



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

ÉVALUER

LES TECHNOLOGIES DE SANTÉ

AVIS ECONOMIQUE

SCSEMBLIX (asciminib)

Traitement des patients adultes atteints de leucémie myéloïde chronique chromosome Philadelphie positive en phase chronique (LMC-PC Ph+) précédemment traités par au moins deux inhibiteurs de tyrosine kinase

Validé par la CEESP le 14 février 2023

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	6
1.1.4. Conclusion de la commission	7
1.1.5. Données complémentaires	7
1.2. Synthèse des réserves émises par la CEESP	8
2. Complément A. Contexte de la demande	10
3. Complément B. Tableaux de synthèse	13
3.1. Étude d'efficience : synthèse de l'analyse critique	13
3.2. Étude de minimisation des coûts : synthèse des résultats et de l'analyse de l'incertitude	24
3.3. Analyse d'impact budgétaire : synthèse de l'analyse critique	28
3.4. Analyse d'impact budgétaire : synthèse des résultats et de l'analyse de l'incertitude	35
4. Complément C. Résultats de l'étude d'efficience	37
4.1. Présentation et analyse critique de la méthodologie	37
4.1.1. Choix structurants	37
4.1.2. Données observées dans le SNDS	37
4.1.3. Modélisation	41
4.1.4. Mesure et valorisation des coûts	52
4.2. Présentation des résultats et exploration de l'incertitude	59
4.2.1. Résultats dans l'analyse de référence	59
4.2.2. Analyse de l'incertitude dans l'analyse de référence	60
5. Complément D. Résultats de l'analyse d'impact budgétaire	67
5.1. Choix structurants de l'analyse d'impact budgétaire	67
5.1.1. Estimation de la population cible	67
5.1.2. Méthode et hypothèses	69
5.1.3. Synthèse des choix méthodologiques	71
5.2. Présentation des résultats et exploration de l'incertitude	73
5.2.1. Résultats de l'analyse d'impact budgétaire	73
5.2.2. Analyses de sensibilité de l'analyse d'impact budgétaire	75
Table des annexes	78
Table des illustrations et des tableaux	88
Références bibliographiques	90

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 – février 2023 – ISBN : 978-2-11-172057-2

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 de première inscription de SCEMBLIX (asciminib) sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics.

La demande de remboursement concerne la population des patients adultes atteints de leucémie myéloïde chronique chromosome Philadelphie positive en phase chronique (LMC-PC Ph+) précédemment traités par au moins deux inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK). Dans cette indication et aux posologies de l'AMM, les patients avec une mutation T315I ne sont pas inclus dans le périmètre de l'AMM actuelle.

La demande de remboursement est superposable à l'indication de l'AMM obtenue le 25/08/2022 en procédure centralisée.

L'industriel estime la population cible à 1 667 patients en 2023 et à 1 969 patients en 2027.

Le montant de l'indemnité maximale en ATU publiée sur le site du CEPS au 22/08/2022 était de 4 469 € HT pour la boîte de 60 comprimés, correspondant à un mois de traitement.

1.1.1.2. Revendications de l'industriel

L'industriel revendique :

- un service médical rendu (SMR) important et une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) ;
- un coût total actualisé de 208 771 € pour l'asciminib, correspondant à des différentiels de coûts de 68 374 € versus le bosutinib, 23 833 € versus le ponatinib, 75 504 € versus le dasatinib, 60 430 € versus le nilotinib et 93 493 € versus l'imatinib issus d'une étude de minimisation des coûts (EMC). En tenant compte des parts de marché des ITK dans la prise en charge actuelle, le différentiel de coût total actualisé versus le comparateur moyen agrégé revendiqué par l'industriel est estimé à 67 692 € (résultats invalidés par la CEESP) ;
- un impact budgétaire de [REDACTED] € sur 5 ans au prix de [REDACTED] € PPTTC pour la boîte de 60 comprimés, retenu dans la modélisation.

Le chiffre d'affaires prévisionnel de SCEMBLIX (asciminib) pour l'ensemble de ses indications est estimé par l'industriel à [REDACTED] € TTC sur la période correspondant à la 2^e année pleine de commercialisation.

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. Autre(s) indication(s) et extension(s) à venir

L'industriel mentionne que plusieurs études sont en cours et sont susceptibles de donner lieu à des extensions d'indication concernant :

- les patients atteints de LMC-PC Ph+ nouvellement diagnostiqués ;
- les patients pédiatriques atteints de LMC-PC Ph+, ayant reçu un traitement antérieur par un ou plusieurs ITK;
- les patients atteints de LMC-PC Ph+, ayant été traités par imatinib et n'ayant pas atteint une réponse moléculaire profonde.

1.1.1.4. Contribution d'association(s) 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

Initialement, l'évaluation déposée par l'industriel avait pour objectif d'évaluer l'efficience d'asciminib dans l'indication revendiquée. Toutefois, cet objectif n'est pas cohérent avec le type d'analyse mené, à savoir une EMC, et a conduit la CEESP à le reformuler. Ainsi, l'objectif de l'analyse est de comparer les coûts totaux d'asciminib, du bosutinib, du ponatinib, du nilotinib, du dasatinib et de l'imatinib chez les patients adultes atteints d'une LMC-PC Ph+ précédemment traités par au moins deux ITK, en faisant l'hypothèse d'une équivalence en tout point entre tous les produits.

1.1.2.1. En ce qui concerne la conformité méthodologique

La méthode sur laquelle repose l'EMC dans la population analysée soulève 1 réserve majeure portant sur le type d'analyse réalisé qui est inapproprié, 1 réserve importante et 2 réserves mineures (cf. tableau de synthèse des réserves).

1.1.2.2. En ce qui concerne l'efficience

L'étude de minimisation de coût (EMC) développée est inappropriée et ne permet pas d'évaluer l'efficience de l'asciminib. Une analyse de type coût-utilité (ACU) ou a minima de type coût-efficacité (ACE) aurait dû être proposée afin de documenter l'efficience d'asciminib.

Le choix de retenir une EMC n'est pas cohérent avec la revendication d'un bénéfice clinique sur l'efficacité et la tolérance du produit (ASMR III versus bosutinib) à partir des résultats de l'essai de supériorité de phase III ASCSEMBL, et par conséquent avec l'objectif de l'analyse économique proposé qui est d'estimer l'efficience de l'asciminib.

Par ailleurs, l'argumentaire présenté par l'industriel pour ne pas retenir une ACU ou a minima une ACE n'est pas acceptable :

- L'incertitude que pourrait engendrer l'extrapolation des bénéfices cliniques n'est pas un argument recevable pour remettre en cause la pertinence et la faisabilité d'une analyse d'efficience de type ACU ou ACE.
- Compte tenu des caractéristiques de la pathologie étudiée et de sa prise en charge en termes d'objectifs thérapeutiques et de parcours patients avec l'administration de lignes successives d'ITK non dénués d'événements indésirables, une ACU aurait dû être proposée. Cette analyse aurait permis d'apprécier le bénéfice de santé en termes de qualité de vie (a minima sur la tolérance) et ce quelle que soit la quantité du bénéfice estimée en termes d'années de vie gagnées. D'autant que des sources de données auraient pu être mobilisées pour estimer l'utilité des patients atteints de LMC, même si celles-ci présentaient certaines limites.

- En l'absence de réalisation d'une ACU, une ACE aurait dû a minima être présentée. Les arguments ayant conduit à ne pas retenir cette approche ne sont pas documentés par l'industriel.

En l'absence d'une ACU ou d'une ACE documentée avec une exploration de l'incertitude complète, il n'est pas possible de se prononcer sur l'efficacité du produit.

Par ailleurs, l'industriel n'a pas apporté l'ensemble des données cliniques nécessaires (comparaison directe ou indirecte) permettant de documenter l'efficacité et la tolérance d'asciminib par rapport à la totalité des options comparées. Les taux de décès par ITK supposés équivalents et issus d'une étude en vie réelle utilisant les données du SNDS ne sont pas présentés ni retrouvés dans les documents fournis par l'industriel. De plus, les résultats issus de l'étude du SNDS ne permettent pas de vérifier l'hypothèse d'équivalence sur la survie entre asciminib et tous les ITK, dans la mesure où celui-ci n'était pas commercialisé au moment des analyses. Ces éléments auraient pu être documentés au travers de comparaisons indirectes, par ailleurs développées dans le cadre de l'évaluation économique d'asciminib à l'étranger, mais non présentées dans le rapport technique déposé par l'industriel pour la HAS.

Ainsi, compte tenu du type d'analyse réalisé, la CEESP n'est pas en mesure de statuer sur l'efficacité d'asciminib versus les options thérapeutiques disponibles, dans le traitement des patients adultes atteints de LMC-PC Ph+ précédemment traités par au moins deux ITK.

Au-delà de la réserve majeure qui invalide l'analyse, l'analyse critique relative à la méthode de l'EMC en tant que telle a été développée et est présentée dans le complément B à titre informatif.

1.1.3. Sur l'analyse d'impact budgétaire

1.1.3.1. En ce qui concerne la conformité méthodologique

La méthode sur laquelle repose l'évaluation de l'impact budgétaire d'asciminib est acceptable, bien qu'elle soulève 1 réserve importante concernant l'estimation de la population cible est susceptible d'être sous-estimée compte tenu des incertitudes sur l'algorithme de calcul à partir des données du SNDS ;

L'ensemble des réserves est repris dans le tableau de synthèse des réserves et dans le tableau de synthèse de l'analyse critique.

1.1.3.2. En ce qui concerne l'impact budgétaire

Au prix revendiqué de [REDACTED] € PPTTC pour la boîte de 60 comprimés, l'impact budgétaire sur les dépenses de l'Assurance Maladie de l'introduction d'asciminib dans la stratégie de prise en charge des patients adultes atteints de LMC-PC Ph+ précédemment traités par au moins deux ITK s'élève à [REDACTED] € sur 5 ans pour le traitement de [REDACTED] patients par asciminib (soit environ [REDACTED] % de la population rejointe totale).

Le coût total de la prise en charge de ces patients par l'Assurance Maladie est estimé à [REDACTED] d'euros dans le scénario sans asciminib versus [REDACTED] millions € dans le scénario avec asciminib sur 5 ans, soit une augmentation de 42 % du budget de l'Assurance Maladie dans cette indication.

Du fait des coûts considérés dans l'analyse, le coût d'acquisition des traitements est la composante exclusive de l'impact budgétaire lié à l'introduction d'asciminib. Il s'élève à plus de [REDACTED] € sur 5 ans ([REDACTED] % de l'impact budgétaire cumulé sur 5 ans).

Toutes choses égales par ailleurs, lorsque les parts de marché d'asciminib varient de ± 10 % l'impact budgétaire varie entre -14 % et +5 %.

L'impact budgétaire d'asciminib est négatif lorsqu'une baisse de son coût d'acquisition de 49 % est considérée (impact budgétaire cumulé à 5 ans de ■■■ ■■€).

L'impact budgétaire est probablement sous-estimé au regard de l'estimation de la population cible, pour laquelle des incertitudes persistent sur l'algorithme de calcul à partir des données du SNDS. Selon des analyses de sensibilité conduites par le SEM, en utilisant la borne inférieure et supérieure de la population prévalente estimée en 2018 par la Commission de Transparence et selon les hypothèses de l'industriel concernant le taux d'incidence et le taux de progression/décès, la population cible pourrait être de 18% à 39% plus élevée que la population cible modélisée en 2027 (2131 à 2510 patients versus 1808 patients estimés par l'industriel) augmentant l'impact budgétaire estimé de 20% à 44% en année 5 (2027).

1.1.4. Conclusion de la commission

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

- l'efficacité d'asciminib n'est pas évaluable en raison du type d'analyse soumis par l'industriel. La justification conduisant à ne pas retenir une ACU ou une ACE n'est pas acceptable ;
- l'introduction d'asciminib se traduit par une augmentation de 42 % du budget de l'Assurance Maladie dans cette indication sur 5 ans pour le traitement de ■■■ patients par asciminib soit environ ■■ % de la population rejointe totale;
- le montant de l'impact budgétaire est probablement sous-estimé au regard notamment de l'estimation de la population cible, pour laquelle des incertitudes persistent sur l'algorithme de calcul à partir des données du SNDS. Selon une analyse de sensibilité conduite par le SEM à partir de la borne haute et basse de la population cible estimée par la CT, la population cible pourrait être de 18% à 39% plus élevée que la population cible modélisée par l'industriel en 2027 conduisant à un impact budgétaire de 20% à 44% supérieur par rapport à l'impact estimé en année 5 (2027).

La CEESP tient à souligner le grand intérêt de l'étude menée par le laboratoire sur les données du SNDS pour renseigner les caractéristiques des patients atteints de LMC ainsi que leurs parcours thérapeutiques en pratique courante. Néanmoins, la CEESP souhaite préciser que si les données issues de bases de données médico-administratives peuvent être utiles pour étayer certains choix et/ou hypothèses liés aux options comparées, elles ne peuvent pas remplacer la démonstration de l'effet relatif des traitements provenant de comparaisons (directe ou indirecte) issues d'essais cliniques comparatifs randomisés. Dans le cas où des essais cliniques comparatifs et randomisés ne pourraient être mobilisés et faute de mieux, les comparaisons issues d'une base médico-administrative nécessitent la mise en œuvre de technique appropriée.

1.1.5. Données complémentaires

Sans objet

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 de minimisation des coûts

Libellé de la réserve	-	+	++
Choix structurants			
L'argumentaire présenté pour justifier le choix du type d'analyse mené n'est pas recevable. La justification conduisant à ne pas retenir une ACU ou une ACE n'est pas étayée. La réalisation d'une ACU ou a minima d'une ACE aurait été attendue compte tenu de la pathologie et de sa prise en charge, du profil de tolérance des différents ITK et des bénéfices d'asciminib revendiqués par l'industriel.			++
Modélisation			
La méthode d'estimation des durées de traitements des ITK (bosutinib, imatinib, nilotinib, dasatinib et ponatinib) soulèvent des incertitudes sur : – la transposabilité des durées de traitement modélisées à partir des données de l'essai ASCEMBL pour le bras bosutinib à la pratique courante ; – la validité de l'hypothèse d'équivalence des durées de traitement entre asciminib et ponatinib non étayée par les données disponibles. L'impact de l'estimation des durées de traitement sur les résultats de l'EMC est important.		+	
L'application d'une durée équivalente d'interruption temporaire de traitement à chaque début de ligne indépendamment du traitement considéré, sur la base des données de l'essai ASCEMBL n'est pas étayée. L'impact de ce choix sur les résultats est inconnu en l'absence d'analyse de sensibilité adaptée.	-		
Validation			
Aucun exercice de validation interne comparant les courbes d'arrêts de traitement extrapolées après 1 an et les courbes de Kaplan-Meier issues de l'étude ASCEMBL n'a été proposé.	-		

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

Libellé de la réserve	-	+	++
Population cible			
L'estimation de la population cible est susceptible d'être sous-estimée compte tenu des incertitudes sur l'algorithme de calcul à partir des données du SNDS.		+	
Modélisation			
L'industriel n'a pas discuté de l'intégration des taux de progressions/décès issus des essais cliniques, et la portée de l'utilisation des données du SNDS sur cet aspect est limitée. L'impact n'est pas exploré en analyse de sensibilité mais est attendu faible compte tenu des caractéristiques de la pathologie.	-		

Libellé de la réserve	-	+	++
L'application d'une durée équivalente d'interruption temporaire de traitement indépendamment du traitement initié à partir des données de l'essai ASCEMBL, n'est pas justifiée au vu des profils de tolérance variables des ITK. L'impact n'est pas exploré mais attendu limité compte tenu des hypothèses considérées sur l'évolution des cohortes.	-		
Coûts			
L'absence de prise en compte des coûts associés aux EI graves de grade 3+ conduisant à une hospitalisation n'est pas justifiée et ne permet pas d'objectiver les économies potentielles sur la prise en charge des EI liés aux ITK.	-		
Analyse de sensibilité			
L'exploration de l'incertitude dans l'analyse de sensibilité déterministe est incomplète et le diagramme de Tornado n'a pas été présenté.	-		

2. Complément A. Contexte de la demande

Tableau 3. Contexte administratif*

Objet	Description
Traitement	SCEMBLIX 20 mg, comprimé pelliculé (asciminib) B/60 comprimés pelliculés (CIP : 34009 589 036 1 8) SCEMBLIX 40 mg, comprimé pelliculé (asciminib) B/60 comprimés pelliculés (CIP : 34009 589 036 2 5) Posologie recommandée : 40 mg ou 80 mg en 2 prises par jour
Laboratoire	NOVARTIS PHARMA SAS
Domaine thérapeutique	Antinéoplasiques et immunomodulateurs
Motif de l'examen	Primo-inscription
Listes concernées	Spécialités remboursables aux assurés sociaux Collectivités et divers services publics (CSP L.5123-2)
Indication de l'AMM	AMM centralisée en date du 25/08/2022 Libellé de l'indication AMM : « traitement des patients adultes atteints de LMC-PC Ph+ précédemment traités par au moins deux inhibiteurs de tyrosine kinase (voir rubrique 5.1 du RCP) ».
Indication demandée au remboursement	Patients adultes atteints LMC-PC Ph+ précédemment traités par au moins deux inhibiteurs de tyrosine kinase. Dans cette indication et aux posologies de l'AMM, les patients avec une mutation T315I ne sont pas inclus dans le périmètre de l'AMM actuelle.
SMR revendiqué	Important
ASMR revendiquée	III versus bosutinib
Statut particulier	Médicament orphelin, 24/03/2020
Procédure dérogatoire	ATU nominative depuis le 25/07/2019 (117 patients traités sans mutation T315I), et depuis le 1^{er} juillet 2021, via des autorisations d'accès compassionnel. Indication : en monothérapie, de la LMC avec ou sans mutation T315I chez les patients préalablement traités par tous les inhibiteurs de la tyrosine kinase disponibles sur le marché et ayant rechuté, ou chez les patients réfractaires ou intolérants aux inhibiteurs de la tyrosine kinase ou pour qui le traitement par un ou plusieurs ITK disponibles est contre-indiqué. » Cette spécialité est disponible en France dans le cadre d'un accès précoce pré-AMM autorisé par la HAS le 14/04/2022. Indication : en monothérapie de la LMC en phase chronique sans mutation T315I chez les patients précédemment traités par tous les inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK) disponibles sur le marché et ayant rechuté, ou réfractaires ou intolérants aux ITK d'après l'évaluation du médecin ; ou ayant été précédemment traités par au moins 3 ITK et pour qui le traitement par les ITK restants est contre-indiqué. »
Indemnité maximale d'ATU	Coût pour une dose de 20 mg ou 40 mg : 74,48 € HT (78,26 € TTC) Coût de traitement mensuel : 4 469 € HT (4 695,73 € PPTTC) pour la boîte de 60 comprimés, correspondant à un mois de traitement
Population cible	Année 1 : 1 667 patients

Dépense moyenne/patient	Année 2 : 1 748 patients
Montant remboursable	Année 3 : 1 825 patients
CA annuel	Année 4 : 1 899 patients
	Année 5 : 1 969 patients
	Dépense moyenne : ████████ € TTC pour une année de traitement
	Montant remboursable dans l'indication : ████████ d'euros par an (à 3 ans) TTC
	CA dans l'indication : ████████ d'euros par an (à 2 ans) TTC
Commercialisation et prise en charge à l'étranger dans l'indication, telle que déclarée par l'industriel	Royaume-Uni : oui Allemagne : Oui (Pré-AMNOG) Espagne : en cours de commercialisation Belgique : en cours de commercialisation Italie : en cours de commercialisation Pays-Bas : en cours de commercialisation.

AMM : autorisation de mise sur le marché ; ASMR : amélioration du service médical rendu ; ATU : autorisation temporaire d'utilisation ; CA : chiffre d'affaires ; 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 SCEMBLIX est l'asciminib. L'asciminib est un inhibiteur allostérique non-ATP compétitif de la tyrosine kinase BCR-ABL1 qui cible spécifiquement la poche myristoyle de l'ABL (STAMP – Specifically Targeting the ABL Myristoyl Pocket).
Pathologie concernée	Leucémie myéloïde chronique chromosome Philadelphie positive en phase chronique et sans mutation T315I.
Prise en charge thérapeutique	Actuellement, 5 ITK compétitifs de l'ATP sont autorisés en Europe, parmi lesquels on distingue un ITK de 1^{ère} génération (imatinib), 3 ITK de 2^e génération (dasatinib, bosutinib et nilotinib) et un ITK de 3^e génération (ponatinib). En 3^e ligne de traitement et plus, il n'existe pas de recommandation précise sur la stratégie thérapeutique à adopter. Les recommandations de l'ELN 2020 indiquent qu'au-delà de la 2^e ligne de traitement, la définition d'une réponse acceptable est difficile à formaliser mais qu'il est souhaitable que les transcrits BCR :: ABL1 soient à 1% IS ou en dessous. En l'absence d'étude comparative entre ITK, le choix pour l'un d'entre eux doit être guidé si possible par le profil de sensibilité des mutations spécifiques du domaine kinase des transcrits BCR :: ABL1, aux ITK et en particulier chez les patients porteurs de la mutation T315I pour lesquels le ponatinib est spécifiquement indiqué.
Place revendiquée dans la stratégie thérapeutique	Traitement de recours en 3 ^e ligne ou plus dans le traitement des patients adultes atteints de LMC-PC Ph+, sans mutation T315I et précédemment traités par au moins deux ITK.

Tableau 5. Essais cliniques en cours

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
Dans l'indication faisant l'objet de la présente demande		
ASC4OPT CABL001A2302 NCT04948333	Étude de phase IIIb, multicentrique, en ouvert, évaluant l'asciminib administré par voie orale chez des patients atteints de leucémie myéloïde chronique en phase	1^{er} patient inclus (réel) : 25 octobre 2021 Fin de recrutement : 25 avril 2023 Fin de l'étude : 23 juin 2026

chronique (LMC PC) ayant reçu précédemment au moins deux inhibiteurs de tyrosine kinase.

Patients nouvellement diagnostiqués

ASC4FIRST CABL001J12301 NCT04971226	Étude de phase III, multicentrique, en ouvert et randomisée évaluant le traitement par asciminib par voie orale versus les autres ITK sélectionnés par l'investigateur chez les patients atteints de LMC-PC à chromosome Philadelphie nouvellement diagnostiqués.	1 ^{er} patient inclus (réel) : octobre 2021 Fin de recrutement : octobre 2023 Fin de l'étude : novembre 2028
CABL001J12302	A phase IIIb, multi-center, open-label, randomized study of tolerability and efficacy of oral asciminib versus nilotinib in patients with newly diagnosed Philadelphia Chromosome Positive Chronic Myelogenous Leukemia in Chronic Phase	Étude en faisabilité

Patients pédiatriques

ASC4Kids CABL001I12201 NCT04925479	Étude en ouvert, multicentrique, de détermination de la dose, évaluant l'innocuité de l'asciminib par voie orale chez des patients pédiatriques atteints de leucémie myéloïde chronique à chromosome Philadelphie en phase chronique (LMC Ph+ PC) ayant reçu un traitement antérieur par un ou plusieurs inhibiteurs de tyrosine kinase.	1 ^{er} patient inclus (théorique) : septembre/octobre 2021 Fin de recrutement : octobre 2024 Fin de l'étude : novembre 2029
--	--	--

Autre indication

ASC4MORE CABL001E2201 NCT03578367	Étude de phase II, randomisée, en ouvert, multicentrique, évaluant l'asciminib associé à l'imatinib administrés par voie orale versus la poursuite de l'imatinib seul versus le passage au traitement par nilotinib chez des patients atteints de leucémie myéloïde chronique en phase chronique, ayant été traités par imatinib et n'ayant pas atteint une réponse moléculaire profonde	1 ^{er} patient inclus (réel) : 05/02/2019 Fin de recrutement : 30/11/2020 Fin de l'étude : 23/11/2022
---	--	--

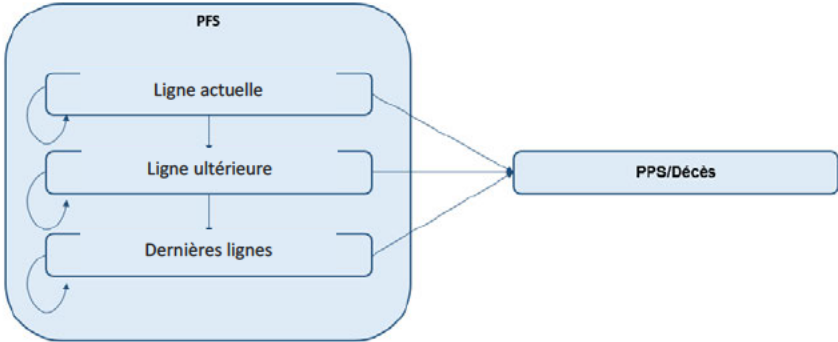
3. Complément B. Tableaux de synthèse

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

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
Objectif		
Évaluer l'efficience d'asciminib dans le traitement des patients adultes atteints de LMC-PC Ph+ précédemment traités par au moins deux ITK, en considérant toutes les options thérapeutiques.	L'objectif est superposable avec l'AMM obtenue et la demande de remboursement pour laquelle l'industriel revendique une ASMR de niveau III. Dans cette indication et aux posologies de l'AMM, les patients avec une mutation T315I ne sont pas inclus dans le périmètre de l'AMM actuelle. Compte tenu du type d'analyse mené, à savoir une EMC, qui ne permet pas d'évaluer l'efficience d'asciminib dans l'indication revendiquée, l'objectif a été reformulé. En réalité, l'objectif de l'étude était de comparer les coûts totaux d'asciminib, du bosutinib, du ponatinib, du nilotinib, du dasatinib et de l'imatinib chez les patients adultes atteints d'une LMC-PC Ph+ précédemment traités par au moins deux ITK, en faisant l'hypothèse d'une équivalence en tout point entre tous les produits.	Aucune
Choix structurants		
Type d'analyse : une EMC a été conduite, supposant que l'ensemble des interventions comparées sont équivalentes en termes de durée de vie, de tolérance et de qualité de vie. Ainsi, seuls les coûts des interventions ont été pris en compte en tant que critère de résultat. L'industriel justifie cette approche simplificatrice en premier lieu par l'incertitude que pourrait générer les extrapolations des bénéfices cliniques attendus d'asciminib (la survie-sans-progression, la survie globale et la qualité de vie) sur les résultats du modèle, puis par des données issues d'une étude sur le Système National des Données de Santé (SNDS) décrite dans le Complément C (section 4.1.1.1). L'objectif principal de cette étude était de décrire le parcours thérapeutique des patients adultes atteints de LMC, ayant initié un premier ITK entre 2010 et 2018 et suivis jusqu'en 2020 en France. Les analyses conduites ont montré que les risques de décès et de progression étaient similaires quelle que soit la ligne de traitement, et que la mortalité observée à 10 ans était semblable à celle estimée en population générale, toutes lignes confondues (Cf Complément C Tableau 7).	L'EMC développée n'est pas appropriée. Une analyse de type ACU ou a minima de type ACE aurait dû être proposée afin de documenter l'efficience d'asciminib. Le choix de retenir une EMC n'est pas cohérent avec la revendication d'un bénéfice clinique sur l'efficacité et la tolérance du produit (ASMR III versus bosutinib) à partir des résultats de l'essai de supériorité de phase III ASCEMBL, et par conséquent avec l'objectif de l'analyse économique proposé (cf. supra). Par ailleurs, l'argumentaire présenté pour ne pas retenir une ACU ou a minima une ACE n'est pas acceptable : – L'incertitude liée à l'extrapolation des bénéfices cliniques n'est pas un argument recevable pour remettre en cause la pertinence et la faisabilité de ces analyses ;	Majeure

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
L'étude du SNDS a également été utilisée pour renseigner les comparateurs et les séquences de traitement, les durées de traitement, les arrêts temporaires, les adaptations posologiques, le taux de décès ou de progression et l'estimation de la population cible.	- Compte tenu des caractéristiques de la pathologie étudiée, une ACU aurait dû être proposée afin d'apprécier le bénéfice de santé en termes de qualité de vie (a minima sur la tolérance) et ce quelle que soit la quantité du bénéfice estimée en termes d'années de vie gagnées ; - En l'absence de réalisation d'une ACU, une ACE aurait dû a minima être présentée. Les arguments ayant conduit à ne pas retenir cette approche ne sont pas documentés. Par ailleurs, l'industriel n'a pas apporté l'ensemble des données cliniques nécessaires (comparaison directe ou indirecte) permettant de documenter l'efficacité et la tolérance d'asciminib par rapport à la totalité des options comparées. Les taux de décès par ITK supposés équivalents et issus du SNDS ne sont pas présentés ni retrouvés dans les documents fournis par l'industriel. De plus, les résultats de l'étude du SNDS ne permettent pas de vérifier l'hypothèse d'équivalence sur la survie entre tous les ITK et asciminib dans la mesure où celui-ci n'était pas commercialisé au moment des analyses (2010 à 2018). Ces éléments auraient pu être documentés au travers de comparaisons indirectes entre asciminib et les autres ITK, par ailleurs développées dans le cadre de l'évaluation économique d'asciminib à l'étranger mais non présentées dans le rapport technique déposé par l'industriel. Au-delà de la réserve majeure qui invalide les résultats de l'analyse, les interrogations et les réserves liées à la méthode de l'EMC en tant que telle, ont été développées et présentées dans la suite de l'analyse critique à titre informatif.	
Perspective : système de santé	Acceptable	Aucune
Horizon temporel : durée déterminée de 5 ans <i>Analyses de sensibilité</i> : 3 ans ; 10 ans	Au-delà des critiques invalidant l'EMC, l'horizon temporel de 5 ans est acceptable compte tenu de l'objectif de l'EMC, qui vise à différencier asciminib et ses comparateurs uniquement sur le plan économique au travers des lignes successives de traitement.	Aucune
Actualisation : 2,5% <i>Analyses de sensibilité</i> : 0%, 4,5%	Acceptable	Aucune
Population d'analyse : patients adultes atteints d'une LMC-PC Ph+ sans mutations T315I précédemment traités par au moins deux ITK.	La population d'analyse est cohérente avec l'objectif de l'évaluation et les données cliniques mobilisées dans l'EMC.	Aucune

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
Sous-population d'analyse : aucune. Options comparées : les comparateurs pertinents ont été identifiés à l'aide des recommandations de la Société Européenne d'Oncologie Médicale (ESMO), du réseau Européen LeukemiaNet (ELN) et des résultats d'une étude sur le SNDS (Cf. Complément C Figure 1, Figure 2 et Figure 3). – Intervention évaluée : asciminib. – Comparateurs : bosutinib, ponatinib, dasatinib, nilotinib, imatinib, et un comparateur composite calculé à partir des résultats obtenus pour les 5 comparateurs, pondérés selon leurs parts de marché respectives. Comparateur non retenu : allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) du fait de son utilisation marginale en pratique courante. L'allogreffe est souvent réservée à des patients éligibles (notamment sur le critère de l'âge) et atteints de LMC en phase chronique avec une résistance ou une intolérance à de multiples ITK ou à risque élevé de transformation.	L'absence d'analyse en sous-population est acceptable. Les comparateurs retenus sont cohérents avec les recommandations cliniques et les données d'utilisation observées dans le SNDS. Ces dernières indiquent que, les parts de marché des différents ITK chez les patients prévalents traités par ITK au début de l'année 2020, étaient dans l'ensemble similaires en 3^e ligne et plus : 20% à 23% de patients traités par dasatinib, nilotinib, imatinib ou bosutinib ; et 13% de patients traités par ponatinib (Cf. complément C Figure 3). L'exclusion de l'allogreffe est acceptable.	
Modélisation		
Population simulée : patients atteints de LMC-PC Ph+ inclus dans l'étude ASCEMBL. Analyse de la représentativité : – les caractéristiques des patients inclus dans ASCEMBL ont été comparées aux données de l'accès dérogatoire et du SNDS ; – les caractéristiques suivantes ont été comparées : nombres de lignes antérieures par ITK, ITK antérieurs, sexe, âge à l'inclusion, délai depuis le diagnostic, réponse cytogénétique complète à l'inclusion, taux de transcrit BCR :: ABL à l'inclusion (Cf. Complément C Tableau 9).	Acceptable. Cependant, deux éléments sont à souligner : – une différence importante est rapportée sur l'âge moyen à l'inclusion de 51 ans dans ASCEMBL versus plus de 60 ans dans l'ATU et l'étude du SNDS. L'industriel l'explique par le positionnement plus tardif d'asciminib dans le parcours thérapeutique dans le cadre de son ATU et a précisé que cette différence n'avait pas d'impact statistiquement significatif sur les résultats d'efficacité d'asciminib après avoir conduit des analyses en sous-groupes ; – le profil de réponse des patients, décrit par le taux de transcrit <1%, plus important chez les patients traités dans le cadre de l'ATU (8% dans ASCEMBL versus 48% dans l'ATU) qui pourrait expliquer les durées de traitements plus importantes observées en pratique.	Aucune
Modèle : semi-Markov à 2 états de santé. États du modèle : – État survie sans progression (SSP) décomposé en trois sous-états selon la ligne de traitement dans laquelle se trouve le patient ;	Au-delà des critiques invalidant l'EMC, la structure du modèle est acceptable. Cette approche simplifiée permet de prendre en compte l'impact des différentes séquences de traitement sur les coûts de prise de charge de la LMC.	Aucune

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
— État survie post progression (SPP) incluant la progression vers la phase accélérée, la phase blastique et le décès (état absorbant).  Les patients entrent dans le modèle dans la ligne de « traitement actuel », représentant le comparateur initié à l'entrée dans le modèle. La modélisation s'appuie sur le profil d'un « patient moyen » de l'étude ASCEMBL, à savoir principalement des patients initiant une 3^e ligne (52%), une 4^e ligne (37%) ou une 5^e ligne (9%).		
Événements intercurrents Événements indésirables (EI) : non pris en compte. L'industriel justifie leurs exclusions par le profil de tolérance favorable d'asciminib versus bosutinib dans ASCEMBL et versus ponatinib dans PACE et par le manque de données publiées quant au type d'EI menant à une hospitalisation pour les ITK non inclus dans l'essai ASCEMBL. De plus, il est supposé que les EI non liés à une hospitalisation sont déjà pris en compte dans la modélisation par le biais d'ajustements posologiques et/ou d'arrêts temporaires ou définitifs du traitement. Arrêts temporaires de traitement : données issues de l'étude ASCEMBL, avec application d'une même durée indépendamment de l'ITK et de la ligne de traitement. Observance : non intégrée dans le modèle du fait de l'impact attendu identique entre les ITK. Par ailleurs, il ne semble pas être observé d'impact de l'observance sur les résultats de survie globale des ITK dans l'étude SDNS. Traitements de la ligne ultérieure :	Événements indésirables : en lien avec la critique sur le type d'analyse, l'absence d'intégration des EI graves menant à une hospitalisation n'est pas justifiée (cf. supra). D'une part, l'argument consistant à dire que le profil de tolérance d'asciminib est plus favorable que celui du bosutinib et du ponatinib n'est pas cohérent avec le type d'analyse mené (cf. supra). D'autre part, l'industriel n'a pas documenté ni discuté du profil de tolérance d'asciminib par rapport à imatinib, dasatinib et nilotinib. De plus, exclure les EI est incohérent avec la stratégie de prise en charge thérapeutique de la LMC dans laquelle le contrôle de la tolérance est central et repose sur l'alternance d'ITK aux profils de toxicité divers. Par ailleurs, l'un des objectifs du traitement par asciminib est la recherche d'une meilleure tolérance qu'il aurait été intéressant de mettre en évidence dans une analyse d'efficacité.	Aucune Toutefois, la critique est en lien avec la réserve sur le type d'analyse mené

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
– Asciminib : étude ASCEMBL (ITK administrés après arrêts de traitement observés dans l'essai) ; – Les autres ITK : résultats de l'étude SNDS. La distribution est appliquée en fonction du traitement administré. Traitements des dernières lignes : données moyennes agrégées de l'étude SNDS concernant les seconds traitements ultérieurs. La même distribution est appliquée quel que soit l'ITK administré précédemment. <i>Analyse de sensibilité : prise en compte des lignes ultérieures de l'étude SNDS tous comparateurs confondus pour l'asciminib, prise en compte des dernières lignes spécifiques à chacun des comparateurs dans le SNDS.</i>	L'incertitude associée à l'exclusion des EI graves menant à une hospitalisation n'est pas explorée en analyse de sensibilité en scénario. Les données de tolérance observées dans ASCEMBL ou dans la littérature pour les ITK non inclus dans l'essai ASCEMBL auraient pu être mobilisées. Arrêts temporaires de traitement : cf. analyse dans la partie estimation des événements intercurrents. Observance : acceptable Traitements de la ligne ultérieure : acceptable Traitement des dernières lignes : – Pour asciminib, faute de données disponibles dans ASCEMBL l'application d'une moyenne des traitements de dernières ligne observées dans l'étude du SNDS est acceptable. – Pour les autres ITK, l'application des données moyennes du SNDS et non spécifiques à chaque ITK n'est pas justifiée par l'industriel. Les données spécifiques sont cependant testées en analyse de sensibilité en scénario et l'impact sur les résultats de l'EMC en termes de remise moyenne conduisant à la minimisation des coûts est nul.	
Gestion de la dimension temporelle Durée de simulation : 5 ans (cf. supra) Cycles : 1 mois, avec correction de demi-cycle. Hypothèse d'extrapolation : cf. estimation des durées de traitement	L'industriel n'a pas discuté de la possibilité d'arrêt de traitement par ITK dans le cadre d'un maintien de la réponse moléculaire durable. Des études ont démontré que l'arrêt des ITK était envisageable chez les patients atteints de LMC en phase chronique ayant une réponse moléculaire durable, et ont montré que le concept de traitement au long cours pour tous les patients n'était plus valide. L'ESMO et le groupe français FI-LMC recommandent un arrêt du traitement par ITK pour les patients traités par ITK depuis au moins 5 ans et ayant une réponse moléculaire 4.5 (BCR-ABL % IS $\leq 0,0032$) maintenue pendant au moins 2 ans. Toutefois, compte tenu de la durée de simulation de 5 ans de l'EMC, l'absence de prise en compte de cette alternative de gestion de la pathologie est acceptable. La réalisation d'une analyse d'efficience sur un horizon temporel plus long aurait été informative.	Aucune
Méthodes d'estimation des durées de traitement Sources de données :	Méthodes d'estimation des durées de traitement Sources de données : les pourcentages d'arrêts de traitement en 3L+ issus de l'étude du SNDS (tout ITK confondu) sont très inférieurs à ceux observés	

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
– Durée de traitement : essai clinique pivot ASCEMBL, de phase III, de supériorité, multicentrique, randomisé, en ouvert, ayant évalué l'efficacité et la tolérance d'asciminib versus bosutinib dans le traitement de la LMC-PC Ph+ chez des patients adultes ayant reçu préalablement au moins deux ITK et en échec ou intolérants au dernier ITK reçu. – Progression et mortalité : taux mensuel de progression et de décès observé dans l'essai pivot ASCEMBL. Hypothèses de modélisation des durées de traitement : – Durée de traitement de la ligne actuelle et de la ligne ultérieure équivalente, et dépendante du traitement administré : • Équivalence des durées de traitement entre bosutinib, dasatinib, nilotinib et imatinib et modélisées à partir de la courbe de Kaplan-Meier (KM) de la durée de traitement (TTD) de bosutinib dans ASCEMBL. • Équivalence de durée de traitement entre asciminib et ponatinib et modélisées à partir de la courbe de KM de la TTD d'asciminib dans ASCEMBL. L'industriel fonde cette hypothèse sur la base des résultats de la comparaison indirecte ajustée par appariement entre les données individuelles de l'étude ASCEMBL et les données de l'étude PACE, de phase II, mono-bras, évaluant ponatinib, qui ont montré qu'asciminib était associé à un meilleur taux de réponse moléculaire majeure que ponatinib, avec un profil de tolérance estimé plus favorable selon avis d'expert ; et sur les données du SNDS. – Durée de traitement dans l'état « dernières lignes » dépendante des probabilités mensuelles de progression ou de décès. Ces probabilités sont constantes dans le temps et identiques entre les différentes lignes de traitement et les ITK. Méthode d'extrapolation des durées de traitement : la sélection de la distribution paramétrique a été effectuée en accord avec les recommandations internationales (Latimer et al. 2013) et de la façon suivante : – Vérification de l'hypothèse des risques proportionnels : hypothèse non vérifiée, après inspection visuelle des courbes des risques log-cumulé qui se croisent au cours des 12 premiers mois (cf. Figure 4), et réalisation du test de corrélation des résidus de Schoenfeld confirmant un effet traitement variable dans le temps (cf. Figure 5). Une extrapolation indépendante a été retenue ; – Qualité de l'ajustement visuel entre la courbe de KM et les différentes fonctions paramétriques et la plausibilité clinique au regard des données du SNDS indiquant 1) une première chute abrupte liée à l'absence de réponse et/ou un profil de toxicité qui se	pour bosutinib à 6 et 12 mois dans l'étude ASCEMBL (0,27 en 3^e et 4^e dans le SNDS versus 0,74 dans ASCEMBL à 1 an). Par ailleurs, les courbes de KM issues des données SNDS (tout ITK confondu) montrent que le pourcentage de patients sous traitement tend à se stabiliser et à former un plateau aboutissant à plus de 40% des patients encore sous traitement à 4 ans (versus moins de 10% des patients sous bosutinib dans l'étude ASCEMBL). L'industriel justifie cela par le fait que la prise en charge sous-tendant ces durées de traitement dans ASCEMBL reflète davantage les niveaux de réponses exigés dans les récentes recommandations de l'ELN. Bien que l'utilisation de la même source de données, à savoir l'étude ASCEMBL, puisse être justifiée dans un souci d'harmonisation, la transposabilité à la pratique courante demeure très incertaine, avec une sous-estimation des durées de traitement modélisées des ITK. L'industriel a réalisé de nombreuses analyses de sensibilité en scénario afin de tester les durées de traitement (cf. Complément C Tableau 13). La source retenue pour alimenter les durées de traitement des différentes options a un impact important sur les coûts totaux et le différentiel de coûts versus asciminib. À titre d'exemple, lorsque la durée de traitement, tout ITK confondu en 3^e ligne issue du SNDS est appliquée pour tous les ITK et que pour asciminib un HR de 0,37 (estimé versus bosutinib dans ASCEMBL) est considéré, le différentiel de coûts entre asciminib et ses comparateurs passe de 49% à 102% versus bosutinib, 13% à 29% versus ponatinib, 57% à 119% versus dasatinib, 41% à 84% versus nilotinib et 81% à 267% versus imatinib. Hypothèse d'équivalence de durée de traitement pour bosutinib, imatinib, nilotinib et dasatinib : acceptable au regard des données de l'étude SNDS présentant des incidences cumulées d'arrêt de traitement quasi similaires jusqu'à 5 ans entre le dasatinib, l'imatinib, le nilotinib et le bosutinib notamment en 3^e ligne et en 4^e ligne dans une moindre mesure (Cf. Tableau 11). Hypothèse d'équivalence de durée de traitement entre asciminib et ponatinib : la méthode d'estimation de la durée de traitement de ponatinib est incertaine. Les données de l'étude SNDS montrent que la durée de traitement de ponatinib est supérieure à celle de bosutinib en 3^e ligne (HR = 0,51), mais elles montrent en revanche que la durée de traitement de ponatinib est relativement similaire à celle du bosutinib en 4^e ligne de traitement (HR=1,09).	Importante

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
développe à l'initiation du traitement, 2) puis une fréquence d'arrêt linéaire liée à la survenue de toxicité ou à l'apparition de mécanismes de résistances au cours du temps. – Critères AIC/BIC afin d'identifier les fonctions paramétriques permettant le meilleur ajustement statistique aux données de l'essai. Sur la base des données observées dans le SNDS, l'industriel a fait le choix d'appliquer les courbes de KM jusqu'à 12 mois afin de tenir compte des arrêts de traitement fragmentés de la 1^{ère} année, puis d'appliquer les courbes de données extrapolées par une distribution log-normale pour les 2 bras afin de modéliser une fréquence d'arrêts de traitement linéaire (cf. Tableau 14 et Figure 6 et Figure 7). Les courbes d'arrêts de traitement intégrées dans le modèle sont disponibles en complément (cf. Figure 8). Progression et mortalité : probabilité de transition calculée sur la base du temps de suivi médian pondéré par la taille de l'échantillon de chaque bras, correspondant à 18,9 mois, et sur le nombre de patients ayant eu un événement (progression ou décès) parmi les 233 patients inclus dans l'essai clinique (n=14). Probabilité de 0,0033 correspondant au risque mensuel de progression d'un patient se trouvant dans l'état SSP vers l'état SPP. <i>Analyses de sensibilité : taux de progression ou décès observé dans l'étude du SNDS, extrapolations de la courbe de TTD d'ASCEMBL par la distribution log-logistique et gompertz, extrapolations par une distribution paramétrique sur l'ensemble de l'horizon temporel, courbe de KM jusqu'au 24^{ème} mois puis extrapolation par une distribution paramétrique ; ainsi que 4 scénarios testant des durées de traitements, les ajustements posologiques, et les arrêts temporaires observés dans le SNDS.</i>	Ainsi l'application d'une durée de traitement équivalente à celle observée pour asciminib dans l'essai ASCEMBL surestime probablement la durée de traitement réelle de ponatinib, ce qui est susceptible de favoriser le produit évalué comme en témoigne l'analyse de sensibilité en scénario utilisant les données SNDS pour les durées de traitement de tous les ITK (hors asciminib). Extrapolation de la courbe de durée de traitement d'asciminib : manque de discussion sur la plausibilité clinique de retenir la distribution log-normale pour l'extrapolation de la TTD d'asciminib, notamment vis-à-vis du plateau apparaissant sur la courbe de KM au-delà de 24 mois, suggérant que les patients persistant sous traitement au cours des deux premières années, resteront sous ce traitement au long cours. Toutefois, les analyses de sensibilité menées avec une distribution paramétrique log-logistique et gompertz (modélisant un plateau dans le bras asciminib à partir de 36 mois) montrent le très faible impact de ce choix sur les résultats de l'EMC. L'industriel a également testé l'incertitude liée à la méthode d'extrapolation (KM + fonction log normale après 12 mois) en analyse de sensibilité et l'impact sur les résultats est faible. Progression et mortalité : l'hypothèse d'équivalence du risque de mortalité et de progression indépendamment de l'ITK reçu et de la ligne de traitement demeure très incertaine en l'absence données cliniques probantes et d'analyses de sensibilité en scénario explorant ce choix. Cela ne fait pas toutefois l'objet de réserve car en lien avec la réserve majeure portant sur le type de l'analyse (cf. supra). Par ailleurs, la méthode de calcul du taux de progression et de décès ne permet pas d'assurer sa validité et la robustesse du nombre de patients qui progressent ou qui décèdent au cours du temps, étant donné le peu de données de long terme disponibles dans l'essai ASCEMBL. Le taux de progression/décès dans l'étude SNDS estimé à 4,8% (probabilité = 0,0041) est toutefois proche du taux de 3,9% (probabilité = 0,0033) estimé dans l'essai ASCEMBL. Les taux issus de l'étude SNDS est appliqué en analyse de sensibilité en scénario et n'impacte pas les résultats de l'EMC.	La critique est en lien avec la réserve majeure sur le type d'analyse mené
Méthodes d'estimation des événements intercurrents	Arrêts temporaires de traitements : l'estimation de la durée moyenne d'arrêt temporaire du traitement de 1,39 mois issue de l'essai ASCEMBL semble sous-estimée au regard des données de l'étude SNDS (Tableau 15, arrêt	

Évaluation déposée par l'industriel							Analyse critique SEM	Ré-serve
Arrêts temporaires de traitement : application de la durée moyenne d'arrêts temporaires de traitement constatée pour asciminib et bosutinib (1,39 mois) au début de chaque ligne et à l'ensemble des traitements, pour calculer les coûts de traitement dans la ligne correspondante selon la proportion de patients ayant atteints cette ligne.							temporaire moyen tout ITK confondus : 3^e ligne : 3,41 mois, 4^e ligne : 3,08 mois, 5^e ligne : 2,58 mois et 6^e ligne : 3,33 mois). L'industriel précise que ces écarts pourraient s'expliquer par la gestion différente des problématiques de tolérance dans les essais cliniques, avec d'avantage de changement d'ITK alors qu'en pratique courante les ajustements posologiques et les arrêts temporaires sont plus fréquents. Dans la mesure où cette durée est appliquée de façon identique pour tous les ITK en début de chaque ligne de traitement, le taux appliqué n'est pas susceptible de favoriser le produit évalué. En revanche, en l'absence d'information sur les arrêts temporaires selon le traitement dans le SNDS, une incertitude persiste sur la validité de l'application d'une même durée pour tous les ITK au regard de leur profils de tolérance différents (notamment bosutinib et nilotinib pour lesquels il semble y avoir des ajustements posologiques et des arrêts de traitement fréquents). Cela n'est pas exploré en analyse de sensibilité en scénario.	
Traitements de la ligne ultérieure :								
Comparateur la ligne actuelle	Source	Traitements administrés dans les lignes suivantes						
		Ponatinib	Bosutinib	Dasatinib	Nilotinib	Imatinib		
Composition de la ligne ultérieure, selon le comparateur								
Asciminib	ASSEMBL	43%	22%	11%	7%	17%		
Bosutinib	SNDS	23%	0%	21%	25%	31%		
Ponatinib	SNDS	0%	29%	20%	27%	24%		
Dasatinib	SNDS	22%	33%	0%	22%	24%		
Nilotinib	SNDS	31%	30%	22%	0%	18%		
Imatinib	SNDS	6%	35%	36%	23%	0%		
Traitements des dernières lignes :								
Comparateur la ligne actuelle	Source	Traitements administrés dans les lignes suivantes						
		Ponatinib	Bosutinib	Dasatinib	Nilotinib	Imatinib		
Composition des dernières lignes, selon le comparateur								
Asciminib	Moyenne SNDS	18%	23%	16%	21%	23%		
Bosutinib		18%	23%	16%	21%	23%		
Ponatinib		18%	23%	16%	21%	23%		

Mineure

Évaluation déposée par l'industriel							Analyse critique SEM	Ré-serve
Dasatinib		18%	23%	16%	21%	23%		
Nilotinib		18%	23%	16%	21%	23%		
Imatinib		18%	23%	16%	21%	23%		

Validation

Validation technique : validation de la structure du modèle, des formules, et des données d'entrée du modèle par un évaluateur n'ayant pas participé à la programmation du modèle. Validation interne : comparaison entre les données d'arrêt de traitement modélisées et les courbes de KM issues de l'étude ASCEMBL. Validation externe : les durées de traitement modélisées pour chacun des comparateurs ont été discutées à partir des durées observées dans le SNDS. Ces données ont montré : - une durée de traitement par bosutinib, plus importante en pratique courante que dans l'essai ASCEMBL. L'industriel l'explique par des niveaux de réponses recherchés moins élevés et des ajustements posologiques et arrêts de traitement plus fréquents en pratique courante. - une durée de traitement relativement similaire quelle que soit la ligne de traitement. Validation croisée : aucune EMC n'a été identifiée dans l'indication évaluée.	Contrairement à ce qui est mentionné, l'industriel n'a pas fourni d'exercice de validation interne, en comparant l'ajustement des courbes d'arrêts de traitement extrapolées par la fonction log-normal après 1 an aux courbes de KM issues de l'étude ASCEMBL.	Mineure
--	--	----------------

Estimation de l'utilité

Dans le cadre de l'EMC, l'hypothèse d'absence de différence en termes de qualité de vie entre les ITK a été supposée.	En lien avec la critique sur le type d'analyse, la justification de l'absence d'une ACU dans l'analyse de référence n'est pas acceptable (cf. supra). Compte tenu des caractéristiques de la pathologie étudiée et de sa prise en charge en termes d'objectifs thérapeutiques et de parcours patients avec l'administration de lignes successives d'ITK non dénués d'événements indésirables, une ACU aurait dû être proposée. Cette analyse aurait permis d'apprécier le bénéfice de santé en termes de qualité de vie (a minima sur la tolérance) et ce quelle que soit la quantité du bénéfice estimée en termes d'années de vie gagnées. Des sources de données auraient pu être mobilisées pour estimer l'utilité des patients atteints de LMC, même si celles-ci présentaient certaines limites. En effet, le questionnaire EQ-5D a été administré dans l'essai ASCEMBL et les	Aucune Toutefois la critique est en lien avec la réserve majeure sur le type
--	---	--

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
	résultats d'une étude réalisée à partir des réponses au questionnaire EQ-5D-3L chez 350 patients français atteints de LMC en 2018 étaient publiés. Cette étude a montré une différence significative de qualité de vie entre les lignes de traitements (Heurteau Foulon et al. 2019).	d'analyse mené.

Estimation des coûts

Tous les coûts sont valorisés en Euros²⁰²¹. Les postes de coûts suivants ont été intégrés :

- les coûts d'acquisition des traitements : un calcul de coût de traitement journalier (CTJ) a été réalisé sur la base :
 - des PPTTC issus de la Base des Médicaments et Information Tarifaires (BDM_IT) ;
 - des honoraires de pharmaciens dans le cadre de la dispensation en officine de ville.
 - des posologies tenant compte des ajustements posologiques lorsque pertinent :

	CTJ	Dose modélisée	Ajustement posologique
Asciminib	██████ €	RCP : 80mg/j	Non pris en compte car pas d'impact sur le CTJ
Ponatinib	141,64 €	RCP : 45mg/j	
Dasatinib	64,67 €	RCP : 100mg/j	Non pris en compte car la dose moyenne observée dans le SNDS (93 mg/j) est proche de celle recommandée dans le RCP
Bosutinib	101,38 €	ASSEMBL : 462,2 mg/j	SNDS : 341mg/jour RCP : dose de 500mg/j avec une baisse à 400mg/j en cas de toxicité
Nilotinib	102,18 €	Essai : 700mg/j	SNDS : 566mg/j RCP : dose 800mg/j à partir de la 2 ^e L
Imatinib	23,31 €	SNDS : 366 mg/j	RCP : 400mg/j, réduit à 300 mg/jour en cas de survenue de toxicité

- Le coût de suivi spécifique avant l'initiation d'un ITK et les coûts de suivi de la maladie (cf. complément pour plus de détails) : consultations médicales, examens biologiques, et actes techniques déterminés à partir des recommandations de l'ESMO et de l'ELN, du guide de la HAS pour l'évaluation de l'acte de recherche ou de quantification du gène de fusion BCR :: ABL par RT-PCR dans le diagnostic et le suivi thérapeutique de la LMC, et du protocole d'utilisation thérapeutique de l'asciminib.

Au-delà des critiques invalidant l'EMC, l'absence d'intégration du coût des EI graves menant à une hospitalisation n'est pas justifiée (cf. supra).

Aucun coût lié à la progression de la maladie ou de fin de vie n'a été considéré dans le modèle, ce qui est acceptable dans la mesure où, d'après les hypothèses constituant le modèle de l'EMC, ceux-ci seraient identiques pour toutes les interventions.

Les ressources consommées et les coûts unitaires permettant de les valoriser sont correctement décrits. Trois éléments peuvent être soulignés :

- le prix HT ainsi que le prix public TTC de la spécialité princeps du nilotinib vont baisser d'environ 14,4% à compter du 01/02/2023 et du 11/03/2023 respectivement, ce qui est susceptible de modifier les conclusions de l'EMC présentées en termes de remise nécessaire à la minimisation des coûts entre asciminib et nilotinib.
- le calcul du CTJ du dasatinib repose sur les volumes de boîtes vendues en 2021 soit une répartition de 33% pour la spécialité princeps et de 66% pour les génériques. Cette répartition a évolué légèrement en faveur des génériques (part de marché supérieure à 70%) en 2022, conduisant à réduire légèrement le CTJ de ce produit ;
- les différences entre la dose observée entre le SNDS et le RCP pour bosutinib (respectivement 341mg/jour versus 500 mg/jour) ou pour nilotinib (respectivement 566mg/jour versus 800 mg/j avec une baisse à 400mg/j si toxicité) témoignent des ajustements posologiques fréquents en pratique. De nombreuses analyses de sensibilité en scénarios ont été menées permettant une exploration de l'incertitude liée aux ajustements posologiques à partir des doses moyenne observées dans le SNDS ou dans les RCP des produits.

Aucune

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
Le détail des coûts intégrés dans le modèle est disponible en complément (cf. Tableau 16). <i>Analyses de sensibilité : posologie à la dose recommandée dans le RCP de bosutinib, nilotinib et imatinib, posologie issue du SNDS pour bosutinib et nilotinib</i>		
Analyse de l'incertitude		
Analyse déterministe sur les paramètres (liste complète dans le Tableau 25) : – Bornes sélectionnées : IC95% des variables issues de l'essai ASCEMBL (ex. taux de progression) ou bornes arbitraires de +/- 20% (ex. paramètres associés aux coûts). – Paramètres explorés : taux de progression, arrêt temporaire, coûts de suivi, dose moyenne de traitement. Analyse de sensibilité en scénario (liste complète dans le Tableau 27) : – Choix structurants : horizon temporel, taux d'actualisation ; – Hypothèses et choix méthodologiques de modélisation : lignes ultérieures, posologie, durée de traitement, arrêt temporaire, ajustement posologique, taux de progression/décès. Analyse probabiliste (liste complète dans le Tableau 26) : – Paramètres des fonctions paramétriques des durées de traitement : distribution multivariée ; – Taux de progression : binomiale ; – Arrêt temporaire : binomiale (proportion d'arrêt) et normale (nombre et durée moyenne d'arrêt) ; – Coûts : distribution log-normale ; – Dose moyenne : distribution normale.	Au-delà des critiques invalidant l'EMC, les approches présentées sont acceptables. En l'absence d'une ACU, a minima ACE, les analyses de sensibilité probabiliste ont une portée limitée.	Aucune

3.2. Étude de minimisation des coûts : synthèse des résultats et de l'analyse de l'incertitude

Résultats de l'analyse de référence (invalidés par la CEESP en raison de la réserve majeure portant sur le type d'analyse mené)

Résultats en termes d'année de vie par état de santé pour chaque option comparée

Années de vie par ligne de traitement	Asciminib	Bosutinib	Ponatinib	Dasatinib	Nilotinib	Imatinib	Comparateur agrégé
Résultats actualisés							
Ligne actuelle	2.7	1.0	2.7	1.0	1.0	1.0	1.2
Ligne ultérieure	0.7	1.2	0.5	1.2	1.3	1.0	1.1
Dernières lignes	0.9	2.2	1.2	2.2	2.1	2.4	2.1

Résultats en termes de coûts actualisés par option comparée

Coûts actualisés	Asciminib	Bosutinib	Ponatinib	Dasatinib	Nilotinib	Imatinib	Comparateur agrégé
Coût total	208 771 €	140 397 €	184 938 €	133 266 €	148 341 €	115 278 €	141 079 €

Le détail de l'ensemble des coûts par poste, par option comparée selon la ligne de traitement est disponible en complément (cf. Tableau 24).

Résultats de l'analyse principale – différentiel de coûts

Poste de coûts	Asciminib versus...					
	Bosutinib	Ponatinib	Dasatinib	Nilotinib	Imatinib	Comparateur agrégé
Ligne actuelle						
Coût de traitement journalier	■	■	■	■	■	■
Coût total de traitement	■	■	■	■	■	■
Coût de suivi	1 993 €	15 €	2 020 €	2 015 €	2 015 €	1 761 €
Ligne ultérieure						
Coût de traitement journalier	■	■	■	■	■	■

Coût total de traitement						
Coût de suivi	-560 €	320 €	-554 €	-689 €	-322 €	-429 €
Dernières lignes						
Coût de traitement journalier						
Coût total de traitement						
Coût de suivi	-1 488 €	-325 €	-1 501 €	-1 363 €	-1 734 €	-1 368 €
Coûts totaux	68 374 €	23 833 €	75 504 €	60 430 €	93 493 €	67 692 €

Analyse de l'incertitude

Principales hypothèses sources d'incertitude

Le détail des résultats des analyses de sensibilité en scénario sur les choix structurants et les choix de modélisation est disponible en complément (cf. Tableau 27).

Principales variables sources d'incertitude statistique

Le détail des résultats des analyses de sensibilité déterministes est disponible en complément (cf. Tableau 28).

Diagramme de Tornado – asciminib versus bosutinib

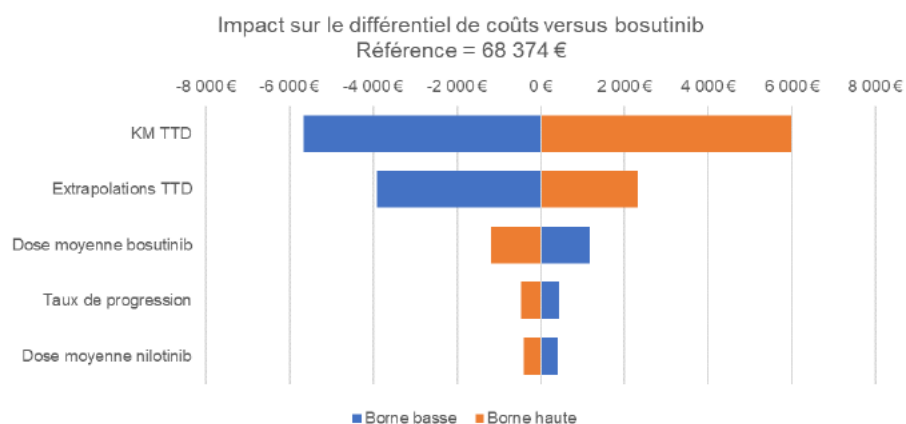
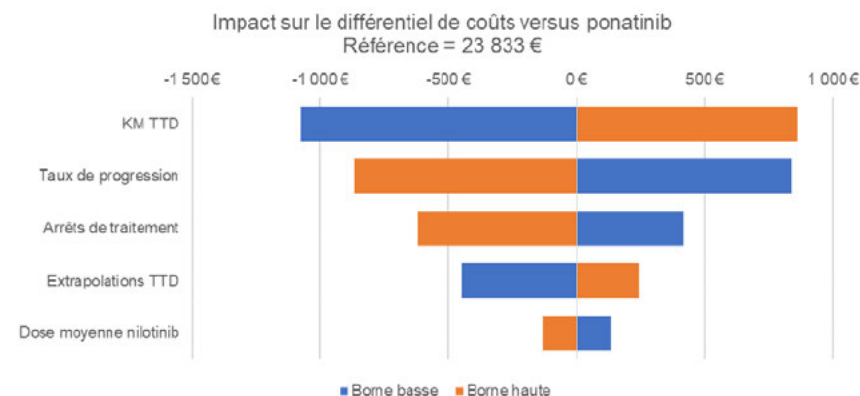


Diagramme de Tornado – asciminib versus ponatinib



Abréviations : KM, Kaplan Meier ; TTD, Time to treatment discontinuation (temps avant arrêt de traitement).

Pourriez vous masquer ces diagrammes de Tornado

Diagramme de Tornado – asciminib versus dasatinib

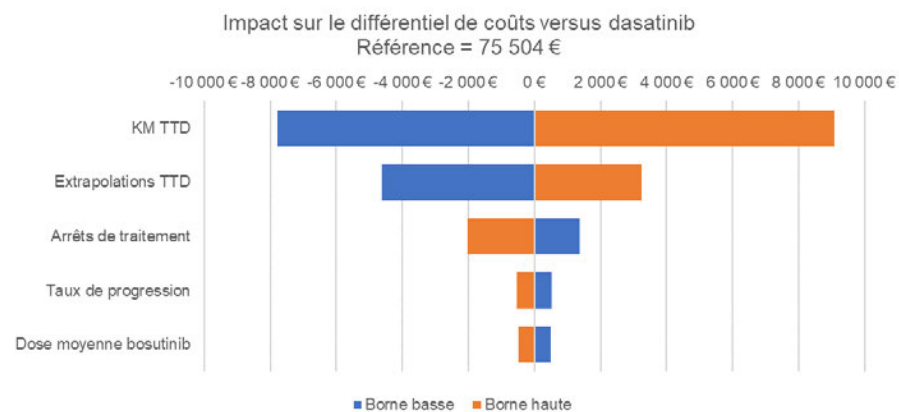
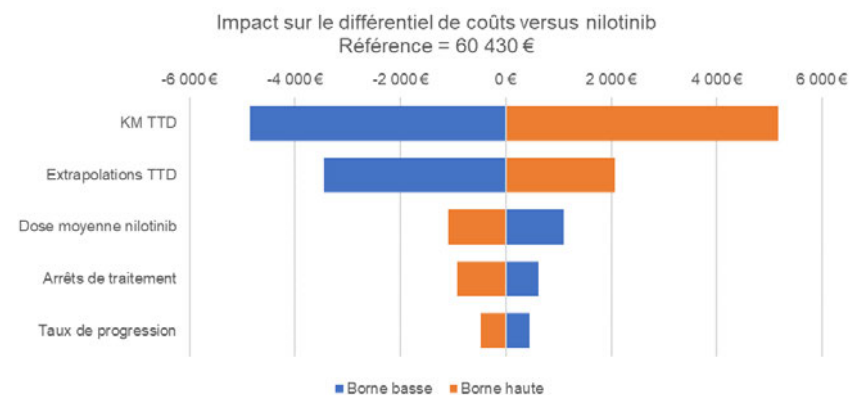
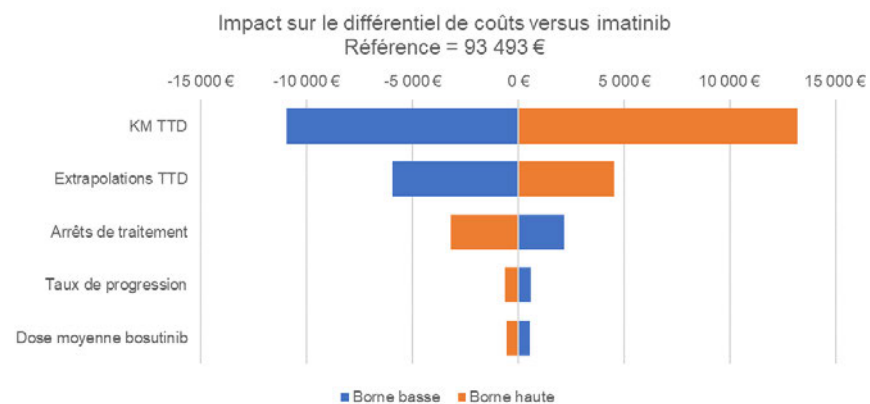


Diagramme de Tornado – asciminib versus nilotinib



Abréviations : KM, Kaplan Meier ; TTD, Time to treatment discontinuation (temps avant arrêt de traitement).

Diagramme de Tornado – asciminib versus imatinib



Abréviations : KM, Kaplan Meier ; TTD, Time to treatment discontinuation (temps avant arrêt de traitement).

Impact du coût d'acquisition d'asciminib sur les résultats des analyses de sensibilité probabilistes

Coût d'acquisition d'asciminib		Pourcentage de simulations minimisant les coûts
Baisse du coût d'acquisition	Coût journalier	
46%		0%
47%		0%
48%		14%
49%		84%
50%		100%

Analyse portant sur les coûts d'acquisition des traitements

Variation du coût d'acquisition de bosutinib et ponatinib	Variation du coût d'acquisition d'asciminib nécessaire pour...		
	Minimiser les coûts par rapport au comparateur agrégé	Ne pas dépasser de plus de 10% les coûts du comparateur agrégé	Ne pas dépasser de plus de 20% les coûts du comparateur agrégé
0%			
10%			
20%			
30%			

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

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
Objectif		
L'objectif de l'analyse d'impact budgétaire est de déterminer l'impact financier de l'introduction et de la diffusion d'asciminib dans la stratégie de prise en charge des patients adultes atteints de LMC-PC Ph+ précédemment traités par au moins deux ITK. Un objectif secondaire est d'identifier l'impact d'une variation des coûts d'acquisition de asciminib et de ses comparateurs sur les résultats économiques.	Conforme	Aucune
Choix structurants		
Perspective : Assurance Maladie obligatoire.	Conforme	Aucune
Horizon temporel : 5 ans. La modélisation débute en 2023 et se termine en 2027. <i>Analyse de sensibilité</i> : 3 ans	Conforme	Aucune
Population d'analyse : identique à celle de l'EMC.	Conforme	Aucune
Scénarios comparés : – un scénario sans l'introduction d'asciminib sur le marché : déterminé selon la prise en charge de la LMC observée en France. – un scénario avec l'introduction d'asciminib sur le marché : fondé sur des hypothèses de pénétration d'asciminib dans l'indication évaluée (cf. Parts de marché).	Conforme	Aucune
Population cible : correspond à l'ensemble de la population atteinte de LMC-PC Ph+ (sans mutation T315I) précédemment traitée par au moins deux ITK. – Sources de données : étude sur le SNDS, littérature pour l'incidence de la mutation T315I ; – Estimation (cf. détails dans le Complément D section 5.1.1) : • Population prévalente : 1 238 patients prévalents au 1^{er} janvier 2020 ; • Population incidente : 161 patients incidents initiant une 3^e ligne de traitement tous les ans ; • Taux annuel de décès et de progression issu des données du SNDS : 4,8% appliqué sur la population totale soit 67 patients en 2020 ;	Une analyse des données SNDS a été conduite pour estimer la taille de la population cible. Cette analyse présente l'avantage de ne pas multiplier les sources de données hétérogènes, bien qu'elle présente ses propres limites du fait de l'exclusion de 2 248 patients incidents ayant initié un ITK entre 2010 et 2018 en l'absence d'élément indiquant s'ils sont traités pour une LMC. Cette valeur n'est pas directement testée en analyse de sensibilité. Les analyses de sensibilité proposées font varier uniquement la taille de la population incidente avec une variation arbitraire et faible de +/- 10% (149 à 169 patients).	Importante

Évaluation déposée par l'industriel									Analyse critique SEM	Réserve
	2020	2021	2022	2023	2024	2025	2026	2027	Ainsi l'effectif total estimé en 2020 d'environ 1 238 patients est probablement sous-estimé du fait des incertitudes sur l'algorithme de calcul à partir des données du SNDS. Par ailleurs cette population est inférieure à celle retenue dans l'avis de la Commission de la Transparence (CT) d'asciminib de 1 540 à 2 130 patients prévalents en 2018. Cette estimation repose sur une méthode différente car les résultats de l'étude SNDS n'étaient pas disponibles au moment de l'évaluation par la CT. Bien que l'estimation de la CT soit maximale car les patients mutés T315I n'ont pas été exclus, en raison du faible niveau de preuve pour informer l'incidence de cette mutation, il subsiste une incertitude sur la taille de la population cible modélisée chaque année à partir des données du SNDS. Selon des analyses de sensibilité conduites par le SEM, en utilisant la borne inférieure et supérieure de la population prévalente estimée en 2018 par la CT et selon les hypothèses du laboratoire concernant le taux d'incidence et le taux de progression/décès, la population cible estimée en 2027 pourrait en réalité être augmentée de 18% à 39% (de 2131 à 2510 patients versus 1808 patients estimés par l'industriel) ce qui augmenterait l'impact budgétaire de 20% à 44% par rapport à l'impact estimé par l'industriel.	
Prévalents	1 238	1 332	1 421	1 506	1 587	1 664	1 738	1 808		
Incidents	161	161	161	161	161	161	161	161		
Total de patients	1 399	1 493	1 582	1 667	1 748	1 825	1 899	1 969		
Progressions/ décès	67	72	76	80	84	88	91	94		
Comparteurs : bosutinib, ponatinib, dasatinib, nilotinib, imatinib.									Acceptable compte tenu des séquences thérapeutiques observées dans le SNDS qui indiquent que l'ensemble des ITK font partie intégrante de la prise en charge des patients atteints de LMC en 3 ^e ligne et plus.	Aucune
Modèle d'AIB										
Le modèle repose sur une modélisation dynamique en tenant compte du suivi de 3 cohortes : – du nombre de patients prévalents ; – du nombre de patients incidents tous les ans ; – du nombre de patients qui progressent ou décèdent tous les ans. Estimation du coût total de prise en charge d'une cohorte de patients susceptible de recevoir un ITK (prévalente et incidente) en considérant le coût total et les parts de marchés dans chacun des scénarios.									Le choix d'un modèle dynamique est recevable et justifié compte tenu de l'histoire naturelle de la pathologie.	Aucune

Évaluation déposée par l'industriel								Analyse critique SEM		Réserve
Dasatinib										
Nilotinib										
Imatinib										
Population rejointe :										
	Produit	2023	2024	2025	2026	2027	Cumul			
Scénario SANS l'asciminib										
Population-cible		1 667	1 748	1 825	1 899	1 969	9 108			
Popu- lation re- jointe	Bosutinib	389	408	426	443	460	2 127			
	Ponatinib	208	219	228	237	246	1 139			
	Dasatinib	340	357	372	387	401	1 858			
	Nilotinib	381	400	417	434	450	2 082			
	Imatinib	348	365	381	397	411	1 902			
Scénario AVEC l'asciminib										
Population-cible		1 667	1 748	1 825	1 899	1 969	9 108			
Popu- lation re- jointe	Asciminib									
	Bosutinib									
	Ponatinib									
	Dasatinib									
	Nilotinib									
	Imatinib									

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
Données cliniques mobilisées Le modèle d'AIB repose sur le suivi de 3 populations. Patients incidents : il est supposé que les patients incidents initient un traitement de 3^e ligne en moyenne au milieu de l'année. Les coûts de traitement sont donc appliqués sur 6 mois, moins la durée moyenne des arrêts temporaires de traitement. Patients prévalents : – Patients prévalent avec switch au cours d'année : il est supposé qu'un volume de patients prévalents déjà traités équivalent au nombre de patients incidents changera de ligne tous les ans et donc commencera un nouveau traitement chaque année parmi les options comparées. Chez ces patients, les coûts du traitement sont intégralement appliqués en supposant de manière simplifiée que le changement de traitement est effectué en début d'année. Les coûts de traitement sont appliqués sur 12 mois, moins la durée moyenne des arrêts temporaires de traitement. Ces patients restent comptabilisés dans le stock de patients prévalents chaque année. – Patients prévalent sans switch au cours d'année : il est supposé que ces patients restent sous le même traitement jusqu'à progression, décès ou changement d'ITK (=switch cf. ci-dessus). Chez ces patients, les coûts de traitement sont également appliqués sur l'ensemble de l'année sans considération d'une période d'arrêt temporaire. Dans le scénario avec asciminib, une hausse des parts de marché d'asciminib est supposée chaque année afin de tenir compte de la pénétration du produit sur le marché selon les hypothèses du laboratoire. Cette hausse est répercutée de manière simplificatrice, supposant que les patients traités par asciminib l'année n resteront tous sous traitement par asciminib l'année n+1. Cette approche volontairement simpliste est conservatrice selon le laboratoire, puisqu'elle minimise le nombre de lignes initiées sous asciminib, minimise le nombre d'arrêts temporaires sous ce traitement, maximise sa durée d'exposition et, par conséquent, maximise les coûts associés à asciminib. Patients qui progressent ou décèdent : il est fait l'hypothèse que tous les patients vont progresser ou décéder avec la même probabilité, constante dans le temps quel que soit le traitement reçu ou la ligne de traitement ou le scénario considéré (avec ou sans asciminib). Un facteur correctif de 4,8% estimé dans le SNDS est appliqué uniformément en réduisant les coûts de traitement dans les 3 populations (coûts divisés par 2 pour 4,8% des patients, en supposant que la progression ou le décès survient en milieu d'année).	La méthode de modélisation des durées de traitement a manqué de clarté et de discussion. Le modèle d'AIB repose sur des patients prévalents supposés traités pendant toute la durée de la simulation (5 ans), des patients incidents initiant une 3^e ligne chaque année et des patients changeant de ligne de traitement et commençant un nouveau traitement, sur la base de la répartition des parts de marché des différents ITK issues des données SNDS et des hypothèses de prise de marché d'asciminib. La modélisation est acceptable, avec la considération de choix conservateurs pour l'estimation des coûts des patients traités par asciminib. Toutefois l'analyse est fragilisée par certains choix méthodologiques : L'AIB ne tient pas compte des courbes de TTD issues de ASCEMBL ou des durées moyennes de traitement spécifiques à chaque ITK issues de l'étude du SNDS. A la place, des hypothèses sont formulées quel que soit l'ITK et tendent à traduire le fait qu'un patient atteint de LMC reste sous traitement durant toute la simulation. Par ailleurs, il est appliqué une durée de traitement de 6 mois pour les patients incidents qui pourrait être toute autre. À la différence de l'EMC, l'AIB ne tient pas compte explicitement des parcours thérapeutiques et les parts de marché sont supposées stables au cours du temps et identique pour les 3 cohortes. Ainsi il est supposé que les patients prévalents qui changent de ligne se voient attribuer un autre ITK selon les mêmes parts de marché que celles observées en 3^e ligne et plus dans le SNDS, ce qui est discutable. Il est supposé qu'un nombre de patients prévalents équivalents au nombre de patients incidents est amené à changer de ligne chaque année. Les arguments avancés par l'industriel pour justifier cette hypothèse ne sont pas clairs, ainsi l'estimation annuelle du nombre de patients prévalents changeant de traitement est incertain. Toutefois, en l'absence de modélisation des durées de traitements spécifiques à chaque ITK ou des séquences thérapeutiques, l'impact sur les coûts d'acquisition semble se limiter à la prise en compte de la durée d'arrêt temporaire.	

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
Arrêt temporaire de traitement : la période de 1,39 mois observée dans l'essai ASCEMBL, est retranchée de la durée de traitement de 6 mois des patients incidents et de 12 mois des patients prévalents initiant une nouvelle ligne afin de tenir compte des EI survenant potentiellement au cours des 6 premiers mois de traitement lors de l'initiation d'un nouveau traitement. <i>Analyse de sensibilité : taux de progression/décès observés dans ASCEMBL, arrêts temporaires observés dans le SNDS</i>	Progression et décès : l'industriel aurait dû argumenter l'absence d'utilisation du taux de mortalité issu des essais cliniques dans l'analyse de référence de l'AIB. Par ailleurs, l'utilisation des données du SNDS est discutable en raison de l'adoption d'un taux annuel de décès/progression équivalent pour tous les ITK qui demeure incertain, et ce d'autant plus pour asciminib qui n'était pas commercialisé au cours de la période d'analyse. Aucune analyse de sensibilité adaptée n'a été fournie. L'impact résultant de l'utilisation de ces données de mortalité/progression sur les résultats de l'AIB reste incertain. Toutefois l'impact de cette approche sur les résultats (nombre de patients et coûts associés) devrait être limité compte tenu des caractéristiques de la pathologie. Arrêt temporaire de traitement : l'application d'une durée équivalente d'interruption temporaire de traitement indépendamment du traitement initié à partir des données de l'essai ASCEMBL, n'est pas justifiée au vu des profils de tolérance variables des ITK et est susceptible de mésestimer les coûts d'acquisition des patients incidents ou initiant un nouveau traitement. L'impact n'est pas exploré mais attendu limité compte tenu de l'évolution des cohortes.	Mineure Mineure
Coûts pris en compte		
Les coûts pris en compte dans l'AIB sont les suivants (cf. Tableau 29 et Tableau 30) : – coûts d'acquisition ; – coûts de suivi spécifique à l'initiation d'un ITK Aucun coût lié au suivi de la maladie, à la progression, ou au décès n'a été considéré dans le modèle car identique pour l'ensemble des ITK et dans les 2 scénarios. La prise en charge des événements indésirables (y compris de grade 3 ou plus) est supposée principalement réalisée par le biais d'ajustements posologiques et/ou d'arrêts temporaires ou définitifs de traitement. À ce titre, aucun coût associé à la prise en charge des EI n'a été pris en compte.	De façon générale les coûts autres que directement liés aux traitements ne sont pas considérés ce qui réduit la portée de l'AIB. Les arguments pour ne pas inclure les coûts liés à la prise en charge des EI graves de grade 3+ conduisant à une hospitalisation ne sont pas convaincants. Et aucun argument de faisabilité technique ou de disponibilité des données ne vient justifier ce choix. L'analyse proposée ne permet donc pas d'objectiver les économies attendues liées à l'introduction d'asciminib. Cette information est pourtant utile pour la décision du montant de prise en charge de ce nouveau traitement. L'impact de l'exclusion des EI graves n'est pas exploré, mais attendu cependant faible du fait de la part limitée des coûts des EI sur le coût total.	

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
Ces coûts ont été valorisés en fonction du tarif et du taux de remboursement de l'Assurance Maladie. Les honoraires et la franchise médicale ont été appliqués. <i>Analyse de sensibilité : posologie à la dose recommandée dans le RCP de bosutinib, nilotinib et imatinib, posologie issue du SNDS pour bosutinib et nilotinib</i>	Par ailleurs, les remarques émises dans le cadre de l'EMC s'appliquent à l'AIB à savoir : - le calcul du CTJ du dasatinib repose sur les volumes de boîtes vendues en 2021 plutôt que 2022, conduisant à réduire légèrement son CTJ ; - le prix de la spécialité princeps du nilotinib va baisser d'environ 14,4% à compter du 01/02/2023 et 11/03/2023 respectivement, ce qui est susceptible de modifier les résultats de l'impact budgétaire ;	Mineure
Analyse de sensibilité		
Analyses de sensibilité sur la variabilité des bornes des paramètres du modèle (cf. Tableau 36) : – Paramètres : taux de progression, parts de marché d'asciminib, patients incidents, coûts de suivi à l'initiation, posologie des ITK, arrêt temporaire. Analyse de sensibilité en scénario (cf. Tableau 35) : – Horizon temporel ; – Prise en compte de la dose recommandée dans le RCP ou dans le SNDS selon l'ITK ; – Ajustements posologiques et arrêts temporaires observés dans le SNDS ; – Taux de décès/progression observé dans ASCEMBL. – Plusieurs scénarios ont été réalisés pour quantifier la variation du coût d'acquisition d'asciminib nécessaire pour avoir un impact budgétaire négatif, ou ne pas dépasser de plus de 10% ou 20% les coûts dans le scénario sans asciminib, en tenant compte également des baisses de prix nécessaires pour bosutinib et nilotinib.	Certains paramètres d'intérêt de l'AIB ne sont pas testés dans l'analyse de sensibilité déterministe (population prévalente). Et le diagramme de Tornado n'est pas présenté.	Mineure

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

Résultats de l'analyse d'impact budgétaire

- L'impact budgétaire sur les dépenses de l'Assurance Maladie s'élève à [REDACTED] € sur 5 ans pour le traitement de [REDACTED] patients par asciminib.
- Le coût total de prise en charge de ces patients est estimé à [REDACTED] € dans le scénario sans asciminib versus [REDACTED] € dans le scénario avec asciminib.

Populations rejointes et dépenses estimées

	2023	2024	2025	2026	2027	Total
Scénario sans asciminib						
Population totale	1 667	1 748	1 825	1 899	1 969	9 108
Scénario sans asciminib						
Population rejointe asciminib	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Population rejointe autres ITKs	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Population totale	1 667	1 748	1 825	1 899	1 969	9 108

Le détail des populations rejointes par ITK est disponible en complément (cf. Tableau 32)

Analyse de l'incertitude

Analyse de sensibilité déterministe

Toutes choses égales par ailleurs :

- lorsque le taux annuel de décès ou de progression de la maladie varie de 1,90% à 5,80%, l'impact budgétaire varie entre 15% et -5% respectivement ;
- une variation de $\pm 10\%$ des parts de marché d'asciminib entraîne une variation de l'impact budgétaire comprise entre -14% et +5% ;
- une variation de $\pm 10\%$ de la population incidente chaque année entraîne une variation de l'impact budgétaire comprise entre -3% et +2%.

Le diagramme de Tornado n'a pas été présenté par l'industriel. Les résultats des analyses de sensibilité déterministes sont disponibles en complément (cf. Tableau 37).

Principales analyses de sensibilité en scénario

	Impact bud- gétaire	Variation par rapport à l'analyse de référé- rence
Analyse de référence	[REDACTED] €	/
Horizon temporel de 3 ans	[REDACTED] €	- 54%
Posologie RCP bosutinib – 500 mg	[REDACTED] €	- 4%
Posologie SNDS bosutinib – 341 mg	[REDACTED] €	+ 12%
Posologie RCP nilotinib – 800 mg	[REDACTED] €	- 4%
Posologie SNDS nilotinib – 531 mg	[REDACTED] €	+ 7%
Posologie RCP imatinib – 400 mg	[REDACTED] €	- 1%
Taux de progression SNDS	[REDACTED] €	+ 5%
Arrêts temporaires SNDS	[REDACTED] €	- 4%

Impact budgétaire

	2023	2024	2025	2026	2027	Total
Scénario sans asciminib						
Coût d'acquisition						
Coût d'initiation	27 176 €	27 176 €	27 176 €	27 176 €	27 176 €	135 882 €
Total						
Scénario avec asciminib						
Coût d'acquisition						
Coût d'initiation	42 895 €	36 567 €	34 887 €	32 725 €	30 098 €	177 173 €
Total						
Impact budgétaire						

Le détail est disponible en complément (cf. Tableau 33 et Tableau 34).

Variation du prix d'acquisition d'asciminib

Variation du coût d'acquisition de bosutinib et ponatinib	Variation du coût d'acquisition d'asciminib nécessaire pour...		
	Avec un impact budgétaire négatif	Ne pas dépasser de plus de 10% les coûts dans le scénario sans asciminib	Ne pas dépasser de plus de 20% les coûts dans le scénario sans asciminib
0%			
10%			
20%			
30%			

4. Complément C. Résultats de l'étude d'efficience

4.1. Présentation et analyse critique de la méthodologie

4.1.1. Choix structurants

Tableau 6. Synthèse des choix structurants retenus dans le modèle d'efficience

Choix structurant	Description
Type d'analyse économique	Analyse de minimisation des coûts
Perspective	Système de santé
Horizon temporel	Cinq ans
Actualisation	Taux annuel de 2,5 % appliqué aux coûts et aux résultats
Population d'analyse	Population de l'indication demandée au remboursement : Patients adultes atteints d'une LMC chromosome Philadelphie positive (Ph+) en phase chronique, précédemment traités par au moins deux inhibiteurs de tyrosine kinase.
Stratégies à comparer	Asciminib versus bosutinib Asciminib versus ponatinib Asciminib versus dasatinib Asciminib versus nilotinib Asciminib versus imatinib Asciminib versus un comparateur moyen
Méthodes d'analyses de sensibilité	Analyse de sensibilité déterministe Analyse de sensibilité probabiliste Analyses de scénario

Abréviations : LMC, leucémie myéloïde chronique ; Ph+, chromosome Philadelphie positive.

Source : rapport technique de l'industriel du 27/12/2022

4.1.2. Données observées dans le SNDS

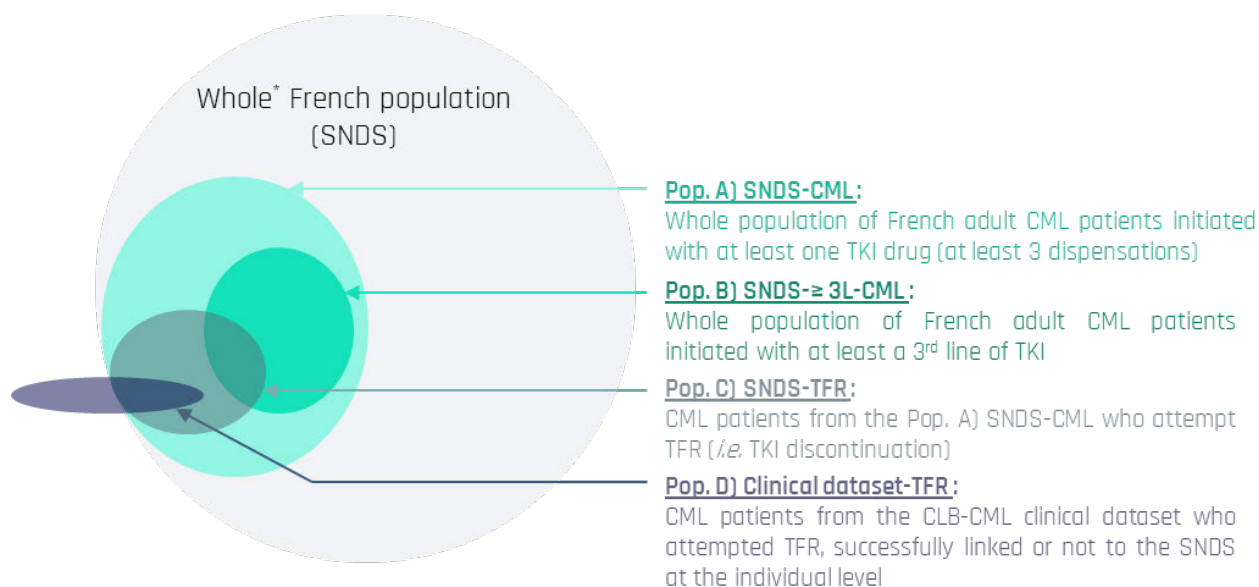
Description de l'étude SNDS

L'objectif principal de cette étude était de décrire le parcours thérapeutique des patients adultes atteints de LMC, ayant initié un premier ITK entre le 1^{er} janvier 2010 et le 31 décembre 2018, au cours des différentes lignes de traitement et suivis jusqu'au 31 décembre 2020 en France.

L'étude a porté sur 4 populations :

- Population A : SNDS-LMC : patients ayant initié un traitement par ITK depuis 2010, atteints de LMC, âgés de 18 ans minimum, couverts par l'Assurance Maladie ;
- Population B : SNDS-LMC ≥3L : patients de la population A ayant initié un ITK en 3^e ligne :

- Population C : SNDS-population « Treatment Free Remission » correspondant aux patients ayant vécu au moins une période de rémission caractérisée par au moins 3 mois sans ITK depuis le dernier ITK reçu ;
- Population D : patients âgés de 18 ans et plus, atteints de LMC, ayant reçu au moins un ITK dont les données cliniques sont disponibles dans les dossiers médicaux du Centre Léon Bérard reliés ou non au SNDS, et ayant vécu au moins une période de rémission.



Source : rapport étude SNDS de l'industriel

Parcours thérapeutique et comparateurs

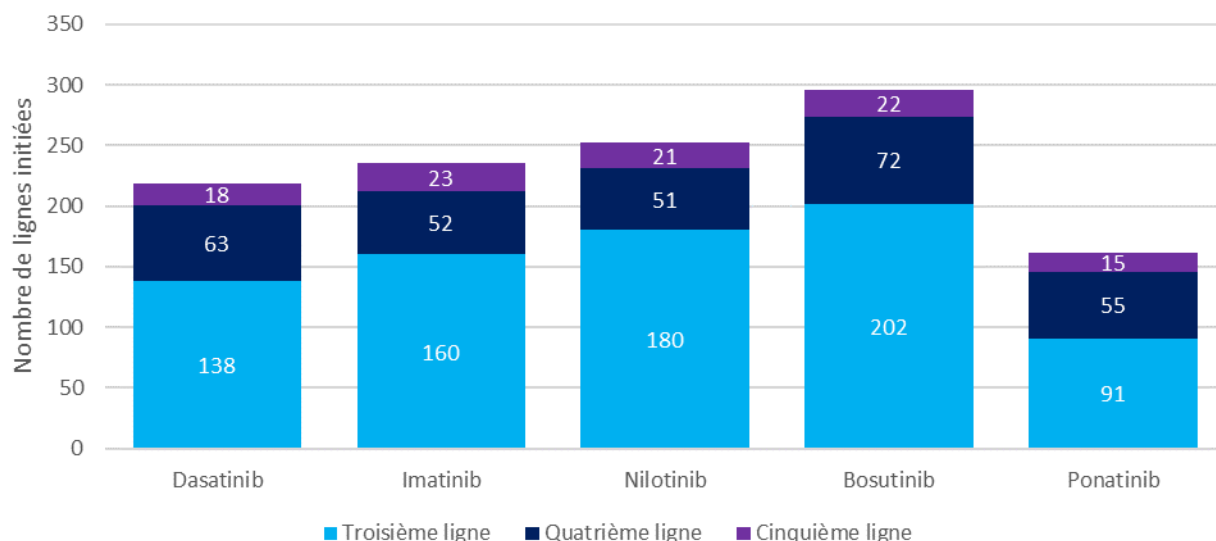
L'analyse des parcours thérapeutiques issus du SNDS montre que l'ensemble des ITKs s'inscrivent sensiblement au même niveau dans la prise en charge des patients à partir de la 3^{ème} ligne. Les principales conclusions sont synthétisées ci-dessous.

Chez les 771 patients ayant initié une 3^{ème} ligne après mars 2015¹ :

- 1 163 lignes de traitement avaient été initiées sur le suivi disponible, dont 66% de 3^{ème} lignes, 25% de 4^{ème} lignes et 9% de 5^{èmes} lignes
- Bosutinib, nilotinib, dasatinib et imatinib étaient initiés à une fréquence similaire (19% à 25% des lignes initiées)
- Ces traitements étaient également utilisés au même niveau dans les parcours thérapeutiques (3^{ème} ligne dans 68% des cas, 4^{ème} ligne dans 24% des cas et 5^{ème} ligne dans 8% des cas)
- Ponatinib était moins fréquemment utilisé (14% des lignes initiées) ; il avait par ailleurs tendance à s'inscrire plus fréquemment en 4^{ème} ligne (dans 34% des cas)

¹ Moment à partir duquel BOSULIF® a accédé au remboursement en France

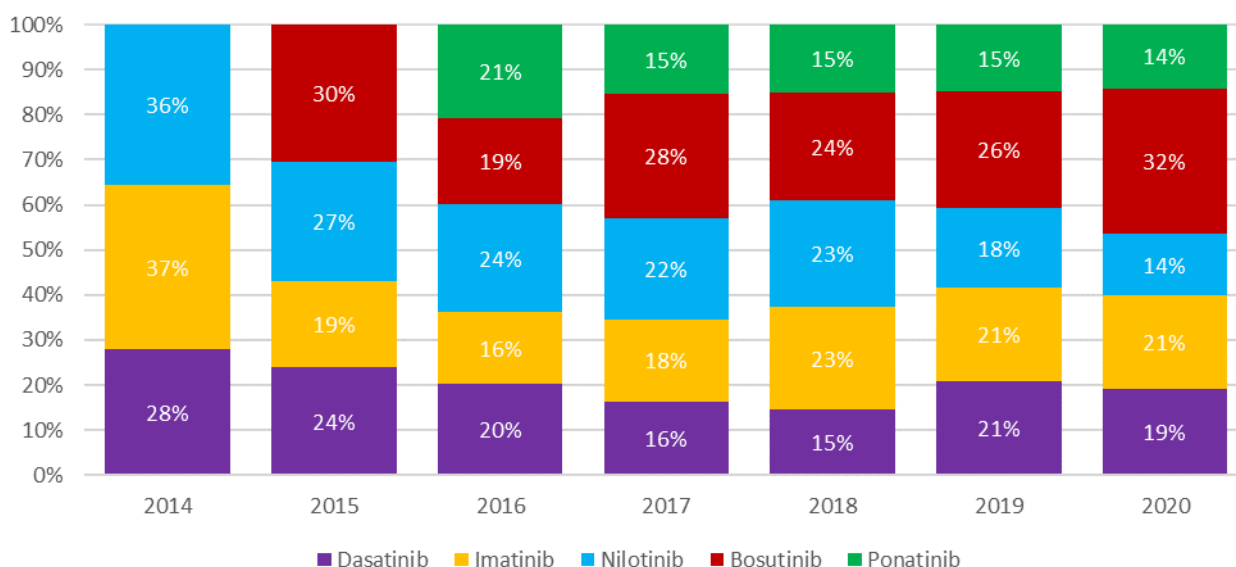
Figure 1. Traitements utilisés chez les patients les patients ayant initié leur 3ème ligne à partir de mars 2015



Source : rapport technique de l'industriel du 27/12/2022

Une seconde analyse, se concentrant sur les lignes initiées pour chaque année calendaire, confirme ces résultats. Les parts de marché de 3ème ligne et plus ont naturellement évolué à l'arrivée de bosutinib (2015) et ponatinib (2016) ; et se sont rapidement stabilisées à partir de 2017.

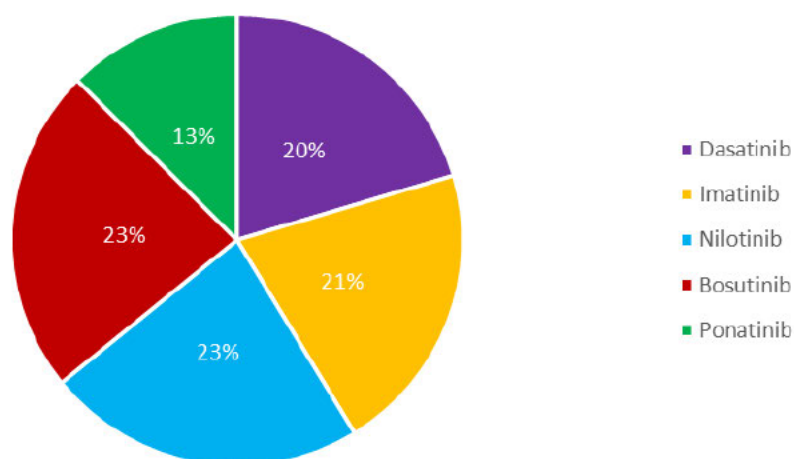
Figure 2. Parts de marché des traitements initiés en 3ème ligne et plus, selon l'année d'initiation de la ligne



Source : rapport technique de l'industriel du 27/12/2022

En cohérence avec les deux analyses précédentes, la population prévalente (traitée par un ITK au début de l'année 2020) présentait des parts de marché très similaires en 3ème ligne et plus (20% à 23% de patients traités par dasatinib, nilotinib, imatinib ou bosutinib ; et 13% de patients traités par ponatinib).

Figure 3. Parts de marché chez les patients traités par un ITK en 3ème ligne et plus au début de l'année 2020



Source : rapport technique de l'industriel du 27/12/2022

Cette différence de positionnement des ITKs entre les deux sources suggère que les parcours thérapeutiques réalisés en amont de l'entrée des patients dans l'accès compassionnel de SCEMBLIX® répondaient à des situations spécifiques, ce qui est somme toute cohérent avec le libellé accordé pour cet accès compassionnel (indication de dernière ligne, chez les patients pour lesquels plus aucun ITK n'est indiqué).

Sur la base des résultats SNDS, aucun positionnement relatif d'un ITK par rapport à un autre ne peut donc être supposé au-delà de la 3ème ligne et l'ensemble des ITKs deviennent des comparateurs pertinents pour asciminib.

Pour cette raison, les comparateurs inclus dans le modèle ont été actualisés ; asciminib est maintenant comparé à bosutinib, ponatinib, nilotinib, dasatinib et imatinib.

Données de mortalité observées dans le SNDS

Les études conduites sur le SNDS montrent une mortalité très similaire de la 1ère à la 6ème ligne de traitement, quel que soit le traitement pris dans le cadre de cette ligne. De légères variations peuvent être observées ; ces dernières sont attribuables au hasard statistique et les intervalles de confiance se recoupent tous largement.

La mortalité observée à 10 ans est par ailleurs très semblable à celle estimée en population générale, toutes lignes confondues².

Tableau 7. Mortalité observée dans le SNDS, par ligne de traitement

	1ère ligne	2ème ligne	3ème ligne	4ème ligne	5ème ligne	6ème ligne
Nombre de patients	5 261	2 299	1 017	426	162	76
Incidence cumulée de décès						
A 1 an	0.03 [0.02 ; 0.03]	0.03 [0.02 ; 0.03]	0.03 [0.02 ; 0.05]	0.03 [0.02 ; 0.05]	0.03 [0.01 ; 0.07]	0.01 [0.00 ; 0.07]
A 2 ans	0.04	0.04	0.05	0.05	0.09	0.01

² En considérant l'âge médian des patients au début de la ligne considérée

	[0.04 ; 0.05]	[0.03 ; 0.05]	[0.04 ; 0.07]	[0.03 ; 0.08]	[0.05 ; 0.14]	[0.00 ; 0.07]
A 3 ans	0.05 [0.05 ; 0.06]	0.05 [0.04 ; 0.06]	0.08 [0.06 ; 0.10]	0.07 [0.04 ; 0.10]	0.09 [0.05 ; 0.14]	ND a
A 5 ans	0.08 [0.07 ; 0.09]	0.07 [0.06 ; 0.08]	0.09 [0.07 ; 0.11]	0.09 [0.06 ; 0.13]	ND a	ND a
A 10 ans	0.13 [0.11 ; 0.14]	0.10 [0.08 ; 0.12]	0.12 [0.09 ; 0.16]	ND a	ND a	ND a
Risques de décès en population générale						
Age médian b	59	61	62	63	64	61
Mortalité à 10 ans c	0.08	0.09	0.10	0.11	0.11	0.09

Notes :

a. Données d'incidence non robustes, avec un nombre de patients à risque inférieur à 30 au début de la période considérée

b. Âge médian à l'initiation de la ligne

c. Mortalité estimée en rapportant, dans les données INSEE, le nombre de survivant à l'âge X+10 à celui du nombre de survivant à l'âge X ; X étant l'âge médian au début de la ligne considérée

Source : rapport technique de l'industriel du 27/12/2022

Données de progression observées dans le SNDS

En ce qui concerne les risques de progression, l'étude SNDS estime qu'un très faible nombre de patients auront un diagnostic de forme accélérée ou blastique dans le cadre de leur ligne de traitement, à savoir :

- 213 des 5 261 patients (4,0%) initiant une 1ère ligne de traitement,
- 121 des 2 299 patients (5,3%) initiant une 2nde ligne de traitement,
- 59 des 1 017 patients (5,8%) initiant une 3ème ligne de traitement,
- 26 des 426 patients (6,1%) initiant une 4ème ligne de traitement,
- 16 des 238 patients (6,7%) initiant une 5ème ou 6ème ligne de traitement

Une hausse minime du risque est observée au fur-et-à-mesure des lignes de traitement ; mais ces variations ne sont pas de nature à impacter les conclusions du modèle. Chez les patients échappant à une 3ème ligne dans le modèle (50% de la population simulée), le risque de progression augmenterait de 0,3 points. Chez les patients échappant à une 4ème ligne (30% de la population simulée), ce risque augmenterait de 0,6 points.

Pour conclure, les patients relevant de la population simulée sont sujets à de faibles risques de progression ou de décès ; ces risques n'évoluent pas (ou marginalement) entre les différentes lignes de traitement.

4.1.3. Modélisation

4.1.3.1. Population simulée

Analyse de la représentativité de la population simulée

Tableau 8. Parcours thérapeutiques précédant l'initiation d'asciminib, bosutinib et ponatinib

Caractéristique	Etude ASCEMBL			Données ATU a		
	Asciminib	Bosutinib	Total	Bosutinib	Ponatinib	Total
N	157	76	233	45 b	38	83
Nombre de lignes antérieures par ITK						
2	82 – 52%	30 – 40%	112 – 48%	18 – 40%	13 – 34%	31 – 37%
3	44 – 28%	29 – 38%	73 – 31%	22 – 49%	14 – 37%	36 – 43%
≥ 4	24 – 15%	10 – 13%	34 – 15%	5 – 11%	11 – 29%	16 – 19%
Nombre d'ITKs antérieurs						
2	89 – 57%	33 – 43%	122 – 52%	18 – 40%	13 – 34%	31 – 37%
3	53 – 34%	33 – 43%	86 – 37%	23 – 51%	15 – 39%	38 – 46%
≥ 4	15 – 9%	10 – 13%	25 – 11%	4 – 9%	10 – 26%	14 – 17%
ITKs antérieurs						
Imatinib	130 – 83%	63 – 83%	193 – 83%	43 – 96%	35 – 92%	78 – 94%
Dasatinib	131 – 83%	65 – 86%	196 – 84%	42 – 93%	37 – 97%	79 – 95%
Nilotinib	104 – 66%	56 – 74%	160 – 69%	28 – 62%	25 – 66%	53 – 64%
Ponatinib	23 – 15%	18 – 24%	41 – 18%	8 – 18%	0	8 – 10%
Bosutinib	0	0	0	0	14 – 37%	14 – 17%

Notes :

a. Seuls les patients ayant été traité par au moins deux ITKs antérieurs avant l'utilisation de bosutinib ou ponatinib ont été considérés. Au total, 101 lignes de traitement par bosutinib et ponatinib avaient été administrées, dont 84 après au moins deux ITKs antérieurs.

b. Un patient traité deux fois par bosutinib n'a été comptabilisé qu'une seule fois (46 lignes de traitement par bosutinib au total). Seule la 1ère ligne de traitement par bosutinib a été considérée chez ce patient.

Abréviations : ATU, autorisation temporaire d'utilisation ; ITK, Inhibiteur de tyrosine kinase.

Source : rapport technique de l'industriel du 27/12/2022

Tableau 9. Analyse de la représentativité de la population incluse dans l'essai ASCEMBL aux patients de l'ATU et à ceux issus du SNDS

Caractéristique	Etude ASCEMBL			Données SNDS a			Données ATU b
	Asciminib	Bosutinib	Total	3 ^e L	4 ^e L	5 ^e L	
N	157	76	233	1 017	426	162	158
Nombre de lignes antérieures par ITK							
1	0	0	0	0	0	0	1 – 0,7%
2	82 – 52%	30 – 40%	112 – 48%	1 017 - 100%	0	0	20 – 14,6%
3	44 – 28%	29 – 38%	73 – 31%	0	426 - 100%	0	43 – 31,4%
≥ 4	24 – 15%	10 – 13%	34 – 15%	0	0	162 – 100%	73 – 53,3%
Manquant	0	0	0	0	0	0	21
ITKs antérieurs c							
Imatinib	130 – 83%	63 – 83%	193 – 83%	0	0	0	127 – 93%

Dasatinib	131 – 83%	65 – 86%	196 – 84%	0	0	0	122 – 89%
Nilotinib	104 – 66%	56 – 74%	160 – 69%	0	0	0	76 – 56%
Ponatinib	23 – 15%	18 – 24%	41 – 18%	0	0	0	62 – 45%
Bosutinib	0	0	0	0	0	0	90 – 66%
Manquant	0	0	0	1 017	426	162	21
Sexe							
Masculin	82 – 52%	31 – 40%	113 – 49%	551 – 54%	233 – 55%	86 – 53%	90 – 57%
Féminin	75 – 48%	45 – 59%	120 – 51%	466 – 46%	193 – 45%	76 – 47%	68 – 43%
Age à l'inclusion – années							
Moyenne – ET	51,0 – 13,5	51,0 – 14,0	51,0 – 13,6	60,0 – 15,7	61,0 – 15,0	61,4 – 15,1	62,7 – 14,8
Médiane	52,0	52,0	52,0	62,2	62,8	63,8	65,1
Délai depuis le diagnostic de LMC – années d							
Moyenne – ET	6,2 – 5,8	7,0 – 5,6	6,5 – 5,7	0	0	0	7,7 – 6,3
Médiane	3,8	5,1	4,2	0	0	0	6,1
Manquant	0	0	0	1 017	426	162	0
Réponse cytogénétique complète à l'inclusion d							
Non	111 – 71%	54 – 71%	165 – 71%	0	0	0	33 – 36%
Oui	46 – 29%	22 – 29%	68 – 29%	0	0	0	59 – 64%
Manquant	0	0	0	1 017	426	162	66
Taux de transcrit BCR-ABL à l'inclusion d							
≥ 1%	142 – 90%	72 – 95%	214 – 92%	0	0	0	66 – 52%
< 1%	15 – 10%	4 – 5%	19 – 8%	0	0	0	60 – 48%
Manquant	0	0	0	1 017	426	162	34

Notes :

a. Patients ayant initié un premier ITK entre 2010 et 2018, et suivis jusqu'à 2020

b. Caractéristiques à l'inclusion de l'ATU de SCEMBLIX®

c. Données non documentées dans le rapport de l'étude SNDS

d. Données non disponibles dans le SNDS

Abbréviations : ATU, autorisation temporaire d'utilisation ; ET, écart-type ; ITK, Inhibiteur de tyrosine kinase ; SNDS, système national des données de santé.

Source : rapport technique de l'industriel du 27/12/2022

4.1.3.2. Estimation des durées de traitements

Sources de données

Etude ASCEMBL

	Etude ASCEMBL
Type d'étude	Etude de phase III, de supériorité , multicentrique, contrôlée, randomisée, comparative versus bosutinib, en ouvert, en groupes parallèles, chez des patients atteints de LMC-PC, ayant reçu préalablement au moins 2 lignes de traitement par ITK et en échec ou intolérants au dernier ITK reçu
Effectif	233 patients : 157 patients dans le groupe asciminib et 76 patients dans le groupe bosutinib (randomisation 2: 1) Critère d'exclusion : mutation T315I ou V299L, allo-SCT antérieure. Les patients avec CCyR étaient autorisés
CdJ principal	Taux de RMM (réponse moléculaire majeure) à 24 semaines sans critère d'échec : + 12,2 % [IC_{95%} : 2,19 – 22,3], p=0,029 25,5 % (40/157 patients) dans le groupe asciminib versus 13,2 % (10/76 patients) dans le groupe bosutinib
CdJ secondaires	<u>Hiérarchisé</u> : Taux de RMM à 96 semaines +21,7% [IC _{95%} : 10,5 - 33,0], (p=0,001) <u>Exploratoires</u> : • PFS : données immatures • OS : données immatures
QoL	Critères de jugement exploratoires, absence de gestion de l'inflation du risque α, étude réalisée en ouvert → aucune conclusion formelle
Tolérance	EI sévère (de grade ≥ 3) : 56,4 % versus 68,4 % Sept décès : 5 décès dans le groupe asciminib (3,2 %) dans le groupe asciminib et 2 (2,6 %) dans le groupe bosutinib.

Source : HAS

- Critère de jugement principal : réponse moléculaire majeure (RMM, BCR :ABL1 $\leq$ 0,1%) : à 24 semaines, 25,5% de RMM dans le groupe asciminib versus 13,2% dans le groupe bosutinib (différence statistiquement significative) ; à 96 semaines : 37,6% versus 15,8% respectivement ;
- Durée médiane de suivi au 06/10/2021 : 18,9 mois (21,6 mois pour asciminib et 13,2 mois pour bosutinib), avec 53,5% des patients du groupe asciminib encore sous traitement versus 19,7% des patients traités par bosutinib, avec 24 patients traités par bosutinib qui ont switché pour asciminib ;
- Données de survie globale et de survie sans progression immatures, au 06/10/2021, 5,7% des patients du groupe asciminib et 6,6% des patients du groupe bosutinib avaient progressé et 3,2% et 2,6% respectivement étaient décédés.

Durées de traitement observées en vie réelle

1. Équivalence des durées de traitement entre les différentes lignes

L'hypothèse d'une durée de traitement équivalente entre les différentes lignes est validée par les analyses conduites sur le SNDS, qui montrent :

- Des pratiques d'arrêt de traitement très similaires de la 1ère à la 6ème ligne, sachant que le type d'ITK administré au sein de chacun de ces lignes diffère substantiellement (avec une stabilisation des parts de marché à partir de la 3ème ligne)
- La 1ère ligne semble être associée à des arrêts de traitement légèrement moins fréquents ; les autres lignes présentent des résultats très similaires et les intervalles de confiance se recoupent largement
- Les résultats obtenus pour la 5ème et la 6ème ligne sont cohérents avec ceux des autres lignes ; ils sont entachés d'une incertitude plus importante étant donné le nombre plus faible de patients

concernés avec un recul disponible moins important (comme observé via les intervalles de confiance plus larges)

Tableau 10. Incidence cumulée des arrêts de traitement dans le SNDS, par ligne

	1ère ligne	2ème ligne	3ème ligne	4ème ligne	5ème ligne	6ème ligne
Nombre de patients	5 261	2 299	1 017	426	162	76
Traitements administrés						
Dasatinib	317 (6,0%)	1389 (60,4%)	224 (22,0%)	88 (20,7%)	38 (23,5%)	15 (19,7%)
Imatinib	3846 (73,1%)	188 (8,2%)	233 (22,9%)	81 (19,0%)	39 (24,1%)	13 (17,1%)
Nilotinib	1078 (20,5%)	491 (21,4%)	267 (26,3%)	81 (19,0%)	27 (16,7%)	16 (21,1%)
Bosutinib	8 (0,2%)	175 (7,6%)	202 (19,9%)	109 (25,6%)	33 (20,4%)	20 (26,3%)
Ponatinib	12 (0,2%)	56 (2,4%)	91 (8,9%)	67 (15,7%)	25 (15,4%)	12 (15,8%)
Incidence cumulée des arrêts de traitement						
A 1 an	0,20 [0,19 ; 0,21]	0,26 [0,24 ; 0,28]	0,27 [0,24 ; 0,30]	0,27 [0,23 ; 0,32]	0,38 [0,30 ; 0,46]	0,36 [0,25 ; 0,47]
A 2 ans	0,32 [0,31 ; 0,34]	0,40 [0,38 ; 0,42]	0,36 [0,33 ; 0,39]	0,36 [0,31 ; 0,41]	0,44 [0,36 ; 0,52]	0,37 [0,26 ; 0,48]
A 5 ans	0,43 [0,41 ; 0,44]	0,47 [0,45 ; 0,50]	0,49 [0,45 ; 0,52]	0,48 [0,42 ; 0,54]	0,59 b [0,48 ; 0,68]	0,50 b [0,30 ; 0,68]
A 7 ans	0,46 [0,44 ; 0,47]	0,52 [0,50 ; 0,55]	0,54 [0,50 ; 0,59]	0,48 [0,42 ; 0,54]	ND a	ND a
A 10 ans	0,48 [0,47 ; 0,50]	0,56 [0,53 ; 0,59]	0,56 [0,51 ; 0,61]	ND a	ND a	ND a

Notes :

a. Données d'incidence non robustes, avec un nombre de patients à risque inférieur à 30 au début de la période considérée

b. Données présentées à titre exploratoire, étant donné le faible nombre de patients à risque au début de la période considérée (15 et 6, respectivement)

Source : rapport technique de l'industriel du 27/12/2022

2. Équivalence des durées entre les différents traitements

Pour préciser cette hypothèse, l'incidence cumulée d'arrêt de traitement par ITK et par ligne a été calculée³ ; des hasard-ratios ont également été calculés pour comparer les résultats obtenus pour les différents ITKs à ceux de bosutinib (comparateur retenu dans l'étude ASCSEMBL).

Dans un effort de synthèse, ces résultats sont présentés ci-dessous pour les 4 premières lignes, le nombre de patients ayant initié un traitement de 5ème et de 6ème ligne étant insuffisant pour

³ Des incidences d'arrêt par ITK (toutes lignes confondues) ne pouvaient être calculées puisqu'un patient pouvait utiliser le même ITK sur plusieurs lignes avec un risque d'autocorrélation entre les données disponibles pour un ITK

documenter des arrêts de traitements par ITK (moins de 39 et 20 patients par ITK, respectivement). Les résultats sont également présentés à 5 ans, étant donné le faible nombre d'arrêts observés au-delà.

Tableau 11. Incidence cumulée des arrêts de traitement dans le SNDS, par ligne et par ITK

	Nombre de patients	Incidence cumulée d'arrêts de traitement				HR versus bosutinib
		1 an	2 ans	3 ans	5 ans	
Première ligne						
Tous ITKs	5 261 (100%)	0,20 [0,19 ; 0,21]	0,32 [0,31 ; 0,34]	0,38 [0,36 ; 0,39]	0,43 [0,41 ; 0,44]	
Dasatinib	317 (6,0%)	0,17 [0,13 ; 0,22]	0,27 [0,22 ; 0,32]	0,32 [0,27 ; 0,37]	0,35 [0,30 ; 0,40]	1,32 [0,32 ; 5,42]
Imatinib	3846 (73,1%)	0,22 [0,20 ; 0,23]	0,35 [0,33 ; 0,36]	0,40 [0,38 ; 0,41]	0,44 [0,42 ; 0,46]	1,77 [0,44 ; 7,17]
Nilotinib	1078 (20,5%)	0,15 [0,13 ; 0,17]	0,26 [0,24 ; 0,29]	0,32 [0,30 ; 0,35]	0,40 [0,37 ; 0,43]	1,54 [0,38 ; 6,27]
Bosutinib	8 (0,2%)	ND	ND	ND	ND	Référence
Ponatinib	12 (0,2%)	ND	ND	ND	ND	0,29 [0,02 ; 3,37]
Deuxième ligne						
Tous ITKs	2 299 (100%)	0,26 [0,24 ; 0,28]	0,34 [0,32 ; 0,36]	0,40 [0,38 ; 0,42]	0,47 [0,45 ; 0,50]	
Dasatinib	1389 (60,4%)	0,26 [0,23 ; 0,28]	0,34 [0,31 ; 0,37]	0,41 [0,38 ; 0,44]	0,48 [0,45 ; 0,51]	0,97 [0,74 ; 1,27]
Imatinib	188 (8,2%)	0,27 [0,21 ; 0,34]	0,37 [0,30 ; 0,44]	0,40 [0,33 ; 0,47]	0,47 [0,39 ; 0,55]	0,95 [0,67 ; 1,33]
Nilotinib	491 (21,4%)	0,26 [0,22 ; 0,29]	0,34 [0,30 ; 0,38]	0,39 [0,34 ; 0,43]	0,48 [0,43 ; 0,52]	0,95 [0,71 ; 1,27]
Bosutinib	175 (7,6%)	0,32 [0,25 ; 0,39]	0,36 [0,28 ; 0,43]	0,39 [0,31 ; 0,47]	0,44 [0,34 ; 0,55] b	Référence
Ponatinib	56 (2,4%)	0,18 [0,09 ; 0,29]	ND	ND	ND	0,55 [0,30 ; 1,00]
Troisième ligne						
Tous ITKs	1 017 (100%)	0,27 [0,24 ; 0,30]	0,36 [0,33 ; 0,39]	0,40 [0,37 ; 0,44]	0,49 [0,45 ; 0,52]	
Dasatinib	224 (22,0%)	0,23 [0,18 ; 0,29]	0,34 [0,28 ; 0,41]	0,40 [0,33 ; 0,47]	0,53 [0,45 ; 0,61]	1,04 [0,78 ; 1,39]
Imatinib	233 (22,9%)	0,34 [0,28 ; 0,40]	0,43 [0,36 ; 0,49]	0,45 [0,38 ; 0,52]	0,51 [0,44 ; 0,58]	1,18 [0,87 ; 1,59]

Nilotinib	267 (26,3%)	0,25 [0,20 ; 0,31]	0,36 [0,30 ; 0,42]	0,40 [0,34 ; 0,46]	0,48 [0,41 ; 0,55]	0,98 [0,73 ; 1,30]
Bosutinib	202 (19,9%)	0,28 [0,22 ; 0,35]	0,36 [0,29 ; 0,43]	0,43 [0,35 ; 0,51]	0,47 [0,38 ; 0,56]	Référence
Ponatinib	91 (8,9%)	0,19 [0,12 ; 0,28]	0,21 [0,13 ; 0,30]	ND	ND	0,51 [0,31 ; 0,84]
Quatrième ligne						
Tous ITKs	426 (100%)	0,27 [0,23 ; 0,32]	0,36 [0,31 ; 0,41]	0,40 [0,35 ; 0,45]	0,48 [0,42 ; 0,54]	
Dasatinib	88 (20,7%)	0,27 [0,18 ; 0,37]	0,42 [0,31 ; 0,53]	ND	ND	1,35 [0,87 ; 2,11]
Imatinib	81 (19,0%)	0,22 [0,13 ; 0,32]	0,32 [0,21 ; 0,43]	0,36 [0,24 ; 0,48]	ND	1,02 [0,64 ; 1,63]
Nilotinib	81 (19,0%)	0,32 [0,22 ; 0,42]	0,37 [0,27 ; 0,48]	0,39 [0,28 ; 0,50]	ND	1,14 [0,70 ; 1,85]
Bosutinib	109 (25,6%)	0,28 [0,20 ; 0,37]	0,33 [0,24 ; 0,43]	0,38 [0,28 ; 0,48]	ND	Référence
Ponatinib	67 (15,7%)	0,28 [0,18 ; 0,40]	0,37 [0,25 ; 0,49]	0,37 [0,25 ; 0,49]	ND	1,09 [0,64 ; 1,83]

Notes : ND = Données d'incidence non robustes, avec un nombre de patients à risque inférieur à 30 au début de la période considérée

Source : rapport technique de l'industriel du 27/12/2022

Les conclusions des analyses conduites par ligne de traitement et par ITK sont les suivantes :

En 1ère et 2ème ligne, tous les ITKs présentent une durée de traitement similaire ; les hasard-ratios ne sont pas conclusifs, puisque calculés versus bosutinib qui est rarement utilisé dans ces lignes

En 3ème et 4ème ligne, dasatinib, nilotinib et imatinib ont une durée de traitement similaire à celle de bosutinib ; de faibles différences numériques sont observées, elles ne sont pas statistiquement significatives et les intervalles de confiance se recoupent largement. Ces conclusions sont soutenues par les hasard-ratios, dont les intervalles de confiance sont largement centrés sur 1

Pour ponatinib, la durée de traitement est inférieure en 3ème ligne mais similaire en 4ème ligne. Le hasard-ratio observé en 3ème ligne versus bosutinib (0,51 – IC95% [0,31 ; 0,84]) est semblable à celui observé pour asciminib versus bosutinib dans l'étude ASCEMBL (0,37 – IC95% [0,26 ; 0,52]). Il réside donc une incertitude sur les arrêts de traitements qui peuvent survenir sous ponatinib, d'autant plus que ce traitement peut s'inscrire dans une population spécifique, dont les caractéristiques peuvent impacter la durée de traitement (avec moins de comorbidités cardiovasculaires, plus jeune)

De manière générale, les arrêts de traitement semblent toutefois être moins fréquents dans le SNDS ; ils s'inscrivent à des niveaux similaires de ce qui est observé pour asciminib dans l'étude ASCEMBL.

Tableau 12. Durées de traitements observées – SNDS par ligne versus ASCEMBL

	Etude SNDS					Etude ASCEMBL	
	1ère ligne	2ème ligne	3ème ligne	4ème ligne	5ème ligne	Asciminib	Bosutinib
Nombre de patients	5 261	2 299	1 017	426	162	157	76
Pourcentage d'arrêts de traitement à...							
6 mois	0.11 [0.10 ; 0.12]	0.18 [0.17 ; 0.20]	0.19 [0.17 ; 0.22]	0.19 [0.16 ; 0.23]	0.27 [0.21 ; 0.34]	0.18	0.38
12 mois	0.20 [0.19 ; 0.21]	0.26 [0.24 ; 0.28]	0.27 [0.24 ; 0.30]	0.27 [0.23 ; 0.32]	0.38 [0.30 ; 0.46]	0.34	0.74 a
24 mois	0.32 [0.31 ; 0.34]	0.34 [0.32 ; 0.36]	0.36 [0.33 ; 0.39]	0.36 [0.31 ; 0.41]	0.44 [0.36 ; 0.52]	0.45	ND b
36 mois	0.38 [0.36 ; 0.39]	0.40 [0.38 ; 0.42]	0.40 [0.37 ; 0.44]	0.40 [0.35 ; 0.45]	0.49 [0.40 ; 0.57]	0.48 a	ND b
48 mois	0.41 [0.39 ; 0.42]	0.44 [0.42 ; 0.46]	0.46 [0.42 ; 0.49]	0.46 [0.40 ; 0.51]	ND b	ND b	ND b
60 mois	0.43 [0.41 ; 0.44]	0.47 [0.45 ; 0.50]	0.49 [0.45 ; 0.52]	0.48 [0.42 ; 0.54]	ND b	ND b	ND b
120 mois	0.48 [0.47 ; 0.50]	0.56 [0.53 ; 0.59]	0.56 [0.51 ; 0.61]	ND b	ND b	ND b	ND b

Notes :

a. Données présentées à titre indicatif, seulement 21 et 22 patients sont encore à risque au début de la période considérée

b. Données d'incidence non robustes, avec un nombre de patients à risque inférieur à 30 au début de la période considérée

Source : rapport technique de l'industriel du 27/12/2022

Deux éléments peuvent expliquer ces arrêts de traitement moins fréquents en pratique :

- Des ajustements posologiques et arrêts de traitement plus fréquents, de manière à améliorer le profil de tolérance de certains traitements
- La recherche de niveaux de réponse moins profonds, qui n'assurent pas une réponse stable et durable mais suffisent à rétablir le pronostic des patients à celui de la population générale

Dans l'analyse de référence, les durées de traitement obtenues dans l'étude ASCEMBL sont conservées, puisque la prise en charge sous-tendant à ces durées reflète les dernières recommandations cliniques de l'ELN. Les hypothèses considérées y sont conservées (équivalence de bosutinib, nilotinib et imatinib d'une part, et d'asciminib et ponatinib d'autre part).

Outre les arrêts de traitement moins fréquents dans le SNDS, il réside deux incertitudes :

- Les arrêts de traitement qui peuvent être attendus en pratique pour asciminib (deux scénarios pouvant être envisagés par rapport aux autres ITKs : moins fréquents ou au même niveau)
- Les arrêts de traitement attendus sous ponatinib (deux scénarios pouvant être envisagés : au même niveau qu'asciminib ou que celui des autres ITKs)

Pour cette raison, plusieurs jeux de scénarios sont maintenant proposés dans le modèle. Dans l'ensemble de ces scénarios, la durée de traitement observée en 3ème ligne dans le SNDS est appliquée

à bosutinib, dasatinib, nilotinib et imatinib ; la courbe de Kaplan-Meier est directement appliquée étant donné son niveau de complétude. Différents jeux d'hypothèses sont ensuite considérés pour asciminib et ponatinib, en appliquant les deux hazard-ratios observés dans les deux sources (ponatinib versus bosutinib dans le SNDS ; asciminib versus bosutinib dans l'étude ASCSEMBL). Ces scénarios sont synthétisés dans le tableau suivant.

Tableau 13. Scénarios tenant compte des durées de traitement observées en vie réelle

Scénario	Modélisation de la durée de traitement					
	Dasatinib	Imatinib	Nilotinib	Bosutinib	Ponatinib	Asciminib
Scénario 1	SNDS 3L				HR 0,51 vs SNDS 3L	HR 0,37 vs SNDS 3L
Scénario 2						HR 0,51 vs SNDS 3L
Scénario 3					SNDS 3L	HR 0,37 vs SNDS 3L
Scénario 4						SNDS 3L

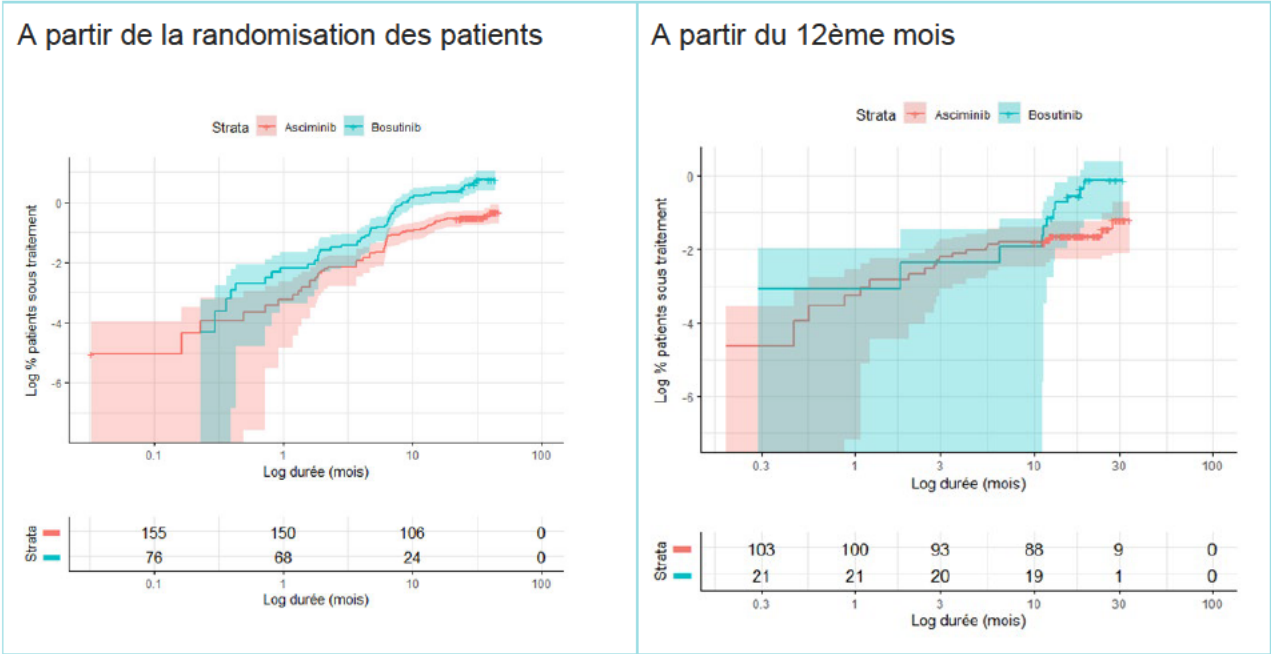
Abréviations : HR, hasard-ratio ; SNDS 3L, durée de traitement observée en 3ème ligne dans le SNDS, tous ITKs confondus.

Source : rapport technique de l'industriel du 27/12/2022

Extrapolation des durées de traitement

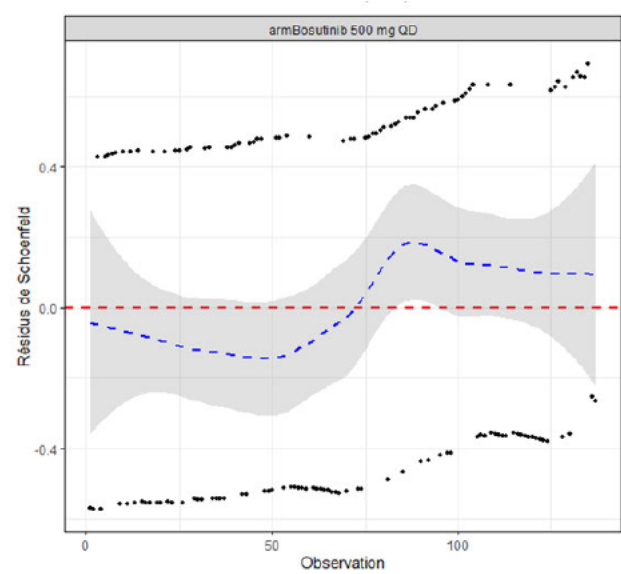
Hypothèse de proportionnalité des risques

Figure 4. Courbes du log-risque cumulé pour la durée de traitement dans l'essai ASCSEMBL sur l'ensemble de l'horizon temporel, cut-off de 96 semaines



Source : rapport technique de l'industriel du 27/12/2022

Figure 5. Résidus de Schoenfeld pour la durée de traitement



Source : rapport technique de l'industriel du 27/12/2022

Choix de la distribution paramétrique d'extrapolation

Tableau 14. Critères AIC et BIC des différentes distributions

Distribution	Asciminib (N = 157)		Bosutinib (N = 76)	
	AIC	BIC	AIC	BIC
Weibull	619	625	424	428
Log-logistique	615	621	419	419
Gompertz	610	616	421	425
Exponentielle	626	629	423	425
Gamma généralisée	617	626	423	430
Log-normale	615	622	421	426

Abréviation : AIC, critère d'information d'Akaike (Akaike Information Criterion) ; BIC, BIC, critère d'information Bayésien (Bayesian Information Criterion).

Source : rapport technique de l'industriel du 27/12/2022

Figure 6. Distributions paramétriques – arrêt de traitement – asciminib

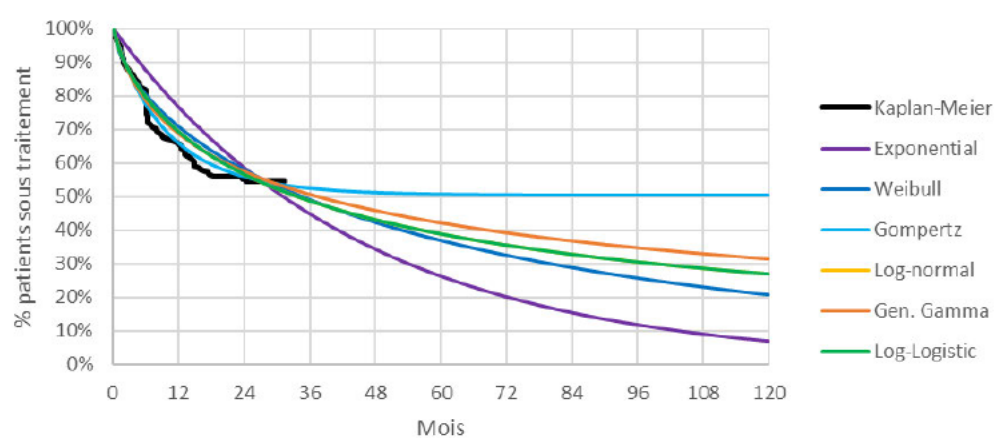
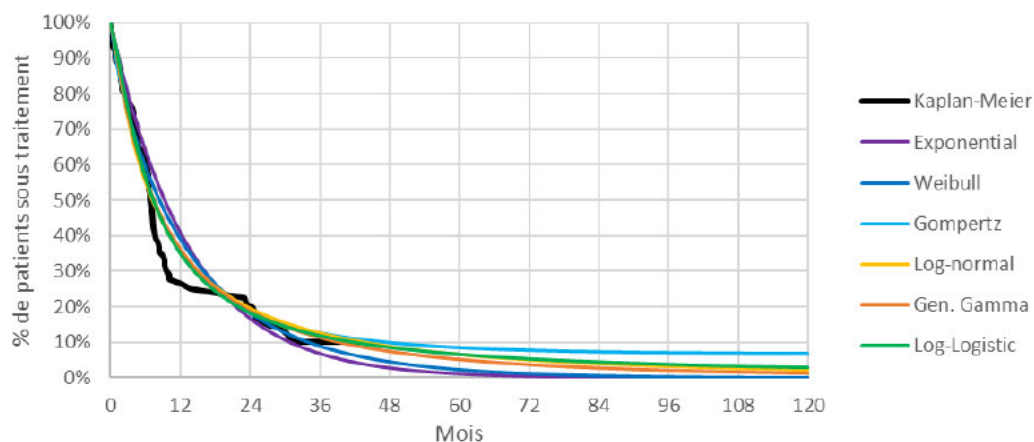
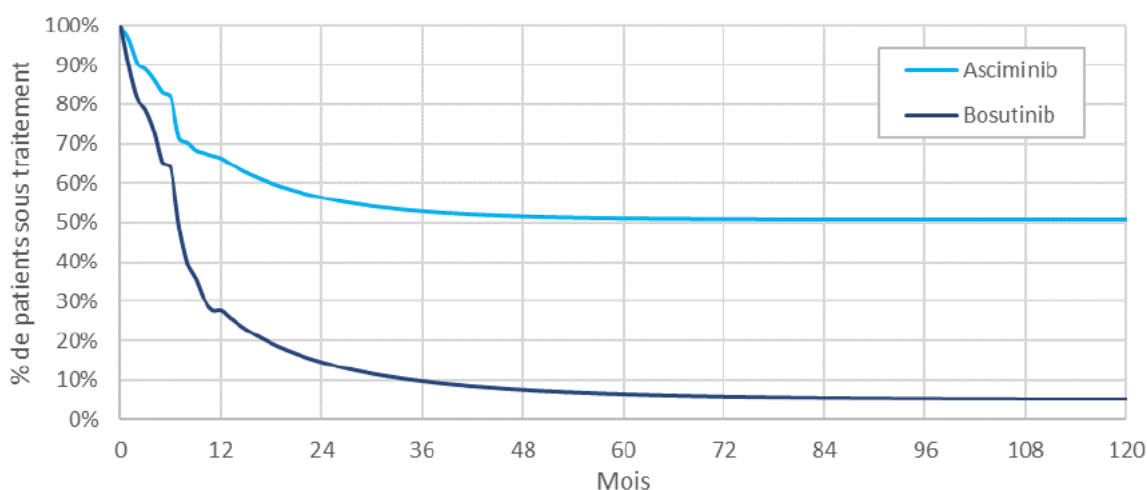


Figure 7. Distributions paramétriques – arrêt de traitement – bosutinib



Source : rapport technique de l'industriel du 27/12/2022

Figure 8. Courbes d'arrêts de traitement intégrées dans le modèle



Source : rapport technique de l'industriel du 27/12/2022

4.1.3.3. Estimation d'occurrence des événements intercurrents

Arrêts de traitement temporaires

Tableau 15. Arrêts temporaires de traitement – étude SNDS versus étude ASCEMBL

	# patients	Patients avec au moins un arrêt de traitement			Durée moyenne d'arrêt par patient (mois) c
		# patients	% patients a	Durée cumulée d'arrêt (mois) b	
Etude SNDS					
1ère ligne	5 261	4 034	77%	6,60	5,06
2ème ligne	2 299	1 581	69%	6,50	4,47
3ème ligne	1 017	630	62%	5,50	3,41
4ème ligne	426	268	63%	4,90	3,08

5ème ligne	162	91	56%	4,60	2,58
6ème ligne	76	46	61%	5,50	3,33
Etude ASCEMBL					
Asciminib	156	87	56%	2,54	1,41
Bosutinib	76	56	74%	1,80	1,33

Source : rapport technique de l'industriel du 27/12/2022

4.1.4. Mesure et valorisation des coûts

4.1.4.1. Coûts pris en compte et valorisation

Tableau 16. Ressources consommées, coûts unitaires et coûts par cycle

Ressource	Volume / fréquence	Prix TTC par boîte	Sources
Asciminib	40 mg, 2 fois par jour		Volume : RCP Valorisation : prix ATU
Bosutinib	500 mg, une fois par jour	2 892,34 €	Volume : RCP Valorisation : BdM-IT, Ameli
Ponatinib	45 mg, une fois par jour	4 244,20 €	Volume : RCP Valorisation : BdM-IT, Ameli
Honoraires de dispensation en ville	A chaque dispensation, mensuelle	5,10 €	Valorisation : Avenant 14, Ameli
Consultation médecin généraliste	1 tous les 3 mois	25,44 €	Volume : ELN97, ESMO10 et PUT96 Valorisation : Ameli Dépassement : Assurance maladie 2020
Consultation hémato-logue	1 tous les 3 mois	38,79 €	Volume : ELN97, ESMO10 et PUT96 Valorisation : Ameli Dépassement : Assurance maladie 2020
Hémogramme (NFS), forfait inclut	Toutes les deux semaines	19,10 €	Volume : ELN97, ESMO10, HAS95 Valorisation : TNB112. Dépassement : Biol'AM113
Examens biologiques, forfait inclus	Tous les trimestres	178,22 €	Volume : ELN97, ESMO10, HAS95 et PUT de l'asciminib96 Valorisation : TNB112. Dépassement : Biol'AM113
ECG	1 tous les 3 mois	14,26 €	Volume : référence Valorisation : CCAM
Imatinib	400 mg, une fois par jour	753,46 € + 5,10 € = 758,56 € par boîte	Volume : RCP Valorisation : BdM-IT, Ameli
Sprycel® (dasatinib)	100 mg, une fois par jour	2 846,25 € + 5,10 € = 2 851,35 € par boîte	Volume : RCP Valorisation : BdM-IT, Ameli

Dasatinib (générique)	100 mg, une fois par jour	1 489,39 € + 5,10 € = 1 494,49 € par boîte	Volume : RCP Valorisation : BdM-IT, Ameli
Tasigna® (nilotinib)	400 mg, deux fois par jour	3 180,93 € + 5,10 € = 3 186,03 € par boîte	Volume : RCP Valorisation : BdM-IT, Ameli

Abréviations : BdM_IT, base des médicaments et informations tarifaire ; ECG, électrocardiogramme ; EI, évènement indésirable ; ENCC, étude nationale de coûts à méthodologie commune ; GHM, Groupe Homogène de Malades ; NFS, numération de formule sanguine ; RCP, résumé des caractéristiques du produit.

Source : rapport technique de l'industriel du 27/12/2022

Coût de suivi de la pathologie

Tableau 17. Suivi spécifique à réaliser avant l'initiation d'un traitement par ITK, en fonction de l'ITK

ITK	Evaluation cardio-vasculaire*	Evaluation de la fonction rénale*	Evaluation de la fonction hépatique*	Evaluation de la fonction pancréatique*	Dépistage VHB**	Traitement de l'hyperuricémie	Correction d'une déshydratation significative
Ponatinib37	✓		✓		✓		
Bosutinib91		✓	✓ ***		✓	✓	✓
Imatinib94					✓	✓	✓
Nilotinib92					✓	✓	✓
Dasatinib92					✓		
Asciminib96	✓	✓	✓	✓	✓		✓

Abréviation : ITK = Inhibiteur de tyrosine kinase, VHB = virus de l'hépatite B

*lors d'une consultation par le médecin initiateur du traitement sur la base des antécédents et des bilans biologiques

**réalisation d'une sérologie VHB avant l'initiation du traitement

***l'évaluation de la fonction hépatique s'applique également une fois par mois pendant les 3 premiers mois suivant l'initiation du bosutinib.

Source : rapport technique de l'industriel du 27/12/2022

Tableau 18. Synthèse des ressources consommées à l'initiation de chaque ITK et des coûts associés

ITK	Examens biologiques pris en compte	Coût des examens biologiques	Coût d'une consultation chez un spécialiste	Acte médical	Coût de l'acte médical	Coût total
Ponatinib	Numération de formule sanguine	61,15 €	38,79 €	ECG	14,26 €	114,20 €
	Ionogramme					
	Dépistage de l'hépatite B					

	Dosage des transaminases					
	Forfait du traitement des données administratives du covid-19					
Bosutinib	Numération de formule sanguine	74,36 €	38,79 €	Aucun	0 €	113,15 €
	Ionogramme					
	Dépistage de l'hépatite B					
	Dosage des transaminases					
	Créatininémie					
	Clairance de la créatinine					
	Dosage de l'uricémie					
	Forfait du traitement des données administratives du covid-19					
Imatinib	Ionogramme	52,73 €	38,79 €		0 €	91,52 €
	Dépistage de l'hépatite B					
	Dosage de l'uricémie					
	Forfait du traitement des données administratives du covid-19					
Nilotinib	Ionogramme	52,73 €	38,79 €	Aucun	0 €	91,52 €
	Dépistage de l'hépatite B					
	Dosage de l'uricémie					
	Forfait du traitement des données administratives du covid-19					
Dasatinib	Dépistage de l'hépatite B	47,37 €	38,79 €	Aucun	0 €	86,16 €
	Forfait du traitement des données administratives du covid-19					
Asciminib	Numération de formule sanguine	76,38 €	38,79 €	ECG	14,26 €	129,43 €
	Ionogramme					
	Clairance de la créatinine					
	Créatininémie					
	Lipasémie					
	Dosage de l'uricémie					

	Dosage des transaminases					
	Forfait du traitement des données administratives du covid-19					

Abréviations : ITK = Inhibiteur de tyrosine kinase, VHB = virus de l'hépatite B

Source : rapport technique de l'industriel du 27/12/2022

Tableau 19. Coût des examens biologiques conduits à l'initiation d'un nouveau traitement de la LMC en phase chronique

Examen biologique	Code NABM	Coefficient + lettre	Tarif	Dépassement d'honoraire				Coût total
				Base de remboursement	Montant remboursé	Nombre d'actes remboursés	Dépassement moyen	
NFS	1104	22 B	5,94 €	417 170 743 €	323 711 131 €	63 227 067 €	1,48 €	7,42 €
Ionogramme - sang	1609	10 B	2,70 €	130 834 753 €	103 315 409 €	42 625 134 €	0,65 €	3,35 €
Sérologie hépatite B	4712	100 B	27,0€	706 003 €	484 201 €	25 513 €	8,69 €	35,69 €
Dosage des ALAT et ASAT - transaminases	522	9 B	2,43 €	105 467 737 €	81 153 434 €	41 738 450 €	0,58 €	3,01 €
Lipasémie	524	6 B	1,62 €	6 189 157 €	4 642 399 €	3 797 735 €	0,41 €	2,03 €
Créatinémie	592	6 B	1,62 €	95 039 663 €	75 421 720 €	58 382 046 €	0,34 €	1,96 €
Clairance de la créatinine	407	30 B	8,10 €	497 448 €	427 772 €	61 370 €	1,14 €	9,24 €
Uricémie	532	6 B	1,62 €	21 082 333 €	15 954 693 €	12 914 608 €	0,40 €	2,02 €
Lipasémie	524	6 B	1,62 €	6 189 157 €	4 642 399 €	3 797 735 €	0,41 €	2,03 €
Forfait du traitement des données administratives du covid-19	9006	4 B	1,08 €	257 286 904 €	256 773 482 €	72 715 511 €	0,01 €	1,09 €
Forfait de sécurité	9105	5,0 B	1,35 €	151 135 509 €	121 829 334 €	111 415 437 €	0,26 €	1,61 €
Cotation de prélèvement	9050	1,5 PB	3,78 €	- €	- €	- €	- €	3,78 €
Forfait pré-analytique	9005	17,0 B	4,59 €	833 350 872 €	723 618 835 €	180 705 439 €	0,61 €	5,20 €

Abréviations : ALAT = alanine aminotransférase, ASAT = Aspartate aminotransférase, Cl = Chlorure, K+ = Potassium, Mg = Magnésium, Na+ = Sodium, NFS = Numération de formule sanguine, NABM = Nomenclature des actes de biologie médicale, TGO = Glutamate-oxaloacétate-transaminase, TGP = Glutamate-pyruvate-transaminase

Source : rapport technique de l'industriel du 27/12/2022

Coût des consultations médicales

D'après les recommandations de l'ELN, de l'ESMO et du PUT, une surveillance médicale trimestrielle est organisée afin de suivre l'état de santé du patient, évaluer et traiter les événements indésirables associés au traitement et suivre l'évolution de la LMC, même lorsque la réponse au traitement est optimale.

Il n'existe pas de recommandations précises selon la ligne de traitement pour la prise en charge de la leucémie myéloïde chronique ; par conséquent, le même suivi clinique sera considéré sur l'ensemble des lignes de traitement.

Le suivi clinique de la LMC implique les professionnels de santé suivants :

- Le médecin traitant (généraliste)
- L'hématologue

Conformément au guide méthodologique de la HAS3, les consultations ont été valorisées à partir des tarifs conventionnels des médecins spécialistes en France métropolitaine¹¹⁰. Pour le médecin généraliste, le tarif de la consultation s'élève à 25 €. Le tarif total de la consultation pour un spécialiste comprend la consultation au cabinet par le médecin spécialiste qualifié (CS, 23,00 €), la majoration du médecin spécialiste (MPC, 2,00 €) et la majoration de coordination (MCS, 5,00 €), et s'élève ainsi à 30 €.

Les dépassements d'honoraires ainsi que les frais de déplacements ont également été pris en compte, d'après les données 2020 de l'Assurance Maladie sur l'activité et les honoraires des médecins actifs à part entière (APE).

Tableau 20. Estimation du coût unitaire des consultations médicales par spécialité (dépassements d'honoraires inclus)

Paramètre	Médecin généraliste	Hématologue (spécialiste)
Fréquence du suivi	Trimestrielle	Trimestrielle
Base de l'honoraire	25 €	30 €
Consultations (actes, 2020)	181 312 196	83 507
Dépassement (€, 2020)	51 998 847,04 €	716 330,90€
Dépassement (€ 2021, après inflation)	53 289 222,11 €	734 115,24 €
Dépassement par consultation (€, 2021)	0,29 €	8,79 €
Frais de déplacement (€, 2020)	26 097 872,96 €	0,00 €
Frais de déplacement (€ 2021, après inflation)	26 745 804,70 €	/
Frais de déplacement par consultation (€, 2021)	0,15 €	0,00 €
Honoraire total	25,44 €	38,79 €

Source : rapport technique de l'industriel du 27/12/2022

Coût des examens biologiques

D'après les recommandations de l'ELN, de l'ESMO, de la HAS et le PUT de l'asciminib⁹⁶, la surveillance biologique de la LMC en phase chronique repose sur :

- des tests sanguins (numération de formule sanguine ou NFS) toutes les deux semaines jusqu'à atteinte d'une réponse hématologique complète (RHC) ;
- des tests moléculaires tous les 3 mois par PCR quantitative jusqu'à obtention d'une RMM, puis tous les 6 mois après obtention de la RMM ;
- des tests cytogénétiques tous les 6 mois pour la détection du chromosome Philadelphie. Le test cytogénétique n'est plus utile pour surveiller la réponse après une rémission cytogénétique complète. ;
- un bilan biologique trimestriel comprenant un ionogramme complet, un bilan de la fonction hépatique, de la fonction pancréatique et de la fonction rénale.

Il n'existe pas de recommandations précises selon la ligne de traitement pour la prise en charge de la leucémie myéloïde chronique ; par conséquent, le même suivi clinique sera considéré sur l'ensemble des lignes de traitement.

Tableau 21. Synthèse des examens biologiques conduits dans le cadre du suivi de la LMC en phase chronique

Examens biologiques	Fréquence
Hémogramme (NFS)	Toutes les deux semaines jusqu'à RHC
Ionogramme, potassium et magnésium inclus	Tous les trimestres
Transaminases	Tous les trimestres
Protéine lipase	Tous les trimestres
Créatininémie et clairance de la créatinine	Tous les trimestres
Quantification du transcrit de fusion BCR::ABL par RT-qPCR	Tous les trimestres

Abréviations : NFS, Numération de formule sanguine ; RHC, Réponse hématologique complète ; RMM, réponse moléculaire majeure.

Source : rapport technique de l'industriel du 27/12/2022

Les examens biologiques ont été valorisés à partir des tarifs de la table nationale de codage de la biologie (TNB). Les dépassements d'honoraires associés à chaque acte ont été considérés, d'après la base de données Biol'AM. Des coûts de prélèvements (cotation de prélèvement) et forfaits additionnels (forfait sécurité et forfait de prise en charge pré-analytique) ont également été pris en compte.

Dans le cadre du Covid, un forfait de traitement des données administratives du covid-19 a été mis en place (code 9006, cotation B20). Il ne peut être facturé qu'un forfait 9006 par patient et par jour, quel que soit le nombre de prescripteurs, de prescriptions, d'échantillons biologiques et de laboratoires exécutants.

Le tableau ci-dessous détaille également le code numérique B associé à chaque examen biologique ainsi que leur coût unitaire estimé sur la base des tarifs B et TB en vigueur (1B = 0,27 € et 1 TB = 2,52€).

Tableau 22. Coût des examens biologiques conduits dans le cadre du suivi de la LMC en phase chronique

Examen biologique	Code NABM	Coefficient (cotation) + lettre clé	Tarif	Dépassement d'honoraire				Coût total
				Base de remboursement	Montant remboursé	Nombre d'actes remboursés	Dépassement moyen	
NFS	1104	22 B	5,94 €	417 170 743 €	323 711 131 €	63 227 067 €	1,48 €	7,42 €
Ionogramme - sang : Na+ K+ éventuellement Cl	1609	10 B	2,70 €	130 834 753 €	103 315 409 €	42 625 134 €	0,65 €	3,35 €
Magnésium plasmatique ou globulaire	584	6 B	1,62 €	3 674 147 €	3 098 807 €	2 256 199 €	0,26 €	1,88 €
Dosage des ALAT et ASAT - transaminases	522	9 B	2,43 €	105 467 737 €	81 153 434 €	41 738 450 €	0,58 €	3,01 €
Lipasémie	524	6 B	1,62 €	6 189 157 €	4 642 399 €	3 797 735 €	0,41 €	2,03 €
Créatinémie	592	6 B	1,62 €	95 039 663 €	75 421 720 €	58 382 046 €	0,34 €	1,96 €
Clairance de la créatinine	407	30 B	8,10 €	497 448 €	427 772 €	61 370 €	1,14 €	9,24 €
Recherche ou quantification du transcrit BCR-ABL	1035	460 B	124,20 €	186 134 €	165 958 €	1 498 €	13,47 €	137,67 €
Forfait du traitement des données administratives du covid-19	9006	4 B	1,08 €	257 286 904 €	256 773 482 €	72 715 511 €	0,01 €	1,09 €
Forfait de sécurité	9105	5,0 B	1,35 €	151 135 509 €	121 829 334 €	111 415 437 €	0,26 €	1,61 €
Cotation de prélèvement	9050	1,5 PB	3,78 €	- €	- €	- €	- €	3,78 €
Forfait pré-analytique	9005	17,0 B	4,59 €	833 350 872 €	723 618 835 €	180 705 439 €	0,61 €	5,20 €
TOTAL								178,22 €

Abréviations : ALAT, alanine aminotransférase ; ASAT, Aspartate aminotransférase ; BCR-ABL, breakpoint cluster region-Abelson ; Cl, Chlorure ; K+, Potassium ; Mg, Magnésium ; Na+, Sodium ; NFS, Numération de formule sanguine ; NABM, Nomenclature des actes de biologie médicale ; TGO, Glutamate-oxaloacetate-transaminase ; TGP, Glutamate-pyruvate-transaminase.

Source : rapport technique de l'industriel du 27/12/2022

Coûts des actes techniques

D'après les recommandations de l'ELN et le PUT de l'asciminib, l'ensemble des ITK sont susceptibles d'entraîner un allongement de l'espace QT, par conséquent, un ECG peut être indiqué tous les trimestres. Il n'existe pas de recommandations précises selon la ligne de traitement pour la prise en charge de la leucémie myéloïde chronique ; par conséquent, le même suivi clinique sera considéré sur l'ensemble des lignes de traitement.

Le tarif d'un ECG est extrait de la classification commune des actes médicaux (CCAM), version 69114. Il s'élève à 14,26 €.

Tableau 23. Coût des actes techniques conduits dans le cadre du suivi de la LMC en phase chronique

Acte technique	Code acte	Libellé de l'acte	Tarif
Electrocardiogramme	DEQP003	ECG sur au moins 12 dérivation	14,26 €

Abréviation : ECG, électrocardiogramme.

Source : rapport technique de l'industriel du 27/12/2022

4.2. Présentation des résultats et exploration de l'incertitude

4.2.1. Résultats dans l'analyse de référence

4.2.1.1. Résultats de l'étude de minimisation de coût

Tableau 24. Coûts actualisés par poste et par ligne de traitement, pour chaque intervention comparée

Poste de coût	Asciminib	Bosutinib	Ponatinib	Dasatinib	Nilotinib	Imatinib	Comparateur agrégé
Coûts non actualisés							
Ligne actuelle							
Coût de traitement journalier	■	101 €	142 €	65 €	102 €	23 €	94 €
Coût d'acquisition	■	34 653 €	139 845 €	22 104 €	34 925 €	7 968 €	39 731 €
Coût de suivi	3 495 €	1 368 €	3 480 €	1 341 €	1 347 €	1 347 €	1 617 €
Ligne ultérieure							
Coût de traitement journalier	■	95 €	75 €	104 €	109 €	95 €	100 €
Coût d'acquisition	■	39 307 €	11 902 €	42 589 €	49 128 €	31 789 €	37 226 €
Coût de suivi	979 €	1 561 €	633 €	1 553 €	1 699 €	1 304 €	1 421 €
Dernières lignes							
Coût de traitement journalier	■	85 €	85 €	85 €	85 €	85 €	85 €

Coût d'acquisition	██████	69 564 €	38 813 €	69 930 €	66 260 €	76 086 €	66 402 €
Coût de suivi	1 243 €	2 843 €	1 593 €	2 858 €	2 709 €	3 109 €	2 715 €
COUT TOTAL	221 502 €	149 296 €	196 265 €	140 376 €	156 069 €	121 602 €	149 112 €
Coûts actualisés							
Ligne actuelle							
Coût de traitement journalier	██████	101 €	142 €	65 €	102 €	23 €	94 €
Coût d'acquisition	██████	33 460 €	132 405 €	21 344 €	33 723 €	7 693 €	38 035 €
Coût de suivi	3 323 €	1 330 €	3 308 €	1 303 €	1 308 €	1 308 €	1 562 €
Ligne ultérieure							
Coût de traitement journalier	██████	95 €	75 €	108 €	112 €	100 €	103 €
Coût d'acquisition	██████	37 171 €	11 321 €	41 837 €	47 929 €	31 789 €	36 227 €
Coût de suivi	924 €	1 484 €	603 €	1 477 €	1 613 €	1 246 €	1 352 €
Dernières lignes							
Coût de traitement journalier	██████	85 €	85 €	85 €	85 €	85 €	85 €
Coût d'acquisition	██████	64 313 €	35 825 €	64 652 €	61 253 €	70 355 €	61 384 €
Coût de suivi	1 151 €	2 639 €	1 476 €	2 653 €	2 514 €	2 885 €	2 519 €
COUT TOTAL	208 771 €	140 397 €	184 938 €	133 266 €	148 341 €	115 278 €	141 079 €

Source : rapport technique de l'industriel du 27/12/2022

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

4.2.2.1. Analyses de sensibilité sur les choix structurants et choix de modélisation

Analyses de sensibilité déterministes

Tableau 25. Analyses de sensibilité déterministes sur les choix structurants et les choix de modélisation

Paramètre	Analyse de référence		Analyse de sensibilité		Source/justification de l'option alternative testée
	Valeur	Variation	Borne basse	Borne haute	
Choix structurants					
Actualisation	2,5 %	Arbitraire	0 %	4,5%	Guide méthodologique HAS
Taux de progression	0,0033	IC95%	0,002	0,005	Etude ASSEMBL

Arrêt temporaire de traitement *	1,39 mois	IC95%	0,68	2,43	Etude ASCEMBL
Coûts					
Suivi mensuel	71 €	Arbitraire ± 20%	58 €	87 €	Intervalle arbitraire
Suivi asciminib	94 €	Arbitraire ± 20%	77 €	115 €	Intervalle arbitraire
Suivi ponatinib	114 €	Arbitraire ± 20%	93 €	140 €	Intervalle arbitraire
Suivi bosutinib	113 €	Arbitraire ± 20%	92 €	139 €	Intervalle arbitraire
Suivi dasatinib	86 €	Arbitraire ± 20%	70 €	106 €	Intervalle arbitraire
Suivi nilotinib	92 €	Arbitraire ± 20%	75 €	112 €	Intervalle arbitraire
Suivi imatinib	92 €	Arbitraire ± 20%	75 €	112 €	Intervalle arbitraire
Dose moyenne					
Bosutinib	462,2	IC95%	448,7	475,7	Etude ASCEMBL
Nilotinib	700	IC95%	681,3	718,7	Rapport EMA
Imatinib	366	IC95%	357,4	374,6	SNDS

Abréviations : EI, évènement indésirable ; HAS, Haute Autorité de Santé ; IC95%, intervalle de confiance à 95%.

Note : * intervalle de confiance indirectement reconstitué à partir de la proportion d'arrêts de traitement, du nombre moyen d'arrêts et de la durée moyenne de ces arrêts – cf. ASP

Source : rapport technique de l'industriel du 27/12/2022

Analyses de sensibilité probabilistes

Tableau 26. Paramètres considérés dans les analyses de sensibilité probabilistes

Paramètres	Valeur de référence	Analyses probabilistes			
		Distribution, paramètres	Paramètre 1	Paramètre 2	Justification
Taux de progression					
Proportion de patients ASCEMBL avec progression ou décès	6%	Binomiale	6%	233	ASCEMBL
Arrêts temporaires de traitement					
Proportion d'arrêts dans le bras asciminib	56%	Binomiale	56%	156	ASCEMBL
Nombre d'arrêts par patient dans le bras asciminib	2,6	Normale	2,6	0,38	
Durée moyenne d'arrêt dans le bras asciminib (jours)	29,7	Normale	29,7	3,54	
Proportion d'arrêts dans le bras bosutinib	74%	Binomiale	74%	76	
Nombre d'arrêts par patient dans le bras bosutinib	2,2	Normale	2,2	0,24	

Paramètres	Valeur de référence	Analyses probabilistes			
		Distribution, paramètres	Paramètre 1	Paramètre 2	Justification
Durée moyenne d'arrêt dans le bras bosutinib (jours)	24,9	Normale	24,9	2,74	
Coûts					
Suivi mensuel	71 €	Log-normale	4.60	0.10	Erreur standard ±20% arbitraire
Suivi asciminib	94 €	Log-normale	4.54	0.10	
Suivi ponatinib	114 €	Log-normale	4.74	0.10	
Suivi bosutinib	113 €	Log-normale	4.73	0.10	
Suivi dasatinib	86 €	Log-normale	4.46	0.10	
Suivi nilotinib	92 €	Log-normale	4.52	0.10	
Suivi imatinib	92 €	Log-normale	4.52	0.10	
Dose moyenne					
Bosutinib	462,2	Normale	462,2	6,9	ASSEMBL
Nilotinib	700	Normale	700	9,6	Rapport EMA
Imatinib	366	Normale	366	4,4	SNDS

Abréviation : EI, évènement indésirable ; EMA, European Medicine Agency.

Source : rapport technique de l'industriel du 27/12/2022

4.2.2.2. Résultats des analyses de sensibilité déterministes

Tableau 27. Résultats des analyses en scénario

Scénario		Différentiel de coûts versus le comparateur... (valeurs absolues et relatives)a										Remise mini- misan- t les coûts b
ID	Description	Bosutinib	Ponatinib	Dasatinib	Nilotinib	Imatinib	Comparateur agrégé					
Analyse de référence		68 374 € 49%	23 833 € 13%	75 504 € 57%	60 430 € 41%	93 493 € 81%	67 692 € 48%					49%
1	Horizon temporel de 10 ans	105 525 € 43%	38 963 € 12%	113 887 € 48%	94 744 € 37%	137 691 € 64%	103 165 € 42%					48%
2	Horizon temporel de 3 ans	47 514 € 54%	15 615 € 13%	53 589 € 65%	41 415 € 44%	67 726 € 100%	47 593 € 54%					49%
3	Taux d'actualisation de 0%	72 205 € 48%	25 237 € 13%	79 530 € 56%	63 825 € 40%	98 316 € 80%	71 366 € 48%					49%
4	Taux d'actualisation de 4,5%	65 577 € 49%	22 809 € 13%	72 562 € 57%	57 952 € 41%	89 966 € 82%	65 007 € 48%					49%
5	Asciminib - lignes ultérieures utilisées dans le SNDS, tous comparateurs confondus	62 763 € 45%	18 222 € 10%	69 893 € 52%	54 819 € 37%	87 882 € 76%	62 080 € 44%					45%
6	Prise en compte de dernières lignes spécifiques à chacun des comparateurs	63 382 € 44%	22 663 € 12%	77 308 € 59%	52 095 € 33%	108 272 € 108%	67 929 € 48%					49%
7	Posologie de bosutinib selon le RCP	65 089 € 45%	23 566 € 13%	74 121 € 55%	59 190 € 39%	91 917 € 78%	65 996 € 46%					48%
8	Posologie de nilotinib selon le RCP	66 161 € 46%	23 110 € 12%	73 376 € 54%	54 576 € 35%	91 119 € 77%	64 816 € 45%					47%
9	Posologie d'imatinib selon le RCP	68 057 € 48%	23 771 € 13%	75 218 € 56%	60 202 € 40%	92 672 € 80%	67 327 € 48%					49%
10	Posologie de bosutinib selon le SNDS	78 908 € 62%	24 690 € 14%	79 942 € 63%	64 407 € 46%	98 549 € 92%	73 129 € 55%					53%
11	Posologie de nilotinib selon le SNDS	71 340 € 52%	24 802 € 14%	78 356 € 61%	68 275 € 49%	96 675 € 87%	71 545 € 53%					52%
12	Extrapolations ASCEMBL – distributions paramétriques sur l'ensemble de l'horizon temporel	70 008 € 50%	24 107 € 13%	78 720 € 60%	61 813 € 41%	98 601 € 88%	70 146 € 50%					49%

13	Extrapolations ASCEMBL – courbes de Kaplan-Meier jusqu'au 24ème mois	67 399 € 48%	23 765 € 13%	75 677 € 57%	59 450 € 40%	94 775 € 84%	67 534 € 48%	50%
14	Extrapolations ASCEMBL – Log-logistique	67 064 € 48%	23 703 € 13%	74 147 € 56%	59 301 € 40%	91 860 € 80%	66 493 € 47%	49%
15	Extrapolations ASCEMBL - Gompertz	72 252 € 51%	24 136 € 13%	79 211 € 59%	63 829 € 43%	97 666 € 84%	71 040 € 50%	48%
16	Taux de progression ou décès observé dans l'étude SNDS	68 150 € 50%	23 421 € 13%	75 252 € 58%	60 206 € 41%	93 199 € 83%	67 423 € 49%	49%
17	Même durée de traitement (3L SNDS) appliquée pour tous les traitements Ajustements posologiques observés dans le SNDS pour bosutinib et ponatinib Arrêts temporaires observés dans le SNDS	88 483 € 79%	25 265 € 14%	97 064 € 94%	77 306 € 63%	138 902 € 224%	90 307 € 82%	61%
18	Même durée de traitement (3L SNDS) appliquée pour tous les traitements Meilleure durée appliquée pour ponatinib (HR = 0,51 versus SNDS 3L) et asciminib (HR = 0,51 versus SNDS 3L) Ajustements posologiques observés dans le SNDS pour bosutinib et ponatinib Arrêts temporaires observés dans le SNDS	108 067 € 95%	24 893 € 13%	115 154 € 108%	94 772 € 75%	157 882 € 247%	106 482 € 92%	57%
19	Même durée de traitement (3L SNDS) appliquée pour tous les traitements Meilleure durée appliquée pour ponatinib (HR = 0,51 versus SNDS 3L) et asciminib (HR = 0,37 versus SNDS 3L) Ajustements posologiques observés dans le SNDS pour bosutinib et ponatinib Arrêts temporaires observés dans le SNDS	114 246 € 101%	31 072 € 16%	121 334 € 114%	100 951 € 80%	164 061 € 257%	112 661 € 98%	57%

20	Même durée de traitement (3L SNDS) appliquée pour tous les traitements	114 780 € 102%	51 562 € 29%	123 361 € 119%	103 602 € 84%	165 199 € 267%	116 604 € 105%	59%
	Meilleure durée appliquée pour asciminib (HR = 0,37 versus SNDS 3L)							
	Ajustements posologiques observés dans le SNDS pour bosutinib et ponatinib							
	Arrêts temporaires observés dans le SNDS							

Notes : a. Le montant indique le différentiel brut entre asciminib et son comparateur. Le pourcentage indique le différentiel relatif entre asciminib et son comparateur. b. Baisse nécessaire du coût d'acquisition d'asciminib conduisant à une minimisation des coûts contre le comparateur agrégé. Abréviations : RCP, résumé des caractéristiques du produit.

Source : rapport technique de l'industriel du 27/12/2022

Tableau 28. Résultats des analyses de sensibilité déterministes

		Différentiel de coûts	
Résultats des analyses de sensibilité déterministes			
Paramètre		Borne basse	Borne haute
Impact sur le différentiel de coûts versus bosutinib Référence = 68 374 €			
KM TTD		-5 674 €	5 972 €
Extrapolations TTD		-3 921 €	2 321 €
Dose moyenne bosutinib		1 174 €	-1 174 €
Taux de progression		453 €	-473 €
Dose moyenne nilotinib		415 €	-415 €
Impact sur le différentiel de coûts versus ponatinib Référence = 23 833 €			
KM TTD		-1 077 €	863 €
Taux de progression		838 €	-867 €
Arrêts de traitement		418 €	-621 €
Extrapolations TTD		-450 €	243 €
Dose moyenne nilotinib		135 €	-135 €
Impact sur le différentiel de coûts versus dasatinib Référence = 75 504 €			
KM TTD		-7 799 €	9 072 €
Extrapolations TTD		-4 619 €	3 249 €
Arrêts de traitement		1 370 €	-2 037 €
Taux de progression		509 €	-531 €
Dose moyenne bosutinib		495 €	-495 €
Impact sur le différentiel de coûts versus nilotinib Référence = 60 430 €			
KM TTD		-4 856 €	5 170 €
Extrapolations TTD		-3 455 €	2 072 €
Dose moyenne nilotinib		1 096 €	-1 096 €
Arrêts de traitement		620 €	-922 €
Taux de progression		452 €	-472 €
Impact sur le différentiel de coûts versus imatinib Référence = 93 493 €			
KM TTD		-10 960 €	13 199 €
Extrapolations TTD		-5 938 €	4 522 €
Arrêts de traitement		2 159 €	-3 209 €
Taux de progression		596 €	-621 €
Dose moyenne bosutinib		563 €	-563 €

Source : rapport technique de l'industriel du 27/12/2022

5. Complément D. Résultats de l'analyse d'impact budgétaire

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

5.1.1. Estimation de la population cible

Population prévalente au 1er janvier 2020 dans le SNDS

Une étude SNDS a été conduite par Novartis, de manière à identifier les séquences thérapeutiques et l'épidémiologie sous-jacente à la leucémie myéloïde chronique ; les résultats de cette étude sont transmis en annexe.

De manière synthétique, 23 621 patients ont été traités par au moins un ITK entre 2010 et 2018. De ces patients, ont été exclus :

- 468 patients mineurs au moment du premier remboursement d'ITK identifié, et
- 2 267 patients majeurs qui n'étaient pas pris en charge par le régime général de l'assurance maladie au moment du premier remboursement d'ITK identifié

Sur les 20 886 patients restants, 6 104 avaient été exclus, puisqu'ils présentaient au moins un diagnostic pour une pathologie confondante (autre que la LMC), pouvant motiver l'utilisation d'un ITK, ou une première prescription par dermatologue ou gastro-entérologue.

Sur les 14 782 patients restants, trois populations peuvent être distinguées :

- 5 261 patients incidents, ayant initié un premier ITK entre 2010 et 2018, avec un diagnostic hospitalier ou une ALD pour LMC,
- 3 197 patients incidents, ayant initié un premier ITK entre 2010 et 2018, sans diagnostic hospitalier ou ALD pour LMC (ni pathologie confondante),
- 6 324 patients prévalents, déjà traités par ITK en 2009 (et sans pathologie confondante).

De manière à produire les parcours thérapeutiques les plus spécifiques possibles à la leucémie myéloïde chronique, seuls les 5 261 patients incidents avec un diagnostic hospitalier ou ALD pour LMC avaient été retenus dans les analyses statistiques. Dans cette population, il était estimé que 608 des 3 723 patients prévalents traités par un ITK au début de l'année 2020 étaient en 3ème ligne ou plus, sans avoir encore progressé vers une phase accélérée ou blastique.

Toutefois, cette taille de population prévalente est largement sous-estimée pour deux raisons.

En premier lieu, l'algorithme d'identification des patients, initialement développé par Foulon et al et dont les résultats étaient concordants avec les avis d'experts cliniciens dans 96% des cas, devrait également retenir les 3 197 patients incidents n'ayant ni hospitalisation, ni ALD pour LMC. A minima, les 1 180 patients ayant au moins une prescription d'ITK réalisée par un hématologue sont rajoutés. En supposant que ces 1 180 patients auraient des parcours thérapeutiques similaires à ceux des 5 261 patients retenus dans l'analyse, un facteur correctif de 1,224 peut être appliquée à la population prévalente estimée en 2020 (soit 744 patients prévalents en 3ème ligne et plus au début de l'année 2020 après application du facteur correctif).

⁴ $\left(\frac{5\,261 + 1\,180}{5\,261} \right)$

En second lieu, les analyses ont été conduites chez l'ensemble des patients incidents à partir de l'année 2010, et ne tiennent pas compte du « stock » de 6 324 patients prévalents au début de cette période. En supposant que :

- Ces patients se distribuent à terme (i.e. en 2020) de manière similaire à la population incidente post-2010 entre les différentes lignes de traitement (608 / 3 723 patients = 16,3% de patients en 3ème ligne ou plus)
- Ces patients aient des risques de progression ou décès similaires à ceux de la population incidente à partir de l'année 2010 (pour rappel, ces risques sont équivalents sur l'ensemble des lignes de traitement – à savoir 4,8% par an)

Il est estimé que 601 des 6 324 patients prévalents en 2009 seraient encore en 3ème ligne ou plus en 20205.

En tenant compte des éléments présentés ci-dessus, à partir du SNDS, la population prévalente en 3ème ligne et plus de la leucémie myéloïde chronique, en phase chronique, est donc estimée à 1 346 patients au début de l'année 2020. Cette estimation est inférieure à celle produite par l'avis de la Commission de la Transparence ayant réévalué la population-cible d'ICLUSIG® ; il convient de noter que l'estimation SNDS exclue toutefois les phases accélérées et blastiques de la leucémie myéloïde chronique. Cette estimation est par ailleurs très conservatrice, étant donné que 2 248 patients incidents, ayant initié un premier ITK entre 2010 et 2018, ont été exclus (en l'absence de facteur indiquant si ces patients sont traités pour une leucémie myéloïde chronique ou non).

De cette population, il convient également de retirer 8% de patients présentant la mutation T315I, soit 1 238 patients prévalents éligibles à un traitement par SCEMBLIX® au 1er janvier 2020.

Nouveaux patients incidents

Les analyses conduites sur les 5 261 patients incidents initiant un premier ITK de 2010 à 2018 dans SNDS montrent que, à terme, environ 130 à 150 patients initient un traitement de 3ème ligne tous les ans :

- De 2010 à 2015, le nombre de patients initiant une 3ème ligne augmente de manière relativement linéaire (5 en 2010, 25 en 2011, 50 en 2012, 73 en 2013, 77 en 2014, 101 en 2015). Cette hausse est attribuée à l'inclusion progressive des patients initiant une 1ère ligne et à leur transition progressive vers la 3ème ligne
- Cette tendance atteint un plateau de 2016 à 2019 (141 en 2016, 132 en 2017, 147 en 2018, 150 en 2019). Le moment auquel ce plateau survient est cohérent, puisque les analyses conduites sur le SNDS montrent que la plupart des arrêts de traitement sont observés dans les 2 premières années, toutes lignes confondues (soit une majorité de patients inclus en 2010 qui auront atteint la 3ème ligne d'ici 2016)
- Une légère baisse, artificielle, est observée en 2020 (116 patients), puisque les patients incidents en 2019 et 2020 n'ont pas été inclus dans les analyses (de manière à assurer un minimum de 2 ans de recul dans l'ensemble de la population d'analyse)

Comme discuté dans la Section 0, il convient d'appliquer un facteur correctif de 1,22 de manière à tenir compte l'ensemble des patients incidents dans le SNDS (les analyses ayant été conduites avec des critères de sélection très restrictifs).

⁵ 6 324 * 16,3% * (1 – 4,8%) ^ 11

En moyenne, il est donc attendu que, tous les ans, 174 patients initient un traitement de 3^{ème} ligne. Il convient également de retirer 8% de patients présentant la mutation T315I, soit 161 patients incidents initiant une 3^{ème} ligne de traitement et s'ajoutant à la population-cible de SCEMBLIX® tous les ans.

Deux scénarios bas ($132 * 1,22 - 8\% = 149$ patients) et hauts ($150 * 1,61 - 8\% = 169$ patients) sont également proposés.

Patients quittant la population-cible

Il est considéré que 4,8% des patients atteint d'une leucémie myéloïde chronique, en phase chronique, décéderont ou progresseront vers une phase accélérée ou blastique tous les ans. Il est donc estimé que 4,8% des patients (incidentes ou prévalentes) quittent la population-cible de SCEMBLIX® tous les ans.

5.1.2. Méthode et hypothèses

Mesure et valorisation des coûts

Coûts d'acquisition des traitements

Tableau 29. Coût d'acquisition d'asciminib, de ses comparateurs et des traitements de recours inclus dans le modèle

Nom commercial	DCI	Conditionnement			Posologie	Coût de traitement journalier, frais de dispensation inclus
		Dose par unité (mg)	Nombre d'unités	PPTTC		
SCEMBLIX®	Asciminib	40mg	60 comprimés		80 mg/jour c	€
BOSULIF®	Bosutinib	500 mg	28 comprimés	2 892,34 €	500 mg/jour (62%) 400 mg/jour (38%)	96,01 €
ICLUSIG®	Ponatinib	45 mg	30 comprimés	4 244,20 €	45 mg/jour c	141,63 €
GLIVEC® et génériques	Imatinib	400 mg	30 comprimés	753,46 €	400 mg/jour (64%) 300 mg/jour (34%)	25,27 €
SPRYCEL®	Dasatinib	100 mg	30 comprimés	2 846,25 € a	100 mg c	64,65 €
Générique				1 489,39 € a		
TASIGNA®	Nilotinib	200 mg	112 gélules	3 180,93 €	800 mg/jour (75%) 400 mg/jour (25%)	102,14 €

Notes :

a. Parts de marché entre SPRYCEL® et ses génériques définies sur la base du nombre de boîtes remboursées par l'assurance maladie en 2021

b. Parts de marché entre les deux conditionnements de PEGASYS® 180µg définies sur la base du nombre de boîtes remboursées par l'assurance maladie en 2021

c. Ajustements posologiques non pris en compte, la posologie moyenne observée dans le SNDS étant très proche de celle recommandée dans le RCP

Abréviations : DCI, dénomination commune internationale ; mg, milligrammes ; PPTTC = prix public toutes taxes comprises ; µg, microgrammes.

Source : rapport technique de l'industriel du 27/12/2022

Suivi spécifique avant l'initiation d'un traitement par ITK

Tableau 30. Synthèse des ressources consommées à l'initiation de chaque ITK et des coûts associés

ITK	Examens biologiques pris en compte	Coût des examens biologiques	Coût d'une consultation chez un spécialiste	Acte médical	Coût de l'acte médical	Coût total
Ponatinib	Numération de formule sanguine	57,15 €	29 €	ECG	13,26 €	99,41 €
	Ionogramme					
	Dépistage de l'hépatite B					
	Dosage des transaminases					
	Forfait du traitement des données administratives du covid-19					
Bosutinib	Numération de formule sanguine	70,36 €	29 €	Aucun	0 €	99,36 €
	Ionogramme					
	Dépistage de l'hépatite B					
	Dosage des transaminases					
	Créatininémie					
	Clairance de la créatinine					
	Dosage de l'uricémie					
	Forfait du traitement des données administratives du covid-19					
Imatinib	Ionogramme	48,73 €	29 €		0 €	77,73 €
	Dépistage de l'hépatite B					
	Dosage de l'uricémie					
	Forfait du traitement des données administratives du covid-19					
Nilotinib	Ionogramme	48,73 €	29 €	Aucun	0 €	77,73 €

	Dépistage de l'hépatite B					
	Dosage de l'uricémie					
	Forfait du traitement des données administratives du covid-19					
Dasatinib	Dépistage de l'hépatite B	43,37 €	29 €	Aucun	0 €	72,37 €
	Forfait du traitement des données administratives du covid-19					
Asciminib	Numération de formule sanguine	72,38 €	29 €	ECG	13,26 €	114,64 €
	Ionogramme					
	Clairance de la créatinine					
	Créatininémie					
	Lipasémie					
	Dosage de l'uricémie					
	Dosage des transaminases					
	Forfait du traitement des données administratives du covid-19					

Abréviations : ITK, inhibiteur de tyrosine kinase ; VHB, virus de l'hépatite B.

Source : rapport technique de l'industriel du 27/12/2022

5.1.3. Synthèse des choix méthodologiques

Tableau 31. Tableau de synthèse sur les choix méthodologiques de l'analyse d'impact budgétaire d'asciminib

	Choix méthodologiques	Argumentaire/hypothèses	Références : guide HAS ou autres
Perspective	Assurance maladie obligatoire	Conformément au guide HAS de l'analyse de l'impact budgétaire	Guide HAS sur l'évaluation de l'AIB4
Horizon temporel	5 ans	Conformément au guide HAS de l'analyse de l'impact budgétaire	Guide HAS sur l'évaluation de l'AIB4
Populations d'intérêt	Patients adultes atteints d'une leucémie myéloïde chronique chromosome Philadelphie positive en phase chronique (LMC-PC Ph+)	Conformément au guide HAS de l'analyse de l'impact budgétaire Positionnement attendu d'asciminib en pratique	Population incluse dans l'étude ASCEMBL Séquences de traitement précédant

	précédemment traités par au moins deux inhibiteurs de tyrosine kinase En pratique, population actuellement traitée par bosutinib et ponatinib	Positionnement actuellement observé pour bosutinib et ponatinib	l'inclusion des patients dans l'ATU d'asciminib
Scénarios à comparer	Scénario sans asciminib Scénario avec asciminib	Conformément au guide HAS de l'analyse de l'impact budgétaire	Guide HAS sur l'évaluation de l'AIB4
Coûts	Coûts issus du modèle de minimisation des coûts selon la perspective de l'assurance maladie : Coûts d'acquisition et de dispensation d'asciminib, ponatinib, bosutinib et des traitements de recours Coûts de suivi spécifique à l'initiation d'asciminib, bosutinib et ponatinib Coûts de suivi non pris en compte	Coûts de suivi similaire sur l'ensemble des lignes de traitements – ils devraient être transparents dans l'impact budgétaire finalement calculé	Guide HAS sur l'évaluation de l'AIB4
Présentation des résultats	Pas d'actualisation des coûts et des bénéfices	Conformément au guide HAS de l'analyse de l'impact budgétaire	Guide HAS sur l'évaluation de l'AIB4
Analyses de sensibilité	Analyses de scénario Analyses sur le coût d'acquisition d'asciminib, bosutinib et ponatinib	Conformément au guide HAS de l'analyse de l'impact budgétaire Objectif secondaire visant à identifier l'impact d'une variation des coûts d'acquisition de asciminib et de ses comparateurs sur les résultats économiques, pour une situation plus conforme à la réalité, avec potentiels mécanismes de remises pour BOSULIF® (bosutinib) et ICLUSIG® (ponatinib)	Guide HAS sur l'évaluation de l'AIB4

Abréviations : AIB, analyse d'impact budgétaire ; AMO, assurance maladie obligatoire ; ATU, autorisation temporaire d'utilisation ; HAS, Haute autorité de santé.

Source : rapport technique de l'industriel du 27/12/2022

5.2. Présentation des résultats et exploration de l'incertitude

5.2.1. Résultats de l'analyse d'impact budgétaire

Populations rejointes simulées par le modèle

Tableau 32. Population rejointe dans les scénarios sans et avec asciminib

Populations d'intérêt	Produit	Année 1 (2023)	Année 2 (2024)	Année 3 (2025)	Année 4 (2026)	Année 5 (2027)	Cumul
Scénario SANS l'asciminib							
Population-cible traitée sur l'année		1 667	1 748	1 825	1 899	1 969	9 108
Population rejointe	Bosutinib	389	408	426	443	460	2 127
	Ponatinib	208	219	228	237	246	1 139
	Dasatinib	340	357	372	387	401	1 858
	Nilotinib	381	400	417	434	450	2 082
	Imatinib	348	365	381	397	411	1 902
Scénario AVEC l'asciminib							
Population-cible		1 667	1 748	1 825	1 899	1 969	9 108
Population rejointe	Asciminib	■	■	■	■	■	■
	Bosutinib	■	■	■	■	■	■
	Ponatinib	■	■	■	■	■	■
	Dasatinib	■	■	■	■	■	■
	Nilotinib	■	■	■	■	■	■
	Imatinib	■	■	■	■	■	■

Source : rapport technique de l'industriel du 27/12/2022

Coûts totaux et désagrégés par poste

Tableau 33. Dépenses prévisionnelles remboursées par l'Assurance Maladie en analyse de référence, par poste de coût pour la population étudiée, scénarios sans et avec l'asciminib

Poste de dépense		Année 1 (2023)	Année 2 (2024)	Année 3 (2025)	Année 4 (2026)	Année 5 (2027)	Cumul
Scénario SANS asciminib							
Coûts d'acquisition	Bosutinib	13 069 200 €	13 752 180 €	14 402 377 €	15 021 364 €	15 610 640 €	71 855 760 €
	Ponatinib	9 522 750 €	10 033 762 €	10 520 245 €	10 983 377 €	11 424 279 €	52 484 414 €
	Dasatinib	7 662 625 €	8 043 239 €	8 405 583 €	8 750 535 €	9 078 929 €	41 940 910 €
	Nilotinib	12 888 624 €	13 562 672 €	14 204 366 €	14 815 259 €	15 396 828 €	70 867 749 €
	Imatinib	3 514 229 €	3 654 661 €	3 788 353 €	3 915 627 €	4 036 792 €	18 909 661 €
Coûts d'initiation des ITKs		27 176 €	27 176 €	27 176 €	27 176 €	27 176 €	135 882 €
TOTAL		46 684 603 €	49 073 690 €	51 348 100 €	53 513 338 €	55 574 645 €	256 194 376 €
Scénario AVEC asciminib							
Coûts d'acquisition	Asciminib	████████	████████	████████	████████	████████	████████
	Bosutinib	████████	████████	████████	████████	████████	████████
	Ponatinib	████████	████████	████████	████████	████████	████████
	Dasatinib	████████	████████	████████	████████	████████	████████
	Nilotinib	████████	████████	████████	████████	████████	████████
	Imatinib	████████	████████	████████	████████	████████	████████
Coûts d'initiation des ITK		42 895 €	36 567 €	34 887 €	32 725 €	30 098 €	177 173 €
TOTAL		████████	████████	████████	████████	████████	████████

Source : rapport technique de l'industriel du 27/12/2022

Impact budgétaire

Tableau 34. Dépenses prévisionnelles remboursées par l'Assurance Maladie en analyse de référence, par poste de coût pour la population étudiée, scénarios sans et avec l'asciminib

Poste de dépense		Année 1 (2023)	Année 2 (2024)	Année 3 (2025)	Année 4 (2026)	Année 5 (2027)	Cumul
Scénario SANS asciminib							
Coûts d'acquisition	Bosutinib	13 069 200 €	13 752 180 €	14 402 377 €	15 021 364 €	15 610 640 €	71 855 760 €
	Ponatinib	9 522 750 €	10 033 762 €	10 520 245 €	10 983 377 €	11 424 279 €	52 484 414 €
	Dasatinib	7 662 625 €	8 043 239 €	8 405 583 €	8 750 535 €	9 078 929 €	41 940 910 €
	Nilotinib	12 888 624 €	13 562 672 €	14 204 366 €	14 815 259 €	15 396 828 €	70 867 749 €
	Imatinib	3 514 229 €	3 654 661 €	3 788 353 €	3 915 627 €	4 036 792 €	18 909 661 €
Coûts d'initiation ITK		27 176 €	27 176 €	27 176 €	27 176 €	27 176 €	135 882 €
TOTAL		46 684 603 €	49 073 690 €	51 348 100 €	53 513 338 €	55 574 645 €	256 194 376 €
Scénario AVEC asciminib							
Coûts d'acquisition	Asciminib						
	Bosutinib						
	Ponatinib						
	Dasatinib						
	Nilotinib						
	Imatinib						
Coûts d'initiation ITK		42 895 €	36 567 €	34 887 €	32 725 €	30 098 €	177 173 €
TOTAL							

Source : rapport technique de l'industriel du 27/12/2022

5.2.2. Analyses de sensibilité de l'analyse d'impact budgétaire

Liste des analyses en scénarios conduites

Tableau 35. Liste des scénarios conduits dans le cadre de l'analyse d'impact budgétaire

Numéro	Analyse de référence	Analyse de scénario
Variation de l'horizon temporel		
1	Horizon temporel de 5 ans	Horizon temporel de 3 ans
2	Dose moyenne de 462,2 mg par jour pour bosutinib	Prise en compte de la dose recommandée dans le RCP, soit 500 mg par jour
3		Prise en compte de la dose observée dans le SNDS, soit 341 mg par jour
4	Dose moyenne de 700 mg par jour pour nilotinib	Prise en compte de la dose recommandée dans le RCP, soit 800 mg par jour

5		Prise en compte de la dose observée dans le SNDS, soit 531 mg par jour
6	Dose moyenne de 366 mg par jour pour imatinib	Prise en compte de la dose recommandée dans le RCP, soit 400 mg par jour
7	Taux de progression ou décès observés dans le SNDS	Taux de progression ou décès observé dans l'étude ASCSEMBL
8	Arrêts temporaires observés dans l'étude ASCSEMBL	Arrêts temporaires observés dans l'étude SNDS

Source : rapport technique de l'industriel du 27/12/2022

Liste des paramètres inclus dans les analyses de sensibilité déterministes univariées

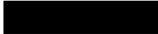
Tableau 36. Liste des paramètres inclus dans les analyses de sensibilité déterministes

Paramètre	Analyse de référence		Analyse de sensibilité		Source/justification de l'option alternative testée
	Valeur	Variation	Borne basse	Borne haute	
Taux annuel de progression	4,8%	IC95%	1,9%	5,8%	Etude ASCSEMBL
Parts de marché d'asciminib		Arbitraire $\pm$ 10%			Intervalle arbitraire
Arrêt temporaire de traitement	1,39 mois	IC95%	0,68	2,43	Etude ASCSEMBL
Patients incidents	161	Min-Max	149	169	Etude SNDS
Suivi à l'initiation	114,64 € asciminib	Arbitraire $\pm$ 20%	94 €	140 €	Intervalle arbitraire
	99,36 € ponatinib	Arbitraire $\pm$ 20%	81 €	122 €	Intervalle arbitraire
	99,41 € bosutinib	Arbitraire $\pm$ 20%	81 €	122 €	Intervalle arbitraire
	72,37 € dasatinib	Arbitraire $\pm$ 20%	59 €	89 €	Intervalle arbitraire
	77,73 € nilotinib	Arbitraire $\pm$ 20%	63 €	95 €	Intervalle arbitraire
	77,73 € imatinib	Arbitraire $\pm$ 20%	63 €	95 €	Intervalle arbitraire
Posologie bosutinib	462,2	IC95%	448,7	475,7	Etude ASCSEMBL
Posologie nilotinib	700	IC95%	681,3	718,7	Rapport EMA
Posologie imatinib	366	IC95%	357,4	374,6	SNDS

Source : rapport technique de l'industriel du 27/12/2022

Résultats des analyses en scénarios univariées

Tableau 37. Résultats des analyses déterministe

Description de l'analyse réalisée	Borne testée	Impact budgétaire sur l'horizon temporel	Baisse des coûts d'acquisition d'asciminib conduisant à un impact budgétaire négatif
Analyse de référence			- - 49%
Taux annuel de progression (4,8%)	1,9%		- - 49%
	5,8%		- - 49%
Parts de marché d'asciminib	- 10%		- - 49%
	+ 10%		- - 48%
Patients incidents (161)	149		- - 49%
	169		- - 49%
Coûts de suivi à l'initiation des ITKs	- 20%		- - 49%
	+20%		- - 49%
Posologie bosutinib (462,2)	448,7		- - 49%
	475,7		- - 48%
Posologie nilotinib (700)	681,3		- - 49%
	718,7		- - 49%
Posologie imatinib (366)	357,4		- - 49%
	374,6		- - 49%

Abréviations : RCP, résumé des caractéristiques du produit.

Source : rapport technique de l'industriel du 27/12/2022

Table des annexes

Annexe 1.	Documents supports	79
Annexe 2.	Échange technique avec l'industriel	80

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 (version du 09/12/2022 et version actualisée du 27/12/2022) ;
- Rapport technique du modèle d'étude de minimisation de coûts (version du 09/12/2022 et version actualisée du 27/12/2022) ;
- Rapport technique du modèle d'AIB (version du 09/12/2022 et version actualisée du 27/12/2022) ;
- Versions électroniques du modèle économique et du modèle d'AIB au format Excel (versions du 09/12/2022 et versions actualisées du 27/12/2022) ;
- Réponses aux questions techniques adressées le 28/12/2022.

Des documents complémentaires ont également été fournis dans le dossier :

- Rapport ATU ;
- Rapport étude SNDS ;
- Bibliographies du rapport de présentation et des rapports techniques ;
- Documents supports.

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

Les questions développées plus loin invitent les auteurs à expliquer ou justifier certains choix méthodologiques et, le cas échéant, à les modifier faute d'arguments solides.

Les questions posées peuvent amener l'industriel à proposer d'autres modifications non spécifiées par le service, dès lors qu'elles sont dûment argumentées.

Le SEM attire l'attention sur le fait que l'étude de minimisation des coûts proposée ne permet pas d'évaluer l'efficience d'asciminib dans le traitement des patients adultes atteints de leucémie myéloïde chronique chromosome Philadelphie positive en phase chronique (LMC-PC Ph+) précédemment traités par au moins deux inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK). Par ailleurs, l'approche retenue est contradictoire avec le fait qu'un bénéfice de santé soit revendiqué (ASMR III dans la stratégie thérapeutique).

Au regard des recommandations méthodologiques de la HAS, une étude de minimisation des coûts (EMC) n'est acceptable que dans le cas où il est démontré que toutes les interventions sont équivalentes sur le critère de durée de vie. Toutefois, dans le cadre de ce dossier, il existe une incertitude autour des hypothèses d'équivalence sur lesquelles se fondent l'EMC (cf. questions 15 et 17). Par ailleurs, il est attendu une discussion approfondie sur la relation entre la Réponse Moléculaire Majeure (RMM), la Survie Globale (SG) et la durée de traitement des patients atteints de LMC en phase chronique PH+ en 3ème ligne et plus.

L'approche retenue sera également à justifier au regard des modèles économiques développés et publiés (Tableau 18 et 19) et des données françaises de qualité de vie disponibles (Heurteau Foulon 2019).

Dans le cas où les hypothèses sur lesquelles reposent l'EMC ne sont pas vérifiées, une analyse d'efficience de type coût-efficacité ou coût-utilité serait à privilégier, en justifiant les choix structurants (horizon temporel etc.) et les hypothèses et en présentant les analyses de sensibilité en scénario nécessaires pour réduire les incertitudes mentionnées, qui sont inhérentes aux données d'efficacité disponibles. Le cas échéant, l'EMC pourra être présentée en complément de l'analyse d'efficience, après réponses aux questions ci-après. À noter, que de nombreuses questions posées dans cet échange technique, sont susceptibles de s'appliquer à une analyse d'efficience.

Objectif

1. Dans la mesure où la présence d'une mutation T315I était un critère d'exclusion dans l'essai ASCSEMBL, merci de reformuler l'objectif de l'analyse en accord avec la population simulée.

Prise en charge et histoire naturelle de la maladie

2. **Pouvez-vous présenter la prévalence de la mutation T315I et de la mutation V299L dans la LMC PH+, et discuter de l'utilisation de l'asciminib chez les patients présentant ces mutations en pratique courante (critère d'exclusion dans l'essai ASCEMBL) ?**
3. Concernant les séquences incluant l'asciminib, le choix de placer l'asciminib uniquement en 3ème ligne n'est pas argumenté. Pouvez-vous discuter du positionnement attendu du produit dans la stratégie thérapeutique de prise en charge de la LMC, au regard notamment de son AMM en 3ème ligne et plus ? Par ailleurs, pouvez-vous discuter de la faisabilité et de l'impact éventuel sur le résultat d'une modélisation par ligne de traitement tenant compte des différentes séquences de traitement possibles ?
4. **Pouvez-vous décrire le profil type d'évolution d'un patient atteint de LMC en phase chronique (par exemple : durée moyenne de traitement jusqu'à RMM, durée moyenne de traitement entre l'obtention d'une RMM et l'arrêt du traitement, durée moyenne d'arrêt de traitement et d'attente avant un nouveau traitement) ?**

Données cliniques

5. **Existe-il des données plus récentes de l'étude ASCEMBL qui pourraient être mobilisées dans l'évaluation économique ?**
6. Le tableau 3 du rapport technique fait état de très nombreuses déviations au protocole dans l'étude ASCEMBL, sans pour autant que cela ne conduise à des arrêts de traitements si l'on regarde le tableau précédent (1 patient dans le bras asciminib a arrêté le traitement à la suite d'une déviation au protocole). Pouvez-vous expliquer les conséquences de ces nombreuses déviations au protocole et éclaircir ce que regroupe la catégorie « Autre déviation » du tableau 3 ?

CHOIX STRUCTURANTS DE L'EVALUATION

Population d'analyse et simulée

7. L'indication revendiquée inclut deux populations (résistantes ou intolérantes) susceptibles d'être différentes cliniquement, tant en termes d'efficacité qu'en termes de séquence de traitement. Pouvez-vous discuter de ces aspects, et de l'impact éventuel sur la modélisation, en présentant notamment la proportion de patients résistants et intolérants dans l'ATU ?

Explication : Les analyses en sous-groupes suggèrent un effet moindre chez les patients intolérants. Chez les patients résistants, l'administration du ponatinib pourrait être privilégiée à celle d'un ITK2 ou à la réadministration d'un ITK précédemment reçu.

8. **Pouvez-vous mobiliser les nouvelles données d'accès dérogatoire (ATU, AAC, AAP) ou toute autre source en vie réelle, afin de discuter de la transposabilité de la population simulée, c'est-à-dire ne présentant pas de mutation T315I, à celle de la population française dans l'indication visée (i.e. âge, proportion de femme, score ECOG, comorbidités, taux de transcrit BCR-ABL1, réponse cytogénétique, ancienneté du diagnostic, nombre d'ITK antérieurs, motif d'arrêt du dernier ITK) ? La comparaison des populations de l'essai ASCEMBL aux différentes sources est attendue sous la forme d'un tableau.**

Perspective

9. Dans le rapport technique, il est dit qu'une perspective collective a été retenue. Dans quelle mesure la sphère domestique (soins informels par les aidants) ou médico-sociale (services à la personnes) a été prise en compte ? Une reformulation de la perspective pourra être proposée.

Comparateurs

- 10.** Selon les recommandations de l'ESMO de 2017, les ITK qui n'ont pas encore été reçus en 1ère ou en 2ème ligne peuvent être donnés en 3ème ligne de traitement. À ce titre, pouvez-vous présenter le rationnel à l'origine de l'exclusion du nilotinib et du dasatinib des comparateurs pertinents en 3e ligne de traitement notamment au regard de leurs libellés de remboursement et de leurs taux d'utilisation en pratique courante ? Et discuter de l'impact de leur exclusion sur les conclusions ?

Explication : Nilotinib et le dasatinib sont pris en charge pour le traitement d'une LMC Ph+, résistants ou intolérants à un traitement antérieur incluant l'imatinib, ce qui n'exclut pas leur utilisation en 3ème ligne, comme le confirme les données d'ATU qui indiquent l'utilisation du nilotinib et du dasatinib en 3ème ligne (respectivement 22% et 30%) et dans les lignes ultérieures (Annexe 2 Tableau 9 page 21).

- 11.** Veuillez préciser le nombre de patients recevant une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques après l'arrêt du traitement par asciminib ou bosutinib dans l'étude l'ASCEMBL et dans les données d'ATU ? D'une façon plus générale, pouvez-vous discuter de l'impact attendu de l'asciminib sur le recours à la greffe ?

- 12.** Concernant les séquences de traitement modélisées :

- L'explication des parcours thérapeutiques est peu claire dans le rapport technique (section 5.4.4) notamment au regard des données d'ATU présentées dans l'Annexe 2 (Tableau 9). Serait-il possible de le clarifier et d'ajouter au rapport technique un tableau détaillant les séquences de traitement des patients inclus dans l'ATU et correspondant à la population simulée pour chaque ligne de traitement ?
- En plus des données d'ATU, disposez-vous d'autres données en vie réelle (étude de marché ou base de données médico-administratives) qui permettraient d'identifier les séquences de traitement les plus fréquemment utilisées dans la prise en charge des patients atteints de LMC Ph+ ?

CHOIX DE MODELISATION

Choix et structure du modèle

- 13.** En lien avec la question 11, pouvez-vous justifier l'absence de modélisation de la greffe lors de la progression vers une forme blastique ou accélérée au regard des modèles déposés auprès d'autres agences d'évaluation ? Et éventuellement discuter de l'impact de ce choix sur les conclusions ?
- 14.** Dans le cadre d'un modèle de Markov, les états étant mutuellement exclusifs, les intitulés des états « 3L+ » et « 4L+ » ne semblent pas appropriés.

Hypothèse de non-infériorité entre asciminib et bosutinib et asciminib et ponatinib

- 15.** Dans le cadre d'une EMC, l'évaluation de la non-infériorité entre asciminib et bosutinib et asciminib et ponatinib est nécessaire pour tous les résultats cliniques importants, et pas seulement sur le critère de jugement principal de l'essai. Pouvez-vous documenter d'un point de vue clinique et/ou statistique la non-infériorité de l'asciminib en termes de survie sans progression et de survie globale notamment au vu du nombre supérieurs de décès dans le bras asciminib (3,2% versus 2,6% dans le bras bosutinib) ?

- 16. Dans le cadre d'une l'EMC, une discussion plus générale sur la validité et l'impact attendu d'appliquer la même probabilité de transition vers la progression ou le décès quelle que soit la ligne antérieure est attendue.**

Intégration des données de tolérance

- 17. Les évènements indésirables (EI) liés aux traitements ont été intégrés au modèle. Une justification de l'inclusion des EI est attendue dans le cadre d'une EMC d'autant que l'impact de certains EI semble être déjà pris en compte via les ajustements posologiques et les arrêts temporaires ou définitifs de traitement.**
- 18. Dans le cas où les EI liés aux différents produits resteraient inclus dans l'analyse, des clarifications sont attendues sur la méthode adoptée.**
- Il est mentionné dans le rapport que seuls les EI liés au traitement de grades 3-4 survenus chez au moins 5% des patients dans l'étude ASCEMBL et chez au moins 20% des patients de l'étude PACE sont retenus. Pourtant, des EI avec des fréquences inférieures à 5% semblent avoir été retenus (cf. Tableau 27). Pouvez-vous clarifier la méthode de sélection et fournir un tableau présentant les EI effectivement intégrés dans le modèle ainsi que les fréquences associées à ces EI ?
 - Dans le contexte de modélisation de plusieurs séquences de traitement en phrase chronique pouvez-vous discuter de l'absence d'application des coûts des EI à chaque ligne de traitement d'autant plus que le modèle tient compte d'une période temporaire d'arrêt de traitement notamment liée à la survenue d'EI graves au début de chaque ligne pour tous les traitements ?

Comparaison indirecte

- 19. Afin de documenter l'efficacité relative d'asciminib versus ponatinib, une comparaison indirecte a été réalisée :**

- Pourriez-vous confirmer que la définition de la RMM était identique sur les critères d'échec notamment les arrêts de traitement entre l'étude ASCEMBL (dont les raisons n'étaient pas pré-spécifiées) et l'étude PACE ? Dans le cas contraire, veuillez discuter de l'impact de ce biais sur les conclusions de la comparaison indirecte.
- Pouvez-vous fournir davantage de détails sur la méthode d'identification et de sélection des variables d'ajustement, d'évaluation des écarts entre ASCEMBL et PACE (notamment en termes de mutations type et proportion à préciser), l'approche d'ajustement par appariement, le choix du jeu de variables (4 plutôt que 3) et préciser les différences moyennes standardisées par covariable entre les bras de traitement avant et après la pondération ?

Explication : le protocole documentant la méthode de sélection des variables d'ajustement considérées dans l'appariement n'est pas présenté (facteurs pronostiques et de confusion). Merci de présenter ces éléments, et d'argumenter le choix de ces variables pour l'ajustement. Il est attendu également une présentation plus approfondie sur la méthode de la comparaison indirecte par appariement et une discussion du risque de biais de confusion résiduel.

- Pouvez-vous préciser en quoi consiste l'ajustement effectué sur la variable « absence de mutation », en clarifiant notamment si un ajustement des populations sur la

présence d'une mutation T315I a été réalisé ? Dans le cas contraire, pouvez-vous discuter de l'impact de ce biais sur les conclusions de la comparaison indirecte ?

- Pouvez-vous discuter de l'impact sur les conclusions de ne pas avoir ajusté les populations sur la réalisation d'une allogreffe de cellules souches antérieures, qui était possible dans l'étude PACE contrairement à l'étude ASCEMBL ?
- Enfin, pouvez-vous présenter les IC95% des Odds-Ratio relatifs au pourcentage de réponses moléculaires majeures de l'étude ASCEMBL versus l'étude PACE pour les autres jeux de variables d'ajustement (tableau 10 page 35 du rapport technique) ?

Extrapolation de la durée de traitement et hypothèses associées

20. Les durées de traitement d'asciminib et bosutinib sont estimées à partir de l'extrapolation des courbes de Kaplan Maier de la Time To Treatment discontinuation (TTD) issues de ASCEMBL. Une discussion sur l'utilisation de la TTD de l'essai pour estimer les coûts d'acquisition est attendue, au regard notamment du rythme d'évaluation de la réponse moléculaire et des motifs d'arrêt de traitement (cf. Tableau 2 page 23) en pratique courante.
21. Pouvez-vous discuter davantage de la plausibilité clinique de retenir une distribution paramétrique de Gompertz modélisant un plateau plutôt qu'une distribution log-normale ou log-logistique (dont les critères AIC/BIC sont très proches), qui permettent de modéliser des risques d'arrêts de traitement continus jusqu'à la fin de l'horizon temporel, notamment pour le bras de traitement par asciminib, au regard de l'histoire naturelle de la maladie ?
22. Pouvez-vous documenter davantage, par des données cliniques ou de la littérature, l'hypothèse de durée de traitement identique d'une part entre la 3e ligne et les lignes ultérieures, d'autre part entre asciminib et ponatinib au regard de son profil de toxicité, et enfin entre le bosutinib et les autres ITK ou l'interféron dans les lignes ultérieures de traitement, et discuter de l'impact de ces hypothèses sur les résultats ?
23. Pouvez-vous définir les motifs d'arrêts temporaires de traitement et justifier l'application d'une période temporaire d'arrêt de traitement de 1,39 mois au début de chaque ligne identique quelle que soit la ligne de traitement et la séquence de traitement reçue dans la mesure où ces arrêts reflètent des intolérances, et sont donc spécifiques à chaque traitement (en particulier en ce qui concerne le profil de tolérance du ponatinib) ?

IDENTIFICATION, MESURE ET VALORISATION DES COÛTS

24. En accord avec le guide HAS, veuillez appliquer l'Indice annuel des prix à la consommation des biens et services de santé (et non le 06 : Santé), disponible sur le site de l'INSEE ou justifier que le changement de source n'a pas d'impact sur les résultats.
25. Pouvez-vous apporter des éléments supplémentaires de discussion et de validation des intensités de dose modélisées pour chacun des traitements ? Et pouvez-vous tester en analyse de sensibilité en scénario l'ajustement posologique pour dasatinib et imatinib ?
26. Dans le contexte d'une pathologie chronique avec la prise d'un traitement au long cours, pouvez-vous discuter de l'observance des patients aux traitements et préciser si cela a été pris en compte ou non dans la modélisation ?
27. Le RCP d'asciminib précise qu'une éventuelle infection par le VHB doit être recherchée avant le début du traitement par asciminib. Sauf argument, l'actualisation des coûts à l'initiation du traitement est attendue.

VALIDATION

28. Dans le cadre de l'EMC, serait-il possible de proposer un exercice de validation externe des coûts et des durées de traitement ?
29. Pouvez-vous actualiser la section 3.2 du rapport technique en présentant et en discutant les choix structurants, les hypothèses et les principales conclusions de l'analyse coût-utilité d'asciminib soumise en Angleterre (TA813 du NICE) et au Canada (CADTH) dans la même indication ?

ANALYSES DE SENSIBILITE

30. En plus de la dose moyenne de bosutinib, il est attendu d'inclure et de tester dans l'ASD et l'ASP les doses moyennes des autres traitements dans le cas où il existe des différences de coût d'acquisition selon la dose.
31. Pouvez-vous justifier le test simultané des courbes de Kaplan-Meier de durée de traitement d'asciminib et bosutinib dans le cadre des analyses de sensibilité déterministe ?
32. Pouvez-vous justifier le fait d'avoir retenu le premier et le dernier quartile comme bornes de variation des courbes de TTD (KM et courbes extrapolées) dans l'analyse de sensibilité déterministe et probabiliste plutôt que les valeurs des intervalles de confiance de l'essai ASCSEMBL ?
33. Pouvez-vous expliquer la méthode différente d'analyse de sensibilité des arrêts de traitement entre l'ASD (i.e. bornes de 0,68 et 2,43) et l'ASP où différents paramètres sont testés ?

PRESENTATION DES RESULTATS

34. Dans la mesure du possible, pouvez-vous fournir, pour chacun des traitements de 4 et 5ème ligne, la proportion de patients sous traitement à 6 mois, 1, 2, 3, 4 et 5 ans (avec les IC à 95%), ainsi que les durées médianes de traitement.

Analyses d'impact budgétaire

Lorsque l'analyse d'impact budgétaire est liée à l'analyse de l'efficacité (ou de minimisation des coûts), toute modification de l'analyse d'efficacité entraîne une modification adaptée de l'AIB en particulier les aspects relatifs à l'estimation des coûts d'acquisition (durée de traitement, arrêts temporaires, adaptations de posologie etc.).

Population cible et population rejointe

1. Dans le cadre de votre approche basée sur une population prévalente :
 - Pouvez-vous justifier le calcul de la population cible basé sur l'avis de ponatinib reposant sur le nombre de patients prévalents atteints de LMC, toutes phases confondues, au regard du positionnement uniquement en phase chronique d'asciminib ?
 - Par ailleurs, pouvez-vous justifier cliniquement et/ou par des données de la littérature l'estimation de votre population cible basée sur 1710 patients prévalents en 2018, reposant sur un calcul du nombre de patients passant de la 2e à la 3e ligne en intégrant les incidences cumulées d'arrêts des ITK observés dans les essais cliniques alors que la Commission de la Transparence a estimé que la prévalence de patients traités en 3e ligne de traitement était au maximum de 1 540 patients (soit la borne basse de

l'estimation) conduisant à une estimation d'un maximum de 1 400 patients sans mutation T315I ?

2. Pouvez-vous expliquer le taux d'évolution de la population cible chaque année dans chacun des scénarios comparés ?
3. Pouvez-vous expliquer et justifier davantage le rationnel à l'origine de la hausse de la population cible de patients traités par asciminib dans le scénario avec asciminib ?

Une modification de la population cible pourra être proposée.

Scénarios de l'AIB comparés

4. En lien avec les questions précédemment posées, pouvez-vous discuter de l'impact sur les résultats de l'exclusion du nilotinib, du dasatinib et de l'allogreffe, des comparateurs pertinents en 3e ligne de traitement notamment au regard de leurs libellés de remboursement et de leurs taux d'utilisation en pratique courante ?

Modélisation

5. Pouvez-vous décrire analytiquement le type du modèle de l'AIB retenu (i.e. schéma illustrant l'évolution des cohortes sur l'horizon temporel de 5 ans incluant la hausse de la population cible liée au nombre de patients traités par asciminib) ? Une attention particulière devra être apportée concernant l'explication de la méthode de modélisation en population prévalente des coûts d'acquisition des traitements de 3ème ligne et des lignes ultérieures au regard des durées de traitement observées dans l'essai et de l'approche retenue dans la modélisation de l'AIB (résultats calculés sur la base des coûts d'acquisition journalier des traitements multipliés par le nombre de patients et par 365,25 chaque année).

Intégration des données cliniques

6. En l'état, la description des données cliniques (durée de traitement et séquences) modélisées pour les traitements de 3e ligne et plus et les traitements de recours n'est pas assez claire dans le rapport technique. Veuillez décrire et détailler davantage la méthode d'intégration de ces données dans le cadre d'une modélisation en population prévalente, notamment :
 - Pouvez-vous expliquer et détailler le calcul des durées d'exposition cumulées sous asciminib, bosutinib et/ou ponatinib présentées dans le tableau 9, au regard des informations sur la durée moyenne de ces traitements en 3ème ligne issue de l'EMC (tableau 8) ?
 - Pouvez-vous clarifier et expliquer l'estimation des taux d'utilisation des traitements de recours modélisés (en 4e ligne et ultérieures) dans l'Excel de l'AIB au regard de ceux modélisés dans l'EMC basés sur les données d'ASSEMBL et d'ATU ?
 - Pouvez-vous expliquer le calcul et l'intégration du temps passé sous traitement de recours (absolu et lissé) et l'articulation avec l'estimation de la durée d'exposition sous asciminib, bosutinib et/ou ponatinib par année dans le cadre de l'analyse d'impact budgétaire ?

7. D'une façon générale, pouvez-vous expliciter si les arrêts temporaires sont inclus dans le calcul de la durée moyenne de traitement et de la durée d'exposition et si oui de quelle façon sont-ils intégrés dans le cadre de l'analyse d'impact budgétaire ?

Analyse de l'incertitude

8. La conduite d'analyse de sensibilité déterministe est attendue afin d'explorer l'incertitude sur les valeurs des paramètres ainsi que sur les choix et hypothèses retenus dans le modèle.

Table des illustrations et des tableaux

Table des figures

Figure 1. Traitements utilisés chez les patients les patients ayant initié leur 3ème ligne à partir de mars 2015	39
Figure 2. Parts de marché des traitements initiés en 3ème ligne et plus, selon l'année d'initiation de la ligne	39
Figure 3. Parts de marché chez les patients traités par un ITK en 3ème ligne et plus au début de l'année 2020	40
Figure 4. Courbes du log-risque cumulé pour la durée de traitement dans l'essai ASCEMBL sur l'ensemble de l'horizon temporel, cut-off de 96 semaines	49
Figure 5. Résidus de Schoenfeld pour la durée de traitement	50
Figure 6. Distributions paramétriques – arrêt de traitement – asciminib	50
Figure 7. Distributions paramétriques – arrêt de traitement – bosutinib	51
Figure 8. Courbes d'arrêts de traitement intégrées dans le modèle	51

Table des tableaux

Tableau 1. Synthèse des réserves sur l'étude de minimisation des coûts	8
Tableau 2. Synthèse des réserves sur l'étude d'impact budgétaire	8
Tableau 3. Contexte administratif*	10
Tableau 4. Contexte clinique	11
Tableau 5. Essais cliniques en cours	11
Tableau 6. Synthèse des choix structurants retenus dans le modèle d'efficience	37
Tableau 7. Mortalité observée dans le SNDS, par ligne de traitement	40
Tableau 8. Parcours thérapeutiques précédant l'initiation d'asciminib, bosutinib et ponatinib	42
Tableau 9. Analyse de la représentativité de la population incluse dans l'essai ASCEMBL aux patients de l'ATU et à ceux issus du SNDS	42
Tableau 10. Incidence cumulée des arrêts de traitement dans le SNDS, par ligne	45
Tableau 11. Incidence cumulée des arrêts de traitement dans le SNDS, par ligne et par ITK	46
Tableau 12. Durées de traitements observées – SNDS par ligne versus ASCEMBL	48
Tableau 13. Scénarios tenant compte des durées de traitement observées en vie réelle	49
Tableau 14. Critères AIC et BIC des différentes distributions	50
Tableau 15. Arrêts temporaires de traitement – étude SNDS versus étude ASCEMBL	51
Tableau 16. Ressources consommés, coûts unitaires et coûts par cycle	52
Tableau 17. Suivi spécifique à réaliser avant l'initiation d'un traitement par ITK, en fonction de l'ITK	53

Tableau 18. Synthèse des ressources consommées à l'initiation de chaque ITK et des coûts associés	53
Tableau 19. Coût des examens biologiques conduits à l'initiation d'un nouveau traitement de la LMC en phase chronique	55
Tableau 20. Estimation du coût unitaire des consultations médicales par spécialité (dépassements d'honoraires inclus)	56
Tableau 21. Synthèse des examens biologiques conduits dans le cadre du suivi de la LMC en phase chronique	57
Tableau 22. Coût des examens biologiques conduits dans le cadre du suivi de la LMC en phase chronique	58
Tableau 23. Coût des actes techniques conduits dans le cadre du suivi de la LMC en phase chronique	59
Tableau 24. Coûts actualisés par poste et par ligne de traitement, pour chaque intervention comparée	59
Tableau 25. Analyses de sensibilité déterministes sur les choix structurants et les choix de modélisation	60
Tableau 26. Paramètres considérés dans les analyses de sensibilité probabilistes	61
Tableau 27. Résultats des analyses en scénario	62
Tableau 28. Résultats des analyses de sensibilité déterministes	66
Tableau 29. Coût d'acquisition d'asciminib, de ses comparateurs et des traitements de recours inclus dans le modèle	69
Tableau 30. Synthèse des ressources consommées à l'initiation de chaque ITK et des coûts associés	70
Tableau 31. Tableau de synthèse sur les choix méthodologiques de l'analyse d'impact budgétaire d'asciminib	71
Tableau 32. Population rejointe dans les scénarios sans et avec asciminib	73
Tableau 33. Dépenses prévisionnelles remboursées par l'Assurance Maladie en analyse de référence, par poste de coût pour la population étudiée, scénarios sans et avec l'asciminib	74
Tableau 34. Dépenses prévisionnelles remboursées par l'Assurance Maladie en analyse de référence, par poste de coût pour la population étudiée, scénarios sans et avec l'asciminib	75
Tableau 35. Liste des scénarios conduits dans le cadre de l'analyse d'impact budgétaire	75
Tableau 36. Liste des paramètres inclus dans les analyses de sensibilité déterministes	76
Tableau 37. Résultats des analyses déterministe	77

Références bibliographiques

ESMO. Leucémie Myéloïde Chronique : Un Guide pour les Patients. 27 (2013).

Haute Autorité de Santé (HAS). Avis CT. ICLUSIG. Réévaluation de la population cible. (2019).

Heurteau Foulon, S. Prévalence, qualité de vie et coût de la Leucémie Myéloïde Chronique en France. (Université Paris Saclay (COMUE), 2019).

Hochhaus, A. et al. European LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia. *Leukemia* 34, 966–984 (2020).

Laboratoire Novartis. Real-life treatment patterns and burden of illness among patients with Chronic Myeloid Leukemia (CML) in France: A population-based study using the French Health Insurance claims data, Nis report template version 0.1 – non publié (2022)

Latimer, N. R. Survival Analysis for Economic Evaluations Alongside Clinical Trials—Extrapolation with Patient-Level Data: Inconsistencies, Limitations, and a Practical Guide. *Med. Decis. Making* 33, 743–754 (2013).

Abréviations et acronymes

ACE	Analyse coût-efficacité
ACU	Analyse coût-utilité
AIB	Analyse d'impact budgétaire
AMM	Autorisation de mise sur le marché
ASMR	Amélioration du service médical rendu
AV	Année de vie
BDM_IT	Base des Médicaments et Information Tarifaires
EI	Évènement indésirable
ELN	Européen LeukemiaNet
ESMO	Européenne d'Oncologie Médicale
CEESP	Commission d'évaluation économique et de santé publique
CEPS	Comité économique des produits de santé
CSH	Cellules souches hématopoïétiques
CT	Commission de Transparence
CTJ	Coût de traitement journalier
EMC	Étude de minimisation des coûts
HAS	Haute Autorité de santé
HT	Hors taxe
ITK	Inhibiteur de tyrosine kinase
KM	Kaplan-Meier
LMC-PC Ph+	Leucémie myéloïde chronique chromosome Philadelphie positive en phase chronique
QALY	Quality-adjusted life year (i.e. année de vie pondérée par la qualité)
RCP	Résumé des caractéristiques du produit
RDCR	Ratio différentiel coût-résultat
SEM	Service évaluation des médicaments
SMR	Service médical rendu
SNDS	Système National des Données de Santé
SPP	Survie post-progression
SSP	Survie sans progression

TTC	Toutes taxes comprises
TTD	Time to treatment discontinuation (durée de traitement)

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

