gauche la coupe de Kaplan-Meier de la survie globale à J28. La durée médiane de survie globale est plus longue dans le bras JAKAVI, 10,71 mois versus celle du bras MTD 5,82 mois, avec un HR de 0,85 correspondant à une diminution de 15 % du risque de décès dans le bras JAKAVI versus le bras MTD. Toutefois, ces résultats ne sont pas statistiquement significatifs, même si l'on observe une tendance en faveur de JAKAVI.

Vous avez le critère principal de l'essai à droite. Il s'agit du taux de réponse global à J28. Là, on a un taux de réponse qui est plus élevé dans le bras JAKAVI, avec une différence statistiquement significative entre les deux bras et un *odds ratio* de 2,64 de JAKAVI versus MTD. On vous a projeté les courbes de durée de réponse globale de JAKAVI en rouge et de MTD en bleu dans la maladie aiguë.

En ce qui concerne les données cliniques, à l'appui de la demande de remboursement dans la maladie chronique, l'essai pivot et l'essai REACH-3, là encore, c'est un essai de phase III, multicentrique, randomisé, en ouvert, qui comparait là encore JAKAVI versus MTD. Le critère de jugement principal était le taux de réponse global au jour 1 du cycle 7, le jour 168. Parmi les autres critères secondaires, on retrouvait la survie globale et la durée de réponse. Là encore, un cross-over était possible pour les patients du bras MTD initial.

À gauche, vous avez la courbe de Kaplan-Meier de survie globale. La durée médiane de survie globale n'est pas atteinte et nous ne pouvons pas observer de tendance en faveur de JAKAVI. À droite, vous avez les résultats du critère principal, le taux de réponse à J168. Là, on a une différence statistiquement significative entre les deux bras, avec un *odds ratio* de 2,99 en faveur de JAKAVI.

Nous vous avons encore une fois projeté les courbes de Kaplan-Meier, de durée de réponse, avec la courbe supérieure qui correspond au bras JAKAVI et la courbe inférieure qui correspond au bras MTD.

En ce qui concerne l'analyse de l'efficience, nous allons d'abord vous présenter l'analyse de l'efficience de la maladie aiguë, puis nous reviendrons sur l'analyse de l'efficience de la maladie chronique, pour finir ensuite par la présentation de l'analyse d'impact budgétaire. En termes de choix structurants, l'objectif est conforme à ce qui est attendu. C'est évaluer l'efficience de JAKAVI 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.

La population d'analyses correspond à la population pour laquelle le remboursement est sollicité. Le laboratoire a mené une analyse coût-utilité, complétée d'une analyse coût-efficacité dans une perspective restreinte au système de santé sur un horizon temporel à durée déterminée de cinq ans qui est jugé acceptable. Le taux d'actualisation est conforme au guide méthodologique, 2,5 % sur les coûts et les résultats. Les options comparées sont le ruxolitinib versus un bras mixte dont les données d'efficacité sont *poolées*. Il est composé d'immunosuppresseurs, d'antinéoplasique et de la photophérèse extracorporelle. Tous ces choix structurants sont conformes.

Le modèle est un modèle de Markov à quatre états : *baseline* de quatre semaines, suivi par des états de non-réponse, ou de réponse globale et un état absorbant de décès. Le laboratoire a tout de même mené une analyse de sensibilité avec un modèle à cinq états, en dissociant la réponse

complète et la réponse partielle de l'état réponse globale. Enfin, les cycles sont composés de quatre semaines, 28 jours, avec une correction de demi-cycle.

Je laisse la parole à l'autre chef de projet.

Un chef de projet du SEM.- Merci et bonjour à tous. L'industriel a défini et modélisé quatre types d'évènements intercurrents qui peuvent survenir au cours de la modélisation. Commençons par les évènements indésirables. Ce sont les évènements indésirables de grade supérieur ou égal à 3, avec la modélisation d'un impact sur l'utilité, appliquée en une fois au premier cycle de la modélisation, et une absence d'impact sur les coûts du fait de l'hospitalisation des patients, durant la période initiale, hypothèse sur laquelle on pourra revenir par la suite.

La sélection des évènements indésirables sont ceux observés durant l'essai pivot, suspectés d'être en relation avec le traitement survenant avant le jour 28 chez au moins 2 % des patients. D'une manière générale, la modélisation et l'estimation des évènements indésirables sont acceptables. Ils font toutefois l'objet de deux réserves méthodologiques mineures, l'une portant sur l'absence de documentation de la durée de résolution des évènements indésirables, et une deuxième sur l'absence de discussion du choix du seuil de fréquence des évènements indésirables.

L'industriel a également défini comme évènements intercurrents les complications de la maladie, au nombre de deux : la rechute maline et la transformation en maladie du greffon contre l'hôte chronique. Ces deux évènements constituaient des critères de jugement secondaire non hiérarchisés de l'essai REACH-2. La modélisation de ces évènements intercurrents est identique à celle des évènements indésirables. Un impact sur l'utilité, mais une absence d'impact sur les coûts. L'estimation de ces éléments a été réalisée à partir des données de l'essai pivot.

L'identification de ces complications et leur intégration apparaît être pertinente au regard de l'histoire naturelle de la maladie. Toutefois, et cela fait l'objet d'une réserve méthodologique importante, leur définition au travers d'évènements intercurrents calquée sur les évènements indésirables questionne. Leur modélisation n'est pas adaptée.

Effectivement, il est attendu que ces évènements cliniques aient un retentissement au-delà d'un mois et affectent le statut de réponse et par conséquent, l'application des utilités associées sur un mois uniquement n'est pas adaptée. De plus, la modélisation de deux profils de complications distincts selon le bras de traitement à partir des données de l'essai repose sur des critères de jugement secondaire non hiérarchisés. Enfin, l'absence d'impact sur les coûts suppose implicitement que les patients pour lesquels les complications surviennent, soit les patients non répondeurs qui sont hospitalisés, sans que cela n'ait été clairement explicité par l'industriel.

Un troisième élément intercurrent, ce sont les arrêts de traitement. Ils ont été modélisés pour chaque traitement. JAKAVI et l'ensemble des traitements constitutifs du bras comparateur, sans différenciation selon le statut de réponse. Ils ont été estimés à partir des courbes de l'essai, comme vous pouvez le visualiser sur le schéma actuellement exposé.

La modélisation : les différents champs méthodologiques ont été testés, révélant un impact limité des choix sur les résultats. D'une manière générale, les choix de modélisation et d'analyse sont acceptables et sont conservateurs. Enfin, un dernier événement intercurrent, ce sont les traitements ultérieurs. Ils sont modélisés pour les patients non répondeurs et indépendamment du bras de traitement des patients, et sont impliqués à chaque cycle.

L'identification et la répartition des traitements correspondent à ceux administrés aux patients du bras comparateur, à l'initiation de la modélisation. La considération des traitements ultérieurs après absence ou perte de réponse n'a pas été étayée au regard ni de la prise en charge actuelle des patients, ni des traitements ultérieurs reçus par les patients en cours de l'essai clinique. Cela fait l'objet d'une réserve méthodologique mineure. De plus, la considération de ces traitements ultérieurs apparaît être un choix favorable au produit, ayant toutefois un impact que l'on peut qualifier de limité, c'est-à-dire 5,2 %, sur les coûts.

On peut observer effectivement que les coûts d'acquisition des traitements initiaux sont compensés par les coûts d'acquisition par la suite des traitements ultérieurs sur l'ensemble de l'horizon temporel.

Un chef de projet du SEM.- En ce qui concerne les hypothèses d'extrapolation, les données de survie globale ont été extrapolées par l'ajustement d'une fonction paramétrique sur tout l'horizon temporel à partir de T0. Pour la durée de réponse, les données de durée de réponse pour chaque bras de traitement ont été ajustées par une fonction paramétrique à partir du T0, induisant donc une hypothèse de persistance de la réponse dans le temps, au-delà du suivi de l'essai pour les patients répondeurs pour toutes les stratégies thérapeutiques. Nous avons proposé une réserve mineure sur ce point. Sur la plausibilité clinique de l'hypothèse de persistance de la réponse au-delà du suivi de l'essai clinique.

En termes de choix, de modélisation et d'estimation pour la survie globale, la source des données est l'essai REACH-2. Au premier cycle, l'industriel a modélisé une survie globale à partir de la mortalité cumulée observée avant l'évaluation de la réponse à J28, indépendamment du traitement reçu, ce qui est acceptable. À partir du deuxième cycle, le laboratoire a modélisé une survie globale en fonction du statut de réponse, justifié par trois études, en mettant en avant une relation entre la réponse et la survie globale, et sur la base, les résultats d'une analyse *post-hoc*.

Sur cela, nous vous proposons une réserve importante. En effet, la modélisation de la survie globale en fonction du statut de réponse, sans distinction du bras, est acceptable. Toutefois, l'estimation de la quantité de l'effet du statut de réponse sur la survie globale est fragile et est une source d'incertitude, car cela repose sur une analyse *post-hoc* menée sur les données de l'essai, et dont la robustesse n'est pas clairement établie.

En ce qui concerne l'estimation de la survie globale à partir du deuxième cycle, cela a été fait classiquement par une distribution paramétrique. Ici, la Log normale.

Au niveau de la durée de réponse, là encore la source des données est l'essai REACH-2. Nous avons proposé une réserve importante sur ce point, puisque la mobilisation de la durée de réponse de l'essai pivot REACH-2, qui est un critère de jugement secondaire non hiérarchisé, affecte potentiellement l'estimation des probabilités de transition. Le laboratoire a modélisé une durée de réponse par bras de traitement, ce qui est conforme et a ajusté les données par la distribution Log normale.

En termes de validité des données modélisées. Nous insistons ici sur les données modélisées de durée de réponse. Nous ne revenons pas sur les données modélisées de survie globale qui ont été jugées acceptables. En ce qui concerne les données modélisées de durée de réponse, nous vous proposons une réserve importante sur la validité interne, puisque les données de durée de réponse modélisées dans le modèle sont incertaines au regard des données de l'essai REACH-2 et favorisent le produit évalué en matière de durée de réponse au traitement.

En effet, on voit qu'au niveau des données de REACH-2, la première ligne et la troisième ligne, on a un différentiel entre les bras de l'essai de 28 points à douze mois en faveur du bras JAKAVI. Ce différentiel est accru et représente un différentiel de 42 points dans les données modélisées dans ce dossier. C'est pour cela que nous vous proposons une réserve importante sur la validité interne des données modélisées des durées de réponse.

En ce qui concerne la validité externe des données de durée de réponse, aucun exercice de validité n'a été réalisé faute de données disponibles. Nous proposons une réserve importante sur l'absence de validation externe des données de durée de réponse du bras MTD, au-delà de l'essai clinique.

Un chef de projet du SEM.- En ce qui concerne l'estimation des scores d'utilité associés aux états de santé, au cours de l'essai clinique pivot REACH-2, le questionnaire EQ-5D-5L a été administré aux patients et les données recueillies ont été valorisées selon la matrice des préférences de la population française, d'Andrade *et al.*

L'estimation des scores associés aux états de santé : pour l'état *baseline*, un score moyen a été calculé à partir des réponses de 219 patients. Pour les états répondeurs et non répondeurs, il a été fait recours à un modèle d'équation d'estimation généralisée, avec comme variable indépendante le statut de réponse et le score moyen EQ-5D à *baseline*. Le choix de ces variables a été effectué à partir de la comparaison de différents modèles alternatifs, en sondant notamment sur la significativité statistique, l'ajustement statistique et la pertinence clinique. Enfin, pour effectuer cette estimation, l'ensemble des données disponibles sans imputation des données manquantes ont été considérées.

L'analyse qui en est faite, c'est que le choix du modèle est acceptable. La spécification des variables a été documentée et le choix du modèle finalement retenu est celui qui présente le meilleur ajustement aux données. Toutefois, et cela fait l'objet d'une réserve méthodologique mineure, 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 été ni exploré ni, a minima, discuté.

En ce qui concerne l'identification, la mesure et la valorisation des coûts, les postes de coûts sont assez classiques. Nous avons les coûts d'acquisition, les coûts d'administration, les coûts de transport, les coûts de suivi de la maladie et les coûts des soins palliatifs. On pourra peut-être juste, sans s'intéresser en particulier au poste de suivi de la maladie qui structure les résultats de la modélisation, faire l'hypothèse d'une prise en charge hospitalière pour tous les patients hospitalisés à *baseline*, puis durant les deux mois suivants, et de tous les patients non répondeurs sur le reste de la modélisation, hypothèse toutefois bornée à un an. Alors que pour les patients répondeurs, il est modélisé une prise en charge en ambulatoire. Cette hypothèse de prise en charge repose sur l'avis d'experts uniquement, et cela fait l'objet d'une réserve méthodologique mineure.

Nous pouvons passer aux résultats dans cette indication. Pour un horizon temporel de cinq ans et selon l'ensemble des hypothèses que nous vous avons présentées, la comparaison des deux stratégies MTP à JAKAVI conduit à une économie, un différentiel de coûts d'environ 63 000 euros pour un gain d'environ 0,21 QALY, ce qui aboutit à une relation de dominance de JAKAVI en comparaison au bras MTD.

Les choix et hypothèses de modélisation qui ont le plus d'impact sur les QALY ou sur les coûts sont : le choix de l'horizon temporel, la modélisation de la survie globale par bras de traitement, enfin les coûts et hypothèses relatives au suivi hospitalier des patients, on vient de l'évoquer.

Les analyses de sensibilité déterministes réalisées ont mis en évidence qu’aucune des variations testées ne remet en cause la dominance de JAKAVI versus MTD. Toutefois ces analyses de sensibilité déterministes sont entachées d’une réserve méthodologique importante pointant l’absence d’intégration du taux de réponse à jour 28 du critère de jugement principal par bras de traitement.

En ce qui concerne l’analyse de sensibilité probabiliste après 1 000 tirages, vous pouvez observer que la quasi-totalité des points se situe dans le cadran sud-est, le cadran de la dominance.

Nous pouvons passer à la présentation de l’analyse de l’efficience dans la seconde indication de la GvHc. On va peut-être procéder comme on avait procédé en GT Eco, insister peut-être sur ce qui est différent de l’autre indication, si cela vous convient.

M^{me} PARIS.- Oui. Cela me paraît bien.

Un chef de projet du SEM - Parfait. Les principaux choix structurants sont identiques, à la différence que les options comparées sont légèrement différentes. On a également un bras comparateur mixte dont les données d’efficacité sont *poolées* et sont composées d’immunosuppresseurs, d’antinéoplasiques et de la photophérèse extracorporelle, mais la répartition de ces différents traitements dans le bras comparateur diffère et repose également sur les données de l’essai pivot, REACH-3, cette fois-ci.

Le modèle est identique, à la différence qu’étant donné que le critère de jugement principal dans cette indication a été observé plus tardivement, au jour 168, il y a une succession d’états dits tunnels pour la première phase de la modélisation, qui correspond à l’état *baseline*.

En ce qui concerne les évènements intercurrents, la modélisation des évènements indésirables est quasiment identique, à la différence que dans cette indication, en plus d’un impact modélisé sur l’utilité, nous avons également un impact sur les coûts, car l’ensemble des patients ne sont pas forcément hospitalisés dans l’attente de l’observation de leurs réponses. Toutefois, les mêmes réserves méthodologiques mineures sont ici formulées dans cette indication sur la durée de résolution et le choix du seuil de fréquence.

Concernant les complications de la maladie, la différence, c’est qu’ici, on a les deux évènements modélisés, c’est identique, on a la rechute maline. Par contre, ce qui est différent, c’est qu’on a la transformation, cette fois-ci en maladie du greffon contre l’hôte chronique récurrente qui constitue également des critères de jugement secondaire non hiérarchisés, et de l’essai REACH-3. Ces complications sont également modélisées de manière similaire à celles des évènements indésirables dans l’indication, donc un impact sur les coûts. Mais d’une manière générale, la

réserve formulée est la même : c'est une réserve importante qui met en avant les différentes interrogations qui questionnent quant à la non-adaptation de ces complications.

Concernant la modélisation des arrêts de traitement, ici, la différence, c'est qu'on va modéliser les différents arrêts de traitement à partir des courbes de durée de traitement de Kaplan-Meier issues de l'essai clinique. Mais par la suite, on va également les extrapoler. Cette estimation, c'est cette extrapolation, le choix de la distribution paramétrique retenue, qui suit une distribution exponentielle. Elle n'a été ni étayée ni testée en analyse de sensibilité, donc l'impact de ce choix sur les résultats est inconnu, et cela est pointé par une réserve méthodologique importante.

Enfin, sur les traitements ultérieurs, ils sont modélisés de la même manière pour les patients non répondeurs, et ce indépendamment du traitement initialement reçu par les patients. Cette fois-ci, la réserve méthodologique est importante, car en plus du fait que la considération de ces traitements ultérieurs ne soit pas étayée, l'impact sur les résultats est beaucoup plus important et s'avère être favorable également au produit. Le RDCR, en comparaison à l'analyse de référence, augmente de 140 % et fait l'objet d'une réserve méthodologique importante.

Un chef de projet du SEM - En ce qui concerne les hypothèses d'extrapolation, on va passer rapidement. Pour la survie globale, là encore, on a une extrapolation des données par ajustement d'une fonction paramétrique, sur tout l'horizon temporel à partir de T0, de même pour la durée de réponse. Là encore, l'hypothèse de persistance de la réponse au-delà du suivi de l'essai clinique pour les patients répondeurs, n'est pas étayée et fait l'objet d'une réserve mineure.

En ce qui concerne les choix de modélisation pour la survie globale jusqu'au sixième cycle, l'industriel a modélisé une mortalité cumulée observée avant J168, comme pour la maladie aiguë, et à partir du septième cycle, la modélisation de la survie globale est indépendante du statut de réponse et du bras de traitement. À la différence de la maladie aiguë qui dépendait du statut de réponse, on est sur une survie globale indépendante du statut de réponse et du bras de traitement, sur la base des résultats d'une analyse *post-hoc* qui ne permettent pas de mettre en évidence une différence significative de survie globale entre les deux bras, ou en fonction du statut de réponse des patients.

En analyse de référence, on a donc des courbes *poolées* tous bras de traitement confondus de survie globale des patients de l'étude REACH-3 qui ont été extrapolés. Pour l'estimation de la survie globale à partir du septième cycle, on a un ajustement par la distribution de Weibull, sur la base des critères AIC, BIC et des taux de survie modélisés de l'inspection visuelle des courbes, ce qui n'a pas soulevé de réserve de notre part.

En ce qui concerne la durée de réponse, là encore, nous vous proposons une réserve importante sur la source des données, qui est l'essai pivot REACH-3, dans lequel la durée de réponse était un critère de jugement secondaire, non hiérarchisé, qui peut affecter l'estimation des probabilités de transition. Pour la modélisation et l'estimation des durées de réponse, cela a soulevé la même réserve sur l'absence de test de l'hypothèse des risques proportionnels pour l'estimation, mais n'a pas soulevé d'autres réserves de notre part.

En ce qui concerne la validité, au niveau de la validité interne, elle a été jugée acceptable, que ce soit pour la survie globale ou pour la durée de réponse. En revanche, pour la validité externe, nous vous proposons deux réserves : une réserve mineure sur l'absence de description des études mobilisées permettant d'assurer la comparabilité des données de survie globale extrapolée aux données des publications citées au-delà de trois ans. Et nous vous proposons une réserve importante sur l'absence de validité externe des données de durée de réponse mobilisées du bras MTD jusqu'à cinq ans, comme dans la maladie aiguë.

Un chef de projet du SEM - En ce qui concerne l'estimation des scores d'utilité associés aux états de santé, de même que dans la maladie aiguë, un questionnaire EQ-5D a été administré au cours de l'essai clinique, mais également l'amélioration du score TSS supérieur ou égal à 7 points, défini comme une amélioration cliniquement pertinente à travers l'échelle *modified Lee Symptom Scale*, qui est une échelle spécifique au GvHc. Elle est utilisée pour mesurer les symptômes et leur impact dans la maladie. Ce critère était un critère de jugement secondaire, hiérarchisé de l'essai, pour lequel JAKAVI a démontré sa supériorité versus le bras comparateur. C'est la démonstration, d'un gain de qualité de vie.

La méthode d'estimation pour l'état *baseline* est identique à ce qui a été effectué dans l'aiguë. Pour les états répondeurs et non répondeurs, c'est également sensiblement similaire, avec le recours à un modèle d'équation d'estimation généralisée.

Toutefois, concernant la spécification des variables indépendantes, en plus du statut de réponse et du score moyen EQ-5D à *baseline*, on a également le traitement reçu, compte tenu de la démonstration d'un gain de qualité de vie. Enfin également, la considération de l'ensemble des données disponibles, sans imputation de données manquantes. L'analyse critique, en effet, c'est que le choix du modèle est également acceptable.

En ce qui concerne les spécifications des coûts variables, c'est documenté. Le choix du modèle constitue toutefois le troisième meilleur ajustement aux données, mais apparaît être justifié compte tenu de la démonstration d'une amélioration cliniquement pertinente.

A noter toutefois que ce choix de tenir compte du traitement reçu comme variable indépendante est un choix qu'on peut qualifier de favorable aux produits et qui conduit à une augmentation du RDCR de 280 %, mais qui apparaît être justifiée. Une réserve méthodologique mineure similaire est formulée concernant l'estimation des scores d'utilité et l'absence de méthode d'imputation et de discussion.

Un chef de projet du SEM - En ce qui concerne l'identification, la mesure et la valorisation des coûts, là encore, les postes de coûts sont classiques : coûts d'acquisition, coûts d'administration, coûts liés à la prise en charge des événements indésirables cette fois, coûts de transport, coûts de soins palliatifs et coûts de suivi de la maladie qui reposent sur une prise en charge hospitalière. Cette fois-ci, seuls 10 % des patients sont hospitalisés dans l'état *baseline*, alors que c'était 100 % dans la maladie aiguë, puis seulement 25 % des patients non répondeurs restent hospitalisés à vie avec une borne à un an, alors que dans la maladie aiguë, tous les patients non répondeurs restaient hospitalisés. Cela change à ce niveau.

Il y a également une prise en charge ambulatoire en *baseline*, les 90 % des patients non hospitalisés sont pris en charge en ambulatoire, avec notamment une consultation chez un hématologue. Les 75 % des patients non répondeurs restants, ainsi que l'entièreté des patients répondeurs sont pris en charge en ambulatoire avec une cure d'immunoglobulines toutes les trois semaines en hôpital de jour, une consultation chez l'hématologue et chez le pneumologue. Comme dans la maladie aiguë, nous vous proposons une réserve mineure sur la documentation du suivi de la maladie, qui repose sur l'avis d'experts uniquement.

En ce qui concerne les résultats dans la maladie chronique, pour un horizon temporel de cinq ans, le RDCR de JAKAVI versus meilleur traitement disponible, est de 66 365 euros par QALY. On observe un différentiel de coûts de 10 564 euros. Vous voyez dans la colonne RDCR par année de vie, le produit est dominé puisque, pour rappel, l'industriel a fait une hypothèse d'équivalence de survie globale entre les deux produits.

Les choix et les hypothèses de modélisation ayant le plus d'impact sur le RDCR sont : l'horizon temporel, la répartition des traitements dans le bras MTD, mais surtout la modélisation de la survie globale, la modélisation de la durée de traitement, la durée d'hospitalisation des patients non répondeurs, les coûts de suivi et le coût journalier d'hospitalisation, enfin la prise en compte des traitements ultérieurs.

En ce qui concerne les analyses de sensibilité, probabilistes, le RDCR moyen dans l'analyse probabiliste est estimé à 77 383 euros par QALY, ce qui représente une variation de 16,6 % par rapport au RDCR de l'analyse principale. Après 1 000 simulations, la majorité des points se situent

dans le cadran Est du plan coût-efficacité. On note une probabilité de 80 % pour JAKAVI d'être efficient pour une disposition à payer de 163 000 euros par QALY.

En ce qui concerne les analyses en scénarios, le RDCR est notamment fortement influencé par les coûts liés à l'hospitalisation des patients non répondeurs, coûts journaliers suivis en hospitalisation, durée d'hospitalisation, proportion des patients hospitalisés et également les coûts de traitement ultérieurs.

Nous vous proposons deux réserves importantes en ce qui concerne les analyses de sensibilité : l'absence d'intégration du taux de réponse à J168 par bras de traitement dans l'analyse de sensibilité déterministe, et une absence d'intégration dans les analyses de sensibilité déterministes et probabilistes de la durée de traitement.

Un chef de projet du SEM - On peut désormais passer à l'analyse de l'impact budgétaire dans les deux sous-populations, aiguë et chronique. L'objectif de cette analyse est conforme. Il est d'estimer les conséquences financières liées à l'introduction sur le marché de JAKAVI dans la totalité de l'indication. L'horizon temporel est de cinq ans et les impacts budgétaires distincts selon les deux sous-populations sont estimés ensuite sont agrégés.

La perspective retenue est celle de l'assurance-maladie obligatoire, et les scénarios comparés sont le scénario sans JAKAVI et le scénario avec JAKAVI.

En ce qui concerne l'estimation de la population cible, le point de départ est le nombre de greffes allogéniques réalisées par an issues du registre de l'Agence de biomédecine en 2020, au nombre de 1 857. Ensuite, sont appliquées les proportions de patients qui développent une GvHa ou une GvHc issue de la littérature pour GvHc, puis la proportion de patients devenant cortico-résistants.

Concernant l'estimation de la proportion de patients qui développent une GvHa, elle n'a pas été documentée par l'industriel. Elle fait l'objet d'une réserve méthodologique mineure. On obtient une population cible annuelle de 746 patients.

Concernant les parts de marché et la population rejointe, les traitements retenus sont identiques à ceux de l'analyse de l'efficacité. La distribution des parts de marché est la suivante : il est supposé que JAKAVI, dans sa dynamique d'introduction, est de ■■■ en année 1, de ■■■ en année 2 et elle atteint ■■■■ dès la troisième année. Cette dynamique de diffusion a été appréhendée, notamment au regard de la démonstration de l'efficacité du ruxolitinib, d'une dynamique supposée similaire à la diffusion de RYDPAT et des données de marché notamment issues de l'accès précoce et de l'utilisation des centres spécialisés.

Concernant le type de modèle et les paramètres clés : dans la GvHa, c'est un modèle de type incident alors que dans le GvHc, c'est un modèle de type incident prévalant. Les données cliniques mobilisées sont les durées médianes de traitement issues des essais pivots, les taux de réponse et durées de réponse, enfin, uniquement pour le modèle GvHc, la considération des événements indésirables.

D'une manière générale, l'absence de considération de la survie globale dans l'analyse d'impact budgétaire est jugée acceptable. Cependant, la mobilisation du taux et de la durée de réponse à travers le modèle d'efficience soulève des critiques et réserves similaires. Vous verrez que certaines des réserves méthodologiques sont répercutées en miroir dans l'analyse de l'impact budgétaire.

Toutefois dans la GvHc, une réserve méthodologique mineure est formulée quant à l'estimation des durées médianes de traitement uniquement en faisant recours aux données issues de l'essai pivot REACH-3, alors que dans l'analyse de l'efficience, la durée de traitement était estimée, comme cela vous l'a été présenté, en se fondant sur les courbes de Kaplan-Meier, puis une extrapolation. Cela questionne, et pourrait suggérer une sous-estimation des durées de traitement considéré.

Passons aux résultats et à l'analyse de sensibilité de l'analyse d'impact budgétaire. Commençons par la GvHa, sur l'ensemble de la durée de l'horizon temporel dans la GvHa, l'introduction de JAKAVI conduit à une économie d'environ 40,9 millions d'euros, soit une diminution de 22 % des dépenses de l'Assurance-maladie dans cette indication. On observe que la dynamique de l'économie générée augmente avec les années et atteint en plateau dès la troisième année de commercialisation.

On observe une dynamique inverse dans l'indication chronique, avec une augmentation des dépenses jusqu'à la quatrième année de commercialisation, qui a atteint un plateau. Cette augmentation des dépenses est à hauteur de 42,6 millions d'euros, soit une augmentation des dépenses de 35 %. Dans le total de l'indication, on observe que sur les deux premières années, nous avons une économie qui est générée, puis les dépenses compensent les économies. Au total, nous avons une augmentation sur l'ensemble de l'horizon temporel de 1,6 million d'euros, soit une augmentation des dépenses de 0,5 %.

Par sous-populations, les postes de coûts sont identiques à ce qu'on a pu observer dans l'efficience, donc on ne va pas forcément revenir dessus.

En ce qui concerne les analyses de sensibilité, dans l'indication aiguë, ce qu'on observe, c'est que les principaux paramètres dont la variabilité affecte les résultats sont les paramètres de coûts

relatifs au suivi de la maladie et les paramètres de la population cible, notamment la proportion de patients qui vont développer une GvHa. Dans la GvHc, on observe que les principaux paramètres dans la variabilité affectent les résultats sont : les coûts d'acquisition et la durée de traitement de JAKAVI, également les paramètres de coûts relatifs au suivi des patients non répondeurs, enfin le coût d'acquisition et de durée de traitement de l'électrophorèse extracorporelle.

Des analyses ont également été conduites sur les parts de marché. Elles révèlent naturellement un impact important de la spécification des parts de marché sur les résultats. Enfin un résultat d'intérêt concernant les analyses de sensibilité sur le prix, pour une diminution de 10 % du prix, on passe à une économie générée à hauteur d'environ 7,7 millions d'euros, soit une diminution par rapport à l'impact budgétaire de l'analyse de référence de 577 %. On pourra revenir notamment dessus, nous l'avons intégré à la conclusion de la CEESP.

Passons à la synthèse de l'ensemble des réserves proposées. J'ai oublié de le préciser, on a passé en revue une grande majorité des réserves, mais certaines réserves méthodologiques mineures n'ont pas été présentées au cours de l'exposé, mais avaient été évoquées durant la présentation du dossier en GT Eco. Pour synthétiser, dans l'indication aiguë, nous avons neuf réserves méthodologiques importantes, ici réserves méthodologiques mineures, alors que dans l'indication chronique, nous avons huit réserves importantes, pour sept réserves méthodologiques mineures. On ne va pas forcément passer sur l'ensemble, ce serait un peu long.

Concernant l'analyse d'impact budgétaire, nous avons une réserve méthodologique importante par indication et quatre méthodologiques réserves mineures. Parfois, ce sont les mêmes, mais nous avons aussi des différences, on a pu l'évoquer.

On peut peut-être passer aux interventions des rapporteurs.

M^{me} PARIS.- Tout à fait. Les rapporteurs sont Océane et Lionel. Qui souhaite s'exprimer, d'abord ? Océane est à l'écran, allez.

M^{me} MINKA.- Bonjour à tous, et merci vraiment aux chefs de projet pour leur présentation très claire et toutes leurs explications. Merci également à Lionel pour les échanges. Les échanges ont été également très constructifs avec l'industriel. Ce dossier a été vraiment très agréable à lire. C'est le deuxième sur lequel je rapporte.

L'horizon temporel de cinq ans dans les deux dossiers était tout à fait acceptable. Les choix qui ont été faits, la modélisation de Markov en quatre états, l'état à *baseline*, où les patients recevaient des cycles de traitement. Par la suite, on analysait la réponse globale ou la non-

réponse, au final, on voyait l'évolution vers le décès. C'est tout à fait cohérent avec l'histoire naturelle de la maladie.

Je vais revenir sur quelques réserves importantes, notamment dans l'analyse d'efficience dans la GvH aiguë. Comme l'ont déjà souligné les chefs de projet, la réserve sur l'estimation de la survie, notamment dans GvH aiguë, la réserve sur l'estimation de la survie globale reposant sur des données d'une analyse *post-hoc* dont la robustesse n'avait pas été établie. Il y a aussi eu la validité interne de ce modèle, notamment sur la surestimation de la durée de réponse à partir de six mois, avec JAKAVI, qui faisait que ce choix n'était pas du tout conservateur.

Dans la GvH chronique, le plus important à retenir et ce que je retiendrai le plus, c'est cette absence de considération des traitements ultérieurs qui faisaient varier le RDCR de près de 140 %.

L'analyse aussi dans les deux populations, l'estimation des probabilités de transition à partir de données des essais pivots REACH-2 et REACH-3, tenant compte de la durée de réponse qui était plutôt un critère de jugement secondaire, non hiérarchisé dans ces essais.

Sur l'analyse de l'impact budgétaire, je ne reviendrai pas dessus parce que finalement, les réserves étaient assez cohérentes avec ce qui était fait par l'analyse d'efficience. Je suis franchement complètement en accord avec toutes les réserves qui ont été énoncées dans ces deux dossiers.

Encore merci aux deux chefs de projet pour votre présentation.

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

M. PERRIER.- Merci. Beaucoup de choses ont déjà été dites sur les dossiers, avec une présentation très riche, dossier qui porte sur une évaluation coût-utilité, coût-efficacité complétée bien sûr d'une analyse d'impact budgétaire de JAKAVI, chez des patients âgés de 12 ans et plus atteints de la maladie du greffon contre l'hôte aiguë et l'hôte chronique.

Les choix structurants ont été bien documentés et sont recevables. Je voudrais également mentionner que l'échange technique a été dense. Cet échange a permis une amélioration notable du dossier et une meilleure appréciation de la certitude. Des analyses complémentaires et notamment de sensibilité ont été réalisées, et notamment, je dois dire, sur des items qui impactent ou qui impactaient largement le RDCR. Des précisions ont également été apportées par l'industriel.

Ceci dit, on l'a bien vu tout au long de cette description, un certain nombre d'écueils bien décrits dans la présentation demeurent. On peut citer par exemple l'impact de la loi utilisée sur l'extrapolation de la survie globale, ou encore une validation insuffisante du modèle. Par ailleurs,

dans un contexte où il y a des événements intercurrents, c'est également un point sensible du dossier. Leurs durées de résolutions sont hétérogènes d'un patient à un autre. Un modèle de simulation à événements discrets aurait pu sans doute être une alternative au modèle de Markov à quatre états, développé par l'industriel, même si ce dernier est bien sûr recevable. Un modèle de simulation à événements discrets aurait pu peut-être prendre encore en compte davantage l'histoire naturelle de la maladie.

En termes de résultats, une distinction doit être faite entre, d'une part, la GvHa, pour laquelle une dominance de JAKAVI versus les meilleurs traitements disponibles est observée. Il est important de noter que la dominance de JAKAVI n'est pas remise en cause par l'ensemble des analyses de sensibilité qui ont été effectuées par l'industriel, de la GvHc chronique, où le RDCR de 66 365 euros par QALY est probablement sous-estimé, voire largement sous-estimé, compte tenu des hypothèses retenues par l'industriel. C'est le cas en particulier concernant la prise en compte ou non des traitements ultérieurs.

Comme Océane, je partage l'intégralité des réserves qui sont proposées dans cet avis. Je tiens bien sûr à remercier chaleureusement les chefs de projet pour leur grande implication dans l'instruction de ce dossier et les échanges constructifs que nous avons eus. Je remercie aussi bien entendu Océane co-rapporteur de ce dossier.

Je vous remercie.

M^{me} PARIS.- Merci beaucoup Lionel. Avez-vous des commentaires les autres membres de la commission ? Je ne vois pas.

(La commission n'exprime aucune observation.)

M^{me} PARIS.- Non. Cela veut dire que l'on peut passer à la conclusion. Je vous en prie, lisez la conclusion.

Un chef de projet du SEM - Nous passons directement à la conclusion, ou voulez-vous le détail de ce que nous avons rappelé dans l'analyse de l'efficacité ?

M^{me} PARIS.- Oui.

Un chef de projet du SEM - On va vous décrire, ce qu'on a mis dans l'avis. Sur l'analyse de l'efficacité, l'objectif est rappelé classiquement. En ce qui concerne la conformité méthodologique, nous rappelons que celle-ci est acceptable dans les deux indications. Nous rappelons le nombre de réserves qu'elle soulève : neuf réserves importantes et six réserves mineures dans la GvHa, et huit réserves importantes et sept réserves mineures dans la maladie chronique.

En ce qui concerne l'efficacité dans la maladie aiguë, nous rappelons qu'au prix revendiqué sur un horizon temporel de cinq ans et selon les hypothèses retenues dans la modélisation, la comparaison de JAKAVI au MTD aboutit à une dominance qui est caractérisée par une économie de 63 161 euros et que cette économie est principalement portée par les coûts de suivi de la maladie et un gain de santé de 0,19 année de vie et 0,21 année de vie ajustée sur la qualité de vie, donc QALY.

Ces résultats reposent principalement d'une part sur les paramètres clés structurants l'évolution de la cohorte dans les états de santé, à savoir la réponse des patients au traitement, son maintien dans le temps et sa relation avec la survie globale, mais d'autre part également sur le suivi médical des patients, comme nous l'avons répété tout au long de la présentation, qui s'articule entre une prise en charge hospitalière et ambulatoire selon la réponse au traitement, et dont le poste de coût est à l'origine de la majeure partie de l'économie générée. La modélisation et l'estimation de ces paramètres clés font l'objet de réserves méthodologiques qui génèrent une incertitude intrinsèque entourant l'estimation des résultats de l'analyse.

Nous revenons ensuite sur les analyses de sensibilité conduites, qui ont permis d'explorer une partie de cette incertitude. Toutefois, nous concluons qu'aucune des variations attestées dans le cadre de l'analyse de sensibilité déterminée sur la variabilité des paramètres n'a remis en cause la dominance de JAKAVI versus MTD.

Nous insistons sur l'incertitude soulevée par les choix de modélisation, qui s'accompagne d'une incertitude inhérente au contexte de la pathologie, qui survient à la suite d'une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques mise en œuvre dans le traitement de maladies graves sous-jacentes, dont l'évolution peut interférer avec la réponse traitement au cours de l'horizon temporel.

Enfin, au regard de la conformité méthodologique qui est acceptable, bien que soulevant des réserves importantes, et au regard de l'incertitude liée au modèle et l'incertitude liée au contexte de la pathologie, et les analyses de sensibilité permettant en partie l'exploration de ces incertitudes, l'incertitude globale associée aux résultats est forte, mais n'est pas de nature à invalider la démonstration de la dominance dans la population de patients atteints d'une maladie chronique au prix revendiqué sur un horizon temporel de cinq ans, et selon les hypothèses retenues, la comparaison de JAKAVI au MTD aboutit à un surcoût total de 10 564 euros par patient. Cette incrémentation se décompose par le suivi de la maladie, moins 10 398 euros en faveur du bras JAKAVI. L'administration des traitements représente également une économie en faveur de JAKAVI, de même que les traitements ultérieurs. Toutefois, l'économie est contrebalancée par un surcoût en termes d'acquisition des produits.

Le surcoût total actualisé de 10 564 euros repose donc d'une part sur le surcoût lié à l'acquisition du produit, qui est contrebalancé par les économies générées dans le suivi et l'administration des traitements. Le RDCR de JAKAVI versus MTD est de 66 365 euros par QALY.

Nous insistons sur le fait que ces résultats reposent principalement sur les paramètres clés structurants de l'évolution de la cohorte dans les états de santé, la réponse des patients au traitement et son maintien dans le temps, qui font l'objet de réserves méthodologiques et qui sont à l'origine d'une incertitude intrinsèque entourant l'estimation des résultats de l'analyse. Mais c'est le cas également sur la considération des traitements ultérieurs, comme nous l'avons présenté pour les patients non répondeurs, qui est un choix favorable aux produits évalués, qui est non étayé au regard de la pratique courante, attendue ou observée, dans l'essai REACH-3. Cette estimation repose sur des hypothèses non justifiées et non discutées. Ce choix contribue à fortement diminuer le RDCR dans l'analyse de référence, en comparaison à une absence de considération de ces traitements ultérieurs.

Nous revenons là encore sur les analyses de sensibilité conduite, en insistant sur l'analyse de sensibilité menée sur l'estimation des scores d'utilité, qui n'est pas de nature à remettre en cause les résultats du modèle. Enfin, nous revenons sur les analyses de sensibilité déterministes, avec les paramètres qui influent principalement sur les résultats, et l'analyse de sensibilité probabiliste avec la disposition à payer de 163 000 euros par QALY pour que le traitement par JAKAVI ait une probabilité de 80 % d'être efficaces, et la différence entre le RDCR probabiliste de 77 383 euros par QALY et le RDCR de l'analyse principale résultant d'une variation de 16,6 %.

Nous revenons là encore sur l'incertitude à la fois liée au modèle, mais aussi liée à la pathologie. Enfin, nous concluons qu'au regard de la conformité méthodologique acceptable, bien que soulevant des réserves importantes et de l'incertitude inhérentes au contexte de la pathologie, en tenant compte des analyses de sensibilité qui ont permis une exploration partielle de cette incertitude, l'incertitude globale associée aux résultats est forte, mais n'est pas de nature à invalider les résultats.

Un chef de projet du SEM - En ce qui concerne l'analyse d'impact budgétaire, identiquement, nous rappelons quel est l'objectif de l'analyse. Nous dissocions la conformité méthodologique par sous-population en rappelant que la conformité méthodologique est acceptable, bien que soulevant des réserves importantes et mineures.

En ce qui concerne l'impact budgétaire, les résultats sont détaillés par sous-indication, puis en population totale. Au prix revendiqué, sur un horizon temporel de cinq ans, et selon les hypothèses retenues, l'introduction de JAKAVI génère une diminution des dépenses d'assurance-

maladie de 41 millions d'euros cumulés, soit une diminution de 22 % dans la sous-population aiguë. La population rejointe cumulée s'élève à ■■■■ patients, pour une population cible cumulée de 1 960 patients, soit 392 patients annuels.

Nous rappelons que les coûts de suivi provenant du modèle d'efficience soulèvent des critiques identiques quant à l'incertitude et à l'acceptabilité méthodologique. Enfin, nous présentons les principaux résultats associés aux analyses de sensibilité déterministes, et mettons en évidence que les résultats seront sensibles au suivi hospitalier de la maladie, et à la spécification de la population cible.

Dans la population chronique, nous présentons les principaux résultats : une augmentation des dépenses d'assurance-maladie de 42,6 millions d'euros cumulés sur l'ensemble de l'horizon temporel, soit une augmentation des dépenses de 35 %, associée à l'estimation de la population rejointe cumulée, s'élevant à ■■■■ patients, pour une population cible cumulée de 1 859 patients, soit une population annuelle de 372 patients.

Nous présentons les principaux résultats des analyses de sensibilité déterministes sur la variabilité des résultats : les coûts d'acquisition et de la durée de traitement de JAKAVI, les paramètres de coûts relatifs au suivi des patients non répondeurs dans les deux bras, mais également au suivi des patients répondeurs du bras JAKAVI, enfin des coûts d'administration et la durée de traitement de la photophérèse extracorporelle, comme nous vous l'avons présenté durant le précédent exposé.

Au total, dans l'ensemble de l'indication, l'introduction de JAKAVI conduit à un impact budgétaire s'élevant à 1,6 million d'euros, soit une augmentation des dépenses de 0,5 % pour une population totale rejointe cumulée de ■■■■ patients.

Nous concluons qu'en lien avec l'analyse d'efficience et au regard de la conformité méthodologique acceptable, bien que soulevant des réserves importantes, l'incertitude intrinsèque aux choix de modélisation à l'incertitude inhérente au contexte des pathologies et des analyses de sensibilité conduites, incertitude globale associée aux résultats de l'analyse d'impact budgétaire est forte.

Enfin, en guise de conclusion, nous avons tâché de récapituler. Compte tenu de ce qui précède la CEESP conclut que : dans la maladie du greffon contre l'hôte aiguë, en cas de réponse inadéquate aux corticostéroïdes et 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 cinq ans.

L'introduction JAKAVI génère une diminution des dépenses de l'Assurance-maladie de 41 millions d'euros sur un horizon temporel de cinq 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 d'analyses sensibilités conduites est forte.

Dans la maladie du greffon contre l'hôte chronique, JAKAVI est associé à un RDCR de 66 365 euros par QALY, sur un horizon temporel de cinq ans. Nous précisons que le produit est dominé en matière d'année de vie gagnée, du fait de l'absence de démonstration d'un gain de survie global entre les traitements. Nous précisons que le 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.

De plus, 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%. De plus, comme cela a été présenté, le RDCR moyen d'une analyse probabiliste est estimé à 77 383 euros par QALY, soit une variation par rapport au RDCR de l'analyse principale de 16 %, traduisant une forte incertitude paramétrique.

Enfin, l'introduction de JAKAVI génère une augmentation des dépenses de l'assurance-maladie de 42,6 millions d'euros, et l'incertitude globale, en partie exploratoire, les analyses de sensibilité conduite, est forte.

Enfin et pour conclure, dans l'entièreté de l'indication évaluée, l'introduction de JAKAVI génère une augmentation des dépenses de l'assurance-maladie de 1,6 million d'euros cumulés, et toutes choses égales par ailleurs, c'est un résultat sur lequel nous avons également insisté au cours de l'exposé, pour une diminution de 10 % du coût unitaire de JAKAVI, l'introduction JAKAVI génère alors une économie de 7,7 millions d'euros.

Sur les données complémentaires, considérant les sources d'incertitudes identifiées, les résultats d'analyse de l'efficacité et de l'impact budgétaire ont besoin d'être corroborés par les données recueillies en vie réelle, visant notamment à documenter la durée du maintien de la réponse, la survie globale des patients, et le mode de prise en charge des patients et l'éventuel usage des traitements ultérieurs chez les patients non répondeurs. C'est en lien avec les différents écueils et les différentes réserves qui ont été formulées dans cet avis.

M^{me} PARIS.- Merci beaucoup. Nous avons une question de Dominique ou un commentaire ?

M^{me} POLTON.- Merci beaucoup pour l'exposé qui est vraiment très fouillé, très clair, etc. Ma remarque était juste une petite remarque de formulation dans la page 5. D'ailleurs, cela revient après, mais cela revient de façon peut-être plus précise dans la page 5. On dit que ces résultats reposent, d'une part, sur les paramètres clés structurant l'évolution de la cohorte dans les états de santé, la réponse... et d'autre part sur le suivi médical des patients.

Je trouve juste que pour quelque chose qui est au début de l'avis, ce n'est pas très simple. Déjà, le dossier est tout de même assez compliqué par ailleurs, et vous expliquez beaucoup de choses ensuite de façon très claire. Mais au démarrage, n'est-ce pas possible d'exprimer cela de façon à ce que l'on comprenne mieux finalement ce qu'il faut comprendre de cette phrase ? Je trouve que ce n'est pas si clair. Quand on dit que « ces résultats reposent principalement sur les paramètres clés structurants la réponse des patients au traitement, son maintien dans le temps, sa relation avec la survie globale », on ne sait pas trop quoi en penser. Est-ce possible de l'explicitier un peu ?

Je crois que c'est fait de manière un peu plus explicite dans le même type de point qui est traité ultérieurement, puisqu'à chaque fois, on a à la fois la maladie chronique et aiguë, ensuite des choses qui sont redites aussi dans les questions d'efficience d'impact budgétaire.

Mais sur ce démarrage, je trouve juste que quand on lit et qu'on démarre par cela, finalement, on ne comprend pas bien en quoi ce résultat. Parfois on dit que cela repose là-dessus, et donc c'est une source, par exemple de surestimation, sous-estimation, etc. Là, on ne voit pas. Cela repose sur des paramètres clés structurants, mais que faut-il déduire de ces phrases ?

C'est plus une question de formulation, de logique sur les deux fondements.

M^{me} PARIS.- Nous sommes en train de hocher la tête dans la salle. On peut modifier cela, soit pour l'enlever de cet endroit, si c'est exprimé plus clairement plus tard, soit pour essayer de dire plus clairement ce qu'on veut. Parce qu'effectivement, dans l'absolu, tous les résultats reposent sur les paramètres clés structurants. Soit on retravaille, soit on enlève ce paragraphe, si on considère que finalement c'est mieux expliqué ailleurs.

Un chef de projet du SEM - L'idée étant ici d'avoir rappelé ces paramètres clés structurants, l'évolution de la cohorte, parce que le paragraphe suivant, on explique que la modélisation et l'estimation de ces paramètres clés font notamment l'objet de réserves méthodologiques qui génèrent une incertitude. Mais on va pouvoir adapter ou ajuster.

M^{me} PARIS.- C'est pour introduire ce qui suit, c'est cela ?

Un chef de projet du SEM - Voilà.

M^{me} POLTON.- Peut-être que ce serait juste regrouper pour que l'on comprenne bien.

Un chef de projet du SEM - Effectivement, on va le rendre plus clair. En effet, on a voulu être synthétique puisque l'on ne voulait pas faire trop long, mais en effet, c'est peut-être un peu trop synthétique. On va essayer de mettre en avant plus clairement le rôle de ces paramètres clés sur les résultats.

M^{me} POLTON.- C'est vraiment une petite remarque de lecteur arrivant sur ce dossier, et se posant la question à ce moment-là : que faut-il comprendre de cette phrase au fur et à mesure qu'on les lit.

M^{me} PARIS.- D'accord. Merci beaucoup. Y a-t-il d'autres commentaires ? Non. Je propose qu'on passe au vote de cet avis.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Résultat du vote :

Favorable : 19 voix

Défavorable : voix

Abstention : voix

(L'avis est adopté.)

M^{me} PARIS.- Nous sommes un peu en avance pour la présentation du dossier suivant, mais je crois que l'équipe est prête.

Un chef de projet du SEM- Valérie, vous aviez un commentaire avant qu'il y ait des problèmes d'échos.

M^{me} PARIS.- Maintenant, le dossier est fini. Je voulais juste signaler qu'on avait un produit qui apporte des bénéfices aux patients, qui est dans l'une de ces indications, qui génère lui-même des économies, et finalement avait un impact budgétaire que l'on a validé et qui est tout à fait modeste sur les cinq ans. Je voulais juste le signaler parce que ce n'est pas si courant.