



TRANSCRIPTION DES DÉBATS

AVERTISSEMENT

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

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

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

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

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

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

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

Validation d'un avis économique-Avis économique — TIBSOVO dans le traitement des patients adultes atteints de leucémie aiguë myéloïde (LAM) nouvellement diagnostiquée avec une mutation IDH1 R132, non éligibles à la chimiothérapie d'induction standard (voir section 5.1) (LABORATOIRE SERVIER) — ECO-EFFI 66

M. RUSCH.- Pouvons-nous passer sur l'avis économique TIBSOVO ? Juste avant peut-être d'aller dans le vif du sujet, je vous prie de bien vouloir excuser le professeur Jean-Yves Grall qui n'a pas pu être là avec nous cet après-midi.

La présentation, ce sont les chefs de projet avec en rapporteur Sébastien Lazzarotto et Aurore Pélissier, sont-ils là ? Sébastien a l'air d'être là.

M. LAZZAROTTO.- Présent, mon capitaine.

M^{me} PÉLISSIER.- C'est bon. On est là pour soutenir nos chefs de projet sur ce dossier.

M. RUSCH.- Ils n'ont pas besoin d'être soutenus, on va leur laisser la parole.

Un chef de projet, pour la HAS.- Bonjour à tous, vous évaluez aujourd'hui la spécialité TIBSOVO l'ivosidenib, en association avec l'azacitidine dans le traitement des patients adultes atteints de de leucémie aiguë myéloïde, nouvellement diagnostiqués avec une mutation IDH1 R132, et non éligibles à la chimiothérapie d'induction standard.

Nous remercions nos rapporteurs Aurore Pélissier, Sébastien Lazzarotto et un chef de projet pour sa lecture méthodologique.

Quelques mots de contexte. C'est une spécialité qui a obtenu une AMM en mai 2023, en procédure centralisée. La demande d'inscription concerne l'indication suivante : « en association avec l'azacitidine, pour le traitement des patients adultes atteints de LAM nouvellement diagnostiquée avec une mutation IDH1 R132, et non éligibles à la chimiothérapie d'induction standard. » Le mécanisme d'action de cette spécialité est un antinéoplasique et c'est le premier inhibiteur de la forme mutée de l'enzyme IDH1.

Quelques mots sur la leucémie aiguë myéloblastique. Les LAM sont des maladies rares avec une incidence en Europe qui est estimée entre 5 et 8 cas pour 100 000 patients. L'incidence augmente avec l'âge. L'âge médian au diagnostic est de 71 ans. En France l'incidence de LAM est estimée autour de 3 400, 20 nouveaux patients en 2018.

Le tableau clinique de la LAM, résulte de l'accumulation des blastes à différents endroits, au niveau de la moelle osseuse, du sang et dans certains cas dans les tissus, tels que les leucostases pulmonaires. Les symptômes de cette pathologie sont généralement non spécifiques et incluent notamment la fatigue, les malaises, la pâleur, l'hémorragie, l'infection et des fièvres. Certaines

manifestations sont à court terme et on distingue d'autres symptômes plus spécifiques, qui sont des syndromes tumoraux qui sont liés à l'atteinte extra-médullaire dans le sang, la peau et le système nerveux central. La LAM correspond à une maladie grave qui engage le pronostic vital avec un taux de survie à 5 ans estimé à 19 %.

Quelques éléments de contexte sur l'évaluation qui a été faite par la commission de la Transparence en septembre 2023. Elle a attribué un SMR important dans l'indication de l'AMM et une amélioration du service médical rendu modérée, une ASMR de niveau III, par rapport à l'azacitidine en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints de LAM nouvellement diagnostiquée, et une mutation IDH1 non éligible à une chimiothérapie d'induction standard.

Concernant la stratégie thérapeutique, en Europe, elle repose principalement sur les recommandations de l'ELN 2022, avec plusieurs alternatives thérapeutiques pour les patients qui ne seraient pas éligibles à une chimiothérapie intensive. Nous avons l'azacitidine en association avec le venetoclax, l'azacitidine à faible dose en association avec le venetoclax, l'azacitidine avec l'ivosidenib pour les LAM avec une mutation IDH1, ensuite le *best supportive care*, qui (*inaudible 0.06.45*), traitement non spécifique de la LAM.

Concernant les revendications de l'industriel sur ce dossier, le montant d'indemnité maximale de l'accès précoce publiée sur le site du CEPS en septembre 2023 était de 230 euros par USD, le RDCR était de 532 013 euros par QALY et de 452 613 euros par année de vie gagnée pour TIBSOVO versus le venetoclax plus l'azacitidine sur une durée d'un horizon temporel de sept ans, au prix revendiqué de TIBSOVO, c'est-à-dire à [REDACTED] euros de prix toutes taxes comprises pour une boîte de comprimés de 60 qui était simulé dans la modélisation. L'impact budgétaire était revendiqué autour de [REDACTED] d'euros sur les cinq ans, et un chiffre d'affaires prévisionnel du TIBSOVO estimé à [REDACTED] hors taxe sur les deux années de pleine commercialisation.

L'industriel ne revendique aucune incidence sur l'organisation des soins, des pratiques professionnelles ou les conditions de prise en charge des malades. Aucune contribution d'associations de patients n'a été transmise dans le cas de ce dossier.

On passe maintenant à l'analyse de l'efficience, je passe la parole à l'autre chef de projet.

Une chef de projet, pour la HAS.- Concernant cette analyse, l'objectif était d'analyser l'efficience de TIBSOVO dans le cadre de son indication demandée au remboursement. Le type d'analyse était une analyse coût-utilité complétée par une analyse coût-efficacité. La perspective était une perspective restreinte au système de santé.

L'horizon temporel, on en avait discuté lors du GT Eco, avec une proposition d'une présentation des résultats à cinq ans au lieu de sept ans, initialement proposé par le laboratoire. Il n'a pas fait l'objet de réserve puisque les résultats sont présentés à cinq ans dans l'avis d'efficience. Il y a un taux d'actualisation de 2,5 %.

Concernant la population d'analyse, elle correspond à la population qui est demandée au remboursement et qui est cohérente avec l'indication de l'AMM. Toutefois, il n'y a pas eu d'analyse en sous-population, bien que l'azacitidine ne soit pas indiquée pour l'entière de l'indication. Elle n'est pas prise en charge en cas de LAM avec un taux de blastes supérieur à 30 %.

L'argumentaire qui a été développé pour ne pas conduire cette analyse en sous-population a été jugé acceptable, bien qu'il aurait été pertinent de pouvoir documenter cette part de patients ayant un taux de blastes supérieur à 30 %, attendu en pratique courante française.

Concernant les options comparées, l'intervention évaluée est l'ivosidenib TIBSOVO. Il y a deux comparateurs dans le cadre de cette analyse : le venetoclax plus l'azacitidine, et l'azacitidine en monothérapie.

Plusieurs comparateurs ont été exclus de l'analyse : les inhibiteurs FLT3, la cytarabine à faible dose, la fludarabine également, et également gemtuzumab et glasdegib. Ces comparateurs ont été exclus avec un argumentaire qui a été développé par le laboratoire, qui était acceptable. Il n'est pas proposé de réserve particulièrement sur ce sujet. Par contre, dans la conclusion, il est rappelé que cette sélection de comparateurs revient à exclure environ 17 % de la prise en charge actuelle, mais qui, a priori, ne modifierait pas les conclusions attendues.

On vous propose ensuite de passer à la modélisation avec, tout d'abord, la population simulée qui correspond à la population de l'essai clinique AGILE, avec des patients qui ont un âge moyen de près de 75 ans, de 71 kg, qui sont 100 % mutés IDH1 et avec un score ECOG de niveau 1 à 49 %.

Concernant l'analyse de la représentativité de cette population simulée, il y a une comparaison des caractéristiques de la population de l'essai clinique AGILE à des patients Français, inclus dans une étude de marché qui a été menée par les laboratoires Servier qui a inclus à peu près une centaine de patients.

Finalement, la description de cette population simulée pour l'analyse de la représentativité est assez succincte. Il y a assez peu de variables qui peuvent être discutées. Autant sur le nombre de caractéristiques, il y a peu de sources données qui sont disponibles pour analyser cette transposabilité, mais également sur le nombre de caractéristiques disponibles. Par ailleurs, dans cette étude de marché, il y avait uniquement 24 % des patients qui étaient mutés IDH1. De ce fait, une réserve importante vous est proposée sur la transposabilité de la population simulée à

la population susceptible d'être traitée en pratique courante française, qui est non assurée en raison d'un manque de documentation sur les caractéristiques de ces patients.

Le modèle dans l'analyse d'efficience est un modèle de survie partitionnée à trois états de santé relativement classique, avec trois états : la survie, tout d'abord, sans événement, la SSE, qui intégrait deux sous-états de santé : la survie avec et sans rémission complète et rémission complète avec récupération incomplète de la numération sanguine ; un deuxième état de santé : la survie post-événement ; et un dernier état de santé absorbant : le décès.

Concernant les événements intercurrents de l'analyse, tout d'abord les événements indésirables. Pour le bras ivosidenib plus azacitidine, et azacitidine en monothérapie, ce sont les deux bras de l'essai clinique AGILE, les données sont issues de cet essai clinique. Pour le bras externe, venetoclax plus azacitidine, c'est l'avis économique de venetoclax, puisqu'il y a déjà un avis économique du venetoclax et de l'azacitidine dans cette indication, qui avait été évalué en 2021 par la CEESP. Ce sont des événements indésirables de grade 3 à 5, indépendamment du traitement. Pourquoi indépendamment du traitement ? Pour avoir une homogénéité entre les différentes sources de données pour intégrer ces événements désirables. Les événements indésirables ont un impact sur la qualité de vie et également sur les coûts modélisés en une fois au premier cycle.

Pour l'arrêt de traitement, pour les deux bras de l'essai clinique, cela n'a pas posé de souci particulier puisque ce sont les courbes de durée de traitement de l'essai clinique de phase III AGILE. En revanche, pour le bras venetoclax plus azacitidine, la courbe de durée de traitement n'était pas disponible dans l'essai clinique VIALE-A. Il y a donc eu un proxy qui a été proposé par le laboratoire en retenant la courbe de survie sans événement pour modéliser cette durée de traitement qui va être rappelée à la diapositive suivante.

Pour les traitements ultérieurs, ce sont les traitements observés dans l'essai clinique AGILE pour les deux bras de l'essai clinique, et pour le bras externe, il y a une hypothèse d'équivalence avec les traitements reçus dans le bras ivosidenib plus azacitidine et retenue en analyse de référence.

Quelle a été l'analyse critique de ces événements intercurrents qui est proposée dans le projet d'avis ? Pour les événements indésirables, globalement, la description est claire. La sélection permet de modéliser la majorité des événements indésirables, 74 % dans le bras ivosidenib plus azacitidine et 65 % dans le bras azacitidine en monothérapie, même si l'application au premier cycle était discutable puisqu'il y avait une durée médiane qui pouvait être supérieure à un mois pour certains événements indésirables.

Pour les arrêts de traitement, la durée traitement de venetoclax plus azacitidine a soulevé des questions puisque sur le proxy qui est fait avec la survie sans événement, il ne peut être exclu

qu'il y ait une surestimation de la durée de traitement de venetoclax plus azacitidine. Quand on s'intéresse à la durée médiane de traitement dans l'essai clinique VIALE-A, elle est de 7,6 mois, et la durée médiane de survie sans événement est de 9,8 mois. Une analyse de sensibilité a été proposée, dont les résultats sont assez étranges puisque en modifiant la durée de traitement de venetoclax plus azacitidine, il y a également la durée de traitement d'ivosidenib plus azacitidine qui est modifiée dans cette analyse de sensibilité.

Une réserve importante est proposée sur ce choix de proxy pour la durée de traitement de venetoclax plus azacitidine, où il ne peut être exclu qu'il y ait une surestimation de la durée de traitement de ce bras comparateur, qui pourrait favoriser le produit évalué.

Pour les traitements ultérieurs, il y a une hypothèse d'équivalence pour le bras venetoclax plus azacitidine au bras ivosidenib plus azacitidine. C'est une hypothèse qui manque de plausibilité clinique pour cette hypothèse d'équivalence entre ces deux bras, puisqu'il y a des traitements qui ne pourraient pas être administrés après venetoclax plus azacitidine. Cependant, une analyse de sensibilité est fournie qui montre un impact relativement limité, donc une réserve mineure vous est proposée sur ce point.

Un chef de projet, pour la HAS.- Passons maintenant à la méthode d'estimation des courbes de survie. Elle se compose en deux étapes : l'identification des sources de données qui alimentent les modèles, ensuite l'extrapolation de cette estimation d'efficacité.

Concernant la source principale, elle repose sur l'étude pivotale, qui est l'étude d'AGILE, qui a inclus 146 patients. Il s'agit d'une étude de phase III, de supériorité, multicentrique, randomisée, en double aveugle, avec deux groupes parallèles, c'était comparatif versus azacitidine seul, ayant pour objectif d'évaluer l'efficacité et la tolérance de l'ivosidenib en association à l'azacitidine chez 146 patients atteints de LAM inéligible à la chimiothérapie d'induction standard.

Le critère de jugement principal était la survie sans événement. Un événement était caractérisé comme un échec à 24 semaines, une rechute ou la mort toute cause. L'ivosidenib a démontré une supériorité par rapport au placebo et à l'azacitidine sur la survie sans événement avec 63,9 % de survie sans événement versus 83 % d'événement dans le groupe azacitidine.

Concernant les critères secondaires hiérarchisés, on observait une réponse complète avec un *odds ratio* de 4,76, et une survie globale avec un *hazard ratio* de 0,44.

En termes de qualité de vie, des questionnaires QLQ-C30 et EQ-5D-5L ont été administrés aux patients. Le profil de tolérance était marqué par des EI plus fréquents, tels que des nausées, des vomissements, des diarrhées, fièvre, anémie, neutropénie, neutropénie fébrile, thrombopénie, constipation, pneumonie et un QT long.

L'autre source de données était suite à une méta-analyse en réseau. Comme vous l'avez vu, l'étude AGILE se (*inaudible 0.18.37*) à l'azacitidine seule, mais il manquait le venetoclax pour alimenter le modèle. L'industriel a recouru à une comparaison indirecte pour identifier l'efficacité relative entre ces deux traitements. On a eu plusieurs méta-analyses en réseau proposées selon les différents *outcomes* : la survie sans événement et la réponse complète et la réponse incomplète.

On a eu quelques *hazard ratio*, chaque *hazard ratio* qui documentait cette comparaison, avec un intervalle de crédibilité plutôt large, plus que la valeur (*inaudible 0.19.17*) dans ces intervalles de critères.

Concernant l'analyse critique des sources de données qui ont été fournies, l'étude pivot comme on le voit, et la méta-analyse, voici l'analyse critique apportée. Concernant la survie sans événement qui a été injectée dans le modèle du bras ivosidenib, elle est issue d'une analyse de sensibilité *post hoc* qui n'était pas prévue au protocole et sans aucune gestion du risque alpha.

Concernant cette fois, la méta-analyse en réseau, la portée des résultats est limitée, compte tenu de plusieurs réserves méthodologiques. L'homogénéité des principales caractéristiques des études incluses dans cette NMA est incertaine du fait que des différences notables entre les différentes caractéristiques entre l'étude AGILE et VIALE-A, qui était l'étude qui documentait les données du venetoclax, ce qui remet en cause la plausibilité de l'hypothèse de transitivité, et notamment au regard du statut IDH1 de l'étude VIALE-A, qui représentait que 7,5 % des patients, un IDH1 qui est identifié comme potentiel modificateur de l'effet traitement.

Aucune méta-régression n'a été faite, ou a minima de discussion là-dessus, n'a été effectuée pour ajuster les différences entre les caractéristiques modificatrices et le manque de données.

On n'a pas eu d'analyses de sensibilité sur cette méta-analyse en réseau, et l'apport thérapeutique de l'ivosidenib par rapport au venetoclax reste incertain en raison de l'absence de significativité statistique de *hazard ratio*.

Concernant maintenant les méthodes d'extrapolation, l'industriel a choisi ivosidenib comme bras de référence qui n'était pas le traitement historique, et a extrapolé les courbes de l'azacitidine et du venetoclax en appliquant un *hazard ratio* constant au cours du temps.

Notre analyse critique portée là-dessus, c'est que l'hypothèse des risques proportionnels était vérifiée pour un couple de comparateurs, l'azacitidine versus l'ivosidenib et l'azacitidine, cependant, cette hypothèse n'était pas vérifiée au vu de l'annexe fournie dans le rapport de la comparaison indirecte, pour le couple azacitidine, venetoclax plus azacitidine.

Au regard de cette analyse critique tant sur les sources données et l'extrapolation de l'effet de ces traitements, il a été proposé une réserve majeure que voici : sur l'estimation des effets traitements jugés non recevables, notamment en raison du statut IDH1 non pris en compte dans la méta-analyse, ainsi que son extrapolation avec une non-vérification de l'hypothèse des risques proportionnels pour la comparaison entre le traitement historique et le comparateur venetoclax plus azacitidine pour la survie globale.

Une chef de projet, pour la HAS.- Merci. Sur la qualité de vie, quelles sources de données ont été utilisées pour documenter la qualité de vie ? C'est l'essai clinique AGILE qui a permis de recueillir des questionnaires de qualité de vie, EQ-5D-5L, et une valorisation avec la matrice française.

Pour les scores d'utilité introduits dans le modèle, il y a eu un modèle mixte à mesures répétées qui a intégré différentes variables : le statut de survie sans événement, la meilleure réponse et le statut de traitement.

Concernant la qualité de vie pour la survie post-événement, quand on regarde le modèle de régression, il y a eu un coefficient qui est non statistiquement significatif pour l'événement pour la qualité de vie qui est tout de même intégré malgré tout, puisqu'il a été souligné comme d'importance clinique par les experts sollicités par le laboratoire.

Deuxième point, au niveau de la plausibilité clinique, quand on regarde finalement les scores d'utilité qui sont en train de se fonder dans la modélisation, un patient qui a eu un événement de type progression, rechute ou échec de traitement aura une meilleure qualité de vie qu'un patient qui est sans réponse complète, mais qui n'a pas eu d'événement.

On avait questionné cette plausibilité clinique sur le score d'utilité post-événement lors de l'échange technique. Il vous est proposé une réserve importante sur l'intégration de ce score d'utilité post-événement qui est non robuste en raison d'une démonstration non statistiquement significative du paramètre, et d'un manque de discussion sur la plausibilité clinique d'une meilleure qualité de vie dans l'état post-événement par rapport à l'état sans événement sans réponse complète.

Pour la validation, une vérification technique a été réalisée et qui est acceptable ; une validation interne également, avec une comparaison des données prédites par le modèle aux données de l'essai clinique AGILE qui a été bien menée.

En revanche, pour la validation externe, on a des différences sur les taux de survie sans événement pour le bras azacitidine à douze mois, et on n'a pas de données présentées au-delà, et c'est vrai qu'il y a assez peu de données externes qui sont rapportées avec un suivi relativement

limité pour permettre d'appliquer une validation externe des résultats du modèle. Une réserve importante est également proposée sur cette validation.

Une validation croisée a été faite avec les modèles économiques publiés. Plusieurs publications sont rapportées, ainsi que le précédent avis économique de la CEESP de 2021.

Pour l'estimation des coûts, elle est relativement classique et bien décrite, avec des coûts d'acquisition et d'administration. Pour le venetoclax, on n'a pas de coût d'administration qui est administrée par voie orale. Pour l'azacitidine et la cytarabine, il y a une hypothèse d'administration de 50 % d'hospitalisation complète, et 50 % en HDJ. Ensuite, on a le coût de la greffe, le coût lié au test IDH1 qui est correctement pris en cours dans la modélisation, le suivi médical, les événements indésirables, le transport sanitaire et les soins de fin de vie.

Les différents postes de coûts sont cohérents avec la prise en charge des patients. Peut-être deux points, c'est que le mode d'administration de l'azacitidine a un impact non nul dans les résultats. Quand on teste cette hypothèse de 50 % en hospitalisation complète et 50 % en HDJ, on a un impact de plus ou moins 10 % sur les résultats, et l'intensité de la dose, où en prenant 100 % de l'intensité de la dose, on a un RDCR qui augmente de 10 %. Mais il n'y a pas de réserve posée sur l'estimation des coûts.

Quels sont les résultats de cette analyse d'efficience ? Le RDCR est proposé dans l'analyse à cinq ans, est celui de l'ivosidenib plus azacitidine versus venetoclax plus azacitidine qui s'élève à 572 886 euros par QALY, mais qui, du fait de la réserve majeure, n'est pas retenu.

Différentes analyses de sensibilité déterministes en scénario ont été menées. Pour les analyses de sensibilité déterministes, ce sont les paramètres d'efficacité qui ressortent en premier dans l'impact sur les résultats. Pour les analyses de sensibilité en scénario, différents paramètres ont été testés, notamment les extrapolations pour les différents paramètres d'efficacité, les utilités, les coûts d'administration, les pertes d'effets de traitement et l'horizon temporel lorsqu'il est retenu à sept ans, logiquement diminuer le RDCR de près à 8 %.

Pour l'analyse de sensibilité probabiliste. Ici, sur la gauche, vous est présentée la courbe d'acceptabilité mutuelle avec ivosidenib plus azacitidine, qui est l'option la plus coût efficace pour l'accessibilité au-dessus de 620 000 euros par QALY. Pour l'analyse de sensibilité probabiliste, il a été vérifié que les paramètres d'efficacité soient bien intégrés dans la modélisation. Toutefois, il peut être regretté un manque de documentation sur les paramètres intégrés, puisqu'ils ne sont pas forcément très décrits, par exemple, on peut avoir un paramètre d'utilité avec la loi, mais sans plus de description sur les paramètres intégrés dans cette analyse de sensibilité probabiliste. Une réserve mineure est proposée sur ce point.

Un chef de projet, pour la HAS.- On passe à l'impact budgétaire. L'objectif classique était d'estimer l'impact budgétaire de l'introduction de l'ivosidenib en association avec l'azacitidine dans le traitement des patients atteints de LAM, nouvellement diagnostiqués avec une mutation IDH1 et (*inaudible 0.29.12*), ce qui correspondait au spectre de remboursement. La perspective était assurance maladie obligatoire avec un horizon temporel de cinq ans.

La population cible était identique à celle de la population d'efficience, la population cible est destinée à 300 patients présymptomatiques par an, avec une hypothèse d'augmentation de l'incidence. Il y a deux scénarios classiques, avec un scénario avec TIBSOVO et un scénario sans TIBSOVO.

Concernant le modèle d'impact budgétaire, la structure de modèles repose sur une approche multi-cohortes incidentes ouvertes. L'analyse budgétaire repose sur les modélisations similaires à celles de l'efficience et, par conséquent, avec des réserves en miroir à celles du modèle d'efficience.

Il a été proposé une réserve majeure : Les données de la méta-analyse et leur extrapolation fournies par l'industriel dans l'analyse de l'efficience ne permettent pas d'estimer les effets relatifs entre les traitements de façon assez robuste afin d'estimer l'impact budgétaire d'ivosidenib. Et une réserve importante : Le choix d'un proxy pour estimer la durée de traitement du bras venetoclax plus azacitidine qui surestime la durée de traitement du bras, et favorise ainsi le produit évalué en cohérence avec l'efficience.

Concernant l'estimation de la population cible, elle est documentée à travers un dossier de l'INCA en ajoutant un taux de croissance annuel qui est estimé de 2,4 % par an. Ce taux de croissance annuel a été observé durant une période de 2014 à 2018, ce qui donnait une population de 3 952 patients ayant une LAM nouvellement diagnostiquée.

Ensuite, ils ont utilisé l'avis de Venclyxto, en 2021, qui documente que 55 % des patients ne seront pas traités par chimiothérapie intensive.

Enfin, ils utilisent le résultat d'une étude rétrospective basée sur le registre DATAML de la période 2018-2021, et qui estime que 13,6 % des patients auront une mutation IDH1, en prenant en compte un taux de réalisation de test sur la population totale de 74 %.

L'analyse faite sur cette population cible et le taux de croissance annuel de 2,4 % étaient estimés à partir de données incidentes entre 2014 et 2018 fournies par l'INCA. On regrette qu'il n'y ait pas eu de discussion sur la pertinence clinique de cette hypothèse de croissance annuelle qui a été maintenue au cours du temps pour définir la population cible.

Enfin, la source de données qui documente le taux de patients mutés est peu fiable parce qu'elle repose sur une étude rétrospective et qui inclut deux centres français, soit environ 10 % de la population traitée annuellement en France. L'incidence observée dans ces études est variable au cours du temps.

Concernant les résultats de l'AIB, les résultats totaux étaient les suivants : en première année, on était avec un AIB autour de [REDACTED] d'euros, et qui augmente progressivement au fil des années avec [REDACTED] d'euros, [REDACTED] d'euros, [REDACTED] d'euros pour un cumul total de [REDACTED] d'euros.

Concernant l'analyse de sensibilité déterministe, les facteurs qui font varier le plus l'impact budgétaire étaient : la durée de traitement, le coût du venetoclax et l'administration en hospitalisation.

Concernant les analyses en scénario, celle qui a fait varier plus l'impact budgétaire était l'intensité de doses, qui était estimée à 100 % dans le scénario, avec un impact de 9,5 %, ensuite une variation de la population cible qui faisait varier *de facto* l'impact budgétaire de TIBSOVO.

Enfin, une analyse de sensibilité a été apportée sur le prix avec une variation assez linéaire en fonction de l'augmentation, en fonction de la diminution du (*inaudible 0.33.36*).

L'autre chef de projet va vous présenter la synthèse des réserves.

Une chef de projet, pour la HAS.- En résumé, pour l'analyse de l'efficience, il est proposé une réserve majeure sur l'estimation de l'efficacité, quatre réserves importantes et deux réserves mineures et en miroir pour l'impact budgétaire, on s'est posé la question dans quelle mesure cela couvre également l'impact budgétaire, mais effectivement, l'intégration de l'efficacité est également reprise dans le modèle d'impact budgétaire et le choix de la durée de traitement est également rapporté en réserve importante.

Vous voulez procéder aux questions d'abord ou à la présentation de la conclusion ?

M. RUSCH.- On va peut-être faire la présentation de la conclusion, après il y a les rapporteurs.

Une chef de projet, pour la HAS.- Sur la partie de l'efficience, sur la conformité méthodologique qui a rapporté la réserve majeure sur l'estimation de l'efficacité. Sur la partie en ce qui concerne l'efficience, globalement, il est rapporté en première partie de paragraphe les limites concernant l'efficacité. Je vais vous la lire, ce sera peut-être plus simple : La méthode sur laquelle repose l'analyse coût-résultat du produit dans la population analysée soulève une réserve majeure portant sur la méthodologie de la comparaison indirecte, qui n'est pas jugée recevable, ainsi que la méthodologie de l'extrapolation des données d'efficacité. Les résultats de la méta-analyse et leur extrapolation ne permettent pas de définir l'efficience de cette association vis-à-vis de

l'association venetoclax plus azacitidine, le comparateur précédent, l'association ivosidenib plus azacitidine, à la frontière de la déficience. Au-delà des réserves méthodologiques de la méta-analyse en réseau, les bornes des intervalles de crédibilité traduisent l'incertitude associée aux estimations des paramètres de l'efficacité relative entre les traitements.

En complément de ce regard méthodologique, on cite deux sources d'incertitude, la durée de traitement de l'association venetoclax plus azacitidine qui repose sur un proxy sur la survie sans événement conduisant à ne pas considérer les arrêts de traitement pour raison de tolérance et ainsi risque de surestimer la durée de traitement du comparateur. Et l'estimation des scores d'utilité post-événement est fragile et peu cohérente par rapport à la qualité de vie de l'état survie sans événement. Il est à noter que la sélection des interventions comparées et de l'analyse de référence revient à exclure d'environ 17 % de la pratique clinique courante française.

Ensuite, sur l'analyse d'impact budgétaire, d'une manière identique, il est rappelé la limite sur l'estimation d'efficacité de la conformité méthodologique. La partie d'impact budgétaire n'est pas plus développée que cela.

Pour la conclusion de la commission, il est proposé le paragraphe suivant : Compte tenu de ce qui précède la CEESP conclut que l'efficience du produit n'est pas démontrée en raison d'une réserve méthodologique majeure invalidant les résultats de l'analyse économique. En effet, la méthode d'intégration et d'extrapolation des données d'efficacité de la session ivosidenib plus azacitidine versus venetoclax plus azacitidine n'est méthodologiquement pas conforme.

Le choix de mener une comparaison indirecte de type méta-analyse en réseau en présence de populations non homogènes et indépendamment du statut IDH1 remet en cause la robustesse de l'estimation de l'efficacité relative entre ivosidenib plus azacitidine, versus venetoclax plus azacitidine. Au-delà des limites méthodologiques de la comparaison indirecte, la hiérarchie des traitements évalués en termes d'efficacité est incertaine. Par ailleurs, la comparaison indirecte n'est pas ajustée sur le statut mutationnel IDH1 qui représente la population d'analyse de cette évaluation économique.

Ici, je crois qu'il y avait un commentaire d'Hassan puisqu'on avait proposé de rapporter, néanmoins, la part des coûts d'acquisition et d'administration qui sont environ de 93 % des coûts totaux dans le bras ivosidenib plus à azacitidine sur l'horizon temporel de cinq ans. On a rajouté « à titre indicatif », mais, peut-être à revoir, si on le mentionne ou pas, puisque, effectivement, on a proposé de mettre « à titre indicatif », puisque, effectivement, il y a la réserve majeure, mais c'est l'objet de la discussion.

M. SERRIER.- Juste, je me permets de préciser maintenant rapidement. C'est juste parce qu'on utilise des données alors qu'il y a une réserve majeure, donc l'idée c'était peut-être de

mentionner que la réserve majeure n'avait pas d'impact là-dessus. C'est la remarque que j'avais faite.

Une chef de projet, pour la HAS.- Ah oui, donc peut-être que tu veux changer « à titre indicatif », on peut peut-être reformuler.

M. RUSCH.- Du coup « à titre indicatif », n'est peut-être pas tout à fait...

Une chef de projet, pour la HAS.- Ce n'est pas approprié effectivement. On a rementionné que la sélection des comparateurs revenait à exclure environ 17 % de la pratique courante française.

M. RUSCH.- Merci beaucoup. Je vais céder la parole aux rapporteurs. Aurore Pélissier.

M^{me} PÉLISSIER.- Bonjour à tous, merci beaucoup. Merci aux chefs de projet, et en arrière-plan à l'autre chef de projet qui a apporté son appui méthodologique et merci à Sébastien aussi pour les échanges qu'on a eus sur ce dossier.

Pour commencer, peut-être dire effectivement que je suis en accord avec tout ce qui a été présenté par les chefs de projet. Je les remercie pour leur présentation très claire du dossier. C'est un dossier qui a soulevé de nombreuses questions, notamment au regard des deux éléments mentionnés dans la réserve majeure et qui, sur ce point, ont été confirmés par les différentes investigations et qui légitiment le fait de mettre une réserve majeure, et de ce fait d'invalider l'analyse d'efficience qui est réalisée par l'industriel.

À cela s'ajoutent plusieurs autres réserves. Cette réserve porte en plus sur la méthodologie et en ce sens, je ne peux pas employer le terme « importante », elle est majeure, mais du coup il y en a d'autres qui se cumulent avec deux sources d'incertitude qui aujourd'hui sur ce dossier qui est complexe à évaluer, malheureusement, aboutissent à invalider l'analyse d'efficience qui est faite. Deux éléments découlent de l'analyse d'efficience et sont reportés sur l'analyse d'impact budgétaire.

Voilà pour préciser un peu. C'est un dossier qui a nécessité aussi pas mal de validation méthodologique, et on en avait discuté en GT Eco.

M. RUSCH.- Merci beaucoup Aurore, Sébastien.

M. LAZZAROTTO.- Merci beaucoup aux trois chefs de projet. Effectivement, c'est un dossier très complexe. On est dans une pathologie qui va impacter la qualité de vie, qui va engager la survie des patients et encore une fois, vous allez dire que je radote, mais il n'y a aucune contribution de patients avec des difficultés dans l'estimation des utilités. J'ai été gêné dans ce dossier par ça et la qualité de vie des patients qui vont prendre ces produits.

Un deuxième point pour terminer, le manque cruel de discussion de la part de l'industriel qui, malgré des questions, des points intéressants qu'il aurait pu prendre le temps de développer, de nous expliquer. On est resté un peu sur notre faim, c'est dommage.

Évidemment, je suis favorable à tout ce qui a été brillamment expliqué avant moi. Merci.

M. RUSCH.- Merci Sébastien. Y a-t-il des questions de la part des membres de la CEESP ? Je n'en vois pas. Ce qui prouve que la présentation était claire, que cela reprend les éléments qui ont été étudiés en groupe technique aussi.

Sur l'ajout qui a été évoqué concernant l'impact budgétaire et les coûts d'acquisition et d'administration, il y a une petite expression qui était à titre indicatif, peut-on faire une proposition différente ? Ou laisse-t-on simplement « concernant » finalement ? Oui.

Un chef de projet, pour la HAS.- Peut-être, en écoutant ce qu'a dit Hassan, « à titre indicatif » c'était un peu pour dire d'une manière générale, un peu sans lien, mais ce n'est pas peut-être précis, les deux mots ne sont pas précis. Je me demande si on dit de manière générale, sans faire allusion à l'impact budgétaire qui a été invalidé, que des coûts d'acquisition d'administration sont les postes plus importants, on peut le vérifier facilement.

Une chef de projet, pour la HAS.- La question c'est vraiment : est-ce relié indirectement, c'est tout de même relié avec les résultats qui sortent de l'impact budgétaire qu'on ne retient pas. On était tenté de donner un peu plus d'informations, mais effectivement on peut très bien retirer cette phrase.

M. SERRIER.- C'était le sens de mon commentaire, j'avais précisé : est-ce vraiment relié avec la réserve majeure ? Si ce n'est pas relié avec la réserve majeure, vous pouvez peut-être le préciser.

Une chef de projet, pour la HAS.- C'est-à-dire que ce n'est pas totalement...

Un chef de projet, pour la HAS.- C'est relié au résultat total, donc forcément, oui, c'est lié.

M. SERRIER.- Je serai pour l'enlever.

Un chef de projet, pour la HAS.- (*Inaudible 0.44.59*) l'impact budgétaire, parce qu'il y a des états de santé et le coût dépend de l'évolution du patient en état de santé. Si, par exemple, d'une manière générale, sur un an, on a constaté comme ça, de manière que les coûts, on peut le faire. Mais d'après ce que j'ai compris, selon vos réactions, si vous confirmez qu'il est (*inaudible 0.45.19*) de l'impact budgétaire, dans ce cas, ça va créer un peu de discordance puisqu'on invalide d'un côté. Même si l'information en soi est importante pour un produit, qui a eu une ASMR III. (*Inaudible 0.45.33*) trouvera l'information.

Une chef de projet, pour la HAS.- OK, on va le retirer.

M. RUSCH.- Sur ce point, y a-t-il des remarques, des suggestions de la part des membres de la CEESP ? Pas de remarques, pas de suggestions, pas de mains levées à distance.

Une chef de projet, pour la HAS.- En relisant, je me dis que cette phrase se répète un peu. On redit qu'il n'y a pas eu l'ajustement sur le statut mutationnel, or on le dit déjà juste au-dessus. Si ça vous va, on peut peut-être...

M. RUSCH.- Oui, bien sûr. Effectivement, là, il y a une redondance. Très bien. Merci beaucoup. Merci aux chefs de projet, aux rapporteurs. Je vous propose de passer au point suivant. Pardon, il faut voter. Samantha, je vous laisse la main.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} FERNANDES, pour la HAS.- Avis favorable, ça fait 22.

M. RUSCH.- Merci beaucoup.

Index

Nous vous informons que nous n'avons pas pu vérifier l'orthographe des termes suivants :

mutuelle	11	se fonder	9
----------------	----	-----------------	---