



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

ÉVALUER

LES TECHNOLOGIES DE SANTÉ

AVIS ECONOMIQUE

VENCLYXTO (vénétoclax)


En association à l'azacitidine chez
les adultes nouvellement atteints
de leucémie aigüe myéloïde

Projet d'avis - 28 septembre 2021

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	8
1.2. Synthèse des réserves émises par la CEESP	8
2. Complément A. Contexte de la demande	11
3. Complément B. Tableaux de synthèse	13
3.1. Étude d'efficience : synthèse de l'analyse critique	13
3.2. Étude d'efficience : synthèse des résultats et de l'analyse de l'incertitude	24
3.3. Analyse d'impact budgétaire : synthèse de l'analyse critique	27
3.4. Analyse d'impact budgétaire : synthèse des résultats et de l'analyse de l'incertitude	32
4. Complément C. Résultats de l'étude d'efficience	34
4.1. Modélisation	34
4.1.1. Population simulée	34
4.1.2. Structure du modèle	37
4.1.3. Estimation des courbes de survies	37
4.1.4. Estimation des événements intercurrents	41
4.2. Mesure et valorisation des états de santé	44
4.2.1. Sources de données	44
4.2.2. Méthode d'estimation	46
4.3. Mesure et valorisation des coûts	47
4.3.1. Coûts pris en compte	47
4.3.2. Mesure, valorisation et calcul des coûts	47
4.4. Validation	53
4.5. Présentation des résultats et exploration de l'incertitude	56
4.5.1. Résultats dans l'analyse de référence	56
4.5.2. Analyse de l'incertitude de l'analyse de référence	60
4.5.3. Analyses complémentaires	70
5. Complément D. Éléments de l'analyse d'impact budgétaire	79
5.1. Choix structurants de l'analyse d'impact budgétaire	79
5.2. Présentation des résultats et exploration de l'incertitude	80
5.2.1. Résultats de l'analyse d'impact budgétaire	80

5.2.2. Analyses de sensibilité de l'analyse d'impact budgétaire	86
5.2.3. Analyse complémentaire	93
Table des annexes	101
Table des illustrations et des tableaux	110
Références bibliographiques	117
Abréviations et acronymes	118

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 – septembre 2021 – ISBN :

1. Avis de la CEESP relatif aux produits de santé

1.1. Avis de la CEESP

1.1.1. Sur le contexte

1.1.1.1. Informations générales

L'évaluation, présentée par Abbvie France, soutient une demande d'inscription dans le cadre d'une extension d'indication de VENCLYXTO (vénétoclax) 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 le vénétoclax en association avec l'azacitidine pour le traitement de la leucémie aigüe myéloïde (LAM) nouvellement diagnostiquée chez des sujets adultes inéligibles à une chimiothérapie intensive.

La demande de remboursement est plus restreinte que l'indication de l'AMM obtenue le 22/04/2021 en procédure centralisée. L'AMM concerne le vénétoclax en association avec un agent hypométhylant pour le traitement de la LAM nouvellement diagnostiquée chez des sujets adultes inéligibles à une chimiothérapie intensive.

L'industriel estime la population cible entre 1 645 et 1 885 patients par an.

1.1.1.2. Revendications de l'industriel

L'industriel revendique :

- un service médical rendu important et une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) ;
- un RDCR de 161 780 €/QALY *versus* l'azacitidine au prix de ████████ € par boîte retenu dans la modélisation ;
- un impact budgétaire de ████████ d'euros sur 5 ans au prix de ████████ € par boîte retenu dans la modélisation.

Le chiffre d'affaires prévisionnel de VENCLYXTO (vénétoclax) pour l'ensemble de ses indications est estimé par l'industriel à ████████ d'euros TTC sur la période correspondant à la 2^e année pleine suivant l'introduction de cette nouvelle indication. Dans l'indication évaluée le chiffre d'affaires prévisionnels est estimé par l'industriel à ████████ d'euros TTC en 2^e année pleine de commercialisation.

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

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

Deux études en cours sont susceptibles de donner lieu à une demande d'extension d'indication dans les prochaines années :

- l'étude M19-063 (VIALE-T) de phase 3, randomisée, en ouvert, évaluant l'efficacité et la sécurité du vénétoclax en association avec l'azacitidine après une greffe de cellules souches allogéniques chez des patients ayant une LAM ;

- l'étude M19-708 (VIALE-M) de phase 3, randomisée, en ouvert, multicentrique évaluant le vénétoclax en association avec l'azacitidine vs les meilleurs soins de support comme traitement d'entretien chez des patients atteints de LAM en première rémission après une chimiothérapie conventionnelle.

1.1.1.4. Contribution d'association(s) de patients ou d'usagers

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

1.1.2. Sur l'analyse de l'efficience

L'évaluation économique présentée a pour objectif d'évaluer l'efficience du vénétoclax en association à l'azacitidine dans la stratégie thérapeutique par rapport à l'azacitidine en monothérapie. Cette évaluation s'inscrit dans le cadre de la demande d'inscription au remboursement dans le cadre d'une extension d'indication en association avec l'azacitidine, pour le traitement des patients adultes atteints d'une leucémie aiguë myéloïde (LAM) nouvellement diagnostiquée et inéligibles à une chimiothérapie intensive.

1.1.2.1. En ce qui concerne la conformité méthodologique

La méthode sur laquelle repose l'analyse coût-résultat de vénétoclax + azacitidine dans la population de l'indication est acceptable, bien qu'elle soulève 4 réserves importantes (cf. **Tableau de synthèse des réserves**) portant sur :

- la structure du modèle :
 - l'application d'une répartition constante entre les patients avec et sans réponse complète ou réponse complète avec récupération incomplète de la numération sanguine (RC/RCi) au cours du temps non justifiée et l'absence d'exploration d'hypothèses alternatives ;
 - la différence observée entre les scores d'utilité associés aux 2 sous-états qui n'est pas statistiquement démontrée. En effet, cette distinction a été utilisée comme argument pour différencier l'état survie sans événement (SSE) en 2 sous-états dans la définition des états du modèle.
- les événements intercurrents : choix et documentation non étayée d'une distribution exponentielle pour extrapoler la durée de traitement relative à chaque bras de traitement ;
- les analyses de sensibilité : définition arbitraire des bornes inférieure et supérieure de la durée de traitement (i.e. +/- 20%) dans les analyses déterministe et probabiliste alors que des statistiques descriptives (moyenne, écart-type) associées à cette variable sont disponibles.

1.1.2.2. En ce qui concerne l'efficience

Au prix revendiqué de ████████ € TTC par boîte de vénétoclax, sur un horizon temporel de 5 ans et selon les choix structurants retenus dans l'évaluation économique, l'analyse de l'efficience de vénétoclax + azacitidine vs l'azacitidine a abouti à :

- un différentiel des coûts totaux actualisés par patient de 109 190,21 € ;
- un différentiel de bénéfices de santé actualisés de 0,829 pour les années de vie gagnées (AVG) et de 0,675 pour les années de vie gagnées ajustées sur la qualité de vie (QALYs) ;
- un RDCR de vénétoclax + azacitidine vs azacitidine de 131 708 €/AVG et de 161 780 €/QALY.

Les principales variables induisant une forte variabilité du RDCR sont l'extrapolation de la survie globale (SG) et la durée de traitement associées au vénétoclax + azacitidine. A titre illustratif, la prise en compte d'une distribution exponentielle pour la SG du vénétoclax + azacitidine fait varier le RDCR de

+26,49% (de 161 780 à 204 632 €/QALY). Aucune analyse de sensibilité ne montre que l'azacitidine est dominée par vénétoclax + azacitidine.

Toutes choses égales par ailleurs :

- les analyses en scénario révèlent que l'horizon temporel est la variable qui fait le plus varier le RDCR : plus l'horizon temporel est court, plus le RDCR augmente : un horizon temporel de 2 ans ou de 3 ans induit une variation du RDCR respectivement de +140,3% ou de +49,2% ;
- lorsque le prix revendiqué de vénétoclax baisse de 10% à 50%, le RDCR baisse de -5,4% (153 064 €/QALY) à -27% (118 201 €/QALY). Les coûts d'acquisition et d'administration représentent 65% du coût total de vénétoclax + azacitidine.

La disposition à payer (DAP) pour laquelle l'association vénétoclax + azacitidine a une probabilité de 80% d'être coût-efficace par rapport à l'azacitidine seule est de 204 000 €/QALY.

En ce qui concerne les comparateurs, l'azacitidine est remboursée uniquement chez les patients ayant un taux de blastes compris entre 20 et 30%. Les analyses en sous-populations réalisées afin d'évaluer l'impact des différences de taux de blastes entre les populations montrent une hétérogénéité dont l'impact est non négligeable sur les résultats : le RDCR associé à la sous-population des patients présentant un taux de blastes supérieur à 30% est de 156 726 €/QALY, tandis que celui associé à la sous-population présentant un taux de blastes compris entre 20 et 30% s'établit à 202 232 €/QALY.

La cytarabine à faible dose (LDAC) est uniquement incluse dans une analyse complémentaire, compte tenu de son taux marginal de prescription en pratique courante et des limites de la comparaison indirecte (azacitidine vs LDAC). La frontière d'efficacité de cette analyse complémentaire intègre la LDAC, l'azacitidine et vénétoclax + azacitidine. Le RDCR de l'azacitidine comparativement à LDAC est estimé à 62 269 €/QALY et le RDCR de l'association comparativement à l'azacitidine est de 161 780 €/QALY. L'ajout de ce comparateur ne modifie donc pas les conclusions de l'analyse de référence.

Certaines limites méthodologiques génèrent une incertitude structurelle dont l'impact sur l'estimation du RDCR est non quantifiable :

- la considération de deux sous-états (avec et sans RC/RCi) au sein de l'état SSE non justifiée ;
- l'hypothèse clef de la structure du modèle consistant à appliquer une répartition constante entre les patients avec et sans RC/RCi au cours du temps ;
- la documentation de la durée de traitement et la robustesse de son extrapolation par une fonction exponentielle.

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 de vénétoclax + azacitidine est acceptable, bien qu'elle soulève 3 réserves importantes portant sur :

- les parts de marché : atteinte d'un plateau en 2023 et répartition constante des parts de marché pour les années 2024, 2025 et 2026 non étayées et non explorées ;
- les données cliniques utilisées dans le modèle : absence de documentation concernant l'extrapolation de la durée de traitement (cf. réserve identique à l'analyse de l'efficacité) ;
- les analyses de sensibilité : définition arbitraire de la durée de traitement (i.e. +/- 20%) dans les analyses déterministe et probabiliste alors que des statistiques descriptives (moyenne, écart-type) associées à cette variable sont disponibles.

1.1.3.2. En ce qui concerne l'impact budgétaire

Au prix revendiqué de ████████ € TTC par boîte de vénétoclax, l'impact budgétaire sur les dépenses de l'Assurance Maladie de l'introduction de vénétoclax + azacitidine chez les patients atteints d'une leucémie aiguë myéloïde (LAM) nouvellement diagnostiquée et inéligibles à une chimiothérapie intensive s'élève à ████████ d'euros sur 5 ans (soit une augmentation de 70%) pour une population rejointe estimée à ████████ patients (soit ████████% de la population rejointe totale).

Toutes choses égales par ailleurs, avec des baisses de 10% et de 15% du prix revendiqué d'une boîte de vénétoclax, l'impact budgétaire sur 5 ans s'élève respectivement à ████████ d'euros (-5,3%) et à ████████ d'euros (-8%).

Le coût d'acquisition des traitements est la composante la plus importante de l'impact budgétaire lié à l'introduction de l'association vénétoclax + azacitidine. Il s'élève à ████████ d'euros (soit 60% de l'impact budgétaire cumulé sur 5 ans). La part nette relative à vénétoclax s'élève à ████████ d'euros (soit 52,3% de l'impact budgétaire cumulé sur 5 ans) alors que celle relative à azacitidine est estimée à ████████ d'euros (soit 7,5% de l'impact budgétaire cumulé sur 5 ans).

L'analyse de sensibilité portant sur les intensités de doses de l'association vénétoclax + azacitidine montre une augmentation de l'impact budgétaire de plus de 30% par rapport à l'analyse de référence. Cette forte variabilité de l'impact budgétaire estimé est cohérente avec les interrogations émises sur la durée de traitement et son extrapolation en vie réelle dans l'analyse de l'efficacité au même titre que l'analyse de l'impact budgétaire.

1.1.4. Conclusion de la commission

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

- Au prix revendiqué de ████████ € TTC par boîte de vénétoclax, l'analyse de référence de l'efficacité de l'association vénétoclax + azacitidine dans la prise en charge des patients adultes atteints d'une leucémie aiguë myéloïde (LAM) nouvellement diagnostiquée et inéligibles à une chimiothérapie intensive aboutit à un RDCR de 161 780 €/QALY gagné vs l'azacitidine seule sur 5 ans.
- Au regard du périmètre de remboursement de l'azacitidine en France, des analyses en sous-populations selon le taux de blastes ont été conduites afin d'estimer le RDCR relatif à la population de remboursement. Les résultats reflètent une hétérogénéité entre les différentes populations. Le RDCR associé à la sous-population des patients présentant un taux de blastes compris entre 20% et 30% (population pour laquelle l'azacitidine est remboursée en France) est de 202 232 €/QALY (soit une augmentation de 25% par rapport au RDCR de l'analyse de référence). Concernant la sous-population des patients présentant un taux de blastes supérieur à 30%, et pour laquelle l'azacitidine n'est pas remboursée, le RDCR s'établit à 156 726,02 €/QALY (soit une baisse de 3% par rapport au RDCR de l'analyse de référence).
- L'exclusion de la cytarabine à faible dose (LDAC) du périmètre du panier des comparateurs est justifiée par la proportion très faible de la prescription de ce produit et des limites inhérentes à la comparaison indirecte d'azacitidine vs LDAC. Toutefois, l'intégration de LDAC dans une analyse complémentaire ne modifie pas les résultats de l'analyse principale.
- En dépit de l'exploration de l'incertitude de certains facteurs clés de la modélisation tels que la survie globale, les principaux aspects méthodologiques sur lesquels reposent la structure du modèle génèrent une incertitude structurelle dont l'impact sur l'estimation du RDCR est non quantifiable :

- l'absence de démonstration de scores d'utilité statistiquement différents entre les patients sans et avec RC/RCi ;
 - l'application d'une répartition constante entre les patients avec et sans RC/RCi au cours du temps, non justifiée et ne reposant pas sur des données en vie réelle.
- L'introduction de vénétoclax + azacitidine se traduit par une augmentation des dépenses de l'assurance maladie de l'ordre de ██████ d'euros cumulées sur 5 ans (soit une augmentation de 70%) pour une population rejointe estimée à ██████ patients (soit ██████% de la population totale). Cette estimation est marquée par une forte incertitude liée à l'intensité de la dose prise de vénétoclax en vie réelle.
 - A l'instar de l'analyse de l'efficience, le coût d'acquisition des traitements est la composante la plus importante de l'impact budgétaire liée à l'introduction de l'association vénétoclax + azacitidine, soit 60% de l'impact budgétaire cumulé sur 5 ans.

1.1.5. Données complémentaires

Compte tenu des sources d'incertitude identifiées, les résultats l'analyse de l'efficience ont besoin d'être corroborés par des données comparatives en vie réelle, visant notamment à documenter :

- La qualité de vie en cas de rémission complète + rémission complète avec récupération incomplète de la numération sanguine (RC/RCi) ;
- la durée de traitement de l'association vénétoclax + azacitidine ;
- la survie sans évènement permettant d'optimiser la validation externe du modèle.

1.2. Synthèse des réserves émises par la CEESP

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

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

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

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

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

Libellé de la réserve	-	+	++
Choix structurants			
Sous-populations d'analyse Absence de discussion sur l'hétérogénéité relative aux résultats associés aux différentes populations (population simulée, population des patients présentant un taux de blastes >30% et population présentant un taux de blastes compris entre 20 et 30%).	-		
Modélisation			
Structure du modèle Absence de justification de l'application d'une répartition constante entre les patients avec et sans RC/RCi au cours du temps et absence d'exploration d'hypothèses alternatives en analyses de sensibilité.		+	

Libellé de la réserve	-	+	++
Le constat selon lequel les scores d'utilité divergent entre les 2 sous-états RC/RCi n'est pas démontré. En effet, cette distinction a été utilisée comme argument pour diviser l'état SSE en 2 sous-états dans la définition des états du modèle.		+	
Prise en compte des évènements intercurrents Application des Els seulement au premier cycle du modèle non justifiée compte tenu de leur médiane de survenue.	-		
Méthode d'estimation des évènements intercurrents Choix et documentation d'une distribution exponentielle pour extrapoler la durée de traitement relative à chaque bras de traitement non étayés.		+	
Validité du modèle Absence de précisions sur le calcul de la SSE dans le registre Toulouse DATAML.	-		
Mesure et valorisation des états de santé			
Répartition des taux de réponse relative au questionnaire EQ-5D-5L présentée par état de santé sans distinction entre les 2 sous-états de la SSE (avec et sans RC/RCi).	-		
Absence de justification de données récentes sur les pertes de qualité de vie spécifiques à la pathologie et absence de justification de la non-estimation de certaines désutilités spécifiques à l'association évaluée à partir des données utilisées dans l'évaluation.	-		
Mesure et valorisation des coûts			
Hypothèse sur la valorisation du coût d'administration de l'azacitidine (i.e. hospitalisation de jour dès la première administration) favorable à l'association vénétoclax + azacitidine.	-		
Application d'un coût de suivi identique pour les deux bras de traitement risque de favoriser l'association vénétoclax + azacitidine et absence de discussion de l'impact d'un coût de suivi différent selon le traitement reçu sur les résultats du modèle.	-		
Résultats et analyses de sensibilité			
Définition arbitraire des bornes inférieure et supérieure de la durée de traitement (i.e. +/- 20%) dans les analyses déterministe et probabiliste alors que des statistiques descriptives (moyenne, écart-type) associées à cette variable sont disponibles.		+	
L'intensité de la dose prise en compte dans les analyses de sensibilité en scénario varie selon une variation arbitraire de +/- 20% alors qu'un intervalle de confiance à 95% fondé sur des données de l'essai VIALE-A aurait pu être utilisé.	-		
Utilisation de la matrice de décomposition de Cholesky non étayée dans le rapport.	-		

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

Libellé de la réserve	-	+	++
Parts de marché			
Hypothèses d'atteinte d'un plateau en 2023 et répartition constante des parts de marché les années 2024, 2025 et 2026 non étayées et non explorées.		+	
Données cliniques intégrées			
La durée de traitement n'est pas clairement étayée au cours de l'horizon temporel (réserve identique à l'analyse de l'efficacité).		+	
Mesure et valorisation des coûts			

Libellé de la réserve	-	+	++
Hypothèse sur la valorisation du coût d'administration de l'azacitidine (i.e. hospitalisation de jour dès la première administration) favorable à l'association vénétoclax + azacitidine (réserve identique à l'analyse de l'efficience).	-		
Application d'un coût de suivi identique pour les deux bras de traitement risque de favoriser l'association vénétoclax + azacitidine et absence de discussion de l'impact d'un coût de suivi différent selon le traitement reçu sur les résultats du modèle (réserve identique à l'analyse de l'efficience).	-		
Définition arbitraire des bornes inférieure et supérieure de la durée de traitement (i.e. +/- 20%) dans les analyses déterministe et probabiliste alors que des statistiques descriptives (moyenne, écart-type) associées à cette variable sont disponibles (réserve identique à l'analyse de l'efficience).		+	

2. Complément A. Contexte de la demande

Tableau 3. Contexte administratif*

Objet	Description
Traitement	VENCLYXTO (vénétoclax), boîte de 112 comprimés pelliculés de 100 mg, administré par voie orale.
Laboratoire	Abbvie France.
Domaine thérapeutique	Onco-hématologie.
Motif de l'examen	Extension d'indication.
Listes concernées	Spécialités remboursables aux assurés sociaux. Spécialités agréées à l'usage des collectivités et divers services publics.
Indication de l'AMM	AMM centralisée obtenue le 22/04/2021. Vénétoclax en association avec un agent hypométhylant, indiqué pour le traitement des patients adultes atteints d'une leucémie aiguë myéloïde (LAM) nouvellement diagnostiquée chez des sujets adultes inéligibles à une chimiothérapie intensive.
Indication demandée au remboursement	Vénétoclax en association avec l'azacitidine, indiqué pour le traitement des patients adultes atteints d'une leucémie aiguë myéloïde (LAM) nouvellement diagnostiquée chez des sujets adultes inéligibles à une chimiothérapie intensive.
SMR revendiqué	Important.
ASMR revendiquée	Modérée (III).
Statut particulier	-
ATU	ATU de cohorte depuis le 09/02/2021 (100 patients traités). Indication : VENCLYXTO, en association avec l'azacitidine, est indiqué pour le traitement de la leucémie aiguë myéloïde (LAM) nouvellement diagnostiquée chez des sujets adultes inéligibles à une chimiothérapie intensive.
Prix revendiqué	██████ € par comprimé, soit ████████ € par boîte.
Population cible	<i>Population cible</i> : entre 1645 et 1885 patients par an.
Dépense moyenne/patient	<i>Dépense moyenne</i> : ████████ € (durée de traitement de 7,6 mois).
Montant remboursable	<i>Montant remboursable dans l'indication</i> : ████████ d'euros (en 2 ^e année).
CA annuel	<i>CA annuel toutes indications confondues</i> : ████████ d'euros (en 2 ^e année).
Commercialisation et prise en charge à l'étranger dans l'indication	Dans le cadre de l'indication du présent dossier, la spécialité n'est pas commercialisée en Europe au moment du dépôt du dossier.

Abréviations : 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	VENCLYXTO (vénétoclax) est une administration par voie orale. Il est le premier représentant d'une nouvelle classe de thérapie ciblée, un inhibiteur sélectif de la protéine anti-apoptotique Bcl-2 (B-cell lymphoma 2). Cette protéine est surexprimée dans les blastes des patients atteints de LAM, sa présence étant associée à une diminution de la survie et à une résistance à la chimiothérapie. Vénétoclax antagonise sélectivement l'interaction entre Bcl-2 et la protéine BIM, ce qui entraîne un relargage de protéines pro-apoptotiques et déclenche l'apoptose des cellules malignes.
Pathologie concernée	<p>Les leucémies aiguës myéloïdes (LAM) constituent un groupe hétérogène d'hémopathies malignes caractérisées par une différenciation anormale de cellules souches hématopoïétiques (CSH) aboutissant à une prolifération clonale de précurseurs myéloïdes anormaux (myéloblastes).</p> <p>Les LAM sont des maladies rares, elles représentent environ 25% des leucémies de l'adulte et touchent majoritairement les patients âgés. En France, l'incidence des LAM a été estimée à 3 428 nouveaux cas de LAM en 2018¹². Parmi ces patients, 65% étaient âgés de 65 ans et plus et 42% avaient plus de 75 ans. L'âge médian au diagnostic était de 69 ans chez l'homme et de 72 ans chez la femme. Selon les dernières estimations des registres des cancers du réseau FRANCIM, les taux d'incidence bruts pour 100 000 personnes années étaient de 5,7 chez l'homme et de 4,9 chez la femme en 2018.</p> <p>A 5 ans, la survie globale serait d'environ 55%, 25% et 5% chez les patients de risques pronostiques favorable, intermédiaire et défavorable respectivement³.</p>
Prise en charge thérapeutique	<p>La nature des traitements administrés est fondée sur l'éligibilité à une chimiothérapie intensive. L'éligibilité à une chimiothérapie d'induction est définie par un critère d'âge mais aussi par des critères cliniques (score de performance ECOG, comorbidités, cytogénétique).</p> <p>Pour les patients inéligibles à une chimiothérapie intensive, les alternatives thérapeutiques actuellement disponibles restent limitées. Les recommandations cliniques européennes et internationales ESMO 2020 et NCCN 2021 mentionnent les agents hypométhylants (azacitidine ou décitabine), ou la cytarabine à faible dose (LDAC), utilisés jusqu'à progression.</p> <p>Selon les recommandations de l'ESMO 2020, les agents hypométhylants constituent aujourd'hui le traitement de première intention chez les patients présentant une LAM nouvellement diagnostiquée et inéligibles à une chimiothérapie d'induction standard.</p>
Place revendiquée dans la stratégie thérapeutique	Le vénétoclax en association avec l'azacitidine représente un traitement de première ligne à utiliser chez les patients adultes atteints de LAM nouvellement diagnostiquée, inéligibles à une chimiothérapie intensive.

Essais cliniques en cours

L'industriel mentionne que plusieurs études sont en cours dans plusieurs autres indications. Au 20 juillet 2021, 31 études de phase 3 en cours (en recrutement ou actives) évaluant le vénétoclax étaient recensées sur le site clinicaltrials.gov. Ces études étaient conduites dans la leucémie lymphoïde chronique (LLC), la LAM, les syndromes myélodysplasiques, le myélome multiple, le lymphome lymphocytaire, le lymphome à cellules du manteau, et le lymphome diffus à grandes cellules B.

¹ Defossez G, Le Guyader-Peyrou S, Uhry Z, Grosclaude P, Remontet L. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018. Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim Résultats préliminaires. Santé publique France, 2019.

² Le Guyader-Peyrou. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018 - Hémopathies malignes : Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim

³ Kumar CC. Genetic abnormalities and challenges in the treatment of acute myeloid leukemia. *Genes Cancer*. févr 2011;2(2):95-107

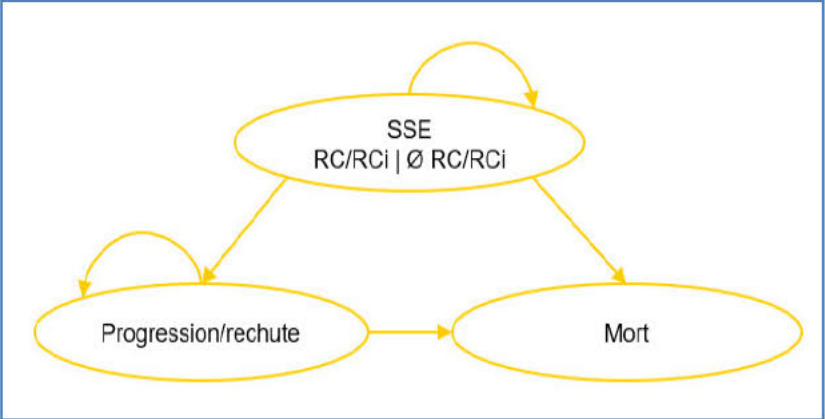
3. Complément B. Tableaux de synthèse

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

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP	Réserve
Objectif		
L'évaluation a pour objectif d'estimer l'efficacité de l'association vénétoclax + azacitidine au regard des options thérapeutiques substituables et couramment utilisées en pratique française dans la population de patients de l'indication revendiquée pour le remboursement.	L'objectif de l'évaluation économique est restreint par rapport à l'AMM obtenue mais cohérent avec la demande de remboursement puisque les données du dossier étant exclusivement issues de l'association vénétoclax + azacitidine vs azacitidine.	Aucune
Choix structurants		
Type d'analyse : analyse coût-utilité + analyse coût-efficacité	Conforme.	Aucune
Perspective : collective (Assurance Maladie et reste à charge patients)	Conforme.	Aucune
Horizon temporel : 5 ans <i>Analyse de sensibilité en scénario : 2 ans (RDCR +140,3%) 3 ans (RDCR +49,2%), 7 ans (RDCR -14,0%) et 10 ans (RDCR -23,8%).</i>	L'horizon temporel est recevable au regard : <ul style="list-style-type: none"> – de l'âge moyen (75,4 ans) et médian (76 ans) des patients dans l'essai pivot VIALE-A ; – des publications sur la survie globale à 5 ans : 55%, 25% et 5% chez les patients de risques pronostiques favorable, intermédiaire et défavorable. Les patients inéligibles à une chimiothérapie d'induction standard ont un pronostic défavorable ; – de l'espérance de vie courte des patients correspondant à l'indication de l'évaluation économique proposée : 2% à 5 ans selon les données du registre Toulouse DATAML ; – des taux de survie observés dans les essais pivots VIALE-A et VIALE-C (médiane de survie de 14,7 mois et 9,6 mois respectivement pour le bras vénétoclax + azacitidine et le bras azacitidine). 	Aucune
Actualisation : 2,5% <i>Analyses de sensibilité en scénario : 0% (RDCR -3,01%), 4% (RDCR +2,45%)</i>	Conforme	Aucune
Population d'analyse : population de l'indication, adultes atteints de LAM nouvellement diagnostiquée et inéligibles à une chimiothérapie intensive	<ul style="list-style-type: none"> – La population d'analyse correspond à la population de la demande de remboursement. – L'analyse de deux sous-populations selon le taux de blastes est justifiée au regard du périmètre de remboursement de l'azacitidine en France, restreint aux patients 	

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP	Réserve
<p>Sous-population d'analyse : deux sous-populations selon le taux de blastes des patients (20-30% et ≥30% de blastes), afin d'évaluer l'impact d'une analyse dans la population stricte du périmètre de remboursement de l'azacitidine (LAM avec 20 à 30% de blastes médullaires).</p> <p><i>Analyse de sous-populations :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> – patients avec taux de blaste compris entre 20 et 30% (RDCR +25%) ; – patients avec taux de blastes supérieur à 30% (RDCR -3%). 	<p>avec un niveau de blastes entre 20 et 30%. Cependant, l'hétérogénéité des résultats associés aux différentes populations (population simulée, population des patients présentant un taux de blastes >30% et population présentant un taux de blastes compris entre 20 et 30%) n'est pas mise en exergue et ni interprétée. Le RDCR associé à la sous-population avec taux de blastes compris entre 20 et 30%, population pour laquelle l'azacitidine est remboursée, est largement supérieur à celui de la population de l'analyse de référence (202 232 €/QALY vs 161 780 €/QALY).</p>	Mineure
<p>Options comparées :</p> <p>Les stratégies thérapeutiques retenues sont fondées sur les AMM disponibles, les recommandations de l'ESMO 2020 (Heuser M, 2020) et NCCN 2021 (Pollyea DA, 2021) et des études de deux registres en vie réelle. En analyse de référence, ces traitements sont comparés via l'essai de phase 3 VIALE-A :</p> <ul style="list-style-type: none"> – <i>Intervention évaluée</i> : vénétoclax + azacitidine ; – <i>Compareurs</i> : azacitidine en monothérapie. <p>Compareurs non retenus :</p> <ul style="list-style-type: none"> – Dacogen (décitabine) en raison de sa non prise en charge par la collectivité (SMR insuffisant dans le traitement des patients adultes atteints d'une LAM selon la classification de l'OMS, nouvellement diagnostiquée, de novo ou secondaire, et non candidats à une chimiothérapie d'induction standard). – BSC (soins de support) puisqu'il ne s'agit pas d'un traitement à visée curative mais palliative, recommandés pour les patients qui ne tolèrent aucun traitement anti-leucémique ou qui ne souhaitent aucun traitement et l'impossibilité de conduire une comparaison indirecte. <p><i>Analyse complémentaire : inclusion de la cytarabine à faible dose (LDAC). Résultats présentés dans le complément C.</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> – Le choix des stratégies comparées est acceptable compte tenu de la documentation des comparateurs retenus et non retenus. – La prise en charge de l'azacitidine varie selon le pourcentage de blastes des patients atteints de LAM. En effet : <ul style="list-style-type: none"> • un SMR insuffisant a été octroyé dans « le traitement des patients adultes inéligibles pour une greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH) et présentant une LAM avec >30 % de blastes médullaires selon la classification de l'OMS ». L'azacitidine n'est donc pas remboursée dans cette indication. Cependant, selon les données de deux registres français (Toulouse DATAML et Hauts-de-France), les agents hypométhylants (dont l'azacitidine) sont prescrits chez ces patients, à hauteur de 83% et 68% ; • une ASMR II a été octroyée dans les « LAM avec 20-30% de blastes et dysplasie de lignées multiples, selon la classification de l'OMS ». – L'inclusion de la cytarabine à faible dose (LDAC) dans une analyse complémentaire est recevable compte tenu des arguments suivants : <ul style="list-style-type: none"> • l'utilisation marginale de LDAC en pratique courante. Par exemple, selon les données récentes du registre Toulouse DATAML, seul un patient a initié le traitement entre 2017 et 2019 ; • les limites de la comparaison indirecte (azacitidine vs LDAC) fondée sur la méthode indirecte « <i>Inverse Probability Treatment Weighting</i> » (IPTW). Ces limites résident notamment dans la difficulté de tenir compte de tous les facteurs modificateurs du traitement et l'absence d'estimation du nombre de sujets liés à l'estimation d'un effet du traitement ; – Le choix d'une approche de comparaison indirecte (IPTW) dans l'analyse complémentaire est recevable compte tenu de la non-faisabilité d'une méta-analyse en réseau ou d'une « <i>Matching-Adjusted Indirect Comparisons</i> » robuste. Ceci s'explique principalement par la difficulté de considérer un réseau pertinent de tous les comparateurs (vénétoclax + azacitidine, azacitidine et LDAC) en raison de 	Aucune

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP	Réserve
	<p>l'hétérogénéité très importante des caractéristiques des études cliniques (essais VIALE-A et VIALE-C, et essais identifiés dans la littérature). Toutefois, en dépit de la justification de l'utilisation de l'IPTW, l'industriel aurait pu proposer dans une analyse de sensibilité en scénario une autre approche de score de propension pour confirmer les résultats de l'IPTW.</p>	
Modélisation		
<p>Population simulée : population de l'essai clinique VIALE-A, de phase 3, incluant 431 patients avec un suivi médian de 20,5 mois (principales caractéristiques présentées au Tableau 5).</p> <p>Transposabilité de la population simulée à celle de la population de l'indication en France (Tableau 6) : comparaison des caractéristiques des populations suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> - deux registres français : Hauts-de-France (n=329) et Toulouse DATAML (n=335) ; - des données d'ATU (n=238). 	<ul style="list-style-type: none"> - La description des caractéristiques de la population simulée est claire et compatible avec la population d'analyse de l'indication faisant l'objet de la demande de remboursement. - La comparaison des caractéristiques de la population simulée et celles des registres français et d'ATU ne semble pas montrer des différences majeures : <ul style="list-style-type: none"> • L'âge et le score ECOG des patients sont similaires entre les patients de l'essai VIALE-A et les données des deux registres français. Cependant, le score ECOG est légèrement plus favorable pour les patients sous ATU, par rapport à ceux de l'essai. • La part de patients avec un taux de blastes $\geq 30\%$ dans l'essai VIALE-A est supérieure à celle des registres français, et à celle de la cohorte ATU, mais est tout de même plus proche des données d'ATU. • Le profil des patients à risque cytogénétique est légèrement plus défavorable dans les registres français comparativement aux patients de l'essai VIALE-A. - Lorsque leurs conditions d'utilisation sont satisfaites, des comparaisons statistiques (ex. tests d'indépendance tels que les tests de chi², de Fisher ou de Student) entre les différentes variables relatives aux populations considérées auraient pu être réalisées pour infirmer/confirmer les liens entre les caractéristiques présentées. 	Aucune
<p>Modèle : Modèle de survie partitionnée, incluant 3 états de santé :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Survie sans événement (SSE) intégrant 2 sous-états : survie avec et sans rémission complète et rémission complète avec récupération incomplète de la numération sanguine (RC/RCi). - Survie post-événement (SPE) : progression de la maladie, rechute après RC/RCi ou échec de traitement. - Décès quelle que soit la cause. <p>La répartition des patients en RC/RCi ou non est supposée constante au cours de l'horizon temporel retenu.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Le choix d'un modèle de survie partitionnée est acceptable compte tenu de l'histoire de la pathologie et des données disponibles. - Le rationnel relatif à la définition des états SSE et SPE est clair et se fonde sur des concepts cliniques utilisés dans les recommandations de la Food and Drug Administration (FDA) pour le développement de traitements dans la LAM et celles de l'European LeukemiaNet (ELN). - L'identification de deux sous-états au sein de l'état SSE (i.e. SSE avec et sans RC/RCi) n'impliquant pas de transition entre ces deux sous-états semble recevable au regard des éléments suivants : 	

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP	Réserve
	<ul style="list-style-type: none"> • la prise en charge des patients appartenant à ces deux sous-états diffère : un patient n'ayant pas atteint une RC/RCi devrait effectuer plus de tests biologiques (i.e. tests sanguins) pour évaluer la progression de la maladie ; • des scores d'utilités différents entre les patients avec et sans RC/RCi. <p>➔ Toutefois, ce constat est discutable car l'industriel ne donne aucune précision montrant une différence statistiquement significative entre les scores d'utilité associés aux deux sous-états (cf. analyse critique des scores d'utilité). Une incertitude persiste sur la pertinence de distinguer ces 2 sous-états composant la SSE, et <i>in fine</i> sur les résultats du modèle. A minima, l'industriel aurait dû discuter l'absence d'analyse de sensibilité en scénario, permettant de s'affranchir de l'incertitude autour de la différenciation des scores d'utilité associés à ces 2 sous-états.</p> <p>– L'application d'une répartition constante entre les patients avec et sans RC/RCi au cours du temps n'est pas argumentée : aucune précision n'est donnée sur cette proportion de patients. Des hypothèses alternatives sur la répartition entre ces catégories de patients auraient dû être testées dans des analyses de sensibilité en scénario et, a minima, l'industriel devait discuter l'impact de ces hypothèses alternatives sur le RDCR ➔ Il existe une incertitude non explorable associée à l'impact de l'effet de la répartition constante entre les patients avec et sans RC/RCi sur les résultats du modèle.</p>	<p>Importante</p> <p>Importante</p>
<p>Événements intercurrents</p> <p>Effets indésirables (EI) :</p> <ul style="list-style-type: none"> • EI de grade 3-5, survenus au cours de l'essai clinique VIALE-A. EI intégrés au 1^{er} cycle du modèle. <p>Arrêts de traitement :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Arrêts observés dans l'essai clinique VIALE-A, après la survenue d'un événement (échec du traitement, progression de la maladie, rechute et maladie résistante) ou avant la survenue d'un événement (perte d'observance, toxicité inacceptable). <p>Traitement post-événement :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Traitements remboursés en France observés dans l'essai clinique VIALE-A modélisé en une fois à chaque cycle. 	<p>– La description des événements indésirables retenus dans l'évaluation est claire.</p> <p>– Cependant :</p> <ul style="list-style-type: none"> • le choix de ne retenir que les EI de grade 3-5 est discutable et en faveur de vénétoclax + azacitidine. Compte tenu du profil de tolérance de (vénétoclax + azacitidine), les EI de grade 1-2 auraient dû être intégrés dans l'analyse de référence. Bien que ne nécessitant généralement pas d'hospitalisation, les EI de grade 1-2 peuvent avoir une influence sur les résultats tant en termes de qualité de vie que de coûts étant donné leur occurrence élevée dans l'essai VIALE-A pour l'association vénétoclax + azacitidine (ex. vomissement, fatigue, nausées, pertes d'appétit). L'analyse de sensibilité en scénario intégrant les EI de grade 1-2 entraînent une augmentation du RDCR de 2.77% ; • les EI surviennent majoritairement au deuxième cycle (ex. la médiane de survenue des EI de grade 3-5 associée à vénétoclax + azacitidine est égale à 57 jours et celle des EI de grade 1-2 est égale à 63 jours). L'application des EIs 	<p>Mineure</p>

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP	Réserve
<p>Perte de l'indépendance transfusionnelle</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pourcentage de patients atteignant l'indépendance transfusionnelle du fait de leur réponse au traitement extrait de l'essai VIALE-A. <p><i>Analyse complémentaire</i> : similaire à l'analyse de référence mais issue de l'essai clinique VIALE-C pour la LDAC.</p> <p><i>Analyse de sensibilité en scénario</i> : intégration des EI de grade 1-2 (RDCR +2,77%), absence d'effet indésirable (-6,77%), Absence de prise en compte des coûts des traitements ultérieurs après la survenue d'un événement (+1,12%)</p>	<p>seulement au premier cycle du modèle est discutable et ne représente pas une hypothèse nécessairement conservatrice. Des tableaux synthétisant la première survenue d'événements indésirables par cycle dans l'essai VIALE-A (analyse de référence) et VIALE-C (analyse complémentaire) auraient dû être fournis.</p>	
<p>Gestion de la dimension temporelle</p> <p><i>Durée de simulation</i> : 5 ans</p> <p><i>Cycles</i> : 28 jours avec correction de demi-cycle</p> <p>Hypothèses d'extrapolation :</p> <p><i>Analyse de référence</i> :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Extrapolation des courbes de survie (SSE et SG) observées dans l'essai VIALE. Cette extrapolation est appliquée dès le début de l'horizon temporel retenu : <ul style="list-style-type: none"> - SSE : extrapolation via une distribution paramétrique pour le bras azacitidine et application d'un HR à la courbe azacitidine pour le bras vénéto-clax + azacitidine (hypothèse des risques proportionnels vérifiée ; - SG : extrapolation via deux fonctions paramétriques différentes (hypothèse des risques proportionnels n'est pas vérifiée) : fonction exponentielle (azacitidine) et fonction log-normale (vénéto-clax + azacitidine). • Scores d'utilités : constants dans le temps. • Absence d'extrapolation des coûts et des EI au-delà du 1^{er} cycle du modèle. <p><i>Analyse complémentaire</i> : processus d'extrapolation similaire à l'analyse de référence.</p> <p><i>Analyses de sensibilité en scénario</i> : utilisation directe des courbes de Kaplan-Meier (KM) pour estimer la survie de l'azacitidine (RDCR -16,6%).</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Le choix de la durée de simulation et du cycle du modèle est acceptable. La durée de simulation (i.e. 5 ans) réduit en partie l'incertitude associée à l'horizon temporel. - Les hypothèses d'extrapolation sur la SSE et la SG sont présentées et justifiées. Toutefois, l'extrapolation de la répartition constante entre les patients avec et sans RC/RCi au cours de la durée de simulation n'est pas justifiée (cf. analyse critique de la structure du modèle). 	Aucune
<p>Sources et méthodes d'estimation des courbes de survie</p> <p><i>Sources de données</i> :</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Les méthodes et le processus d'estimation des courbes de survie sont clairement présentés. 	Aucune

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP	Réserve									
<ul style="list-style-type: none"> • Analyse de référence : essai VIALE-A de phase 3, de supériorité, multicentrique, contrôlé, randomisé, en double aveugle, en groupes parallèles, et comparant l'association à l'azacitidine seule. • Analyse complémentaire : en plus de l'essai VIALE-A, utilisation de l'essai VIALE-C de phase 3, de supériorité, randomisé, en double aveugle, en groupes parallèles et comparant le vénétoclax en association avec LDAC à LDAC seule. <p><i>Méthodes :</i></p> <p><i>Analyse de référence :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • SSE : l'hypothèse des risques proportionnels est vérifiée : <ul style="list-style-type: none"> - azacitidine : extrapolation des données de l'essai VIALE-A à l'aide d'une fonction exponentielle - vénétoclax + azacitidine : Application d'un HR (0,632 (IC95% [0,502 ; 0,796], <0,001) à la courbe extrapolée pour l'azacitidine, (traitement de référence) issu de l'essai VIALE-A. • SG : l'hypothèse des risques proportionnels n'est pas vérifiée : <ul style="list-style-type: none"> - azacitidine : extrapolation indépendante des données de l'essai VIALE-A à l'aide d'une fonction exponentielle. - vénétoclax + azacitidine : extrapolation indépendante des données de l'essai VIALE-A à l'aide d'une fonction log-normale <p>Synthèse des estimations de courbes de survie</p> <table border="1" data-bbox="147 983 958 1311"> <thead> <tr> <th></th> <th>Survie sans évènement</th> <th>Survie globale</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Vénétoclax + azacitidine</td> <td>Application d'un HR = 0,615 à la courbe extrapolée d'azacitidine</td> <td>Extrapolation indépendante de l'étude VIALE-A Fonction log-normale</td> </tr> <tr> <td>Azacitidine</td> <td>Extrapolation indépendante de l'étude VIALE-A Fonction exponentielle</td> <td>Extrapolation indépendante de l'étude VIALE-A Fonction exponentielle</td> </tr> </tbody> </table> <p><i>Analyse complémentaire :</i></p>		Survie sans évènement	Survie globale	Vénétoclax + azacitidine	Application d'un HR = 0,615 à la courbe extrapolée d'azacitidine	Extrapolation indépendante de l'étude VIALE-A Fonction log-normale	Azacitidine	Extrapolation indépendante de l'étude VIALE-A Fonction exponentielle	Extrapolation indépendante de l'étude VIALE-A Fonction exponentielle	<ul style="list-style-type: none"> - Le choix de la fonction exponentielle pour l'extrapolation de la survie SSE et SG du bras azacitidine est justifié. - L'extrapolation de la survie (notamment la SG) est marquée par une incertitude non négligeable sur les résultats du modèle. Dans les analyses de sensibilité en scénario, l'utilisation de différentes fonctions d'extrapolation entraîne une variation du RDCR de -13,46% à +26,49% et ce malgré le choix d'un horizon temporel court de 5 ans. 	
	Survie sans évènement	Survie globale									
Vénétoclax + azacitidine	Application d'un HR = 0,615 à la courbe extrapolée d'azacitidine	Extrapolation indépendante de l'étude VIALE-A Fonction log-normale									
Azacitidine	Extrapolation indépendante de l'étude VIALE-A Fonction exponentielle	Extrapolation indépendante de l'étude VIALE-A Fonction exponentielle									

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP	Réserve
<ul style="list-style-type: none"> • SSE : extrapolation des données de l'ITC à l'aide d'une fonction exponentielle. • SG : hypothèse des risques proportionnels est vérifiée : application d'un HR (1,282 (IC95% [0,86 ; 1,92], <0,001)) à la courbe de KM d'azacitidine. <p><i>Analyses de sensibilité en scénario : modèles paramétriques (RDCR compris entre -13,46% et +26,49%).</i></p>		
<p>Méthodes d'estimation des événements intercurrents</p> <p><i>Analyse de référence</i></p> <p>Effets indésirables :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sélection sur la fréquence de survenue (>5%) dans un des 2 bras de l'essai VIALE-A. Coûts et désutilités appliqués au 1^{er} cycle du modèle. <p>Arrêts de traitement :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Les arrêts de traitement sont modélisés via les durées de traitement observée dans les essais VIALE-A pour vénétoclax + azacitidine et azacitidine. Les courbes de durée de traitement ont été reconstituées en utilisant des fonctions exponentielles. <p>Traitements post-événement :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Répartition observée dans l'essai VIALE-A et ajustée selon les traitements disponibles et couramment utilisés en France, pondérée suite à l'exclusion des traitements non disponibles France. • Coûts valorisés selon la durée moyenne des traitements ultérieurs rapportée dans la publication de Stahl et al. (2018). <p>Perte de l'indépendance transfusionnelle</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pourcentage de patients atteignant l'indépendance transfusionnelle du fait de leur réponse au traitement extrait de l'essai VIALE-A. <p><i>Analyses complémentaires : similaire à l'analyse de référence mais issue de l'essai clinique VIALE-C pour la LDAC.</i></p> <p><i>Analyse de sensibilité : analyse des EI selon les patients présentant au moins un EI (RDCR -3,66%).</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> - Le choix de retenir les EI en nombre d'événements est justifié. L'analyse en fonction des patients présentant au moins un EI est testée dans une analyse de sensibilité en scénario. L'approche en termes de nombres d'événements est conservatrice. - Le choix d'une distribution exponentielle pour extrapoler la durée de traitement relative à chaque bras de traitement n'est pas justifié. À l'instar des extrapolations de la SSE et la SG, la méthode d'extrapolation de la durée de traitement, la qualité de l'ajustement retenu (i.e. distribution exponentielle) et les distributions alternatives faisant l'objet des analyses de sensibilité en scénario devaient être présentées. Il est regrettable qu'aucune précision n'ait été fournie sur ces éléments. - Le taux d'indépendance transfusionnelle de globules rouge et plaquettes était significativement plus important dans l'association vénétoclax + azacitidine (58,0%, IC95% [52,1 ; 63,8]) que dans le groupe contrôle (33,8%, IC95% [26,2 ; 42,1], p<0,001). 	<p>Importante</p>

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

Validation

Validation technique : tests fonctionnels et tests de cohérences (ex. entrées du modèles, valeurs extrêmes, scénarios).

Validation interne : exercices de validation réalisés en comparant les résultats des données de survies modélisées par rapport aux données observées de l'essai VIALE-A.

Validation externe : exercice réalisé à l'aide d'une comparaison des données de survie globale et de la survie sans événement entre les données du modèle et les données issues des registres Hauts-de-France et Toulouse DATAML.

- Les exercices de validation technique et interne sont clairement présentés. Le processus de validation « face validity » n'est pas présenté dans le rapport technique mais présenté d'une manière non structurée dans les annexes.
- En ce qui concerne la validation croisée des modèles, l'industriel aurait pu préciser si des publications permettant de conforter le choix de la structure du modèle existant (ex. la considération de 2 sous-états avec et sans RC/RCi composant l'état SSE).
L'utilisation des registres Hauts-de-France et Toulouse DATAML dans la validation externe des paramètres relatifs à l'azacitidine est recevable. Des précisions sur le calcul de la SSE dans le registre Toulouse DATAML utilisé dans l'exercice de validation externe de la SSE issue de l'essai VIALE-A auraient pu être apportées.

Mineure

Estimation de l'utilité

Sources de données et de valorisation des utilités :

- Recueil de données au cours de l'essai VIALE-A via le questionnaire EQ-5D-5L. Valorisation fondée sur la matrice française (Andrade et al, 2020)
- Application des désutilités sur les EI issus des publications de Tolley et al. (Tolley K, 2013) Beusterien et al. (Beusterien KM, 2010) et Nafees et al. (Nafees B, 2008) cf. **Tableau 21**.

Méthode d'estimation des scores d'utilité :

- Un modèle mixte à mesures répétées a été utilisé pour prendre en compte la non-indépendance des mesures chez un même individu.

Scores d'utilité introduits dans le modèle :

États de Santé	Analyse de référence (EQ-5D-5L)		Analyse de sensibilité Mapping 5L → 3L, Van Hout et al (Van Hout B, 2012)	
	Scores d'utilité	Écart-type	Scores d'utilité	Écart-type
SSE avec CR/RCi	0,870	0,013	0,693	NR

- Les sources de données sur les utilités et leur valorisation (matrices françaises) sont clairement présentées. Dans l'analyse de référence, l'utilisation statistique d'un modèle mixte à mesures répétées pour estimer les scores d'utilité est justifiée.
- Deux limites liées à l'estimation des scores d'utilité posent problème :
 - L'industriel n'a pas justifié le choix de scores d'utilité indépendants du bras du traitement. Il est regrettable que ce choix n'ait pas été argumenté via une spécification du modèle stratifié sur le bras de traitement ou via une spécification du modèle incluant le facteur bras de traitement. Ces spécifications permettraient de confirmer ou d'infirmer si les utilités ne sont pas significativement liées au bras de traitement. Aucune précision n'a été donnée à ce propos dans les documents envoyés après l'échange technique. L'absence de cette information, et celle des indicateurs d'ajustement de la régression augmentent l'incertitude sur la comparaison de la qualité de vie perçue par les patients et ce d'autant plus que le profil de tolérance de l'association vénétoclax + azacitidine est marquée par une myélotoxicité avec notamment la survenue de neutropénie fébrile et d'infection graves.
 - Dans les **Tableaux 48 et 49** (rapport technique de l'efficacité, page 78-79), la répartition des taux de réponse relative au questionnaire EQ-5D-5L est présentée par état de santé sans distinction entre les patients RC/RCi et non RC/RCi dans l'état SSE.
→ Du fait que la répartition des réponses associées à ces 2 sous-états n'est pas renseignée, une incertitude persiste sur la pertinence de distinguer ces 2 sous-

Mineure

Évaluation déposée par l'industriel					Analyse critique SEESP	Réserve
SSE sans CR/CRi	0,857	0,014	0,671	NR	<p>états composant la SSE. A rappeler que la distinction des sous-états SSE avec et sans RC/RCi dans le modèle repose sur la différenciation des scores d'utilité associés à ces 2 états (cf. plus-haut analyse critique de la structure du modèle).</p> <ul style="list-style-type: none"> – Le taux de réponses au questionnaire EQ-5D-5L est élevé (vénétoclax + azacitidine : 83% vs azacitidine : 88%). Cependant, les caractéristiques des patients présentant des données manquantes auraient dû être présentées. – Les estimations des désutilités liées aux EI sont issues de publications assez anciennes et concernent des populations dont les caractéristiques ne sont pas assez comparables avec celles de l'essai pivot VIALE-A (ex. âge, degré de sévérité et stade de la maladie). L'industriel ne justifie pas l'absence de données récentes sur la perte de qualité de vie et ne précise pas pourquoi il n'a pas été possible d'estimer certaines désutilités spécifiques à l'association (vénétoclax + azacitidine) à partir des données utilisées dans l'évaluation. 	Mineure
SPE	0,787	0,019	0,569	NR		
<p>NR : non renseigné</p> <p><i>Analyses de sensibilité en scénario : EQ-5D-3L (RDCR +31,44%), EQ-5D-5L de l'essai VIALE-C (RDCR -1,83%), données d'utilité estimées par la moyenne (-5,0%), désutilité maximale des EI lorsque absence de valorisation (RDCR +0,50%).</i></p> <p><i>Analyse complémentaire : approche d'estimation similaire en ajoutant les données portant sur la LDAC.</i></p>						

Estimation des coûts

Ressource	Coût unitaire	Sources			
Coût d'acquisition					
Vénétoclax + azacitidine	██████ €	██████		<ul style="list-style-type: none"> – La présentation des catégories de coûts et leur valorisation est claire et la justification de l'absence de prise en compte des coûts des aidants est acceptable. – Dans l'essai VIALE-A, 98 % des patients ont reçu un traitement préventif de SLT (syndrome de lyse tumorale). Cette information n'est pas mentionnée dans le rapport technique, et aucune précision n'est donnée sur sa valorisation. – L'administration de vénétoclax + azacitidine est associée à une toxicité plus importante que celle de l'azacitidine seule. L'industriel suppose qu'il n'est pas attendu de mobilisation de ressources supplémentaires au traitement par l'association par rapport à un usage de l'azacitidine seule, et ce sans justification. L'application d'un coût de suivi identique pour les deux bras de traitement risque de favoriser l'association vénétoclax + azacitidine. Des analyses de sensibilité en scénario auraient dû être présentées et a minima l'impact d'un coût de suivi différent selon le traitement reçu aurait dû être discuté. – Selon le rapport d'experts sollicités par l'industriel (page 6), la première administration de l'azacitidine peut se faire lors d'une hospitalisation complète (HC), de jour (HDJ) ou à domicile (HAD). Toutefois, en analyse de référence, l'industriel a choisi de valoriser le coût d'administration de l'azacitidine par une HDJ (GHM 28Z07Z) pour la première administration et pour les administrations suivantes. Ce choix est favorable à l'association vénétoclax + azacitidine et diminue le RDCR de 4,4%, par rapport à une valorisation en HC pour la première injection et en HDJ pour les administrations suivantes. 	Mineure
Azacitidine	124,23 €	BdM-IT, Ameli			
Coût d'administration de l'azacitidine					
Passage en HJ	568,22 €	ENC (GHM « 28Z07Z - Chimiothérapie pour tumeur, en séances »)			Mineure
Coûts de suivi					
Consultation Hématologue	153,87 €	Open DAMIR et avis expert			

Évaluation déposée par l'industriel			Analyse critique SEESP	Réserve
Consultation MG	33,01 €	Open DAMIR et avis d'expert	<p>– Dans ce même rapport (page 8), il est mentionné que « la neutropénie fébrile était plus grave que la neutropénie et que sa valorisation pouvait être plus importante ». Cependant, un coût identique a été appliqué à ces deux EI (3 662,59€) dans l'analyse de référence et l'industriel n'a pas justifié l'utilisation d'un coût identique.</p>	
Test biologique	30,51 €	NABM et avis d'expert		
Ponction de moelle osseuse	171,71 €	CCAM et avis d'expert		
Coût des transfusions				
Transfusions sanguines	1 006,48 €	Coût : GHM « 28Z14Z Transfusions, en séances » Les pourcentages de patients avec indépendance transfusionnelle et sa durée : essai VIALE-A. Nombre de séance par état de santé : publication de He et al. (He J, 2015)		
Coût des traitements ultérieurs				
Vénétoclax + azacitidine	2 934,34 € / 1 ^{er} cycle post-événement	BdM-IT, Ameli RCP, essais cliniques (répartition des traitements)		
Azacitidine	4 102,99 € / 1 ^{er} cycle post-événement			
Coûts liés aux événements indésirables				
Vénétoclax + azacitidine	9 296,21 € / 1 ^{er} cycle	ENC et essai VIALE-A		
Azacitidine	4 315,52 € / 1 ^{er} cycle			
Fin de vie	7 829,05 €	ENC « 23Z02Z Soins Palliatifs, avec ou sans acte »		

Évaluation déposée par l'industriel			Analyse critique SEESP	Réserve
Transport	104,21 €	Commission des comptes de la Sécurité sociale		
<p><i>Analyses de sensibilité : absence de partage de flacon (RDCR +2,86%), prise en compte de l'intensité de dose observée dans les essais cliniques (-20,37%), administration du vénétoclax en hospitalisation complète pour la 1^{ère} dose (RDCR +4,41%)</i></p>				

Analyse de l'incertitude

Analyse de sensibilité déterministe testant l'impact de la variabilité des paramètres

- Variabilité (bornes basses et hautes) des paramètres liés aux caractéristiques des patients (âge, poids et surface corporelle), aux résultats d'efficacité (HR, SSE, SG et RC/RCi), aux scores d'utilité associés aux états de santé, et aux coûts (ex. traitements ultérieurs).
- Choix des bornes : IC95% des paramètres ou $\pm 20\%$ de la valeur moyenne.

Analyse de sensibilité déterministes en scénarios

- Analyses déterministes sur la variabilité de certaines variables d'intérêt (horizon temporel et taux d'actualisation), ou des hypothèses du modèle (ex. absence d'EI, extrapolation de la SSE et la SG) ou des sources de données (ex. scores d'utilité).
- 32 analyses de sensibilité en scénarios ont été proposées, complétées par des analyses sur le prix.

Analyse probabiliste

- Analyse fondée sur 1 000 simulations Monte Carlo portant sur les scores d'utilités, les variables d'efficacité (ex. les HR, et les taux de RC/RCi), les coûts et les paramètres des extrapolations.
- Des distributions statistiques sont associées aux différentes catégories de variables (ex. distribution beta pour les utilités et les taux de RC/RCi, distribution log-normale pour les risques relatifs et distribution gamma pour les coûts).

- La description des analyses de sensibilité déterministes et probabilistes est claire.
- L'intensité de la dose a été prise en compte dans les analyses de sensibilité en scénario selon une variation arbitraire alors qu'un intervalle de confiance à 95% fondé sur des données de l'essai VIALE-A (Tableau 30, page 50) aurait pu être estimée. Par ailleurs les valeurs mentionnées dans le rapport technique (pages 99-100) utilisées dans les analyses de sensibilité ne sont pas cohérentes avec celles du Tableau 50.
- Les bornes inférieure et supérieure de la durée de traitement sont arbitrairement définies (i.e. +/- 20%) dans l'analyse déterministe (tableau 76) et l'analyse probabiliste (tableau 77) est discutable. En effet, les statistiques descriptives (moyenne, écart-type) associées à cette variable sont disponibles dans la NIT (tableau 5, page 32). Par ailleurs, l'industriel aurait dû proposer une spécification statistique comparable aux paramètres de survie (SSE, SG) en termes de distribution d'extrapolation et/ou de risque relatif. Or, comme il est mentionné ci-dessus, aucune précision sur l'extrapolation de la durée de traitement n'a été faite alors que l'arrêt de traitement est bien pris en compte en tant qu'événement intercurrent dans la modélisation.
- Dans les réponses aux questions de l'échange technique (page 51), il est indiqué « ...les paramètres d'efficacité, la matrice de décomposition de Cholesky a été utilisée ». Cette information n'est pas étayée dans le rapport et ne permet pas la vérification de la décomposition de Cholesky.
- Le choix des bornes inférieure et supérieure selon une variation de +/- 20% demeure arbitraire. Même s'il est difficile d'identifier une variabilité réelle associée à certains paramètres portant sur les coûts, les analyses de sensibilité déterministes sur les paramètres menées ont donc une portée limitée et l'incertitude demeure inconnue/non quantifiable.

Mineure

Importante

Mineure

3.2. Étude d'efficacité : synthèse des résultats et de l'analyse de l'incertitude

Ces résultats doivent être lus en tenant compte des réserves formulées dans l'avis de la CEESP.

Résultats de l'analyse de référence						Analyse probabiliste : analyse de sensibilité probabiliste de l'AR
Résultats actualisés						La probabilité de 80% pour que vénétoclax + azacitidine soit coût-efficace est atteinte pour une disposition à payer de 204 000 €/QALY.
Pour un horizon temporel de 5 an, le RDCR de vénétoclax + azacitidine vs azacitidine est de 161 780 €/QALY.						
Stratégie	Coûts totaux(€)	QALYs	AVG	RDCR (€/AVG)	RDCR (€/QALY)	Courbe d'acceptabilité
Azacitidine	72 465,02	0,894	1,083			
Vénétoclax + azacitidine	181 655,24	1,569	1,912	131 707,83	161 780,24	
Résultats actualisés de l'analyse complémentaire incluant LDAC						
Stratégie	Coûts (€)	QALYs	AVG	RDCR (€/AVG)	RDCR (€/QALY)	
LDAC	60 212,23	0,697	0,856	Référence		
Azacitidine	72 465,02	0,894	1,083	54 073,17	62 268,52	
Vénétoclax + azacitidine	181 655,24	1,569	1,912	131 707,83	161 780,24	
Résultats actualisés des sous-groupes						
<i>Patients avec un taux de blastes compris entre 20% et 30%</i>						
Stratégie	Coûts (€)	QALYs	AVG	RDCR (€/AVG)	RDCR (€/QALY)	
Azacitidine	██████████	1,263	1,528			

Vénétoclax + azacitidine	209 161 €	1,789	2,176	164 191,30	202 231,71
--------------------------	-----------	-------	-------	------------	------------

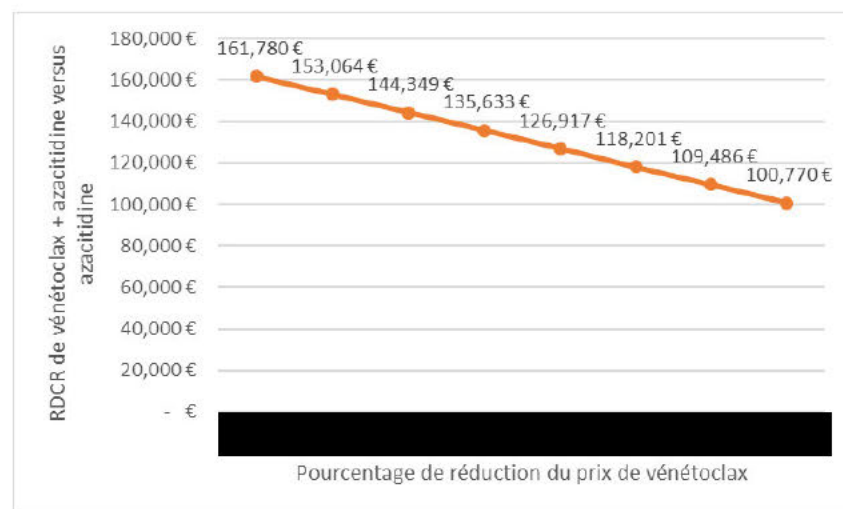
Patients avec un taux de blastes supérieur à 30%

Stratégie	Coûts (totaux €)	QALYs	AVG	RDCR (€/AV)	RDCR (€/QALY)
azacitidine	68 337,03 €	0,777	0,943	127 701,79	156 726,02
vénéto-clax + azacitidine	177 358,25 €	1,473	1,796		

Analyse de l'incertitude : analyses de sensibilité déterministe (ASD)

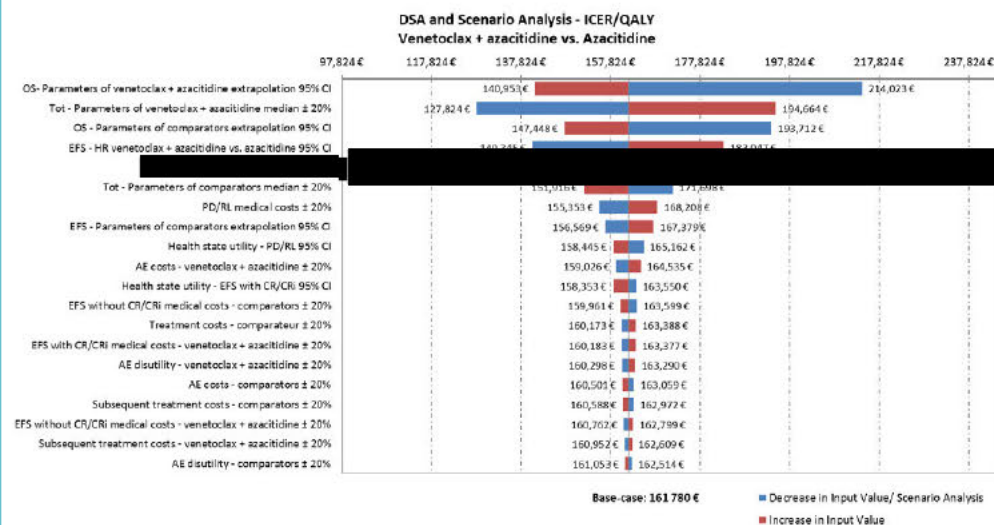
Variation du RDCR en fonction du prix

Variation	RDCR (€/QALY)
Réduction de [REDACTED]	153 064 €/QALY (-5,4%)
Réduction de [REDACTED]	118 201 €/QALY (-26,9%)



Principaux facteurs affectant la variabilité du RDCR :

- paramètres de l'extrapolation log-normale de la SG de vénétoclax + azacitidine ;
- durée médiane de traitement de vénétoclax + azacitidine.



Analyses de sensibilité en scénario

Scénarios (analyse de référence : RDCR = 161 780 €/QALY)	RDCR vénétoclax + azacitidine vs. azacitidine	Variation par rapport à l'AR
Horizon temporel de 2 ans	388 753 €/QALY	+140,3%
Horizon temporel de 2 ans sans utilisation d'extrapolations	379 267 €/QALY	+134,4%
Horizon temporel de 3 ans	241 400 €/QALY	+49,2%
Utilisation des courbes d'extrapolation pour l'azacitidine et extrapolations pour vénétoclax + azacitidine	134 848 €/QALY	-16,6%
Horizon temporel de 7 ans	137 755 €/QALY	-14,9%

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

Ces résultats doivent être lus en tenant compte des réserves formulées dans l'avis de la CEESP.

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP	Réserve
Objectif		
L'objectif de l'AIB est d'estimer l'impact budgétaire de l'introduction de l'association vénétoclax + azacitidine dans le traitement des sujets adultes atteints de LAM nouvellement diagnostiquée et inéligibles à une chimiothérapie intensive sur un horizon temporel de 5 ans de 2022 à 2026.	Conforme.	Aucune
Choix structurants		
Perspective : Assurance Maladie obligatoire. <i>Analyse de sensibilité</i> : Aucune.	Conforme.	Aucune
Horizon temporel : 5 ans (2022 à 2026). <i>Analyse de sensibilité</i> : 3 ans (IB - 46,13%).	Acceptable.	Aucune
Population d'analyse (identique à celle de l'analyse de l'efficience). Population de l'extension d'indication pour laquelle le remboursement est revendiqué : patients adultes atteints de LAM nouvellement diagnostiquée, inéligibles à une chimiothérapie intensive.	Conforme.	Aucune
Scénarios comparés – Scénario sans l'association vénétoclax + azacitidine : ce scénario intègre uniquement l'azacitidine seule. – Scénario avec vénétoclax + azacitidine : ce scénario intègre deux interventions (vénétoclax + azacitidine et azacitidine seule). <i>Analyse complémentaire</i> : intégration de LDAC dans les deux scénarios sans et avec l'association vénétoclax + azacitidine (IB -1,4%).	– Définition de scénarios cohérente avec le choix des comparateurs retenus dans l'analyse de l'efficience. – La LDAC est prise en compte dans une analyse complémentaire.	Aucune

Population cible : patients adultes atteints de LAM nouvellement diagnostiquée, inéligibles à une chimiothérapie intensive.

Année	Projection de patients atteints de LAM	% inéligibles à une chimiothérapie intensive	Population cible estimée
2022	3 634	51,5%	1 872
2023	3 699		1 905
2024	3 764		1 938
2025	3 828		1 971
2026	3 893		2 005

- L'estimation de la population cible est acceptable compte tenu des données disponibles sur :
 - l'incidence de la LAM en 2018 ;
 - les patients inéligibles à une chimiothérapie intensive : entre 48% et 55% des patients sont inéligibles à une chimiothérapie intensive selon les 2 registres Toulouse DATAML et Hauts-de-France. Le choix de la valeur moyenne de 51,5% pour déterminer la population cible dans l'analyse de référence est recevable.

Aucune

Modèle de l'AIB

- Un modèle à cohortes incidentes est retenu :
 - chaque cohorte de patients entrant dans le modèle sur l'horizon temporel est suivie jusqu'à sa médiane de survie ;
 - la population incidente rejointe de chacune des options de traitement comparées à partir de données de parts de marché ;
 - les coûts relatifs aux patients traités par l'azacitidine sont imputés uniquement sur l'année d'entrée des patients dans le modèle alors que ceux relatifs aux patients traités par l'association sont imputés sur l'année d'entrée et sur une partie de l'année suivante ;
 - La structure du modèle se fonde sur les données cliniques de l'essai pivot de phase 3 VIALE-A comparant l'association vénétoclax + azacitidine à l'azacitidine seule.

Analyse complémentaire : structure de modèle similaire intégrant la LDAC dans les deux scénarios sans et avec l'association vénétoclax + azacitidine.

Le choix d'un modèle à cohortes incidentes est acceptable et cohérent par rapport à l'histoire de la pathologie.

Aucune

Parts de marché et population rejointe

Les hypothèses de parts de marché se fondent sur une étude de marché réalisée par l'industriel au premier trimestre 2020 auprès de 63 cliniciens (recueil de 661 cas patients) et les données des registres français (Hauts de France et Toulouse DATAML).

Parts de marché : scénario « sans vénétoclaix + azacitidine »

	2022	2023	2024	2025	2026
Vénétoclaix + azacitidine	-	-	-	-	-
Azacitidine	100%	100%	100%	100%	100%

Parts de marché : scénario « avec vénétoclaix + azacitidine »

	2022	2023	2024	2025	2026
Vénétoclaix + azacitidine	■	■	■	■	■
Azacitidine	■	■	■	■	■

Analyse complémentaire :

Parts de marché : scénario « sans vénétoclaix + azacitidine »

Traitements	2022	2023	2024	2025	2026
Azacitidine	■	■	■	■	■
LDAC	■	■	■	■	■

Parts de marché : scénario « avec vénétoclaix + azacitidine »

Traitements	2022	2023	2024	2025	2026
Vénétoclaix + azacitidine	■	■	■	■	■
Azacitidine	■	■	■	■	■

- Le choix de trois sources de données (deux registres régionaux et une étude de marché) est acceptable.
- Selon les projections de l'industriel :
 - La part de marché associée à l'association vénétoclaix + azacitidine évoluerait de ■ pour atteindre un plateau en 2023 et resterait constante jusqu'à 2026. Cette hypothèse et celle associée à la répartition constante des parts de marché (■ : vénétoclaix + azacitidine et ■ : azacitidine) les années ■ ne sont pas justifiées.
 - De plus, l'industriel ne propose aucune analyse de sensibilité en scénario faisant varier l'hypothèse de l'atteinte d'un pallier en 2023 et la répartition constante des parts de marchés entre les scénarios de l'AIB pour les années 2024, 2025 et 2026. L'industriel propose des analyses de sensibilité en scénario reposant seulement sur une variation simultanée des parts de marché de l'association (+/- 20%) par année tout en gardant la même répartition entre les 2 bras de traitement.

Importante

Données cliniques mobilisées

- Le modèle se fonde sur :
 - les paramètres d'efficacité issus de l'essai de phase 3 VIALE-A et utilisés dans le modèle de l'efficacité (ex. SG, SSE, durées de traitement, % des patients ayant atteint RC/RCi) ;
 - les paramètres de tolérance (i.e. EI grade 3-5) issus de l'essai de phase 3 VIALE-A et utilisés dans le modèle de l'efficacité.

Analyse complémentaire : approche similaire à celle de l'analyse de référence en ajoutant les données relatives à la LDAC issue de la comparaison indirecte

La méthode de sélection et de modélisation des paramètres d'efficacité est identique à celle de l'analyse de l'efficacité et fait l'objet d'une analyse critique qui s'applique également dans le cadre de l'AIB. En l'occurrence, la durée de traitement n'est pas clairement étayée au cours de l'horizon temporel (identique à l'analyse de l'efficacité).

Importante

Coûts pris en compte

- Les postes de coûts considérés sont identiques à ceux considérés dans l'analyse d'efficacité.
- Les coûts ont été valorisés à partir des données de l'Assurance Maladie, conformément à la perspective recommandée de l'AIB.

Analyse complémentaire : approche similaire à celle de l'analyse de référence en ajoutant les données de coûts relatives à la LDAC.

- La description des catégories de coûts est acceptable.
- Les analyses critiques de l'analyse de l'efficacité s'appliquent également dans l'AIB.
- L'application d'un coût de suivi identique pour les deux bras de traitement risque de favoriser l'association vénétoclaux + azacitidine. Des analyses de sensibilité en scénario auraient dû être présentées et a minima l'impact d'un coût de suivi différent selon le traitement reçu aurait dû être discuté (identique à l'analyse de l'efficacité).
- La valorisation du coût d'administration de l'azacitidine par une HDJ (GHM 28Z07Z) pour la première administration et pour les administrations suivantes. Ce choix est favorable à l'association vénétoclaux + azacitidine et diminue le RDCR de 4,4%, par rapport à une valorisation en HC pour la première injection et en HDJ pour les administrations suivantes.

Mineure

Mineure

Analyses de sensibilité

Analyses de sensibilité sur la variabilité des paramètres du modèle

- Intervalle de confiance à 95% ou à défaut une variation arbitraire de plus ou moins 20% (données cliniques, coûts).

Analyses de sensibilité en scénario

- Horizon temporel : 3 ans.
- Structure du modèle : suivi des patients sur une année uniquement.
- Population cible : incidence de la LAM constante entre 2022 et 2026.
- Durée du traitement initial : durée de survie sans événement considérée.
- Coût du vénétoclax : -10% et -15%.
- Coût de l'azacitidine : intra-GHS.
- Considération d'une hospitalisation complète pour l'administration de l'association.
- Surface corporelle : 1,81m² (VIALE-A).
- Intensité de dose : 100%.
- Perte de reliquats.
- Traitements ultérieurs : non intégrés et jusqu'au décès.
 - EI : grades 1-2 et 3-4.

Analyse complémentaire : approche similaire à celle de l'analyse de référence en ajoutant la LDAC dans les 2 scénarios de l'impact budgétaire.

- La description des analyses de sensibilité est claire.
- Toutefois à l'instar de l'analyse de l'efficacité, les bornes inférieure et supérieure de la durée de traitement sont arbitrairement définies (i.e. +/- 20%) dans l'analyse déterministe (tableau 76), ce qui est discutable. En effet, les statistiques descriptives (moyenne, écart-type) associées à cette variable sont disponibles (identique à l'analyse de l'efficacité).

Importante

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

Ces résultats doivent être lus en tenant compte des réserves formulées dans l'avis de la CEESP.

Résultats de l'analyse d'impact budgétaire						Analyse de l'incertitude				
Population cible incidente et population rejointe						Analyse déterministe				
Les paramètres qui ont le plus d'impact sur l'impact budgétaire sont la durée de traitement par l'association vénétoclax + azacitidine, les parts de marché de l'association vénétoclax + azacitidine et la survie globale des patients.										
Population cible incidente	2022	2023	2024	2025	2026	Paramètres	Borne basse	Borne haute	Variation borne basse	Variation borne haute
Scénario sans l'association vénétoclax + azacitidine	1 872	1 905	1 938	1 971	2 005	Durée de traitement médiane vénétoclax + azacitidine	6,08	0,12	-25,3%	+25,3%
<i>Azacitidine</i>	████	████	████	████	████	Parts de marché de vénétoclax + azacitidine			-20%	+20%
Scénario avec l'association vénétoclax + azacitidine	1 872	1 905	1 938	1 971	2 005	Survie globale vénétoclax + azacitidine	11,9	18,7	-13,9%	+21,3%
<i>Vénétoclax + azacitidine</i>	██	██	██	██	██					
<i>Azacitidine</i>	████	██	██	██	██					
Impact budgétaire										
	2022	2023	2024	2025	2026					
Coûts d'acquisition (€)	████████	████████	████████	████████	████████					
Coûts d'administration (€)	████████	████████	████████	████████	████████					
Coûts des EI (€)	3 503 294	5 308 673	5 401 330	5 493 988	5 586 645					
Coûts de suivi (€)	138 736	893 824	1 249 774	1 271 523	1 293 272					

Coûts des transfusions (€)	-1 385 696	4 966 074	8 570 733	8 720 965	8 871 198
Coûts traitements ultérieurs (€)	-940 676	-1 425 442	-1 450 321	-1 475 201	-1 500 081
Coûts de fin de vie (€)	-3 192 716	-1 645 326	-84 443	-84 443	-84 443
Coûts totaux (€)	████████	████████	████████	████████	████████

Diagramme de Tornado



Analyses de sensibilité en scénario

Les analyses de sensibilité en scénario qui ont le plus d'impact sur l'estimation de l'impact budgétaire portent l'horizon temporel et intensité de dose et l'horizon temporel

Paramètre étudié	Scénario	Impact budgétaire cumulé sur l'horizon temporel €	Variation
Horizon temporel	3 ans	████████	-46,13%
Intensité de dose	Intensité de dose = 100%	████████	+31,52%

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

4.1. Modélisation

4.1.1. Population simulée

Description de la population simulée

Tableau 5. Principales caractéristiques des patients de l'essai VIALE-A. Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Juillet 2021

	Placebo + azacitidine N=145	Vénétoclax + azacitidine N=286	Total N=431
Age (années)			
Moyenne (écart-type)	75,1 (5,70)	75,6 (6,08)	75,4 (5,95)
Médiane	76,0	76,0	76,0
Min; Max	60,0 ; 90,0	49,0 ; 91,0	49,0 ; 91,0
18 à <65 ans, n (%)	5 (3,4)	10 (3,5)	15 (3,5)
65 à <75 ans, n (%)	53 (36,6)	102 (35,7)	155 (36,0)
≥75, n (%)	87 (60,0)	174 (60,8)	261 (60,6)
Sexe, n (%)			
Masculin	87 (60,0)	172 (60,1)	259 (60,1)
Origine ethnique, n (%)			
Caucasien	109 (75,2)	217 (75,9)	326 (75,6)
Asiatique	33 (22,8)	66 (23,1)	99 (23,0)
Autre	3 (2,1)	3 (1,0)	6 (1,4)
Région géographique, n (%)			
Etats-Unis	24 (16,6)	50 (17,5)	74 (17,2)
Europe	59 (40,7)	116 (40,6)	175 (40,6)
Asie	26 (18,0)	48 (16,8)	74 (17,2)
Score ECOG, n (%)			
<2	81 (55,9)	157 (54,9)	238 (55,2)
2	59 (40,7)	113 (39,5)	172 (39,9)
3	5 (3,4)	16 (5,6)	21 (4,9)
Blastes médullaires			
Moyenne (ET)	50,4 (24,12)	49,6 (24,41)	49,8 (24,29)

Médiane (Min ; Max)	47,0 (11,0 ; 99,0)	47,0 (4,4 ; 100,0)	47,0 (4,4 ; 100,0)
<30%, n (%)	41 (28,3)	85 (29,7)	126 (29,2)
≥ 30%, n (%)	104 (71,7)	201 (70,3)	305 (70,8)
Type de LAM, n (%)			
De Novo	110 (75,9)	214 (74,8)	324 (75,2)
Secondaire	35 (24,1)	72 (25,2)	107 (24,8)
dont post-traitement	9/35 (25,7)	26/72 (36,1)	35/107 (32,7)
dont post- SMD/LMMC	26/35 (74,3)	46/72 (63,9)	72/107 (67,3)
LAM-MRC, n (%)			
Oui	49 (33,8)	92 (32,2)	141 (32,7)
Antécédent de SMD, n (%)			
Oui	27 (18,6)	49 (17,1)	76 (17,6)
Transfusion dans les 8 semaines précédentes, n (%)			
Transfusion de GR ou de plaquettes	81 (55,9)	155 (54,2)	236 (54,8)
Transfusion de GR	76 (52,4)	144 (50,3)	220 (51,0)
Transfusion de plaquettes	32 (22,1)	68 (23,8)	100 (23,2)

Représentativité de la population simulée

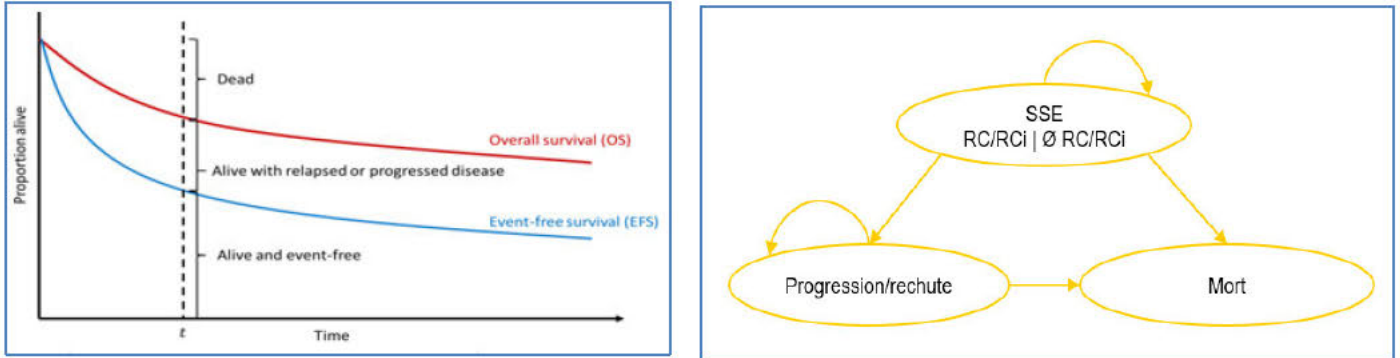
Tableau 6 : évaluation de la représentativité de la population simulée. Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Juillet 2021

Caractéristiques	VIALE-A			Registre Hauts-de-France	Registre Toulouse DATAML	ATU
	VEN + AZA (N=286)	PBO + AZA (N=145)	Total (N=431)	AZA (N=329)	AZA (N=335)	VEN + AZA (N= 238)
Age						
Médian	76,0	76,0	76,0	Non renseigné	76,5	75,0
≥75 années, n (%)	174 (60,8)	87 (60,0)	261 (60,6)	155 (47,1)	322 (96,1)	
Taux de blastes						
< 30%, n (%)	85 (29,7)	41 (28,3)	126 (29,2)	150 (48,4)	159 (48,6)	86 (36,1)
≥ 30% n (%)	201 (70,3)	104 (71,7)	305 (70,8)	160 (51,6)	168 (51,4)	152 (63,9)
Taux de blastes				-		-
Moyenne (SD)	49,6 (24,4)	50,4 (24,1)	49,8 (24,3)		37,6 (19,5)	
Médiane	47,0	47,0	47,0		32,0	
Min – Max	4,4 ; 100,0	11,0 ; 99,0	4,4 ; 100,0		0,0 ; 87,0	
Score ECOG, n (%)						
0	37 (12,9)	23 (15,9)	60 (13,9)	Non renseigné	66 (22,5)	46 (19,3)
1	120 (42,0)	58 (40,0)	178 (41,3)		127 (43,3)	141 (59,2)
2	113 (39,5)	59 (40,7)	172 (39,9)		78 (26,6)	39 (16,4)
3	16 (5,6)	5 (3,4)	21 (4,9)		17 (5,8)	12 (5,0)*
4	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)		5 (1,7)	
Risque cytogénétique, n (%)						
Favorable	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (0,7)	9 (3,3)	
Intermédiaire	186 (65,0)	92 (63,4)	278 (64,5)	120 (42,7)	106 (39,1)	
Défavorable	100 (35,0)	53 (36,6)	153 (35,5)	159 (56,5)	156 (57,6)	

4.1.2. Structure du modèle

Structure du modèle et états modélisés

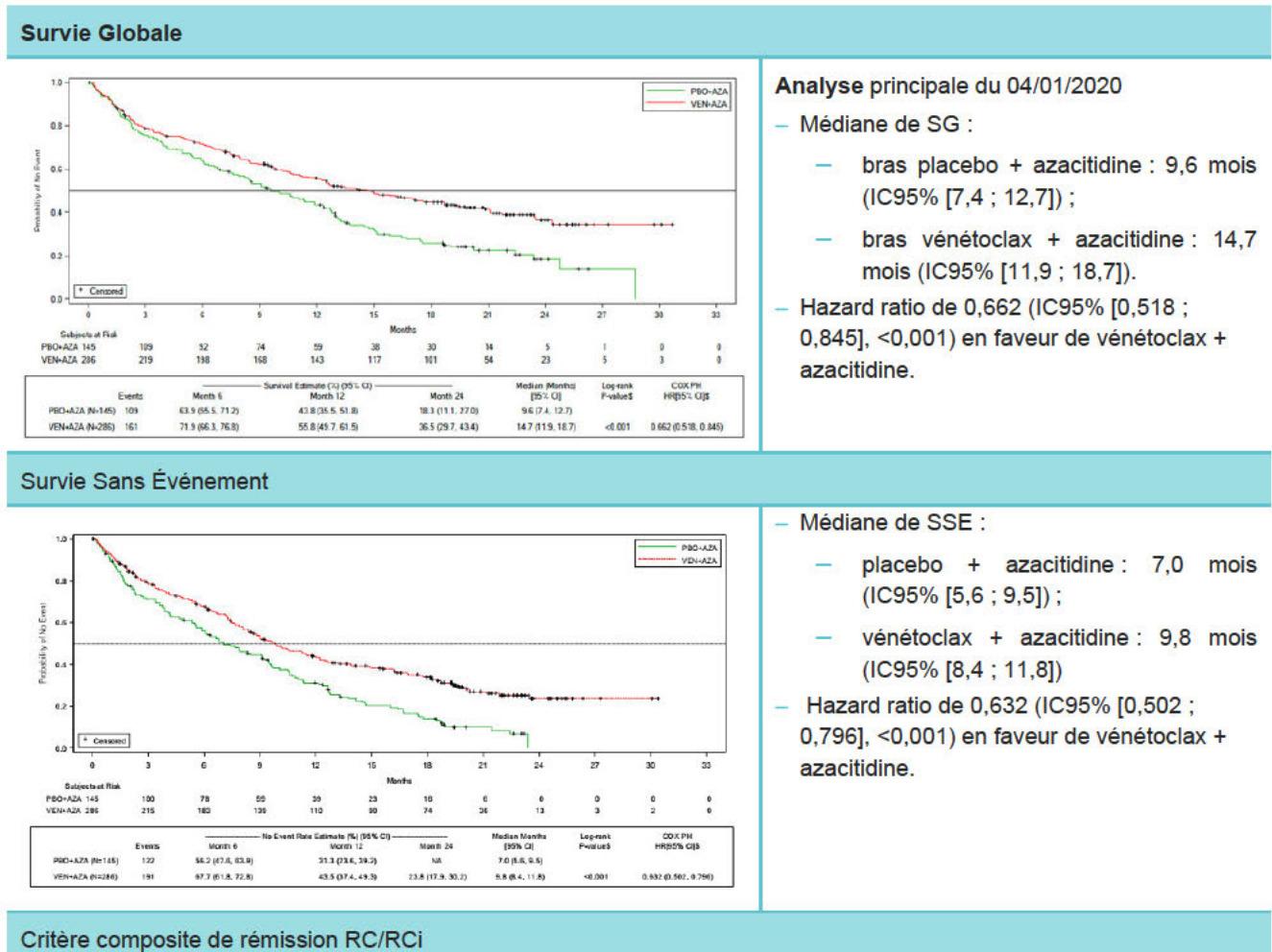
Figure 1. Structure du modèle. Source : rapport technique de l'industriel après échange technique -Juillet 2021



4.1.3. Estimation des courbes de survies

Sources de données

Tableau 7. Synthèses des résultats de l'essai VIALE-A - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Juillet 2021

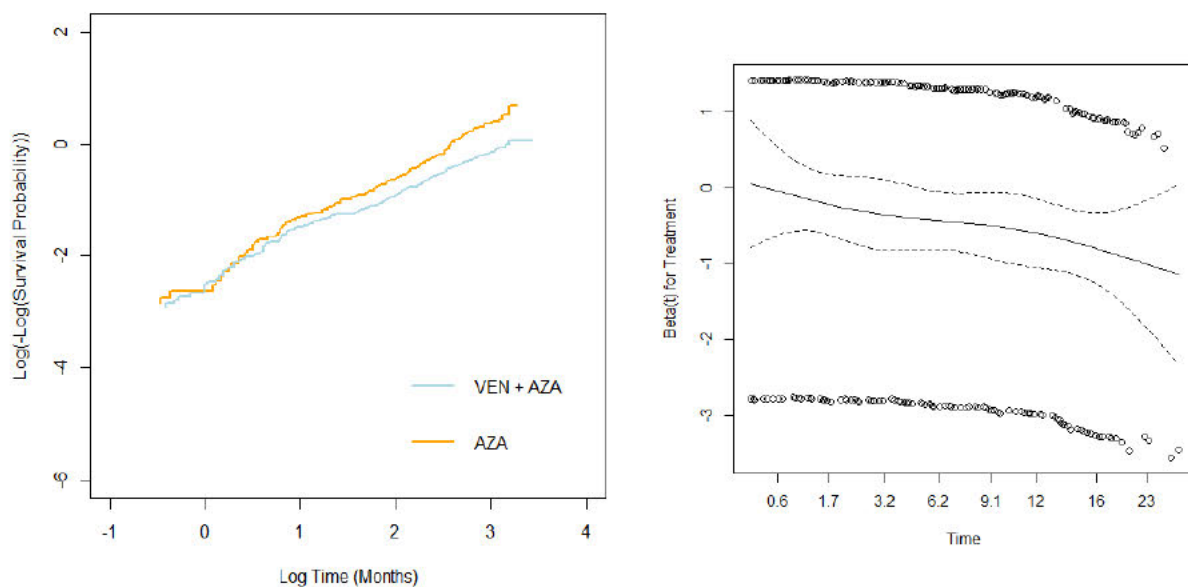


La RC/RCi était de :

- placebo + azacitidine : 28,3% (IC95% [21,1% ; 36,3%])
- vénétoclax + azacitidine : 66,4% (IC95% [60,6% ; 71,9%])

Survie globale

Figure 2. Courbe de logarithme du risque cumulé et résidus de Schoenfeld ($p=0.034$) pour la SG de vénétoclax + azacitidine et azacitidine dans l'essai VIALE-A - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Juillet 2021

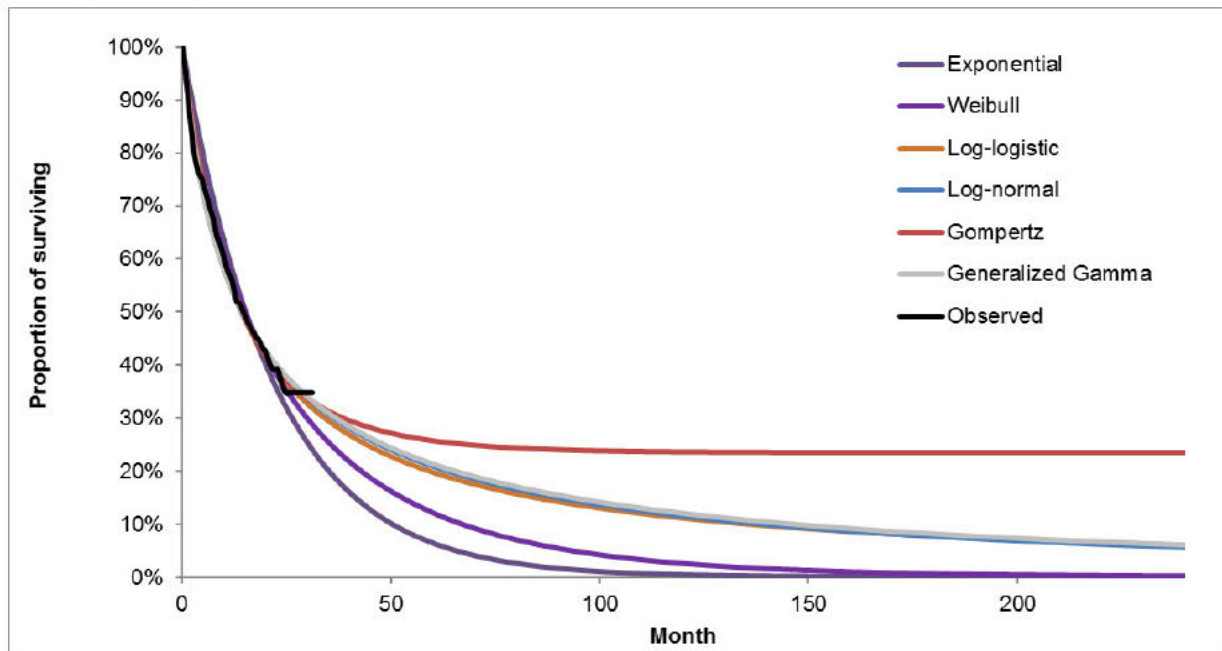


L'hypothèse des risques proportionnels n'est pas vérifiée pour la comparaison d'azacitidine et vénétoclax + azacitidine dans l'étude VIALE-A. Par conséquent deux extrapolations indépendantes des courbes de KM de l'essai VIALE-A sont conduites.

Tableau 8. Critères AIC/BIC pour l'extrapolation de la SG de vénétoclax + azacitidine - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Juillet 2021

Fonction paramétrique	AIC	Rang AIC	BIC	Rang BIC
Log-normale	1 326,390	1	1 333,702	1
Log-logistique	1 330,650	3	1 337,962	2
Gamma généralisée	1 328,374	2	1 339,342	4
Gompertz	1 331,978	4	1 339,290	3
Weibull	1 333,867	5	1 341,179	5
Exponentielle	1 342,790	6	1 346,446	6

Figure 3. Extrapolations de la SG de vénétoclax + azacitidine - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Juillet 2021



La fonction log-normale est retenue en analyse de référence pour l'extrapolation de la SG.

Tableau 9. Critères AIC/BIC pour l'extrapolation de la SG de l'azacitidine - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Juillet 2021

Fonction paramétrique	AIC	Rang AIC	BIC	Rang BIC
Exponentielle	805,277	1	808,254	1
Weibull	807,188	2	813,141	2
Gompertz	807,265	3	813,218	3
Gamma généralisée	809,047	4	817,977	6
Log-logistique	811,627	5	817,581	4
Log-normal	812,011	6	817,965	5

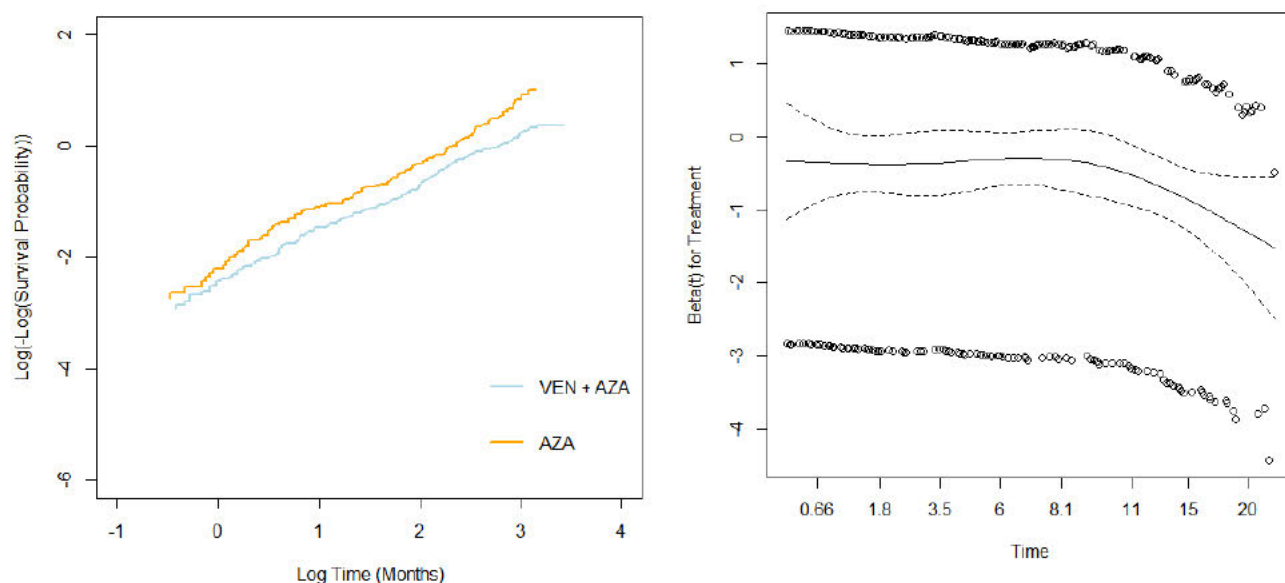
Au regard des critères statistiques AIC et BIC, le choix de la fonction exponentielle est à privilégier. Ce choix a pu être mis au regard de données de SG en vie réelle présentées **Tableau 10**.

Tableau 10. Estimations de la SG de l'azacitidine d'après différentes sources - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Juillet 2021

	VIALE-A	Exponentielle	Toulouse DATAML	Hauts de France
Médiane	9,6 mois	9,34 mois	10,32 [9,30 ; 11,30]	8.90 jours
12 mois	43,8%	41,19%	42,5% [37,1 ; 47,7]	≈ 35%
36 mois	-	6,99%	9,3% [6,4 ; 12,8]	≈ 10%
60 mois	-	1,18%	2,0% [0,8 ; 4,3]	≈ 7%

Survie sans événement

Figure 4. Courbe de logarithme du risque cumulé et résidus de Schoenfeld (p=0.0744) pour la SSE de vénétoclax + azacitidine et azacitidine dans l'essai VIALE-A - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique -Juillet 2021



L'hypothèse des risques proportionnelle est validée pour la SSE entre vénétoclax + azacitidine et azacitidine dans l'essai VIALE-A.

Tableau 11. Critères AIC/BIC pour l'extrapolation de la SSE de l'azacitidine. Source : rapport technique de l'industriel

Fonction paramétrique	AIC	Rang AIC	BIC	Rang BIC
Exponentielle	814,850	1	817,827	1
Gompertz	815,346	2	821,300	2
Weibull	816,376	3	822,330	3
Gamma généralisée	817,993	4	826,924	4
Log-normal	827,140	5	833,093	5
Log-logistique	828,742	6	834,695	6

Au regard des critères statistiques AIC et BIC, le choix de la fonction exponentielle est à privilégier. Ce choix a pu être mis au regard de données de SSE en vie réelle présentées dans le **Tableau 12**.

Tableau 12. Estimations de la SSE de l'azacitidine d'après différentes sources - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Juillet 2021

	VIALE-A	Exponentielle	Toulouse DATAML
Médiane	7,0	6,9	7,5 [6,0 ; 9,1]
12 mois	31,27%	28,28%	37,2% [32,0 ; 42,3]
36 mois	-	2,26%	7,8% [5,2 ; 11,1]
60 mois	-	0,10%	1,6% [0,6 ; 3,7]

Compte tenu de la vérification de l'hypothèse de proportionnalité des risques entre azacitidine et vénétoclax + azacitidine, la courbe de SSE de vénétoclax + azacitidine a été estimée en appliquant le HR entre les deux traitements issus de l'essai VIALE-A (0,632 (IC95% [0,502 ; 0,796], <0,001) à la courbe extrapolée pour l'azacitidine (traitement de référence).

4.1.4. Estimation des événements intercurrents

Événements indésirables

La fréquence d'apparition des effets a été calculée en divisant le nombre de survenues de chaque événement par le nombre total d'événements survenus. La fréquence totale d'événements observée au cours de l'essai a été retenue pour leur estimation. Ainsi la récurrence des événements indésirables a été pris en compte.

Seuls les événements avec une fréquence de survenue supérieure à 5% dans un des 2 bras de l'essai VIALE-A ont été retenus et seuls les EI de grade 3-5 sont valorisés en analyse de référence.

Tableau 13. Evènements indésirables retenus dans la modélisation - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Juillet 2021

Événement indésirable	Vénétoclax + azacitidine (VIALE-A)		Placebo + azacitidine (VIALE-A)	
	Grade 1-2	Grade 3-5	Grade 1-2	Grade 3-5
Neutropénie	4,24%	73,14%	2,78%	28,47%
Thrombocytopénie	15,90%	53,00%	11,11%	32,64%
Neutropénie fébrile	0,00%	43,11%	0,00%	13,19%
Leucopénie	8,13%	37,81%	9,72%	17,36%
Anémie	6,36%	22,26%	2,08%	15,97%
Diarrhée	33,22%	1,77%	18,06%	2,78%
Nausée	42,40%	1,41%	27,78%	0,69%
Vomissements	28,98%	1,06%	17,36%	0,69%
Constipation	16,61%	0,00%	14,58%	0,69%
Stomatite	5,65%	0,00%	2,08%	0,00%
Asthénie	4,24%	1,06%	1,39%	0,00%
Fatigue	12,37%	0,71%	4,86%	0,69%
Pyrexie	11,31%	0,71%	3,47%	0,00%
Erythème au site d'injection	6,01%	0,00%	6,94%	0,00%
Réaction au site d'injection	8,13%	0,00%	7,64%	0,69%
Pneumonie	2,12%	9,19%	0,69%	10,42%
Diminution de la numération de globules blancs	2,83%	6,36%	0,00%	1,39%
Diminution de la numération de neutrophiles	1,77%	5,65%	0,00%	0,00%
Diminution de la numération de plaquettes	1,41%	4,95%	0,69%	0,00%

Perte de poids	8,83%	0,71%	5,56%	0,69%
Perte d'appétit	17,67%	2,12%	10,42%	0,00%
Hypokaliémie	8,13%	1,77%	2,08%	1,39%
Nombre d'événements retenus	697	755	215	184
Nombre d'événements observés	1 298	974	416	226
% d'événements retenus	53,70%	77,52%	51,68%	81,42%

Tableau 14. Temps de survenue des EI dans VIALE-A - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Juillet 2021

	VIALE-A	
	Placebo + azacitidine N=144	Vénétoclax + azacitidine N=283
Durée médiane de survenue des EI (jours)		
Grades 1-2	37.0	63.0
Grades 3-5	39.0	57.0
Durée moyenne de résolution des EI (jours)		
Grades 1-2	29.4	30.1
Grades 3-5	24.8	28.9

Arrêts de traitement

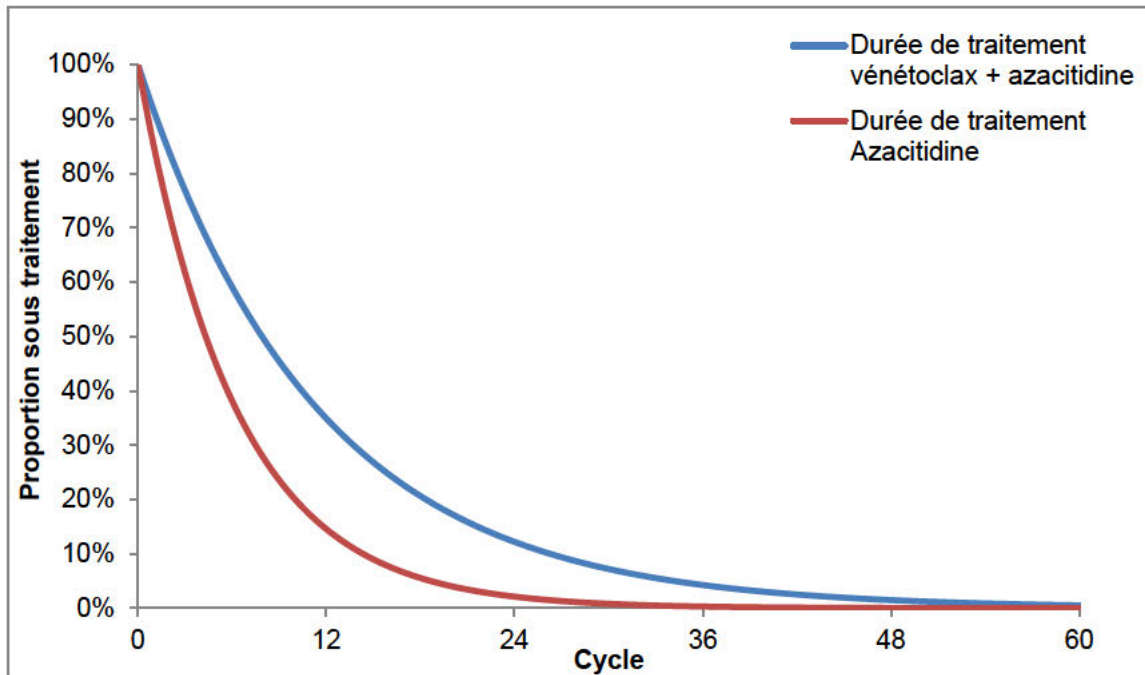
Les patients sont traités jusqu'à progression de la maladie, ou toxicité inacceptable. La progression de la maladie peut inclure : l'échec du traitement, la progression de la maladie, la rechute et une maladie résistante.

Les arrêts de traitement des patients sont modélisés en retenant la durée de traitement observée dans les essais VIALE-A pour vénétoclax + azacitidine et azacitidine

Tableau 15. Durées de traitement issues des essais cliniques - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Juillet 2021

Essai	VIALE-A	
	Vénétoclax + azacitidine	Azacitidine
Traitement		
Durée de traitement médiane	7,6 mois	4,3 mois

Figure 5. Durées de traitement modélisées - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Juillet 2021



Intégration d'un traitement post-événement

Seuls les traitements disponibles et remboursés en France ont été retenus dans la liste des traitements administrés dans les essais cliniques. Seuls les coûts de ces traitements ont été valorisés, en considérant une durée moyenne des traitements ultérieurs de 4,33 cycles rapportée dans la publication de Stahl et al. 2018.

Tableau 16. Durée de traitement post-événement - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Juillet 2021

	Vénétoclax + Azacitidine	Azacitidine	Total
Données brutes observées (VIALE-A)			
Tous les traitements ultérieurs	15,73%	24,83%	18,79%
Azacitidine	1,75%	6,21%	4,90%
Cytarabine	6,64%	11,72%	8,35%
Hydroxycarbamide	2,45%	4,14%	3,02%
Données pondérées pour correspondre aux traitements disponibles en France			Coût total*
Azacitidine	2,54%	3,88%	22 013,84 €
Cytarabine	9,64%	13,19%	24 592,95 €
Hydroxycarbamide	3,55%	4,66%	113,46 €
Coût total des traitements ultérieurs	2 934,34 €	4 102,99 €	

4.2. Mesure et valorisation des états de santé

4.2.1. Sources de données

L'étude VIALE-A constitue la source de données privilégiée pour les valeurs d'utilités liées aux états de santé. Les valeurs d'utilité ont été estimées à partir du questionnaire EQ-5D-5L administré aux patients durant l'étude. La matrice française de pondération de l'EQ-5D-5L (Andrade et al, 2020) a été utilisée pour estimer les valeurs moyennes d'utilité de l'essai.

Tableau 17. Répartition et complétion des questionnaires EQ-5D-5L par état de santé dans le bras vénétoclax + azacitidine - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Juillet 2021

Visite	Vénétoclax + azacitidine							Total LAP Inclusion
	SSE		SPE		Décès	Disc. ou cens.	Total LAP	
	Complété n (%)	Manquante N	Complété n (%)	Manquante N				
Inclusion	-	-	-	-	-		260	260
Cycle 3	169 (94%)	11	1 (100%)	0	39	40	220	260
Cycle 5	135 (90%)	15	4 (100%)	0	27	39	181	260
Cycle 7	105 (83%)	21	1 (100%)	0	11	43	138	260
Cycle 9	84 (84%)	16	5 (100%)	0	14	19	119	260
Cycle 11	71 (85%)	13	6 (86%)	1	14	14	105	260
Cycle 13	65 (92%)	6	5 (100%)	0	13	16	89	260
Cycle 15	47 (92%)	4	5 (100%)	0	13	20	69	260
Cycle 17	36 (95%)	2	1 (100%)	0	6	24	45	260
Cycle 19	25 (96%)	1	2 (100%)	0	7	10	35	260
Cycle 21	15 (94%)	1	2 (100%)	0	5	12	23	260
Cycle 23	8 (100%)	0	2 (100%)	0	5	8	15	260
Cycle 25	3 (100%)	0	2 (100%)	0	7	3	12	260
Visite finale	-	-	-	-	-			49

Tableau 18. Répartition et complétion des questionnaires EQ-5D-5L par état de santé dans le bras azacitidine - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Juillet 2021

Visite	Azacitidine							Total patient base-line
	SSE		SPE		Décès	Disc. ou cens.	Total patients	
	Complété n (%)	Manquante N	Complété n (%)	Manquante N				
Inclusion	-	-	-	-	-		130	130
Cycle 3	75 (97%)	2	2 (100%)	0	23	28	102	130

Cycle 5	53 (88%)	7	0	0	16	26	76	130
Cycle 7	43 (98%)	1	0	0	10	22	54	130
Cycle 9	34 (94%)	2	2 (100%)	0	10	6	48	130
Cycle 11	24 (92%)	2	2 (100%)	0	10	10	38	130
Cycle 13	20 (91%)	2	1 (100%)	0	8	7	31	130
Cycle 15	13 (93%)	1	1 (100%)	0	8	8	23	130
Cycle 17	11 (92%)	1	3 (100%)	0	9	-1	24	130
Cycle 19	9 (100%)	0	2 (100%)	0	5	8	16	130
Cycle 21	3 (100%)	0	2 (100%)	0	3	8	8	130
Cycle 23	2 (100%)	0	1 (100%)	0	3	2	6	130
Cycle 25	1 (100%)	0	0	0	4	1	5	130
Visite finale	-	-	-	-	-	-	-	21

Tableau 19. Sources de données pour la valorisation de la désutilité associée aux EI. Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Juillet 2021

Source	Pathologie	Pays	Méthode d'estimation de l'utilité	EI concernés dans la modélisation
Tolley et al. 2012	Leucémie lymphoïde chronique (LLC)	Royaume-Uni	Time trade-off (TTO); N=110 3 états de santé définis avec EI spécifique (thrombocytopénie, neutropénie et infection)	Thrombocytopénie, neutropénie/neutropénie fébrile
Beusterien et al. 2010	LLC	Royaume-Uni	Standard gamble ; N=89 Etats de santé avec EI définis selon le grade (nausée 1-2, nausée/vomissements 1-2, diarrhée 1-2, anémie 3-4, pyrexie 3-4, pneumonie 3-4)	Pyrexie, pneumonie, anémie
Nafees et al. 2008	Cancer bronchique non à petites cellules	Royaume-Uni	Standard gamble ; N=100 17 états de santé définis avec EI spécifique (neutropénie, neutropénie fébrile, fatigue, nausée/vomissements, diarrhée, perte de cheveux, rash)	Fatigue, nausée, vomissements, diarrhée, rash

La publication de Tolley et al. 2012 a été privilégiée à l'étude de Nafees et al. 2008 pour valoriser la neutropénie et la neutropénie fébrile car il s'agit de l'étude la plus récente, conduite dans la LLC (plus proche de la LAM que le cancer bronchique), et conduite sur l'effectif le plus important. De plus, elle est la plus conservatrice pour la désutilité relative à la neutropénie (-0,163 versus -0,090 dans Nafees et al. 2008), EI le plus souvent rapporté pour les trois traitements comparés, et en particulier pour l'association vénétoclax + azacitidine.

La publication de Nafees et al. 2008 a été privilégiée à l'étude de Beusterien et al. 2010 pour valoriser la désutilité associée à la nausée, aux vomissements, et à la diarrhée car la publication de Beusterien et al. 2010 valorise des EI de grade 1-2 contrairement aux EI modélisés dans cette évaluation qui sont de grades 3-4.

4.2.2. Méthode d'estimation

Tableau 20. Scores d'utilité retenus pour l'analyse de référence VIALE A Valorisation 5 L - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Juillet 2021

Etat de santé	Utilité (SE)
SSE avec CR/CRi	0,870 (0,013)
SSE sans CR/CRi	0,857 (0,014)
SPE	0,787 (0,019)

Tableau 21. Valorisation des EI en désutilité - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Juillet 2021

EI	Désutilité associée	Source	Désutilité pondérée de la durée de résolution
Neutropénie	-0,163	Tolley et al. 2012	-0,229
Thrombocytopénie	-0,108	Tolley et al. 2012	-0,199
Neutropénie fébrile	-0,163	Tolley et al. 2012	-0,060
Leucopénie	-0,096	Hypothèse	-0,100
Anémie	-0,100	Beusterien et al. 2010	-0,178
Diarrhée	-0,047	Nafees et al. 2008	-0,040
Nausée	-0,049	Nafees et al. 2008	-0,073
Vomissements	-0,049	Nafees et al. 2008	-0,104
Constipation	-0,096	Hypothèse	-0,024
Asthénie	-0,096	Hypothèse	-0,110
Fatigue	-0,074	Nafees et al. 2008	-0,066
Pyrexie	-0,110	Beusterien et al. 2010	-0,031
Réaction au site d'injection	-0,096	Hypothèse	-0,177
Pneumonie	-0,200	Beusterien et al. 2010	-0,141
Diminution du nombre de globules blancs	-0,096	Hypothèse	-0,130
Diminution du nombre de neutrophiles	-0,096	Hypothèse	-0,105
Diminution des plaquettes	-0,096	Hypothèse	-0,041
Perte de poids	-0,096	Hypothèse	-0,412
Diminution de l'appétit	-0,096	Hypothèse	-0,277
Hypokaliémie	-0,096	Hypothèse	-0,063
Rash	-0,003	Nafees et al. 2008	-0,001

4.3. Mesure et valorisation des coûts

4.3.1. Coûts pris en compte

Les postes de coûts pris en compte dans l'analyse sont :

- Coûts d'acquisition des traitements ;
- Coûts d'administration ;
- Coûts de suivi du patient ;
- Coût des transfusions ;
- Coûts des traitements en SPE ;
- Coûts de prise en charge des événements indésirables (EI) ;
- Coûts de transport ;
- Coûts de fin de vie.

Tous les coûts sont exprimés en Euros 2019. Les coûts antérieurs ont été revalorisés par l'application de l'évolution de l'indice des prix à la consommation (IPC), ensemble des ménages, services de santé, publié par l'Institut national de la statistique et des études économiques (INSEE).

4.3.2. Mesure, valorisation et calcul des coûts

Coût d'acquisition et d'administration des traitements

L'azacitidine est délivrée à l'hôpital donc aucun honoraire de dispensation n'est pris en compte pour ce traitement contrairement au vénétoclax délivré en officine.

Tableau 22. Coût d'acquisition par unité de dose des traitements - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Juillet 2021

Traitement	Conditionnement	Coût par conditionnement	Coût par unité de dose
Vénétoclax	Venclyxto 100mg (boîte de 112)**	██████████	██████████
Azacitidine	Vidaza poudre pour suspension injectable flacon verre de 100 mg	124,23 €	124,23 €
	Génériques	124,23 €	124,23 €

GHS : Groupe homogène de séjour ;

*inclut l'honoraire de dispensation de 1,02€ TTC : **le conditionnement le plus adapté au regard de la posologie dans l'indication a été sélectionné

Une phase d'escalade de doses est effectuée pour l'initiation du vénétoclax. Le patient reçoit une première administration à 100mg le premier jour, 200mg le 2^e jour puis 400mg à partir du 3^e jour.

La dose d'administration d'azacitidine est calculée en fonction de la surface corporelle (75mg/m² de surface corporelle). La surface corporelle a été estimée à 1.70m² à partir des références retenues par le CEPS.

L'analyse de référence prend en compte l'hypothèse de partage de flacons pour l'azacitidine.

Coûts d'administration des traitements

L'azacitidine est administrée par voie sous-cutanée et est donc associée à un coût d'administration.

Le GHM 28Z07Z utilisé pour valoriser ce coût est « Chimiothérapie pour tumeur, en séances ».

De plus, la répartition des séjours avec un diagnostic principal de LAM (C920, C925, C926 et C928) a été estimée à 96,6% dans les établissements publics contre 3,4% dans les établissements privés (ScanSanté).

Tableau 23. Coûts d'administration hospitalisation de jour d'azacitidine/LDAC - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Juillet 2021

	Coût ENC 2018 hors structure	Coût ENC 2018 hors structure et molécules en sus	Coût pondéré public/privé 2019	Coût pondéré public/privé 2019 + aller-retour
Etablissements publics	1 170,85 €	471,85 €	464,07 €	568,22 €
Etablissements privés	939,29 €	249,29 €		

Coût de suivi du patient

Aucune donnée française relative à la prise en charge des patients atteints de LAM et inéligibles à une chimiothérapie intensive n'a été identifiée.

Une revue des recommandations de la HAS, des sociétés savantes et des RCP a été réalisée afin d'identifier les ressources consommées par ces patients. Les experts cliniciens du comité scientifique ont validé et mesuré les ressources consommées.

Consultations

Tableau 24. Estimation du coût des consultations - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Juillet 2021

	Coût total	Nombre de consultations	Coût unitaire (2018)	Coût unitaire (2019)	Source
Médecin généraliste	8,107,982,667.65 €	245,486,815	33.03 €	33.01 €	Open DAMIR 2018
Hématologue	8,728,096.04 €	175,643	49.69 €	49.66 €	

Bilans biologiques

Tableau 25. Coûts unitaires examens biologiques et forfaits applicables - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Juillet 2021

Examen	TNB	Cotation B/TB	Coût unitaire (2019)
Hémogramme	1104	25	6,75 €
Ionogramme complet	1610	22	5,94 €
Urée	0591	6	1,62 €
Créatine	0592	6	1,62 €
Transaminases	0522	10	2,70 €
CRP	1804	8	2,16 €

Forfait de sécurité	9105	5	1,35 €
Forfait de prise en charge pré-analytique	9005	17	4,59 €
Prélèvements par ponction veineuse directe	9070	1,5	3,78 €

Abréviations : TNB : Table nationale de biologie ; CRP : Protéine c réactive ; Cotation : B = 0,27€ ; TB = 2,52€

Actes médicaux

L'acte de « ponction de moelle osseuse pour myélogramme et analyses biologiques avec biopsie ostéomédullaire dans le même territoire par voie transcutanée » a été valorisé par son tarif CCAM (CCAM : FDHB004) soit 67,50 €.

Synthèse des coûts de suivi

Tableau 26. Ressources consommées et coût moyen de suivi par cycle par état de santé - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Juillet 2021

Ressource	Patient RC/RC	Patient non RC/RCi	Patient SPE	Coût unitaire
Médecin généraliste	1	1	1	33,01 €
Hématologue	0	0	1	49,66 € + 104,21 € = 153,87 €
Hémogramme	1	2	2	6,75 €
Ionogramme complet	1	2	2	5,94 €
Urée	1	2	2	1,62 €
Créatine	1	2	2	1,62 €
Transaminases	1	2	2	2,70 €
CRP	1	2	2	2,16 €
Forfait de sécurité	1	2	2	
Forfait de prise en charge pré-analytique	1	2	2	
Prélèvements par ponction veineuse directe	1	2	2	
Ponction de moelle osseuse	0,33	0,33	0,33	67,50 € + 104,21 € = 171,71 €
Coût moyen de suivi par cycle	120,76€	151,27€	305,14€	

Coût des transfusions

Le pourcentage de patient atteignant l'indépendance transfusionnelle du fait de leur réponse au traitement est modélisé et valorisé en termes de coûts :

- Les patients dépendants aux transfusions reçoivent un nombre fixe de transfusions par cycle tout au long de l'analyse ;
- Les patients ayant atteint l'indépendance transfusionnelle ne reçoivent pas de transfusion durant la durée de leur indépendance, puis deviennent dépendant à la fin de cette durée.

Tableau 27. Patients indépendants aux transfusions - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Juillet 2021

Stratégie	% de patients indépendants aux transfusions	Source
Vénétoclax + azacitidine	58,00%	VIALE-A
Azacitidine	33,80%	

Le coût moyen d'une transfusion a été calculé à partir des coûts du GHM « 28Z14Z Transfusions, en séances » pondérés par la répartition public/privé. Un coût moyen de transfusion incluant le coût du transport (aller-retour) est intégré. Les transfusions sont valorisées par le nombre de séances indépendamment du nombre de culots administrés (en général 2 culots sanguins par séance).

Tableau 28. Coût moyen d'une transfusion - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Juillet 2021

	Coût du GHM 2018 (hors coûts de structure)	Coût moyen 2019	Coût moyen 2019 + coût de transport
Etablissement public	901,19 €	902,26 €	1 006,48 €
Etablissement privé	700,48 €		

Une revue de la littérature a été effectuée et aucune donnée française n'a pu être identifiée pour documenter le nombre de séances de transfusions selon les états de santé SSE et SPE. D'après l'étude de He et al (UK) et les avis des experts du comité scientifique, il a été fait l'hypothèse suivante que les patients dépendants aux transfusions reçoivent :

- 1 transfusion par cycle en SSE ;
- 4 transfusions par cycle en SPE (soit 1 par semaine).

Tableau 29. Coût moyen des transfusions par cycle par stratégie de traitement selon l'état de santé - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Juillet 2021

Etat de santé	Stratégie	% de patients indépendants aux transfusions	Nombre de transfusions par cycle	Coût moyen 2019 d'une transfusion + coût de transport	Coût moyen des transfusions par cycle
SSE	Vénétoclax + azacitidine	58,04%	1	1 006,48 €	422,32 €
	Azacitidine	33,79%			666,39 €
SPE	Vénétoclax + azacitidine	58,04%	4		1 689,28 €
	Azacitidine	33,79%			2 665,56 €

Coût des traitements ultérieurs

Le coût des traitements de SPE s'applique à la proportion de patient ayant reçu un traitement ultérieur observée dans l'essai clinique VIALE-A. Seuls les traitements disponibles et remboursés en France ont été retenus dans la liste des traitements administrés dans les essais cliniques. Les coûts sont valorisés considérant la durée moyenne des traitements ultérieurs de 4,33 cycles rapportée dans la publication de Stahl et al. 2018. Ces coûts sont comptabilisés en une fois à chaque cycle pour les nouveaux patients arrivant dans l'état « SPE ».

Tableau 30. Durée de traitement post-événement - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Juillet 2021

	Vénétoclax + Azacitidine	Azacitidine	Total
Données brutes observées (VIALE-A)			
Tous les traitements ultérieurs	15,73%	24,83%	18,79%
Azacitidine	1,75%	6,21%	4,90%
Cytarabine	6,64%	11,72%	8,35%
Hydroxycarbamide	2,45%	4,14%	3,02%
Données pondérées pour correspondre aux traitements disponibles en France			Coût total*
Azacitidine	2,54%	3,88%	22 013,84 €
Cytarabine	9,64%	13,19%	24 592,95 €
Hydroxycarbamide	3,55%	4,66%	113,46 €
Coût total des traitements ultérieurs	2 934,34 €	4 102,99 €	

Coût de prise en charge des effets indésirables

Pour chaque événement indésirable de grade 3-5, un code CIP-10 a été identifié. Une analyse sur les données agrégées de ScanSanté a permis de déterminer la répartition de patients dans les GHM d'intérêt pour chaque événement.

Les EI ont ensuite été valorisés par les coûts des GHM 2019 pondérés par la répartition des patients dans les GHM et par la répartition des patients dans les établissements publics et privés. Est également pris en compte le coût d'un transport aller-retour dû à l'hospitalisation.

Tableau 31. Coût des événements indésirables de grades 3-5 - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Juillet 2021

Événement indésirable	Codes CIM-10	Coût moyen des GHM (2019) + aller-retour
Neutropénie	D70	3 662,59 €
Thrombocytopenie	D695	3 733,17 €
Neutropénie fébrile	D70	3 662,59 €
Leucopénie	D70	3 662,59 €
Anémie	D649	2 072,74 €
Diarrhée	A090	2 633,24 €
Nausée	R11	1 315,57 €
Vomissements	R11	1 315,57 €
Constipation	K590	1,350.69 €
Asthénie	R53+2	1 537,37 €
Fatigue	R532	1 537,37 €
Pyrexie	R509	2 165,95 €
Réaction au site d'injection	21M05T	1 102,15 €

Pneumonie	J189	3 600,56 €
Baisse de la numération des globules blancs	D70	3 662,59 €
Baisse de la numération des neutrophiles	D70	3 662,59 €
Baisse de la numération des plaquettes	D696	3 306,89 €
Perte de poids	R634	3 073,07 €
Perte d'appétit	R630	4 141,20 €
Hypokaliémie	E876	2 710,82 €
Rash	R21	1 406,94 €

Coût de transport

Ces coûts et consommations de ressources sont issus du rapport de la Commission des comptes de la Sécurité sociale de juin 2016.

Tableau 32. Coûts de transport - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Juillet 2021

Mode de transport	Dépenses Assurance Maladie (€)	Trajets	Coût unitaire du transport 2015	% d'utilisation du mode de transport	Coût moyen 2015	Coût moyen 2019
Ambulances	1306	14	91€	20,90%	50,90€	52,11€
Taxis	1344	27	49€	40,30%		
VSL	676	21	33€	31,34%		
Autres	107	5	24€	7,46%		

Le coût d'un aller simple sera valorisé à 52,11€ et celui d'un aller-retour à 104,21€.

Coût de soins de fin de vie

La répartition des lieux de décès en France métropolitaine, déterminée d'après le rapport IGAS n°2017-161 R sur l'évaluation de la loi sur la fin de vie.

La prise en charge des décès survenant à domicile est valorisée à travers une rémunération forfaitaire pour l'établissement d'un certificat de décès au domicile du patient. Les décès survenus en maison de retraite ou « autres » sont également considérés comme des décès à domicile et valorisés comme tels. Il est fait l'hypothèse que tout décès en hospitalisation à domicile fera également l'objet d'un certificat de décès au domicile du patient à établir. Le forfait sera donc ajouté à la valorisation d'un décès en HAD indiquée ci-dessous.

Les décès survenant en hôpital :

- en service MCO sont valorisés par le coût du GHM « 23Z02Z Soins Palliatifs, avec ou sans acte » (coût ENC moyen pondéré par la répartition public/privé) ;
- en service SSR sont valorisés par les GME des GMT 9500 à 9505 et le GME du GHMT 9555 ;
- en HAD sont valorisés par le tarif du GHT 13.

Pour chaque décès survenant à l'hôpital, un coût de transport aller est également inclus.

Tableau 33. Coûts de fin de vie - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Juillet 2021

Lieux de décès	Répartition %	Coût moyen 2020 + coût de transport (si applicable)	Coût moyen de fin de vie
Hôpital ou clinique	59,20%	6 328,29 €	4 706,93 €
- MCO	83,30%	7 881,16€	
- SSR	10,80%	9 272,87 €	
- HAD	5,80%	5 439,54€	
Maison de retraite	13,50%	100 €	
Domicile	26,00%	100 €	
Autres	1,30%	100 €	

4.4. Validation

Vérification technique

Tableau 34. Vérifications techniques effectuées sur le modèle - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Juillet 2021

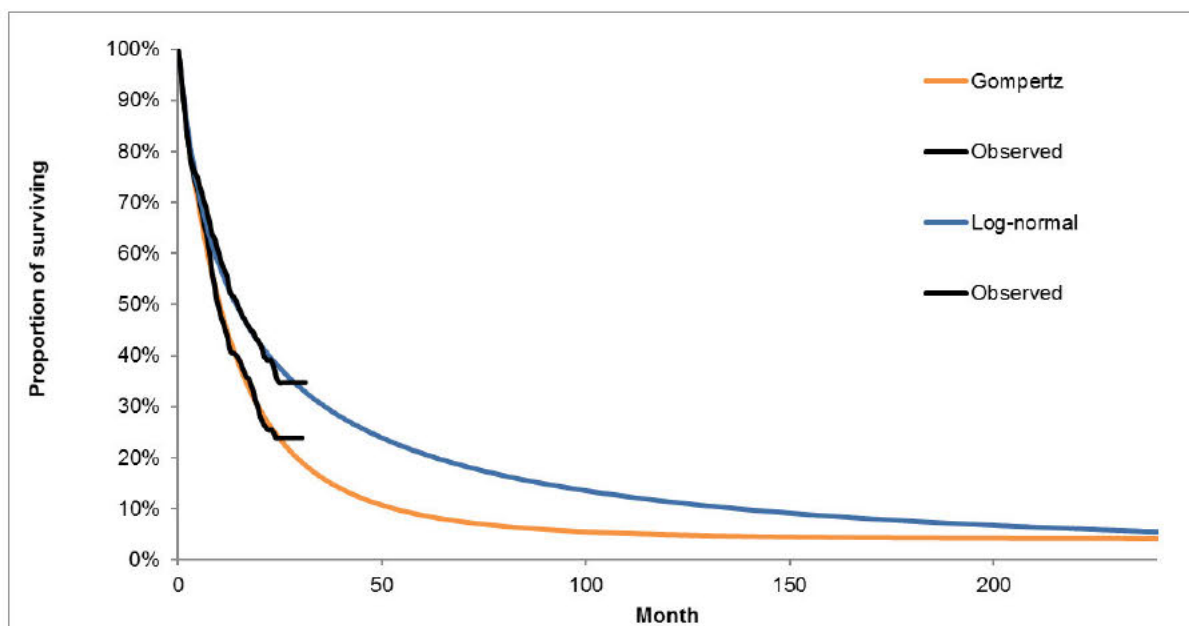
Steps	Instructions	Résultats attendus
Check discount rates	Set the discount rates to 0 and check calculations in the model	Discounted and undiscounted results should be equal
Check costs	Set each cost item to 0 one at a time and check results in the model	Cost items should result to 0
Check costs calculations	Set all inputs relative to costs calculations one at a time to 0 and check results in the model	Cost items should result to 0
Check utilities calculations	Set all utility equal to 0	All QALYs equal to 0
Check utilities calculations	Set all utility equal to 1	QALYs = Lys
Check efficacy	Set efficacy data equal between all interventions (or HR = 1 for all interventions)	All comparators should have the LYs results
Check safety data	Set all adverse event rates to 0	No AE costs and disutilities should be applied
Check time horizon	Increase the time horizon	Longer time horizon leads to increased costs, increased QALYs
Check time horizon	Decrease the time horizon	Shorter time horizon leads to decreased costs, decreased QALYs
Check DSA	Run DSA at least two times	Base results should be similar before and after running DSA
Check DSA	Test manually one parameter per input type with DSA values	The base case should results to the results of the DSA
Check PSA	Replace the random values in the PSA by the default value and run the PSA	All simulations should be equal to the base case

Validation interne

Tableau 35. Comparaison des résultats du modèle et des résultats de l'essai VIALE-A - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Juillet 2021

	à 1 an		à 2 ans		Médiane (mois)	
	Modèle	VIALE-A	Modèle	VIALE-A	Modèle	VIALE-A
SSE	44.96%	43.87%	24.68%	23.82%	10.16	9.8 [8.4 ; 11.8]
SG	53.91%	55.84%	38.50%	36.51%	14.23	14.7 [11.9 ; 18.7]

Figure 6. Validité interne des extrapolations de vénétoclax + azacitidine - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Juillet 2021



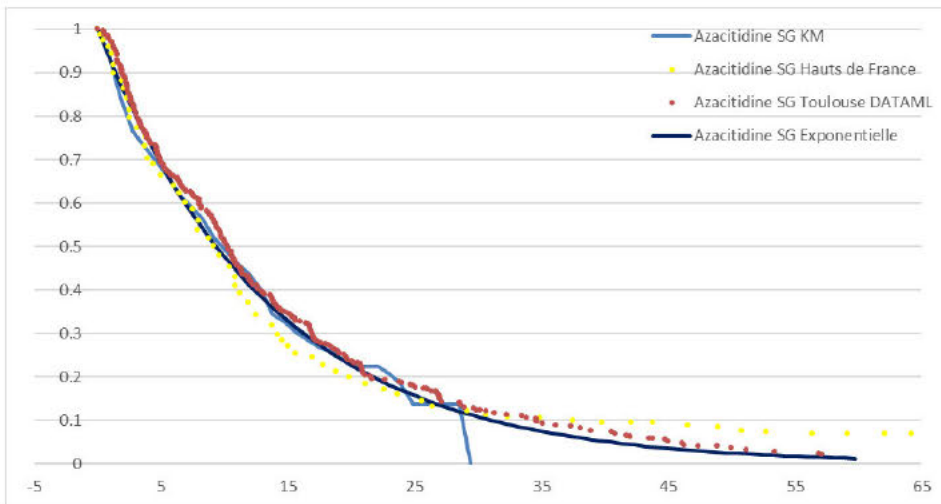
Validation externe

Survie globale

Tableau 36. Validité externe de la survie globale de l'azacitidine - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Juillet 2021

	Survie globale				
	Azacitidine (VIALE-A)	Modèle Fonction exponentielle	Toulouse TAML	DA-	Hauts de France
Médiane	9,6	9,34	10,32		8,90
12 mois	43,8%	41,2%	42,5% [37,1 ; 47,7]	[37,1 ;	≈ 35%
36 mois		7,0%	9,3% [6,4 ; 12,8]		≈ 10%
60 mois		1,2%	2,0% [0,01 ; 4,3]		≈ 7%

Figure 7. Validation de la SG d'azacitidine - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Juillet 2021

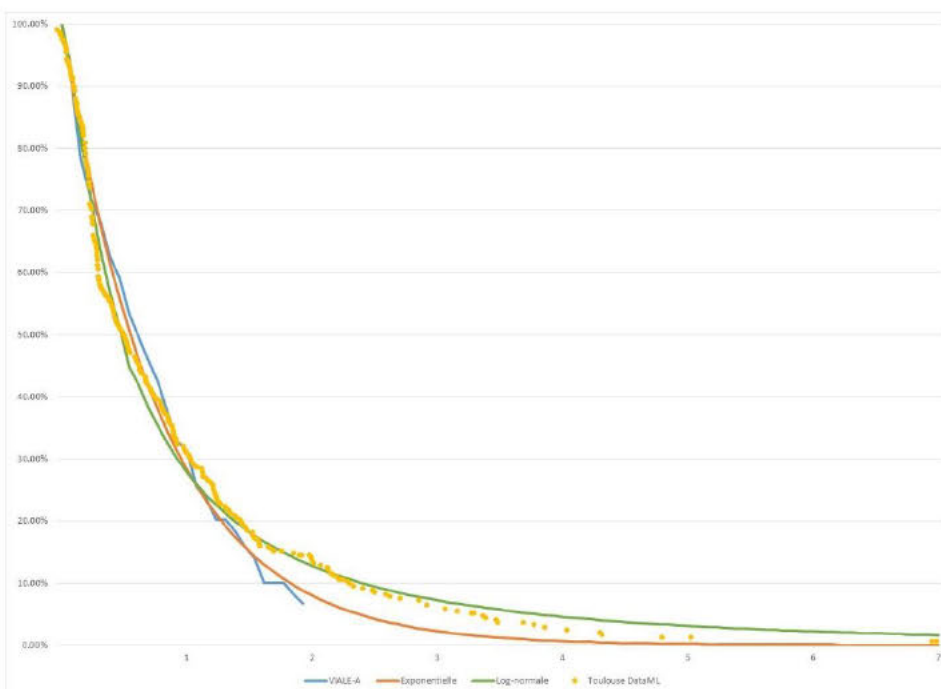


Survie sans événement

Tableau 37. Validation externe de la survie sans événement de l'azacitidine - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Juillet 2021

Survie sans événement				
	Azacitidine (VIALE-A)	Modèle Fonction exponentielle	Toulouse DATAML	Modèle Fonction log-normale
Médiane	7,0	6,9	7,5 [6,0 ; 9,1]	
12 mois	31,27%	28,3%	37,2% [32,0 ; 42,3]	27,9%
36 mois		2,3%	7,8% [5,2 ; 11,1]	7,24%
60 mois		0,1%	1,6% [0,6 ; 3,7]	3,8%

Figure 8. Validation de la SSE d'azacitidine - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Juillet 2021



4.5. Présentation des résultats et exploration de l'incertitude

4.5.1. Résultats dans l'analyse de référence

4.5.1.1. Résultats de l'étude d'efficacité

Population d'analyse

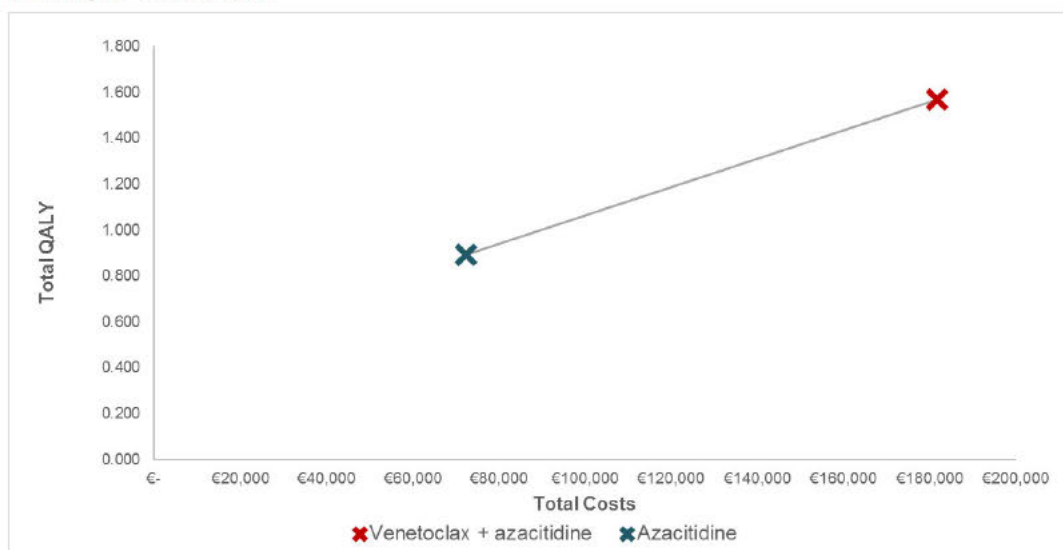
Tableau 38. Résultat de l'analyse des dominances (analyse de référence) - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Juillet 2021

Intervention	Coût total	AVG	QALY	Variation			ICER/AVG	ICER/QALY
				Coûts	AVG	QALY		
Azacitidine	72 465,02 €	1,083	0,894					
Vénétoclax + azacitidine	181 655,24 €	1,912	1,569	109 190,21 €	0,829	0,675	131 707,83 €	161 780,24 €

Tableau 39. Résultat de l'analyse des dominances (analyse de référence) – non actualisés - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Juillet 2021

Intervention	Coût total	AVG	QALY	Variation			ICER/AVG	ICER/QALY
				Coûts	AVG	QALY		
Azacitidine	73 959,37 €	1,111	0,917					
Vénétoclax + azacitidine	187 611,39 €	2,000	1,641	113 652,03 €	0,889	0,724	127 752,41 €	156 916,76 €

Figure 9. Frontière d'efficacité de l'analyse de référence - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Juillet 2021



Sous-population

Sous-groupe des patients avec un taux de blastes compris entre 20% et 30%

Tableau 40. Résultat de l'analyse des dominances (20%-30% de blastes) - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique -Juillet 2021

Intervention	Coût total	AVG	QALY	Variation			ICER/AVG	ICER/QALY
				Coûts	AVG	QALY		
Azacitidine	102 828 €	1,528	1,263	-	-	-	-	-
Vénétoclax + azacitidine	209 161 €	2,176	1,789	106 333	0,65	0,53	164 191,30	202 231,71

Sous-groupe des patients avec un taux de blastes supérieur à 30%

Tableau 41. Résultat de l'analyse des dominances ($\geq 30\%$ de blastes) - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique -Juillet 2021

Intervention	Coût total	AVG	QALY	Variation			ICER/AVG	ICER/QALY
				Coûts	AVG	QALY		
Azacitidine	68 33,03 €	0,943	0,777	-	-	-	-	-
Vénétoclax + azacitidine	177 358,25 €	1,796	1,473	109 021 €	0,854	0,696	127 701,79 €	156 726,02 €

4.5.1.2. Résultats de l'étude de coût

Tableau 42. Résultats sur les coûts (totaux et désagrégés, analyse de référence) - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Juillet 2021

Coût 2019€ (système de santé)	Vénétoclax + azacitidine	Azacitidine
Coûts de traitement (acquisition et administration)	██████████	33 959,17 €
Traitements ultérieurs	2 795,38 €	4 021,91 €
EI	9 296,21 €	4 315,52 €
Coûts de suivi	51 587,21 €	30 168,42 €
<i>Suivi SSE RC/RCi</i>	5 389,03 €	2 036,39 €
<i>Suivi SSE Ø RC/RCi</i>	3 436,44 €	6 139,06 €
<i>Suivi SPE</i>	39 153,51 €	17 462,86 €
<i>Coûts de fin de vie</i>	3 608,35 €	4 530,11 €
Coûts totaux	181 655,24 €	72 465,02 €

Tableau 43. Résultats sur les coûts (totaux et désagrégés, analyse de référence) – non actualisés - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Juillet 2021

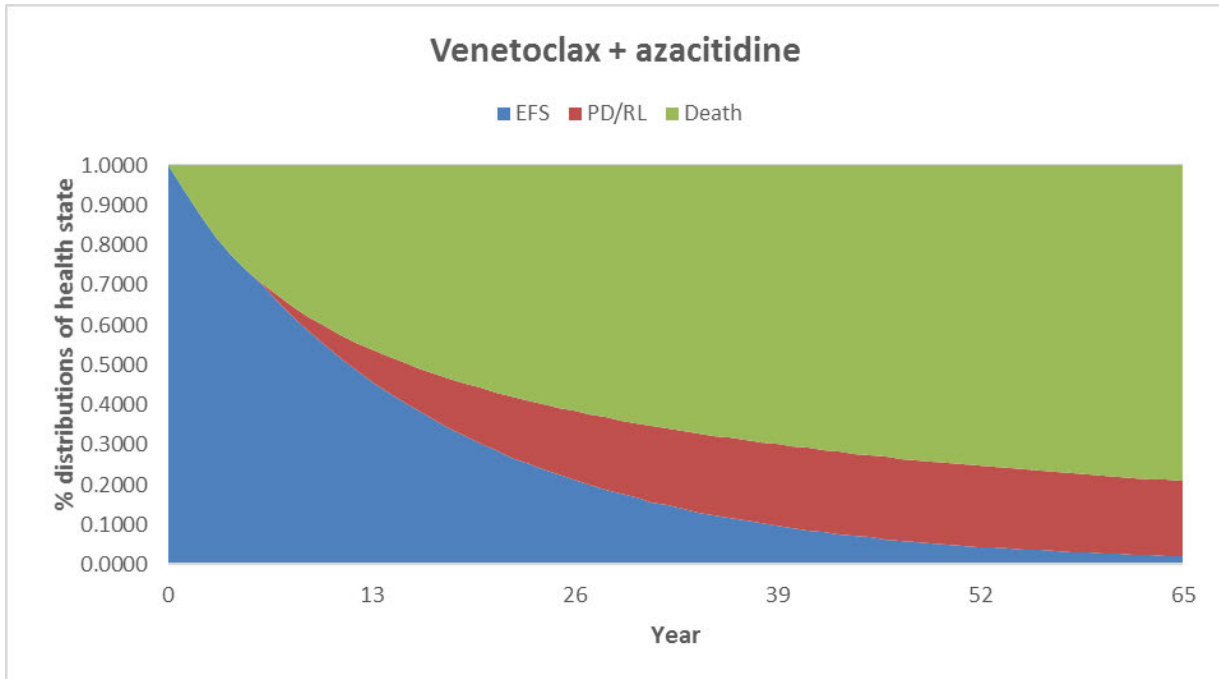
Coût 2019€ (système de santé)	Vénétoclax + azacitidine	Azacitidine
Coûts de traitement (acquisition et administration)	██████████	34 360,68 €
Traitements ultérieurs	2 874,00 €	4 095,59 €
EI	9 296,21 €	4 315,52 €
Coûts de suivi	54 970,99 €	31 187,58 €
<i>Suivi SSE RC/RCi</i>	5 551,29 €	2 077,59 €
<i>Suivi SSE Ø RC/RCi</i>	3 523,16 €	6 247,48 €
<i>Suivi SPE</i>	42 180,93 €	18 213,32 €
<i>Coûts de fin de vie</i>	3 715,39 €	4 649,18 €
Coûts totaux	187 611,39 €	73 959,37 €

4.5.1.3. Résultats par état de santé

Tableau 44. Proportion de patients dans chaque état de santé et pour chaque bras (analyse de référence) - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Juillet 2021

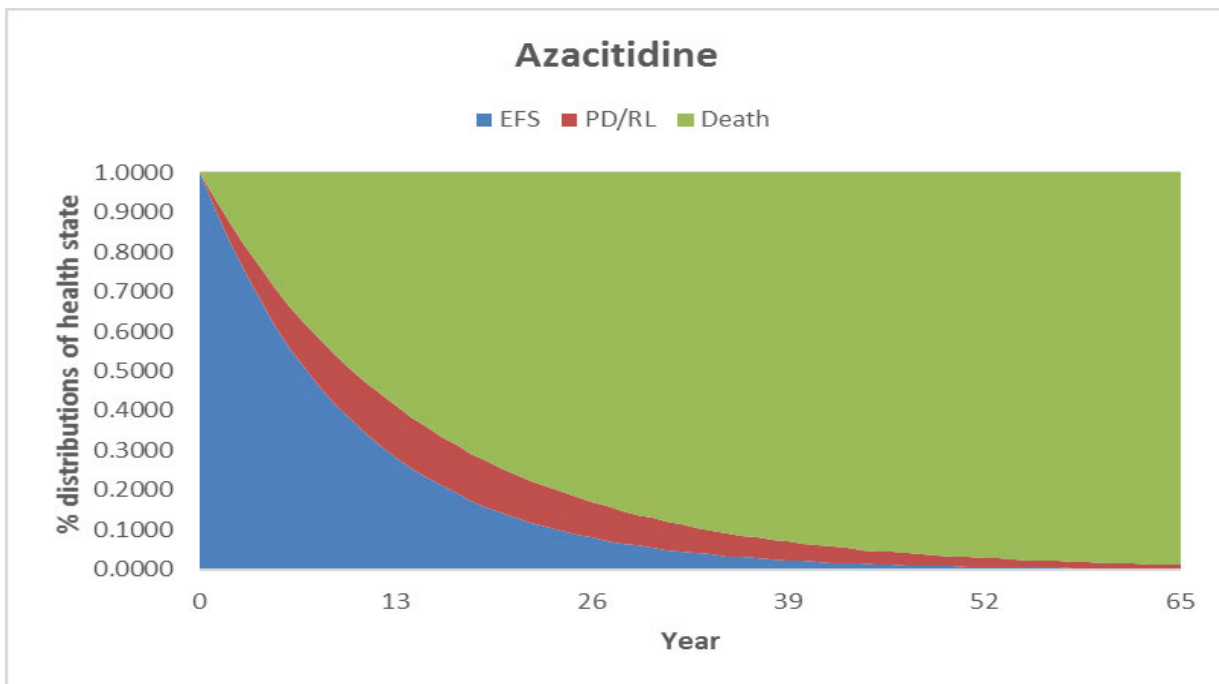
Années	Vénétoclax + azacitidine			Azacitidine		
	SSE	SPE	Décès	SSE	SPE	Décès
1	45.99%	7.92%	46.09%	28.28%	12.91%	58.81%
2	21.15%	17.35%	61.50%	8.00%	8.97%	83.04%
3	9.72%	20.40%	69.88%	2.26%	4.73%	93.01%
4	4.47%	20.26%	75.27%	0.64%	2.24%	97.12%
5	2.06%	18.88%	79.07%	0.18%	1.00%	98.82%

Figure 10. Évolution des patients par état de santé au cours de l'horizon temporel – vénétoclax + azacitidine - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Juillet 2021



NB : En abscisse, il s'agit de mois et non d'année

Figure 11. Évolution des patients par état de santé au cours de l'horizon temporel – azacitidine - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Juillet 2021



NB : Correction : axe des abscisses, il s'agit de mois et non d'année.

Tableau 45. Résultats de santé totaux et désagrégés (analyse de référence) - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Juillet 2021

Intervention	Année de vie			QALY			
	Total	SSE	SPE	Total	SSE	SSE	SPE
					RC/RCi	Ø RC/RCi	
Vénétoclax + azacitidine	1,912	1,219	0,693	1,569	0,661	0,362	0,545
Azacitidine	1,083	0,774	0,309	0,894	0,173	0,478	0,243

4.5.2. Analyse de l'incertitude de l'analyse de référence

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

Analyse déterministe

Méthode

Tableau 46. Paramètres évalués dans les analyses de sensibilité déterministes - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Juillet 2021

Paramètres	Analyse de référence	Borne min	Borne max
Caractéristiques des patients			
Age 95% CI	75,0	74,0	76,0
Poids 95% CI	70,0	67,1	72,9
Surface corporelle 95% CI	1,70	1,66	1,74
Efficacité			
EFS – vénétoclax + azacitidine – HR - 95% CI	0,62	0,49	0,77
OS – vénétoclax + azacitidine – LogNormal Param 1 - 95% CI	2,74	2,50	2,98
OS – vénétoclax + azacitidine – LogNormal Param 1 - 95% CI	1,78	1,50	2,05
EFS – azacitidine – Exponentiel Param - 95% CI	0,097	0,080	0,114
OS – azacitidine – Exponentiel Param - 95% CI	0,068	0,055	0,081
RC/RCi – vénétoclax + azacitidine 95% CI	66,4%	60,9%	71,9%
RC/RCi – azacitidine 95%	28,3%	21,0%	35,6%
Durée de traitement			
Médiane – vénétoclax + azacitidine ± 20%	7,6	6,1	9,1
Médiane – azacitidine 95% ± 20%	4,3	3,4	5,1
Utilités			
SSE avec RC/RCi 95% CI	0.870	0.857*	0.890
SSE sans RC/RCi 95% CI	0.857	0.830	0.870
SPE RC/RCi 95% CI	0.787	0.754	0.820
AE perte de QALY – vénétoclax + azacitidine ± 20%	-0.420	-0.315	-0.525

AE perte de QALY – azacitidine ± 20%	-0.208	-0.156	-0.260
Coût de traitements			
Acquisition – vénétoclax ± 20%	██████	██████	██████
Acquisition – azacitidine ± 20%	124,23 €	99,38 €	149,08 €
Coût d’administration ± 20%	568,22 €	454,88 €	681,66 €
Coûts des traitements ultérieurs			
Coûts des traitements ultérieurs - vénétoclax + azacitidine ± 20%	2 934,35 €	2 200,76 €	3 667,93 €
Coûts des traitements ultérieurs - azacitidine ± 20%	4 103,01 €	3 077,26 €	5 128,76 €
Coûts de prise en charge des EI			
Coûts EI - vénétoclax + azacitidine ± 20%	9 296,21 €	6 972,16 €	11 620,26 €
Coûts EI - azacitidine ± 20%	4 315,52 €	3 236,64 €	5 394,40 €
Autres coûts (suivi et transfusions)			
SSE avec RC/RCi – vénétoclax + azacitidine ± 20%	543,48 €	434,79 €	652,18 €
SSE avec RC/RCi – azacitidine ± 20%	787,05 €	629,64 €	944,46 €
SSE sans RC/RCi – vénétoclax + azacitidine ± 20%	573,99 €	459,19 €	688,79 €
SSE sans RC/RCi – azacitidine ± 20%	817,56 €	654,05 €	981,07 €
SPE RC/RCi ± 20%	4 331,06 €	3 464,85 €	5 197,27 €
Fin de vie ± 20%	3 756,55 €	3 005,24 €	4 507,86 €

Résultats

Tableau 47. Résultats des analyses de sensibilité déterministes liées aux choix structurants - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Juillet 2021

#	Paramètre	Scénario	Frontière	RDCR Ven+aza vs. azacitidine	% de variation par rapport à l'analyse de référence
Choix structurants					
1	Taux d'actualisation des coûts et des QALY	0%	Idem	156 917 €	-3,01%
2		4,5%	Idem	165 737 €	+2,45%
3	Horizon temporel	10 ans	Idem	123 269 €	-23,80%
Population simulée					
4	Surface corporelle des patients :	1.81m2 VIALE-A	Idem	162 300 €	+0,32%
Estimation de l'efficacité : méthode d'extrapolation du bras azacitidine (référence)					
5	Azacitidine - SSE	Gompertz	Idem	170 460 €	+5,37%
6		Weibull	Idem	164 503 €	+1,68%
7		Gamma Généralisée	Idem	169 328 €	+4,67%
8		Log-normale	Idem	143 487 €	-11,31%
9		Log-logistique	Idem	139 999 €	-13,46%
10	Azacitidine - SG	Weibull	Idem	162 615 €	+0,52%
11		Gompertz	Idem	162 551 €	+0,48%
12		Gamma Généralisée	Idem	165 030 €	+2,01%
13		Log-normale	Idem	186 558 €	+15,32%
14		Log-logistique	Idem	189 368 €	+17,05%
15	Vénétoclax + azacitidine - SG	Exponentielle	Idem	204 632 €	+26,49%
16		Weibull	Idem	181 391 €	+12,12%
17		Gompertz	Idem	155 778 €	-3,71%
18		Gamma Généralisée	Idem	161 022 €	-0,47%
19		Log-logistique	Idem	164 273 €	+1,54%
Taux de RC/RCi					
20	Taux de RC/RCi de l'ensemble des traitements	Ven + Aza : 60,9% (borne basse de l'IC) Aza : 35,6% (borne haute de l'IC)	Idem	162 204 €	+0,26%
Simulation de la tolérance					
21	Effets indésirables	EI en nombre de patients avec au moins 1 EI	Idem	155 856 €	-3,66%
22		Absence d'effet indésirable	Idem	150 829 €	-6,77%

23		EI de grade 1-2 pris en compte	Idem	166 269 €	+2,77%
Paramètres d'utilité					
24		Essai VIALE-C Etat SSE avec RC/RCi : 0,897 Etat SSE sans RC/RCi : 0,853 État SPE : 0,779	Idem	158 824 €	-1,83%
25		Essai VIALE-A – scores 3L État SSE avec RC/RCi : 0,693 État SSE sans RC/RCi : 0,671 État SPE : 0,569	Idem	212 639 €	+31,44%
26		Essai VIALE-C – scores 3L État SSE avec RC/RCi : 0,731 État SSE sans RC/RCi : 0,657 Etat SPE : 0,559	Idem	204 997 €	+26,71%
27	Désutilité liée aux EI	Désutilité maximale des EI valorisés pour les EI sans valorisation identifiée	Idem	162 587 €	+0,50%
Variables de coût					
28	Doses des traitements	Prise en compte de l'intensité de dose observée dans les essais cliniques	Idem	128 826 €	-20,37%
29	Partage de flacons et consommation intégrale des reliquats	Absence de partage de flacons	Idem	166 407 €	+2,86%
30	Intégration des traitements ultérieurs	Absence de prise en compte des coûts de traitement actif après la survenue d'un événement	Idem	163 598 €	+1,12%
31	Administration du vénétoclax	En hospitalisation complète pour les 1 ^{es} doses	Idem	168 921 €	+4,41%

Figure 12. Diagramme de Tornado de l'ASD de vénétoclox + azacitidine versus azacitidine - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Juillet 2021

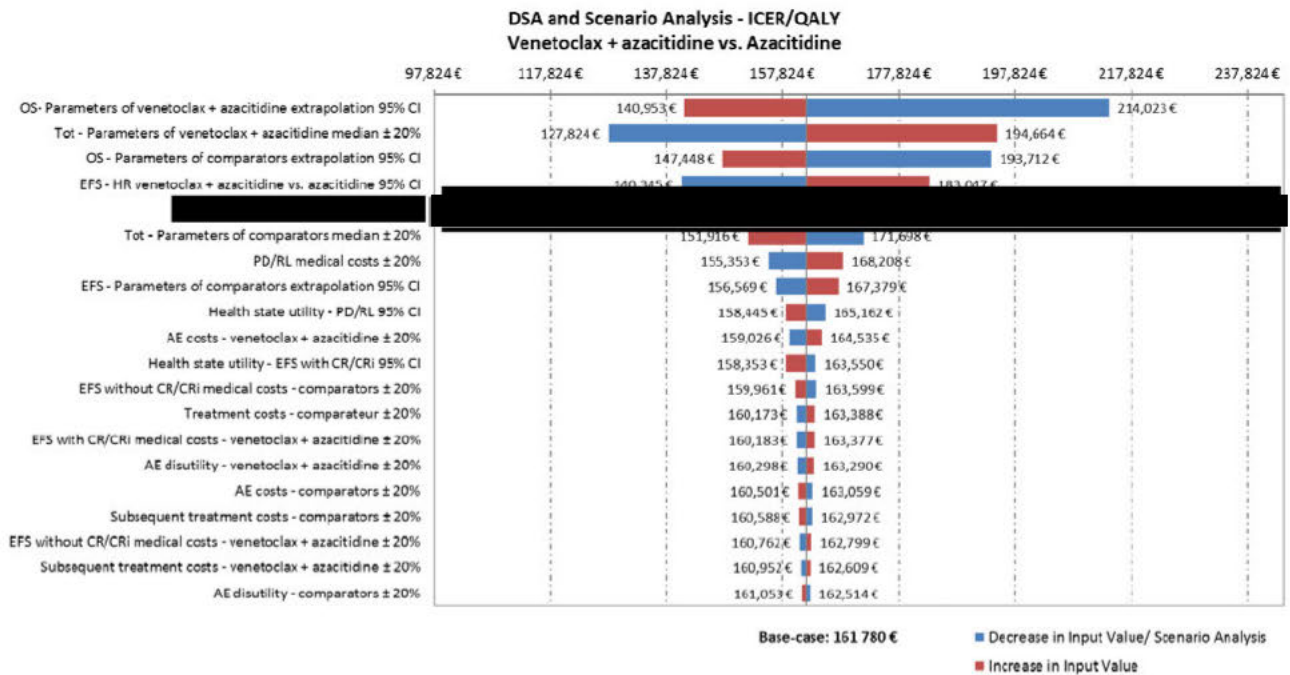


Tableau 48. Résultats détaillés de l'analyse de sensibilité déterministes - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Juillet 2021

	Valeur de référence	Valeurs de l'ASD		RDCR		% par rapport à l'AR	
		Min	Max	Min	Max	Min	Max
Base case	-			161,780 €			
Critères d'efficacité							
SSE - HR venetoclax + azacitidine vs. azacitidine 95% CI	0,62	0,49	0,77	140 345 €	183 047 €	- 13,2 %	13,1%
SG- Paramètres de l'extrapolation de venetoclax + azacitidine 95% CI	2,74	2,50	2,98	214 023 €	140 953 €	32,3 %	-12,9%
SSE- Paramètres de l'extrapolation d'azacitidine 95% CI	0,10	0,08	0,11	156 569 €	167 379 €	-3,2%	3,5%
SG- Paramètres de l'extrapolation d'azacitidine 95% CI	0,07	0,06	0,08	193 712 €	147 448 €	19,7 %	-8,9%
RC/RCi - venetoclax + azacitidine 95% CI	66,40%	60,93%	71,87%	162 013 €	161 548 €	0,1%	-0,1%
RC/RCi - azacitidine 95% CI	28,30%	20,97%	35,63%	161 590 €	161 971 €	-0,1%	0,1%
Durée de traitement							
Médiane de durée de traitement de vénétoclox + azacitidine 95% CI	7,60	6,08	9,12	127 824 €	194 664 €	- 21,0 %	20,3%
Médiane de durée de traitement de l'azacitidine 95% CI	4,30	3,44	5,16	171 698 €	151 916 €	6,1%	-6,1%

Utilités							
Utilités SSE avec RC/RCi 95% CI	0,87	0,86	0,90	163 550 €	158 353 €	1,1%	-2,1%
Utilités SSE sans RC/RCi 95% CI	0,86	0,83	0,87	161 029 €	162 145 €	-0,5%	0,2%
Utilités SPE 95% CI	0,79	0,75	0,82	165 162 €	158 445 €	2,1%	-2,1%
Perte de QALY – vénétoclax + azacitidine ± 20%	-0,42	-0,34	-0,50	160 298 €	163 290 €	-0,9%	0,9%
Perte de QALY – azacitidine ± 20%	-0,21	-0,17	-0,25	162 514 €	161 053 €	0,5%	-0,4%
Coûts des traitements							
Vénétoclax ± 20%	██████	██████	██████	144 349 €	179 212 €	-10,8%	10,8%
Azacitidine ± 20%	124,23 €	99,38 €	149,08 €	160 173 €	163 388 €	-1,0%	1,0%
Coût d'administration ± 20%	568,22 €	454,58 €	681,86 €		167 275 €	N/A	3,4%
Traitements ultérieurs							
Vénétoclax + azacitidine ± 20%	██████	██████	██████	160 952 €	162 609 €	-0,5%	0,5%
Azacitidine ± 20%	4 103 €	3 282 €	4 924 €	162 972 €	160 588 €	0,7%	-0,7%
Coûts de prise en charge des EI							
Vénétoclax + azacitidine ± 20%	9 296 €	7 437 €	11 155 €	159 026 €	164 535 €	-1,7%	1,7%
Azacitidine ± 20%	4 316 €	3 452 €	5 179 €	163 059 €	160 501 €	0,8%	-0,8%
Coûts de suivi							
SSE avec RC/RCi – vénétoclax + azacitidine ± 20%	543,48 €	434,79 €	652,18 €	160 183 €	163 377 €	-1,0%	1,0%
SSE avec RC/RCi – azacitidine ± 20%	787,05 €	629,64 €	944,46 €	162 384 €	161 177 €	0,4%	-0,4%
SSE sans RC/RCi – vénétoclax + azacitidine ± 20%	573,99 €	459,19 €	688,79 €	160 762 €	162 799 €	-0,6%	0,6%
SSE sans RC/RCi – azacitidine ± 20%	817,56 €	654,05 €	981,07 €	163 599 €	159 961 €	1,1%	-1,1%
SPE ± 20%	4 331,06 €	3 464,85 €	5 197,27 €	155 353 €	168 208 €	-4,0%	4,0%
Coûts de fin de vie ± 20%	4 706,93 €	3 765,54 €	5 648,32 €	162 053 €	161 507 €	0,2%	-0,2%

Analyse probabiliste

Méthode

Tableau 49. Paramètres de l'analyse probabiliste de référence - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Juillet 2021

Paramètres	Distribution	Valeur de référence	Alpha	Beta	SE	Source
Hazard Ratio de vénétoclax + azacitidine	Log-normale	0.62	-	-	0.115	VIALE-A 95% CI

Paramètre de l'exponentiel – azacitidine	Normal	0.1	-	-	0.009	VIALE-A 95% CI
Paramètre de la log-normale - Venetoclax + azacitidine	Mutivarée	2.7	-	-	-	VIALE-A 95% CI
		1.8	-	-	-	
Paramètre de l'exponentiel – azacitidine	Normal	0.1	-	-	0.007	VIALE-A 95% CI
RC/RCi - venetoclax + azacitidine	Beta	66.4%	189	96	0.028	VIALE-A 95% CI
RC/RCi - azacitidine		28.3%	41	103	0.037	VIALE-A 95% CI
Surface corporelle	Normal	1.70	-	-	0.020	+/- 20%
Age		75.0	-	-	0.529	VIALE-A 95% CI
Poids		70.0	-	-	1.473	VIALE-A 95% CI
Coût SSE avec RC/RCi	Gamma	121 €	16	8	30.19	+/- 25%
Coût SSE avec RC/RCi		151 €	16	9	37.82	+/- 25%
Coût post-événement avec RC/RCi		305 €	16	19	76.29	+/- 25%
Coût de fin de vie		3,757 €	16	235	939.14	+/- 25%
Coûts des traitements ultérieurs – vénétoclax + azacitidine		2,934.35	16	183	733.59	+/- 25%
Coûts des traitements ultérieurs – azacitidine		4,103.01	16	256	1025.75	+/- 25%
Coûts des EI – vénétoclax + azacitidine		9,296.21	16	581	2324.05	+/- 25%
Coûts des EI – azacitidine		4,315.52	16	271	1078.88	+/- 25%
Utility: SSE avec CR/CRi	Beta	0.870	581	87	0.013	VIALE-A 95% CI
Utility : SSE sans CR/CRi		0.857	535	89	0.014	VIALE-A 95% CI
Utility : post-événement		0.787	365	99	0.019	VIALE-A 95% CI
Désutilités liées aux EI – vénétoclax + azacitidine		0.420	9	12	0.105	+/- 25%
Désutilités liées aux EI – azacitidine		0.208	12.46	47.35	0.052	+/- 25%
Durée de traitement médiane – vénétoclax + azacitidine	Gamma	8.262	16.00	0.52	2.065	+/- 25%
Durée de traitement médiane – azacitidine		4.674	16.00	0.29	1.169	+/- 25%

Résultats

Tableau 50. Comparaison des RDCR déterministe et probabiliste de l'association vénétoclaix + azacitidine par rapport à l'azacitidine - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Juillet 2021

Analyses		Coût total	QALY Total	RDCR
Analyse déterministe	Azacitidine	72 465,02 €	0,894	-
	Venetoclaix + azacitidine	181 655,24 €	1,569	161 780,24 €
Analyse probabiliste	Azacitidine	72 583,54 €	0,896	-
	Venetoclaix + azacitidine	181 758,02 €	1,568	162 451,90 €

Figure 13. Nuage de points de l'analyse probabiliste dans le plan coût-efficacité (référence : azacitidine) - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Juillet 2021

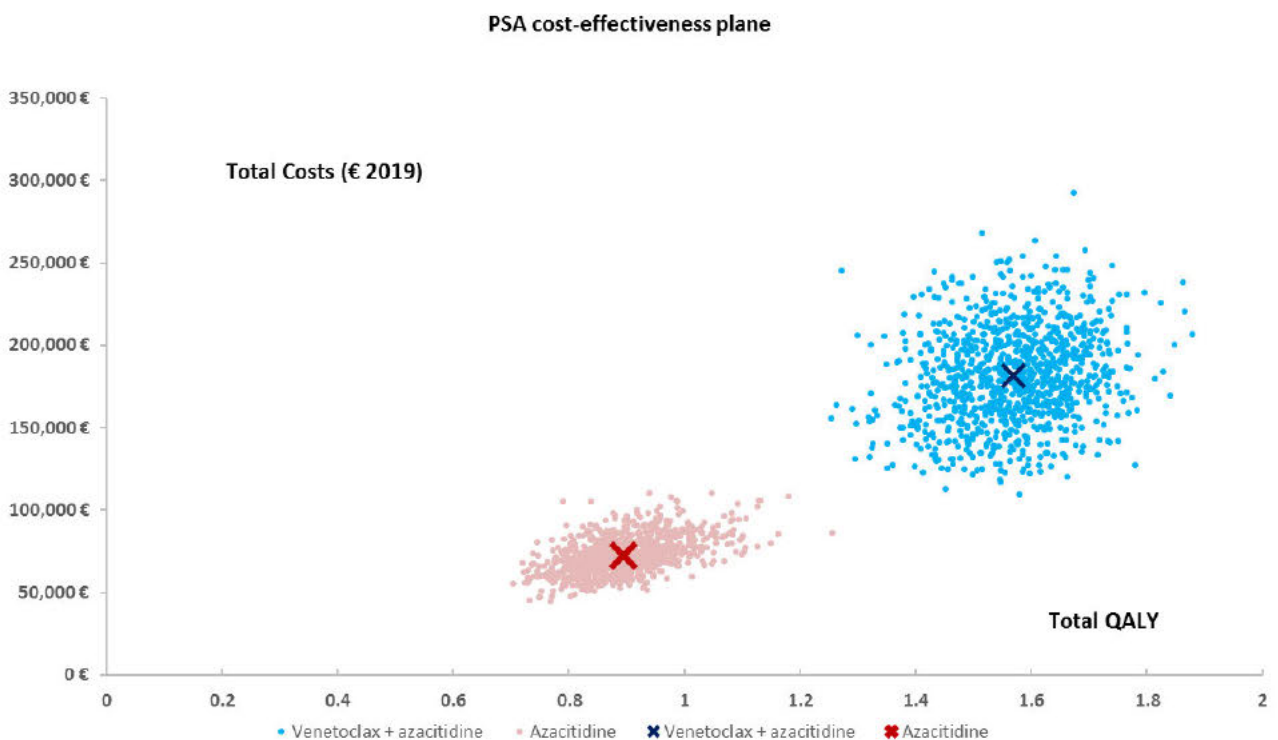


Figure 14. Nuage de points de l'analyse probabiliste dans le plan coût-efficacité incrémental (référence : azacitidine)
 - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Juillet 2021

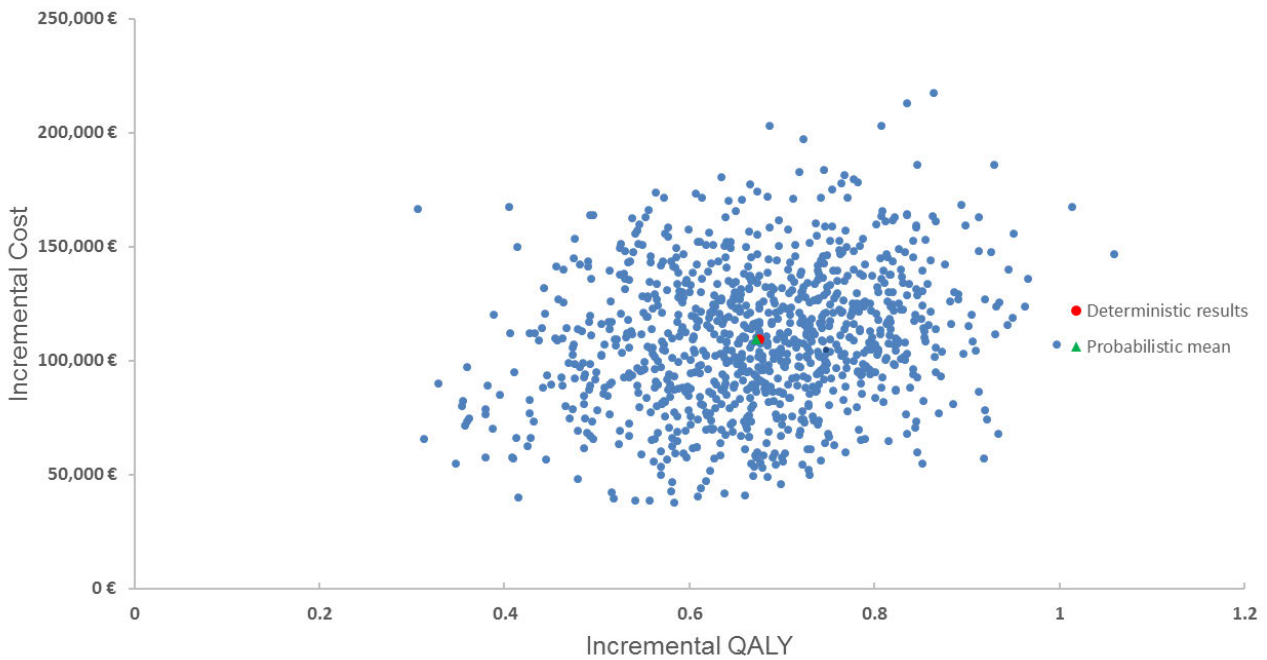
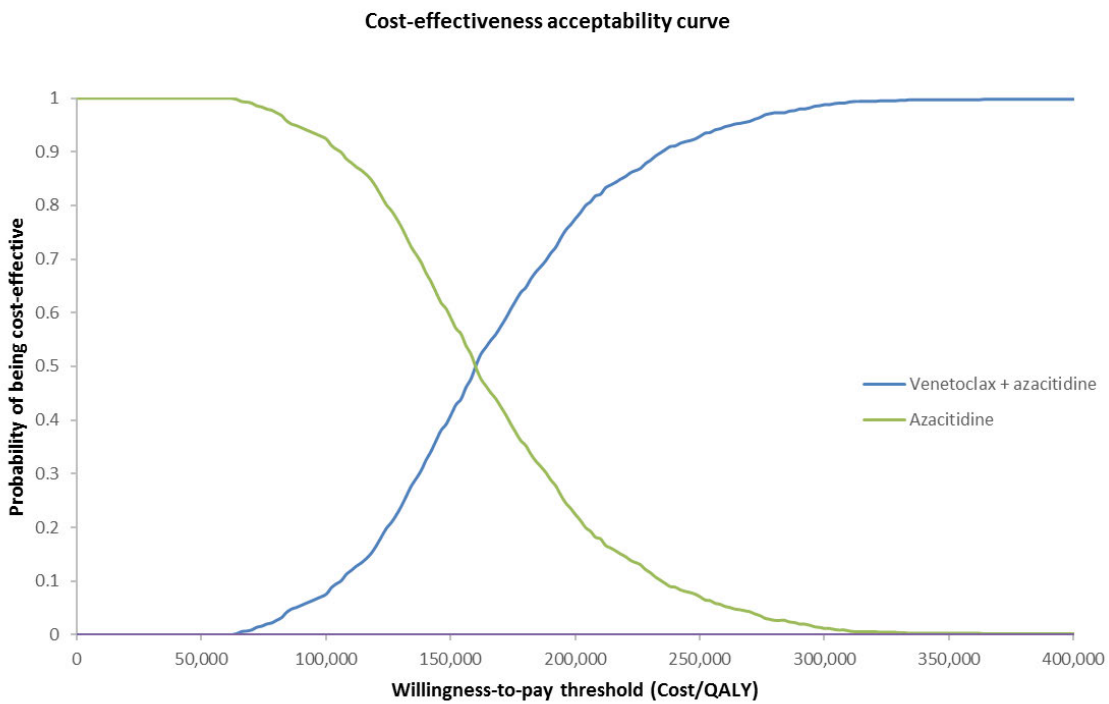


Figure 15. Courbes d'acceptabilité multi-options de l'ASP - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Juillet 2021



4.5.2.2. Analyse de l'incertitude via des scénarios alternatifs

Méthode

Tableau 51. Scénario prenant en compte les données observées (analyse en scénario 1) - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Juillet 2021

Traitements	SSE	SG
Azacitidine	KM	KM
Vénétoclax + azacitidine	Fonction Gompertz	Fonction log-normale

Tableau 52. Analyses de sensibilité en scénario - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Juillet 2021

#	Définition
2	Utilisation des courbes d'extrapolation pour tous les traitements et les deux mesures d'efficacité
3	Utilisation des courbes de KM jusqu'à la médiane de suivi puis utilisation d'extrapolations ensuite
4	Horizon temporel de 7 ans
5	Horizon temporel de 3 ans
6	Horizon temporel de 2 ans
7	Horizon temporel de 2 ans sans utilisation d'extrapolations
8	Données d'utilité estimées par la moyenne
9	Prix de vénétoclax █████
10	Prix de vénétoclax █████
11	Utilisation des courbes de KM jusqu'à la médiane de suivi puis utilisation d'extrapolations en lien avec les données DATAML pour l'azacitidine

Résultats

Tableau 53. Synthèse des analyses de sensibilité en scénario - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Juillet 2021

#	Scénarios	RDCR vénétoclax + azacitidine vs. azacitidine	Variation par rapport à l'analyse de référence
Analyse de référence 161 780 €/QALY			
1	Utilisation des courbes d'extrapolation pour l'azacitidine et extrapolations pour vénétoclax + azacitidine	134 848 €/QALY	-16,6%
2	Utilisation des courbes d'extrapolation pour tous les traitements et les deux mesures d'efficacité	146 809 €/QALY	-9,3%
3	Utilisation des courbes de KM jusqu'à la médiane de suivi puis utilisation d'extrapolations ensuite	150 296 €/QALY	-7,1%
4	Horizon temporel de 7 ans	137 755 €/QALY	-14,9%
5	Horizon temporel de 3 ans	241 400 €/QALY	+49,2%
6	Horizon temporel de 2 ans	388 753 €/QALY	+140,3%
7	Horizon temporel de 2 ans sans utilisation d'extrapolations	379 267 €/QALY	+134,4%

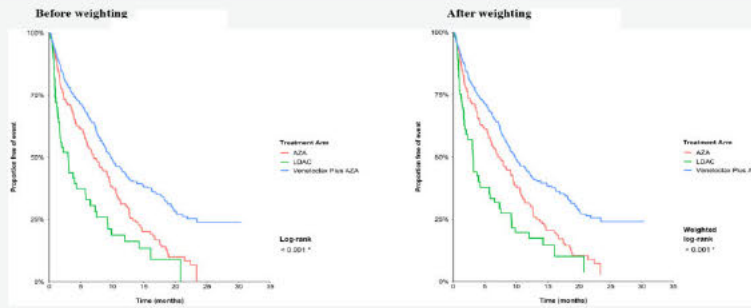
#	Scénarios	RDCR vénétoclax + azacitidine vs. azacitidine	Variation par rapport à l'analyse de référence
Analyse de référence 161 780 €/QALY			
8	Données d'utilité estimées par la moyenne	153 702 €/QALY	-5,0%
9	Prix de vénétoclax █████%	153 064 €/QALY	-5,4%
10	Prix de vénétoclax █████%	148 707 €/QALY	-8,1%
11	Utilisation des courbes de KM jusqu'à la médiane de suivi puis utilisation d'extrapolations (validité externe de DA-TAML)	155 568 €/QALY	-3,8%

4.5.3. Analyses complémentaires

4.5.3.1. Méthode de l'analyse complémentaire incluant LDAC

Objectif	Évaluer l'efficacité des traitements dans l'indication, en incluant LDAC malgré une utilisation déclinante en pratique courante, et ainsi estimer la variabilité des résultats par rapport à l'analyse de référence.
Critère de résultat	ACU complétée par une ACE.
Perspective	Système de santé, en l'absence de données identifiées sur le temps consacré aux soins par les aidants.
Horizon temporel	5 ans.
Taux d'actualisation	2,5%.
Population d'analyse	Population de l'analyse de référence
Interventions comparées	<ul style="list-style-type: none"> — Vénétoclax + azacitidine ; — Azacitidine ; — LDAC.
Population simulée	Population de l'analyse de référence.
Structure du modèle	Identique au modèle de l'analyse de référence.
Données cliniques intégrées à la modélisation	<ul style="list-style-type: none"> — Survie globale <div style="display: flex; justify-content: space-around;"> <div style="text-align: center;"> <p>Before weighting</p> </div> <div style="text-align: center;"> <p>After weighting</p> </div> </div> <p>La médiane de SG de LDAC était de :</p> <ul style="list-style-type: none"> — 6,1 mois avant ajustement ; — 7,4 mois (IC95% [3,2 ; 14,3]) après ajustement. <p>Soit un hazard ratio de LDAC versus azacitidine de 1,28 (IC95% [0,86 ; 1,92], p=0,2257).</p> <ul style="list-style-type: none"> — Survie sans événement.

Méthode d'estimation de l'efficacité



La médiane de SSE de LDAC était de :

- 3,0 mois avant ajustement :
- 3,1 mois (IC95% [1,8 ; 5,8]) après ajustement.

Soit un hazard ratio de LDAC versus azacitidine de 1,59 (IC95% [1,09 ; 2,32], p=0,0155).

- Critère composite de rémission RC/RCi ;

La RC/RCi de LDAC était de :

- 16% (IC95% [8% ; 29%]) avant ajustement ;
- 17% (IC95% [9% ; 31%]) après ajustement ;

- Survie globale

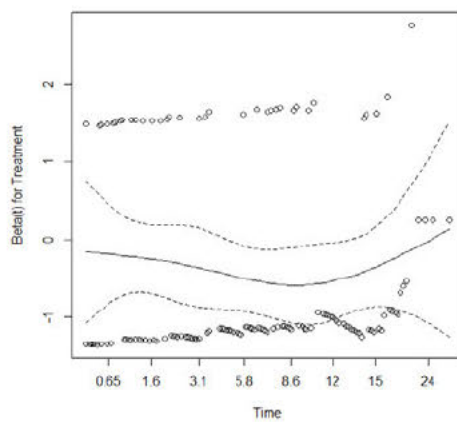
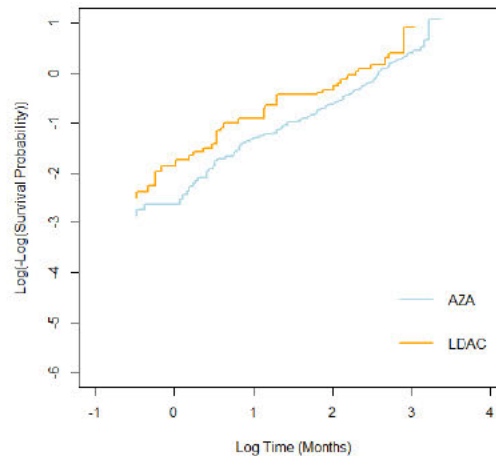


Figure 16. Courbe de logarithme du risque cumulé et résidus de Schoenfeld pour la SG de LDAC et azacitidine dans la comparaison indirecte – Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Juillet 2021

Les courbes du logarithme du risque cumulé pour la SG sont parallèles. Les résidus de Schoenfeld ne montrent pas de tendance temporelle, compatible avec une proportionnalité des risques (p-value =0.1029).

L'hypothèse des risques proportionnels est vérifiée pour la SG entre LDAC et azacitidine. Il est possible d'estimer la SG de LDAC en appliquant le HR issu de la comparaison indirecte à la SG estimée pour azacitidine : 1,28 (IC95% [0,86 ; 1,92], p=0,2257).

— Survie sans événement

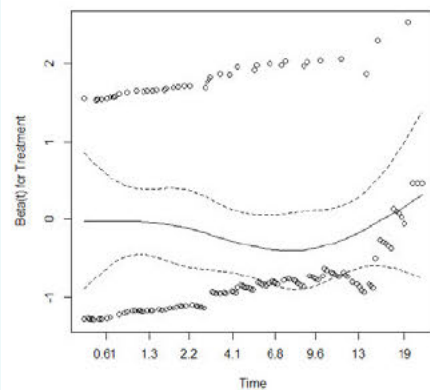
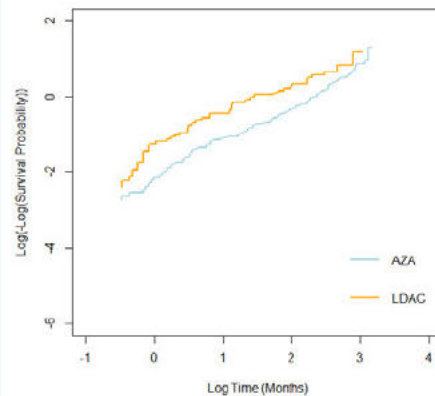


Figure 17. Courbe de logarithme du risque cumulé et résidus de Schoenfeld pour la SSE de LDAC et azacitidine dans la comparaison indirecte

Au regard des intersections des courbes de logarithme du risque cumulé et des résidus de Schoenfeld qui montrent une tendance temporelle, l'hypothèse de proportionnalité des risques est rejetée pour la SSE entre LDAC et azacitidine dans la comparaison indirecte. La courbe de SSE de LDAC sera estimée par une extrapolation de la courbe de KM de la comparaison indirecte indépendante de l'extrapolation de la SSE d'azacitidine issue de l'essai VIALE-A.

Le choix de la fonction paramétrique à retenir pour l'extrapolation de la SSE de LDAC est fondé dans un premier temps sur l'adéquation statistique évaluée à partir des critères AIC et BIC présentés dans le Tableau 54.

Tableau 54. Critères AIC/BIC pour l'extrapolation de la SSE de LDAC

Fonction paramétrique	AIC	Rang AIC	BIC	Rang BIC
Gamma généralisée	679.328	1	685.064	2
Log-normal	679.612	2	683.436	1
Log-logistique	685.357	3	689.181	3

Gompertz	692.914	4	696.738	4
Weibull	698.115	5	701.939	6
Exponentielle	698.988	6	700.900	5

Au regard des critères statistiques AIC et BIC, le choix de la fonction gamma généralisée est à privilégier. Toutefois, en utilisant cette extrapolation, la SSE de LDAC est supérieure à la SSE de l'azacitidine à partir du cycle 28 (Figure 18). Cette possibilité n'est pas cliniquement pertinente (58,59). De ce fait, une extrapolation par une fonction exponentielle a été choisie. Ce choix a pu être validé à partir de données de SSE en vie réelle (Tableau 55). En effet les données de SSE du bras LDAC sont cohérentes celles de Toulouse DATAML en utilisant la fonction exponentielle.

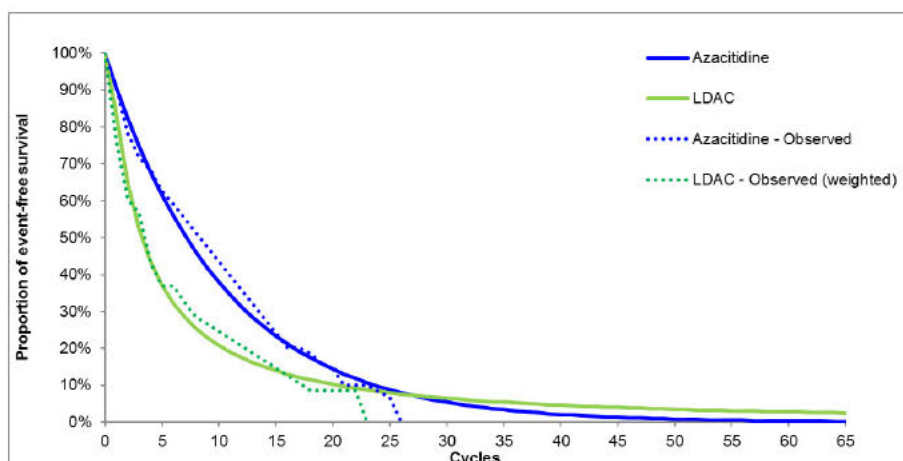


Figure 18. Données observées et extrapolations de la SSE de l'azacitidine et de LDAC – Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Juillet 2021

Le Tableau 55 résume la validation de ce choix.

Tableau 55. Estimations de la SSE de LDAC d'après différentes sources - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Juillet 2021

	VIALE-C après ajustement	Log normale	normale	Exponentielle	Toulouse DATAML
Médiane	3,1 mois	3,22		4,14	2,30
12 mois	18,76%	14,75%		12,78%	9,80%
36 mois	-	2,76%		0,21%	0%
60 mois	-	1,08%		0,00%	0%

	Survie sans évènement		Survie globale	
	PH	Méthode retenue	PH	Méthode retenue
Vénétoclax + azacitidine	Oui	Application du HR à la courbe extrapolée d'azacitidine HR = 0.615	Non	Extrapolation indépendante de l'étude VIALE-A Fonction log-normale (dès t=0)
Azacitidine	Référence	Extrapolation indépendante de l'étude VIALE-A	Référence	Extrapolation indépendante de l'étude VIALE-A

		Fonction Exponentielle (dès t=0)		Fonction Exponentielle (dès t=0)
LDAC	Non	Extrapolation indépendante de l'ITC Fonction exponentielle	Oui	Application du HR à la courbe de KM d'azacitidine HR = 1.282

— Evénements indésirables

EI	Vénétoclax + azacitidine (VIALE-A)		Placebo + azacitidine (VIALE-A)		LDAC (VIALE-C)	
	Grade 1-2	Grade 3-4	Grade 1-2	Grade 3-4	Grade 1-2	Grade 3-4
Neutropénie	4,24%	73,14%	2,78%	28,47%	0,00%	13,24%
Thrombocytopénie	15,90%	53,00%	11,11%	32,64%	4,41%	38,24%
Neutropénie fébrile	0,00%	43,11%	0,00%	13,19%	0,00%	13,24%
Leucopénie	8,13%	37,81%	9,72%	17,36%	0,00%	2,94%
Anémie	6,36%	22,26%	2,08%	15,97%	2,94%	14,71%
Diarrhée	33,22%	1,77%	18,06%	2,78%	8,82%	0,00%
Nausée	42,40%	1,41%	27,78%	0,69%	29,41%	0,00%
Vomissements	28,98%	1,06%	17,36%	0,69%	10,29%	0,00%
Constipation	16,61%	0,00%	14,58%	0,69%	11,76%	0,00%
Stomatite	5,65%	0,00%	2,08%	0,00%	0,00%	0,00%
Asthénie	4,24%	1,06%	1,39%	0,00%	5,88%	0,00%
Fatigue	12,37%	0,71%	4,86%	0,69%	5,88%	0,00%
Pyrexie	11,31%	0,71%	3,47%	0,00%	30,88%	2,94%
Erythème au site d'injection	6,01%	0,00%	6,94%	0,00%	0,00%	0,00%
Réaction au site d'injection	8,13%	0,00%	7,64%	0,69%	0,00%	0,00%
Pneumonie	2,12%	9,19%	0,69%	10,42%	0,00%	0,00%
Diminution de la numération de globules blancs	2,83%	6,36%	0,00%	1,39%	5,88%	5,88%
Diminution de la numération de neutrophiles	1,77%	5,65%	0,00%	0,00%	2,94%	4,41%
Diminution de la numération de plaquettes	1,41%	4,95%	0,69%	0,00%	1,47%	5,88%
Perte de poids	8,83%	0,71%	5,56%	0,69%	2,94%	0,00%

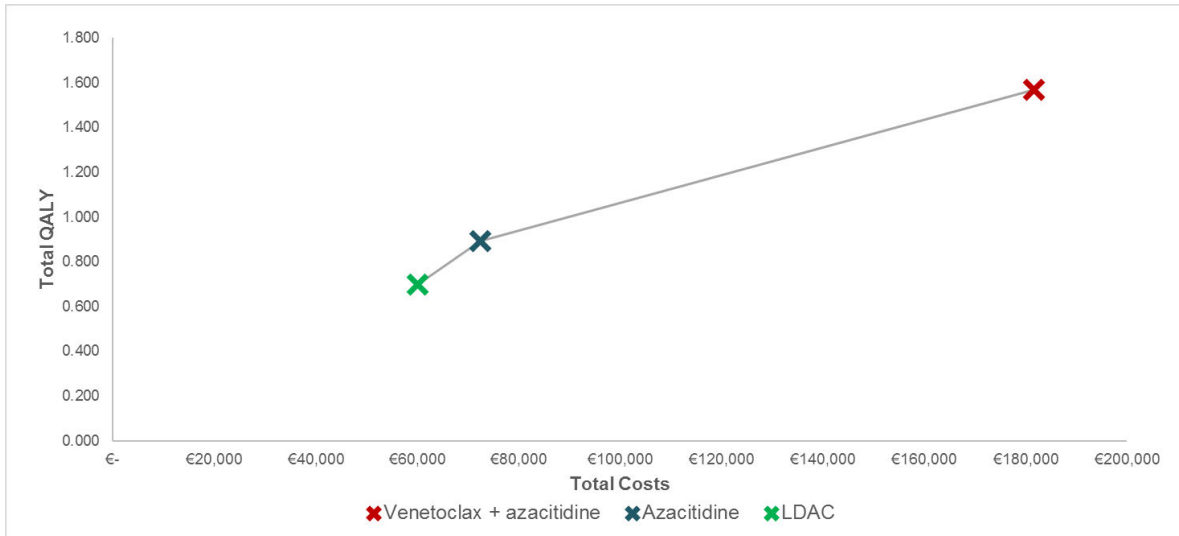
	Perte d'appétit	17,67%	2,12%	10,42%	0,00%	10,29%	0,00%
	Hypokaliémie	8,13%	1,77%	2,08%	1,39%	1,47%	2,94%
	Rash	2,47%	0,00%	1,39%	0,00%	4,41%	1,47%
	Nombre d'EI retenus	704	755	217	184	95	72
	Nombre d'EI observés	1 298	974	416	226	160	102
	% d'EI retenus	54,24%	77,52%	52,16%	81,42%	59,38%	70,59%
Données d'utilité	<ul style="list-style-type: none"> — Durée de traitement Durée de traitement médiane : 1,7 mois (essai VIALE-C)						
	Identiques à l'analyse de référence						
	Données de coûts	Coûts spécifiques à la prise en charge par LDAC : <ul style="list-style-type: none"> — Acquisition : LDAC est administrée à l'hôpital mais n'est pas inscrite sur la liste en sus. De ce fait, aucun coût n'est appliqué en supplément du coût du GHM associé à l'hospitalisation d'administration du traitement. — Coûts totaux des EI : 3 545,11€ — Coûts des transfusions : <ul style="list-style-type: none"> • SSE (17,65% d'indépendants) 828,84 €/cycle • SPE (17,65% d'indépendants) 3 315,35 €/cycle — Traitements ultérieurs : <ul style="list-style-type: none"> • Azacitidine 10,53% • Cytarabine 28,95% • Hydroxycarbamide 10,53% Autres données identiques à l'analyse de référence					

4.5.3.2. Résultat de l'analyse complémentaire incluant LDAC

Tableau 56. Résultat de l'analyse des dominances (analyse complémentaire) - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Juillet 2021

Intervention	Coût total	AVG	QALY	Variation			ICER/LY	ICER/QALY
				Coûts	AVG	QALY		
LDAC	60 212,23 €	0,856	0,697	Référence				
Azacitidine	72 465,02 €	1,083	1,083	12 252,79 €	0,227	0,197	54 073,17 €	62 268,52 €
Vénétoclax + azacitidine	181 655,24 €	1,912	1,912	109 190,21 €	0,829	0,675	131 707,83 €	161 780,24 €

Figure 19. Frontière d'efficacité de l'analyse complémentaire - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Juillet 2021



Analyse de sensibilité probabiliste

Figure 20. Nuage de points de l'ASP de l'analyse complémentaire - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Juillet 2021

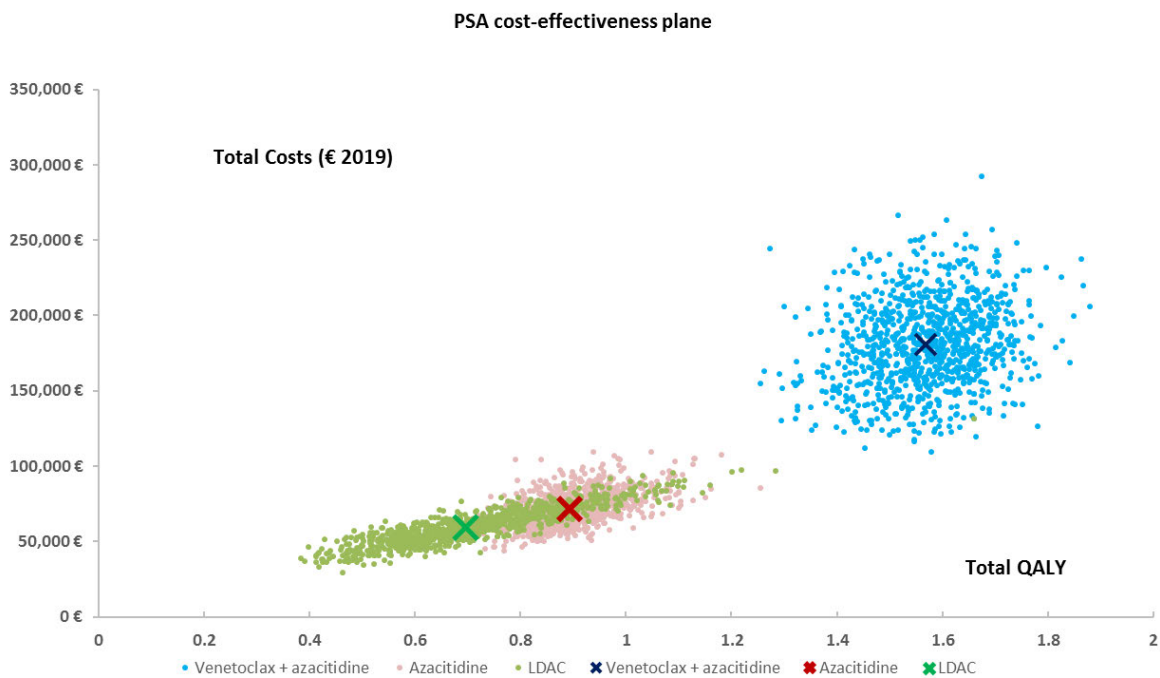


Figure 21. Courbes d'acceptabilité multi-options de l'ASP de l'analyse complémentaire - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Juillet 2021

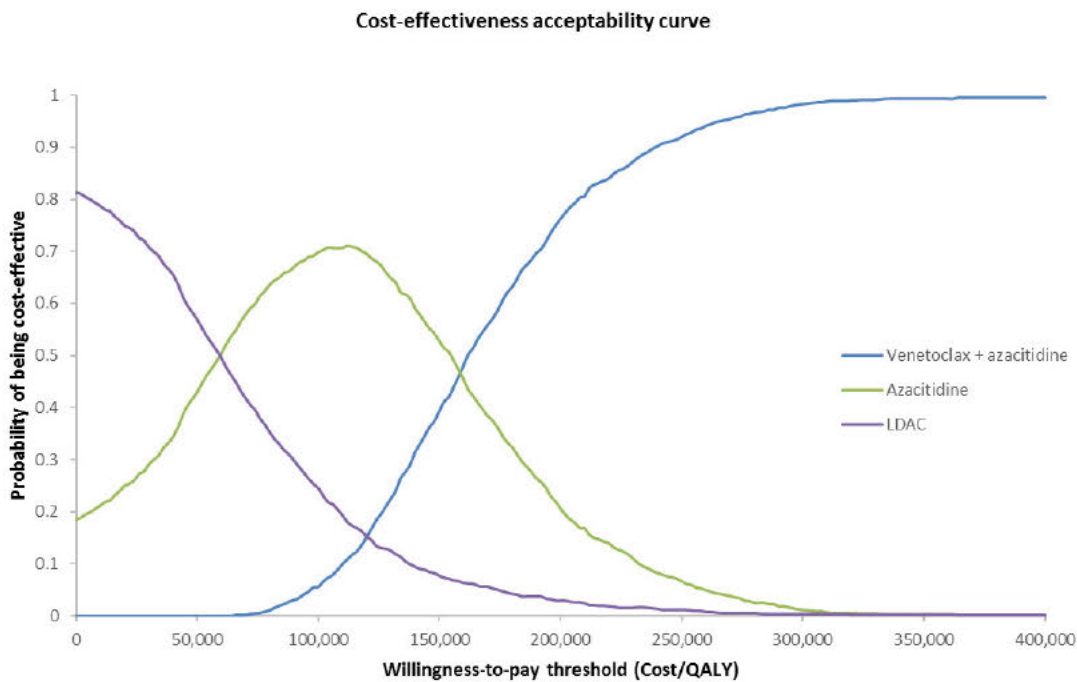


Tableau 57. Résultats des analyses de sensibilité déterministes liées aux choix structurants de l'analyse complémentaire - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Juillet 2021

#	Paramètre	Scénario	Frontière	RDCR Ven+aza vs. azacitidine	% de variation par rapport à l'analyse de référence
Analyse complémentaire de référence : frontière composée de LDAC, azacitidine et vénétoclax + azacitidine					
RDCR de l'azacitidine vs. LDAC : 62 269 €/QALY					
RDCR de vénétoclax + azacitidine vs. azacitidine : 161 780 €/QALY					
Estimation de l'efficacité : méthode d'extrapolation					
5	Azacitidine - SSE	Gompertz	Pas d'impact sur la frontière (RDCR 68 433 €/QALY)		
6		Weibull	Pas d'impact sur la frontière (RDCR 64 283 €/QALY)		
7		Gamma Généralisée	Pas d'impact sur la frontière (RDCR 67 287 €/QALY)		
8		Log-normale	Pas d'impact sur la frontière (RDCR 38 502 €/QALY)		
9		Log-logistique	Pas d'impact sur la frontière (RDCR 31 208 €/QALY)		
10	Azacitidine - SG	Weibull	Pas d'impact sur la frontière (RDCR 62 434 €/QALY)		
11		Gompertz	Pas d'impact sur la frontière (RDCR 62 389 €/QALY)		
12		Gamma Généralisée	Pas d'impact sur la frontière (RDCR 62 740 €/QALY)		
13		Log-normale	Pas d'impact sur la frontière (RDCR 63 967 €/QALY)		
14		Log-logistique	Pas d'impact sur la frontière (RDCR 63 907 €/QALY)		
15	LDAC - SSE	Weibull	Pas d'impact sur la frontière (RDCR 65 543 €/QALY)		
16		Gompertz	Pas d'impact sur la frontière (RDCR 81 167 €/QALY)		

17		Gamma Généralisée	Pas d'impact sur la frontière (RDCR 84 160 €/QALY)
18		Log-normale	Pas d'impact sur la frontière (RDCR 76 469 €/QALY)
19		Log-logistique	Pas d'impact sur la frontière (RDCR 77 469 €/QALY)
15	LDAC - SG	Weibull	Pas d'impact sur la frontière (RDCR 61 290 €/QALY)
16		Gompertz	LDAC n'est pas sur la frontière
17		Gamma Généralisée	Pas d'impact sur la frontière (RDCR 28 423 €/QALY)
18		Log-normale	Pas d'impact sur la frontière (RDCR 48 755 €/QALY)
19		Log-logistique	Pas d'impact sur la frontière (RDCR 45 611 €/QALY)

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

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

Population d'analyse et population cible

Selon les dernières projections réalisées par Santé Publique France et l'INCa, il est estimé que 3 428 nouveaux cas de LAM ont été diagnostiqués en France en 2018.

Tableau 58. Nombre de nouveaux cas de LAM diagnostiqués en France par année – données Santé Publique France et INCa - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Juillet 2021

Année	1990	1995	2000	2005	2010	2015	2018
Hommes	837	1034	1189	1312	1479	1673	1787
Femmes	764	878	1009	1166	1332	1528	1641
Total	1601	1912	2198	2478	2811	3201	3428

En prenant en compte un modèle de régression linéaire de droite d'équation (avec un coefficient de corrélation linéaire $R^2=0,9961$), le nombre de nouveaux cas est estimé à 3 634 patients en 2022, 3 699 patients en 2023, 3 764 patients en 2024, 3 829 patients en 2025 et 3894 patients en 2026.

Tableau 59. Projection de nombre de nouveaux cas de LAM en France de 2022 à 2026 – Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Juillet 2021

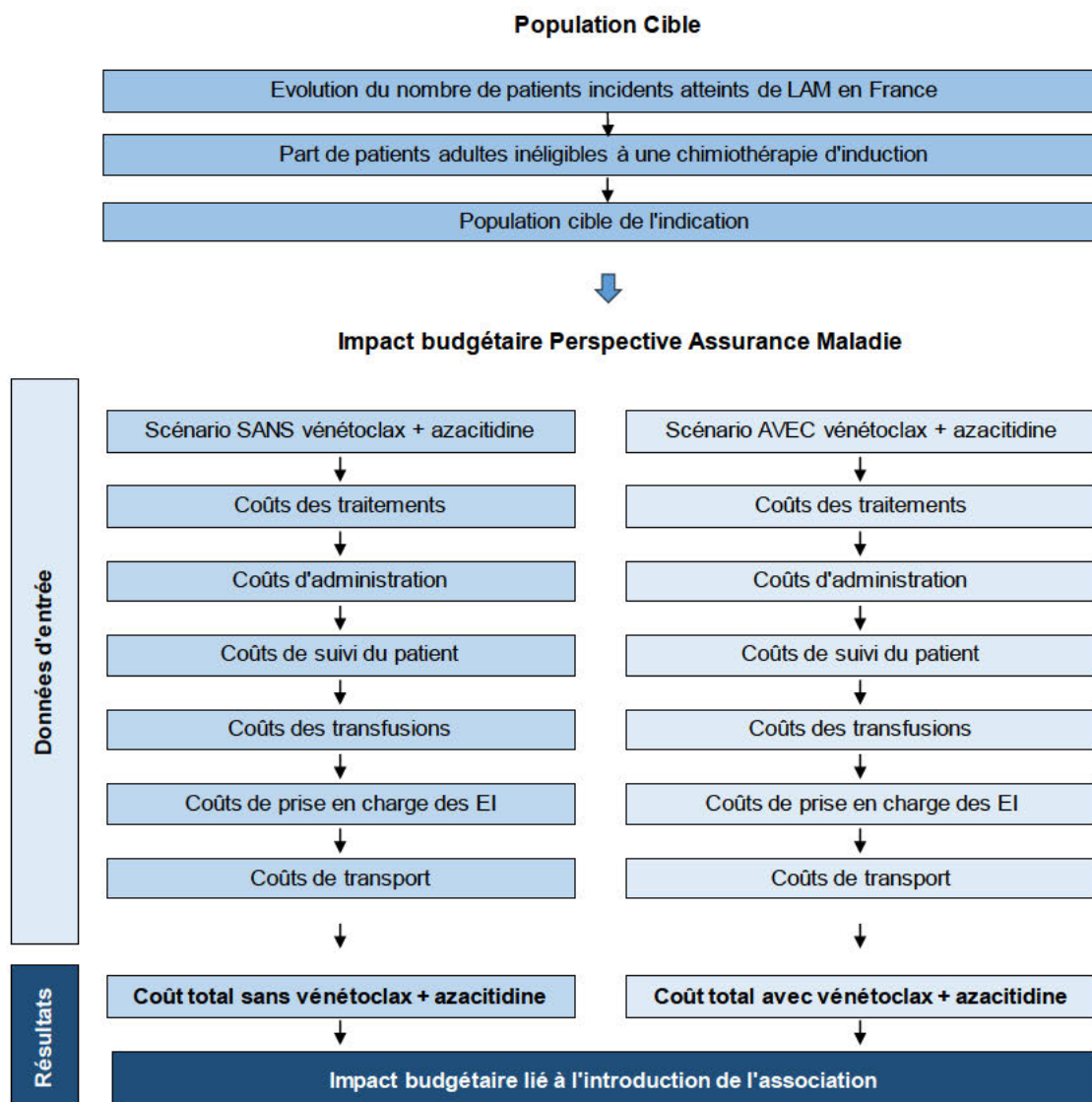
Année	2022	2023	2024	2025	2026
Projection de patients atteints de LAM	3 634	3 699	3 764	3 828	3 893

Tableau 60. Estimation de la population cible de 2022 à 2026 - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Juillet 2021

Année	Projection de patients atteints de LAM	% inéligibles à une chimiothérapie intensive	Population cible estimée
2022	3 634	51,5%	1 872
2023	3 699		1 905
2024	3 764		1 938
2025	3 828		1 971
2026	3 893		2 005

Scénarios comparés

Figure 22. Méthode de calcul de l'AIB de l'introduction et de la diffusion sur le marché de l'association vénétoclax + azacitidine en France - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Juillet 2021



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 61. Population cible incidente et population rejointe incidente – Scénario sans l'association vénétoclax + azacitidine - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Juillet 2021

Population cible incidente	2022	2023	2024	2025	2026
Scénario sans l'association vénétoclax + azacitidine	1 872	1 905	1 938	1 971	2 005
<i>Azacitidine</i>	■	■	■	■	■
Scénario avec l'association vénétoclax + azacitidine	1 872	1 905	1 938	1 971	2 005

Vénétoclax + azacitidine	■	■	■	■	■
Azacitidine	■	■	■	■	■

Coûts totaux et désagrégés par poste

Tableau 62. Répartition des coûts annuels par patient pour le scénario avec l'association vénétoclax + azacitidine sur la première année de traitement - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Juillet 2021

	Coût par patient
Vénétoclax + azacitidine	
Coût d'acquisition des traitements (€)	■
<i>Vénétoclax</i>	■
<i>Azacitidine</i>	8 864 €
Coût d'administration des traitements (€)	27 978 €
<i>Vénétoclax</i>	0 €
<i>Azacitidine</i>	27 978 €
Coût de suivi des patients (€)	1 967 €
Coût des transfusions (€)	10 033 €
Coût des traitements ultérieurs (€)	1 750 €
Coût des EI (€)	7 613 €
Coût de fin de vie (€)	0 €
Coûts totaux (€)	84 273 €
Azacitidine	
Coût d'acquisition des traitements (€)	5 113 €
Coût d'administration des traitements (€)	15 830 €
Coût de suivi des patients (€)	1 802 €
Coût des transfusions (€)	11 678 €
Coût de traitement post-événement	2 866 €
Coût des EI (€)	3 454 €
Coût de fin de vie (€)	3 791 €
Coûts totaux (€)	■

Figure 23. Coûts détaillés pour un patient sur la première année sous traitement par stratégie et poste de coût - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Juillet 2021

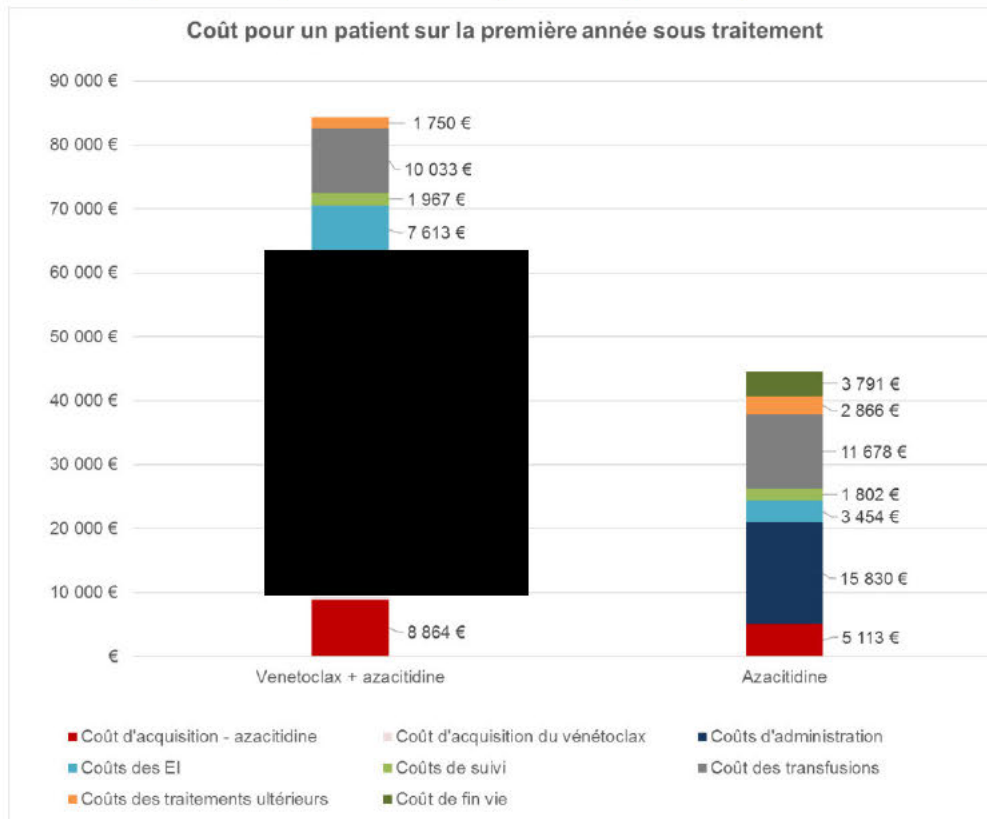


Figure 24. Répartition du coût de la première année sous traitement pour un patient par poste de coût - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Juillet 2021



Tableau 63. Répartition des coûts totaux par patient pour le scénario avec l'association vénétoclax + azacitidine - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Juillet 2021

	Coût par patient
Vénétoclax + azacitidine	
Coût d'acquisition des traitements (€)	████████
<i>vénétoclax</i>	████████
<i>azacitidine</i>	8 864 €
Coût d'administration des traitements (€)	27 978 €
<i>vénétoclax</i>	0 €
<i>azacitidine</i>	27 978 €
Coût de suivi des patients (€)	2 779 €
Coût des transfusions (€)	18 422 €
Coût des traitements ultérieurs (€)	1 750 €
Coût des EI (€)	7 613 €
Coût de fin de vie (€)	3 791 €
Coûts totaux (€)	████████
Azacitidine	
Coût d'acquisition des traitements (€)	5 113 €
Coût d'administration des traitements (€)	15 830 €
Coût de suivi des patients (€)	1 802 €
Coût des transfusions (€)	11 678 €
Coût de traitement post-événement	2 866 €
Coût des EI (€)	3 454 €
Coût de fin de vie (€)	3 791 €
Coûts totaux (€)	████████

Impact budgétaire

Tableau 64. Résultats de l'AIB de référence par année - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Juillet 2021

	2022	2023	2024	2025	2026
Scénario sans vénétoclax					
Coûts d'acquisition (€)	████████	████████	████████	████████	████████
<i>vénétoclax</i>	-	-	-	-	-
<i>azacitidine</i>	9 570 676 €	9 740 689 €	9 910 702 €	10 080 715 €	10 250 729 €
Coûts d'administration (€)	29 629 288 €	30 155 622 €	30 681 956 €	31 208 290 €	31 734 624 €

Coûts des EI (€)	6 465 057 €	6 579 902 €	6 694 747 €	6 809 592 €	6 924 437 €
Coûts de suivi (€)	3 373 695 €	3 433 625 €	3 493 555 €	3 553 486 €	3 613 416 €
Coûts des transfusions (€)	21 857 676 €	22 245 956 €	22 634 235 €	23 022 514 €	23 410 793 €
Coûts traitements ultérieurs (€)	5 365 055 €	5 460 359 €	5 555 664 €	5 650 969 €	5 746 273 €
Coûts de fin de vie (€)	7 094 925 €	7 220 959 €	7 346 993 €	7 473 027 €	7 599 061 €
Coûts totaux (€)	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Scénario avec vénétoclax					
Coûts d'acquisition (€)	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
<i>vénétoclax</i>	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
<i>azacitidine</i>	12 729 808 €	14 527 840 €	14 781 408 €	15 034 976 €	15 288 544 €
Coûts d'administration (€)	39 861 728 €	45 661 222 €	46 458 189 €	47 255 157 €	48 052 124 €
Coûts des EI (€)	9 968 351 €	11 888 575 €	12 096 077 €	12 303 580 €	12 511 082 €
Coûts de suivi (€)	3 512 431 €	4 327 449 €	4 743 329 €	4 825 008 €	4 906 688 €
Coûts des transfusions (€)	20 471 980 €	27 212 030 €	31 204 968 €	31 743 480 €	32 281 991 €
Coûts traitements ultérieurs (€)	4 424 378 €	4 034 917 €	4 105 343 €	4 175 768 €	4 246 193 €
Coûts de fin de vie (€)	3 902 209 €	5 575 633 €	7 262 550 €	7 388 584 €	7 514 618 €
Coûts totaux (€)	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████

Tableau 65. Résultats de l'AIB de référence sur 5 années cumulées - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Juillet 2021

	Total
Scénario sans vénétoclax	
Coûts d'acquisition (€)	██████████
<i>vénétoclax</i>	-
<i>azacitidine</i>	49 553 510 €
Coûts d'administration (€)	153 409 778 €
Coûts des EI (€)	33 473 735 €
Coûts de suivi (€)	17 467 776 €
Coûts des transfusions (€)	113 171 174 €
Coûts traitements ultérieurs (€)	27 778 320 €
Coûts de fin de vie (€)	36 734 964 €
Coûts totaux (€)	██████████
Scénario avec vénétoclax	
Coûts d'acquisition (€)	██████████
<i>vénétoclax</i>	██████████

azacitidine	72 362 576 €
Coûts d'administration (€)	227 288 419 €
Coûts des EI (€)	58 767 666 €
Coûts de suivi (€)	22 314 906 €
Coûts des transfusions (€)	142 914 449 €
Coûts traitements ultérieurs (€)	20 986 599 €
Coûts de fin de vie (€)	31 643 594 €
Coûts totaux (€)	██████████

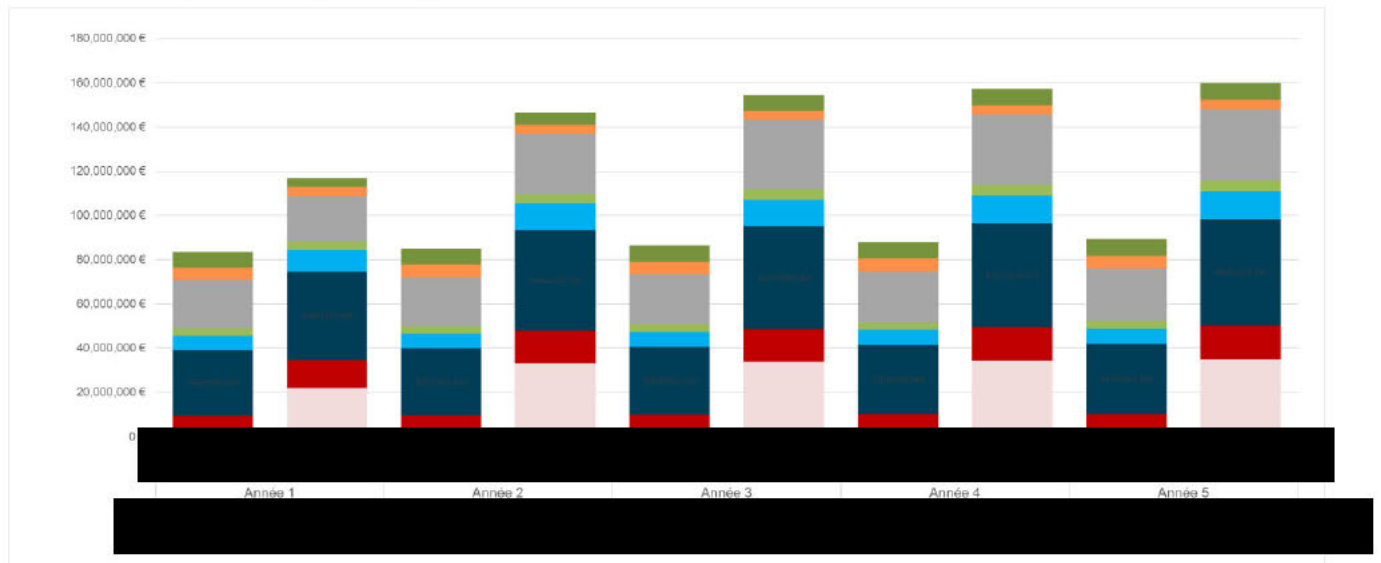
Tableau 66. Résultats de l'impact budgétaire cumulé par année - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Juillet 2021

	2022	2023	2024	2025	2026
Coûts d'acquisition (€)	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Coûts d'administration (€)	10 232 440 €	15 505 600 €	15 776 233 €	16 046 867 €	16 317 501 €
Coûts des EI (€)	3 503 294 €	5 308 673 €	5 401 330 €	5 493 988 €	5 586 645 €
Coûts de suivi (€)	138 736 €	893 824 €	1 249 774 €	1 271 523 €	1 293 272 €
Coûts des transfusions (€)	-1 385 696 €	4 966 074 €	8 570 733 €	8 720 965 €	8 871 198 €
Coûts traitements ultérieurs (€)	-940 676 €	-1 425 442 €	-1 450 321 €	-1 475 201 €	-1 500 081 €
Coûts de fin de vie (€)	-3 192 716 €	-1 645 326 €	-84 443 €	-84 443 €	-84 443 €
Coûts totaux (€)	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████

Tableau 67. Résultats de l'impact budgétaire cumulé sur 5 ans - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Juillet 2021

Poste de coûts	Coût total scénario avec vs. sans vénétoclax + azacitidine (€)
Coûts d'acquisition (€)	██████████
– vénétoclax (€)	██████████
– azacitidine (€)	22 809 066 €
Coûts d'administration (€)	73 878 641 €
Coûts de prise en charge des EI (€)	25 293 930 €
Coûts de suivi (€)	4 847 129 €
Coûts des transfusions (€)	29 743 275 €
Coûts des traitements ultérieurs (€)	- 6 791 721 €
Coûts de fin de vie (€)	- 5 091 371 €
Coûts totaux (€)	██████████

Figure 25. Répartition du coût total par poste de coûts par année et scénario de l'analyse - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Juillet 2021



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

Méthode

Tableau 68. Analyses de sensibilité sur les choix structurants - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Juillet 2021

Paramètre	Analyse de référence	Scénario
Horizon temporel	5 ans.	3 ans. Comme retenu dans l'analyse d'impact budgétaire précédant l'échange technique
Structure du modèle	Suivi des patients sur plusieurs années selon les critères cliniques.	Suivi des patients sur une année uniquement (hypothèse simplificatrice)
Population cible	Paramètres : - augmentation des cas incidents	Incidence de la LAM constante entre 2022 et 2026.
Durée du traitement initial	La durée de traitement observée dans les essais est utilisée	La durée de la survie sans événement est utilisée. Cela suppose donc une administration des traitements jusqu'à événement et impacte les coûts de traitements (acquisition et administration) ainsi que le coût des traitements ultérieurs.
Coût du vénétoclax	██████ €	Le coût de la boîte a été diminué de 10% et de 15%.
Coût de l'azacitidine	124,23€ (JO).	- le coût d'azacitidine est considéré comme intra-GHS - le coût d'azacitidine est considéré comme intra-GHS pour 50% des patients
Hospitalisation initiale pour administration d'azacitidine dans l'association vénétoclax + azacitidine	Valorisée en une séance (GHM 28Z07Z – « Chimiothérapie pour tumeur, en séances »)	Valorisée par une hospitalisation complète (GHM 17M05X « Chimiothérapie pour leucémie aigüe ») (suite à l'échange technique).
Surface corporelle	1,70m ² (source : CEPS).	1,81m ² (VIALE-A). Ce paramètre impacte de façon marginale les coûts de traitements par l'azacitidine (seule ou dans l'association).

Intensité de dose	Vénétoclax : 62,7% (VIALE-A) Azacitidine (vénétoclax + azacitidine) : 97,1% (VIALE-A) Azacitidine : 99,0% (VIALE-A)	100% pour tous les traitements.
Perte de reliquats pour l'azacitidine – Nombre de flacons	Pas de perte de reliquats - 1,34 flacon par cycle.	Perte de reliquats - 2 flacons par cycle.
Traitements ultérieurs	Pris en compte. Durée du traitement : 3 cycles	- Non intégrés. - Traitements ultérieurs jusqu'au décès.
Événements indésirables	EI de grades 3-5 valorisés seulement.	EI de grade 1-2 et 3-4 valorisés.

Tableau 69. Analyses de sensibilité sur la valeur des paramètres - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Juillet 2021

Paramètres	Valeur de l'analyse de référence	Min	Max	Source pour analyse de référence (sources pour analyses de sensibilité)
Population cible				
Pourcentage de patients inéligibles à la chimiothérapie intensive	51,5%	48,0%	55,0%	Moyenne des deux registres français (Valeurs de chaque registre)
Données cliniques				
Survie sans événement – vénétoclax + azacitidine	9,8	8,4	11,8	VIALE-A (95%CI)
Survie sans événement – azacitidine	7,0	5,6	9,5	VIALE-A (95%CI)
Survie globale – vénétoclax + azacitidine	14,7	11,9	18,7	VIALE-A (95%CI)
Survie globale – azacitidine	9,6	7,4	12,7	VIALE-A (95%CI)
Durée de traitement – vénétoclax + azacitidine	7,6	6,1	9,1	VIALE-A (±20%)
Durée de traitement – azacitidine	4,3	3,4	5,2	VIALE-A (±20%)
% de RC/RCi – vénétoclax + azacitidine	66,4%	60,6%	71,9%	VIALE-A (95%CI)
% de RC/RCi – azacitidine	28,3%	21,1%	36,3%	VIALE-A (95%CI)
% indépendance transfusionnelle – vénétoclax + azacitidine	58,0%	52,1%	63,8%	VIALE-A (95%CI)
% indépendance transfusionnelle – azacitidine	33,8%	26,2%	42,1%	VIALE-A (95%CI)
Coûts				
Coût de la boîte de vénétoclax	████████	████████	████████	████████
Coût d'une administration		388,37 €	582,55 €	Tarif GHS (±20%)

Intensité de dose – vénétoclax + azacitidine - vénétoclax	62,7%	50,2%	75,2%	VIALE-A (±20%)
Intensité de dose – vénétoclax + azacitidine - azacitidine	97,1%	77,7%	100,0%	VIALE-A (±20%)
Intensité de dose –azacitidine	99,0%	79,2%	100,0%	VIALE-A (±20%)
Coûts liés à la prise en charge des EI – vénétoclax + azacitidine	7 613,38 €	6 090,70 €	9 136,06 €	Tarifs GHS (±20%)
Coûts liés à la prise en charge des EI – azacitidine	3 454,06 €	2 763,25 €	4 144,88 €	Tarifs GHS (±20%)
Coût de suivi pré-événement – RC/RCi	112,75 €	90,20 €	135,30 €	Diverses sources (±20%)
Coût de suivi pré-événement – sans RC/RCi	143,26 €	114,61 €	171,91 €	Diverses sources (±20%)
Coût de suivi post-événement	277,47 €	221,98 €	332,96 €	Diverses sources (±20%)
Nombre de transfusions pré-événement	1	0	2	Hypothèse
Nombre de transfusions post-événement	4	1	8	Hypothèse
Coût unitaire pour une séance de transfusion	717,01 €	573,61 €	860,41 €	Tarifs GHS (±20%)
Coûts des traitements ultérieurs – vénétoclax + azacitidine	583,18 €	466,54 €	699,82 €	Diverses sources (±20%)
Coûts des traitements ultérieurs – azacitidine	955,46 €	764,36 €	1 146,55 €	Diverses sources (±20%)
Parts de marché				
Parts de marché année 1	vénétoclax + azacitidine: ■■■ aza : ■■■	vénétoclax + azacitidine: ■■■ aza ■■■	vénétoclax + azacitidine: ■■■ aza : ■■■	Variation simultanée des parts de marché de l'association (±20%)
Parts de marché année 2	vénétoclax + azacitidine ■■■ aza : ■■■	vénétoclax + azacitidine: ■■■ aza : ■■■	vénétoclax + azacitidine: ■■■ aza ■■■	
Parts de marché année 3	vénétoclax + azacitidine ■■■ aza : ■■■	vénétoclax + azacitidine: ■■■ aza : ■■■	vénétoclax + azacitidine: ■■■ aza ■■■	
Parts de marché année 4	vénétoclax + azacitidine: ■■■ aza ■■■	vénétoclax + azacitidine: ■■■ aza ■■■	vénétoclax + azacitidine: ■■■ aza ■■■	

Parts de marché année 5	vénétoclax + azacitidine : █████	vénétoclax + azacitidine : █████	vénétoclax + azacitidine : █████
	aza █████	aza : █████	aza : █████

Résultats

Tableau 70. Analyses de sensibilité univariées : résultats - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Juillet 2021

Paramètre	Scénario	Impact budgétaire total, € (% variation)
Analyse de référence		██████████
Horizon temporel	3 ans	██████████ (-46,13%)
Structure du modèle	Suivi des patients sur une année uniquement (hypothèse simplificatrice)	██████████ (+5,76%)
Population cible	Incidence de la LAM constante entre 2022 et 2026	██████████ (-3,49%)
Durées de traitement	Utilisation de la survie sans événement	██████████ (+6,73%)
Coût du vénétoclax	-10%	██████████ € (-5,23%)
	-15%	██████████ (-7,84%)
Coût de l'azacitidine	Le coût d'azacitidine est considéré comme intra-GHS	██████████ (-7,23%)
	Le coût d'azacitidine est considéré comme intra-GHS pour 50% des patients	██████████ (-3,61%)
Hospitalisation initiale pour administration d'azacitidine = (pour les patients traités par l'association)	Le premier cycle d'administration de l'association vénétoclax + azacitidine est valorisé par une hospitalisation complète (GHM 17M05X « Chimiothérapie pour leucémie aigüe »)	██████████ (+7,87%)
Surface corporelle	1,81m ² (VIALE-A)	██████████ (+0,46%)
Intensité de dose	Intensité de dose = 100%	██████████ (+31,52%)
Perte de reliquats pour l'azacitidine – Nombre de flacons	Perte de reliquats - 2 flacons par administration	██████████ (+4,11%)
Traitements ultérieurs	Non intégrés	██████████ (+2,39%)
	Traitements ultérieurs jusqu'au décès	██████████ (+0,23%)
Événements indésirables	EI de grade 1-2 et 3-4 valorisés	██████████ (+0,21%)

Figure 26. Diagramme de Tornado de l'impact budgétaire total de l'association vénétoclax + azacitidine - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Juillet 2021



Tableau 71 : Résultats détaillés de l'analyse de sensibilité déterministes sur la valeur des paramètres de l'AIB - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Juillet 2021

Paramètres	Valeur base case	Valeur borne min	Valeur borne max	IB [€] - borne min	% variation	IB [€] - borne max	% variation	Source de variation
Durée de traitement médiane vénétoclax + azacitidine	7,60	6,08	9,12	██████████ ██████████	- 25,29 %	██████████ ██████████	25,29 %	± 20%
Parts de marché de vénétoclax + azacitidine				██████████ ██████████	- 20,00 %	██████████ ██████████	20,00 %	± 20%
Survie globale vénétoclax + azacitidine	14,70	11,90	18,70	██████████ ██████████	- 13,91 %	██████████ ██████████	21,30 %	IC à 95%
Survie globale azacitidine	9,60	7,40	12,70	██████████ ██████████	15,04 %	██████████ ██████████	- 18,45 %	IC à 95%
Survie sans événement médiane azacitidine	7,00	5,60	9,50	██████████ ██████████	- 7,71 %	██████████ ██████████	13,78 %	IC à 95%
Intensité de dose Venetoclax - VIALE-A	62,70%	50,16%	75,24%	██████████ ██████████	- 10,46 %	██████████ ██████████	10,46 %	± 20%
Coût Venclyxto boîte de 112	██████████	██████████	██████████	██████████ ██████████	- 10,45 %	██████████ ██████████	10,45 %	± 20%
Survie sans événement médiane vénétoclax + azacitidine	9,80	8,40	11,80	██████████ ██████████	8,28 %	██████████ ██████████	- 11,83 %	IC à 95%
Nombre de transfusions - post-événement	4,00	1,00	8,00	██████████ ██████████	- 7,96 %	██████████ ██████████	10,62 %	± 20%
Durée de traitement médiane azacitidine	4,30	3,44	5,16	██████████ ██████████	8,40 %	██████████ ██████████ €	- 8,40 %	± 20%
% de patients inéligibles à la chimiothérapie intensive	51,50%	48,00%	55,00%	██████████ ██████████	- 6,80 %	██████████ ██████████	6,80 %	Données de chaque registre
Coût administration azacitidine	485,46	388,37	582,55	██████████ ██████████	- 4,69 %	██████████ ██████████	4,69 %	± 20%
Coûts des EI - vénétoclax + azacitidine	7 613,38	6 090,70	9 136,06	██████████ ██████████	- 3,05 %	██████████ ██████████	3,05 %	± 20%
Intensité de dose Azacitidine - vénétoclax + azacitidine - VIALE-A	97,10%	77,68%	100,00%	██████████ ██████████	- 3,56 %	██████████ ██████████	0,53 %	± 20%

Coût unitaire séance de transfusion	717,01	573,61	860,41	██████████ ██████████	- 1,96 %	██████████ ██████████	1,96 %	± 20%
Coûts des EI - azacitidine	3 454,06	2 763,25	4 144,88	██████████ ██████████ €	1,39 %	██████████ ██████████	- 1,39 %	± 20%
Coût traitements ultérieurs - azacitidine	955,46	764,36	1 146,55	██████████ ██████████	1,15 %	██████████ ██████████	- 1,15 %	± 20%
Intensité de dose Azacitidine - VIALE-A	99,00%	79,20%	100,00%	██████████ ██████████	2,11 %	██████████ ██████████	- 0,11 %	± 20%
% indépendance transfusionnelle vénétoclax + azacitidine	58,00%	52,10%	63,80%	██████████ ██████████	0,90 %	██████████ ██████████	- 0,89 %	IC à 95%
% indépendance transfusionnelle azacitidine	33,80%	26,20%	42,10%	██████████ ██████████	- 0,83 %	██████████ ██████████	0,91 %	IC à 95%
Nombre de transfusions - pré-événement	1,00	0,00	2,00	██████████ ██████████	0,81 %	██████████ ██████████	- 0,81 %	± 20%
Coût traitements ultérieurs - vénétoclax + azacitidine	583,18	466,54	699,82	██████████ ██████████	- 0,70 %	██████████ ██████████	0,70 %	± 20%
Coûts de suivi - Pré-événement - CR/CRi	112,75	90,20	135,30	██████████ ██████████	- 0,22 %	██████████ ██████████	0,22 %	± 20%
Coûts de suivi - Post-événement - Sans CR/CRi	277,47	221,98	332,96	██████████ ██████████	- 0,21 %	██████████ ██████████	0,21 %	± 20%
Coûts de suivi - Pré-événement - Sans CR/CRi	143,26	114,61	171,91	██████████ ██████████	0,11 %	██████████ ██████████	- 0,11 %	± 20%
% CR/CRi vénétoclax + azacitidine	66,40%	60,60%	71,90%	██████████ ██████████	0,04 %	██████████ ██████████	- 0,04 %	IC à 95%
% CR/CRi azacitidine	28,30%	21,10%	36,30%	██████████ ██████████	- 0,03 %	██████████ ██████████	0,04 %	IC à 95%

5.2.3. Analyse complémentaire

Seuls les éléments différents de l'analyse de référence sont présentés.

Parts de marché

Tableau 72. Parts de marché des traitements retenus dans le scénario sans l'association vénétoclax + azacitidine (analyse complémentaire) - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Juillet 2021

Traitements	2022	2023	2024	2025	2026
Azacitidine	██████	██████	██████	██████	██████
LDAC	██████	██████	██████	██████	██████

Tableau 73. Parts de marché des traitements retenus dans le scénario avec l'association vénétoclax + azacitidine (analyse complémentaire) - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Juillet 2021

Traitements	2022	2023	2024	2025	2026
Vénétoclax + azacitidine	██████	██████	██████	██████	██████
Azacitidine	██████	██████	██████	██████	██████
LDAC	██████	██████	██████	██████	██████

Données d'efficacité

La structure du modèle est identique à l'analyse de référence et se fonde sur les données cliniques issues de l'essai de phase 3 VIALE-A pour l'association vénétoclax + azacitidine et pour l'azacitidine. Les données d'efficacité de LDAC ont été estimées via l'essai clinique de phase 3 VIALE-C après pondération des individus par l'inverse du score de propension.

Tableau 74. Données d'efficacité utilisées dans l'analyse complémentaire - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Juillet 2021

Traitements	Vénétoclax + azacitidine	Azacitidine	LDAC
TOT, médiane (mois)	7,6	4,3	1,7
SSE, médiane (mois)	9,8	7,0	3,1
SG, médiane (mois)	14,7	9,6	7,4
% RC/RCi	66,4%	28,3%	17,0%
% indépendance transfusionnelle	58,0%	33,8%	16,2%

Données de tolérance

La sélection des effets indésirables à prendre en compte dans cette AIB est fondée sur leur fréquence d'apparition dans les essais VIALE-A et VIALE-C tous grades de sévérité confondus.

Dans cette analyse complémentaire, les EI relatifs à LDAC ont été collectés directement de l'essai VIALE-C.

Tableau 75. Fréquence de survenue des événements indésirables retenus dans l'analyse complémentaire - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Juillet 2021

Événement indésirable	Vénétoclax + azacitidine (VIALE-A)		Placebo + azacitidine (VIALE-A)		LDAC (VIALE-C)	
	Grade 1-2	Grade 3-5	Grade 1-2	Grade 3-5	Grade 1-2	Grade 3-5
Neutropénie	4,24%	73,14%	2,78%	28,47%	0,00%	13,24%
Thrombocytopénie	15,90%	53,00%	11,11%	32,64%	4,41%	38,24%
Neutropénie fébrile	0,00%	43,11%	0,00%	13,19%	0,00%	13,24%
Leucopénie	8,13%	37,81%	9,72%	17,36%	0,00%	2,94%
Anémie	6,36%	22,26%	2,08%	15,97%	2,94%	14,71%
Diarrhée	33,22%	1,77%	18,06%	2,78%	8,82%	0,00%
Nausée	42,40%	1,41%	27,78%	0,69%	29,41%	0,00%
Vomissements	28,98%	1,06%	17,36%	0,69%	10,29%	0,00%
Constipation	16,61%	0,00%	14,58%	0,69%	11,76%	0,00%
Stomatite	5,65%	0,00%	2,08%	0,00%	0,00%	0,00%
Asthénie	4,24%	1,06%	1,39%	0,00%	5,88%	0,00%
Fatigue	12,37%	0,71%	4,86%	0,69%	5,88%	0,00%
Pyrexie	11,31%	0,71%	3,47%	0,00%	30,88%	2,94%
Erythème au site d'injection	6,01%	0,00%	6,94%	0,00%	0,00%	0,00%
Réaction au site d'injection	8,13%	0,00%	7,64%	0,69%	0,00%	0,00%
Pneumonie	2,12%	9,19%	0,69%	10,42%	0,00%	0,00%
Diminution de la numération de globules blancs	2,83%	6,36%	0,00%	1,39%	5,88%	5,88%
Diminution de la numération de neutrophiles	1,77%	5,65%	0,00%	0,00%	2,94%	4,41%
Diminution de la numération de plaquettes	1,41%	4,95%	0,69%	0,00%	1,47%	5,88%
Perte de poids	8,83%	0,71%	5,56%	0,69%	2,94%	0,00%
Perte d'appétit	17,67%	2,12%	10,42%	0,00%	10,29%	0,00%
Hypokaliémie	8,13%	1,77%	2,08%	1,39%	1,47%	2,94%
Rash	2,47%	0,00%	1,39%	0,00%	4,41%	1,47%
Nombre d'événements retenus	704	755	217	184	95	72
Nombre d'événements observés	1 298	974	416	226	160	102

% d'événements retenus

54,24%

77,52%

52,16%

81,42%

59,38%

70,59%

Coût

Tableau 76. Coût d'acquisition par unité de dose des traitements (analyse complémentaire) - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Juillet 2021

Traitement	Conditionnement	Coût par conditionnement	Coût par unité de dose
Vénétoclax	VENCLYXTO 100mg (boîte de 112)**	██████████	██████████
Azacitidine	Vidaza poudre pour suspension injectable flacon verre de 100 mg	124,23 €	124,23 €
	Génériques	124,23 €	124,23 €
LDAC	Coût intra-GHS		

GHS : Groupe homogène de séjour ; LDAC : cytarabine à faible dose ;

* : inclut l'honoraire de dispensation de 1,02€ TTC ; ** : le conditionnement le plus adapté au regard de la posologie a été sélectionné

Une intensité de dose de 99,5% issue de l'essai VIALE-C est retenue pour LDAC dans cette analyse complémentaire, sans conséquence sur l'impact budgétaire (coût de la molécule inclus dans le GHS).

Coûts des traitements ultérieurs

Dans les essais VIALE-A et VIALE-C, 15,7% des patients sous vénétoclax + azacitidine, 24,8% des patients sous azacitidine et 44,1% des patients sous LDAC ont reçu un traitement ultérieur. Pour ces patients, l'utilisation des traitements ultérieurs a été obtenue via les essais, après sélection des traitements donnés dans la pratique française. Ces distributions ont été recalculées pour ne conserver uniquement que ces trois traitements.

Tableau 77. Distribution des traitements ultérieurs issue des essais VIALE-A et VIALE-C (analyse complémentaire) - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Juillet 2021

Traitement	Vénétoclax + azacitidine	Azacitidine	LDAC
Patients ayant reçu un traitement ultérieur	15,7 % (45/286)	24,8% (36/145)	50,0% (34/68)
azacitidine	1,75 % (5/286)	6,21% (9/145)	11,8% (8/68)
LDAC	6,64 % (19/286)	11,72 % (17/145)	32,4% (22/68)
hydroxycarbamide	2,45 % (7/286)	4,14 % (6/145)	11,8% (8/68)

Les coûts des traitements ultérieurs par traitement initialement reçu sont présentés dans le **Tableau 78**.

Tableau 78. Coût moyen d'un traitement post-événement par stratégie (analyse complémentaire) - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Juillet 2021

Stratégie	Coût moyen des traitements ultérieurs
Vénétoclax + azacitidine	1 750,39 €
Azacitidine	2 868,69 €
LDAC	5 647,33 €

Présentation des populations

Tableau 79. Population cible incidente et population rejointe incidente – Scénario sans l'association vénétoclax + azacitidine - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Juillet 2021

Population d'intérêt	Année	2022	2023	2024	2025	2026
Population cible incidente		1 872	1 905	1 938	1 972	2 005
Population rejointe incidente	Azacitidine	■	■	■	■	■
	LDAC	■	■	■	■	■

Tableau 80. Population cible incidente et population rejointe incidente – Scénario avec l'association vénétoclax + azacitidine - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Juillet 2021

Population d'intérêt	Année	2022	2023	2024	2025	2026
Population cible incidente		1 872	1 905	1 938	1971	2 005
Population rejointe incidente	Vénétoclax + azacitidine	■	■	■	■	■
	Azacitidine	■	■	■	■	■
	LDAC	■	■	■	■	■

Les postes de coûts

Dans cette analyse complémentaire, seuls les coûts par patient traité par LDAC sont différents des coûts présentés pour l'analyse de référence.

Tableau 81. Répartition des coûts annuels par patient pour le scénario avec l'association vénétoclax + azacitidine sur la première année de traitement (analyse complémentaire) - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Juillet 2021

	Coût par patient
Vénétoclax + azacitidine	
Coût d'acquisition des traitements (€)	■
vénétoclax	■
azacitidine	8 864 €
Coût d'administration des traitements (€)	27 978 €
vénétoclax	€
azacitidine	27 978 €
Coût de suivi des patients (€)	1 967 €
Coût des transfusions (€)	10 033 €

Coût des traitements ultérieurs (€)	1 750 €
Coût des EI (€)	7 613 €
Coût de fin de vie (€)	0 €
Coûts totaux (€)	████████
Azacidine	
Coût d'acquisition des traitements (€)	5 113 €
Coût d'administration des traitements (€)	15 830 €
Coût de suivi des patients (€)	1 802 €
Coût des transfusions (€)	11 678 €
Coût de traitement post-événement	2 866 €
Coût des EI (€)	3 454 €
Coût de fin de vie (€)	3 791 €
Coûts totaux (€)	████████
LDAC	
Coût d'acquisition des traitements (€)	-
Coût d'administration des traitements (€)	8 940 €
Coût de suivi des patients (€)	1 756 €
Coût des transfusions (€)	15 378 €
Coût de traitement post-événement	5 644 €
Coût des EI (€)	2 711 €
Coût de fin de vie (€)	3 791 €
Coûts totaux (€)	████████

Impact budgétaire pour la période (2022-2026)

Le coût total dans le scénario sans l'association vénétoclax + azacidine est estimé à ██████████ d'euros et à ██████████ d'euros dans le scénario avec l'association vénétoclax + azacidine.

Tableau 82 Résultats de l'AIB de référence sur 5 années cumulées - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Juillet 2021

	Total
Scénario sans vénétoclax	
Coûts d'acquisition (€)	████████
vénétoclax	0 €
azacidine	████████
LDAC	0 €
Coûts d'administration (€)	152 386 623 €
Coûts des EI (€)	33 293 927 €

Coûts de suivi (€)	17 393 467 €
Coûts des transfusions (€)	112 918 312 €
Coûts traitements ultérieurs (€)	27 823 078 €
Coûts de fin de vie (€)	36 584 244 €
Coûts totaux (€)	██████████
Scénario avec vénétoclax	
Coûts d'acquisition (€)	██████████
vénétoclax	██████████
azacitidine	71 638 950 €
LDAC	0 €
Coûts d'administration (€)	225 526 477 €
Coûts des EI (€)	58 334 918 €
Coûts de suivi (€)	22 192 125 €
Coûts des transfusions (€)	142 364 154 €
Coûts traitements ultérieurs (€)	21 099 274 €
Coûts de fin de vie (€)	31 543 786 €
Coûts totaux (€)	██████████

Dans cette analyse complémentaire, l'impact budgétaire est estimé à ██████████ d'euros, dont un impact budgétaire sur les coûts d'acquisition de ██████████ d'euros (Tableau 83).

Tableau 83. Résultats de l'impact budgétaire cumulé sur 5 ans - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Juillet 2021

Poste de coûts	Coût total marché avec vs. sans vénétoclax + azacitidine	incrémental (€)
Coûts d'acquisition (€)	██████████	
vénétoclax (€)	██████████	
azacitidine (€)	22 580 975 €	
LDAC (€)	- €	
Coûts d'administration (€)	73 139 855 €	
Coûts de prise en charge des EI (€)	25 040 991 €	
Coûts de suivi (€)	4 798 658 €	
Coûts des transfusions (€)	29 445 842 €	
Coûts des traitements ultérieurs (€)	-6 723 804 €	
Coûts de fin de vie (€)	-5 040 457 €	
Coûts totaux (€)	██████████	

Tableau 84 Comparaison entre l'analyse de référence et l'analyse complémentaire - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Juillet 2021

Poste de coûts	Coût total incrémental (€) Analyse de référence	Coût total incrémental (€) Analyse complémentaire	Différence (%)	Coût total incrémental (€) Analyse complémentaire (10%)	Différence (%)
Coûts d'acquisition (€)	██████████	██████████	-1,06%	██████████	-13,06%
vénétoclastax (€)	██████████	██████████	-1,00%	██████████	-10,00%
azacitidine (€)	22 809 066 €	22 580 975 €	-1,00%	16 068 343 €	-29,55%
LDAC (€)		- €	NA	- €	
Coûts d'administration (€)	73 878 641 €	73 139 855 €	-1,00%	57 282 379 €	-22,46%
Coûts des EI (€)	25 293 930 €	25 040 991 €	-1,00%	21 146 259 €	-16,40%
Coûts de suivi (€)	4 847 129 €	4 798 658 €	-1,00%	3 693 629 €	-23,80%
Coûts des transfusions (€)	29 743 275 €	29 445 842 €	-1,00%	24 493 191 €	-17,65%
Coûts traitements ultérieurs (€)	- 6 791 721 €	-6 723 804 €	-1,00%	- 5 709 731 €	-15,93%
Coûts de fin de vie (€)	- 5 091 371 €	-5 040 457 €	-1,00%	-5 938 722 €	-16,64%
Coûts totaux (€)	██████████	██████████	-1,04%	██████████	-16,69%

Table des annexes

Annexe 1.	Documents supports	102
Annexe 2.	Échange technique avec l'industriel	103

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 (dépôt le 30 juillet 2021) ;
- Rapport technique de l'analyse de l'efficacité après échange technique (version 30 juillet 2021)
- Version électronique du modèle économique au format Excel (version 30 juillet 2021)
- Rapport technique de l'analyse d'impact budgétaire après échange technique (version du 30 juillet 2021) ;
- Version électronique du modèle de l'impact budgétaire après échange technique au format Excel (version du 30 juillet 2021) ;
- Réponses aux questions techniques adressées le 30 juillet 2021.

Des documents complémentaires ont également été fournis dans le dossier :

- Rapport soumis à la Commission de la transparence ;
- Bibliographies du rapport de présentation et du rapport technique.

Annexe 2. Échange technique avec l'industriel

La liste de questions techniques ci-dessous a été adressée à l'industriel le 12 juillet 2021. L'industriel a adressé des réponses écrites à la HAS et a sollicité un échange lors du groupe technique le 14 septembre 2021.

Choix structurant de l'évaluation

Compareur(s)

1. Pouvez-vous justifier les options comparées en vous fondant sur les données d'utilisation récentes en France au même titre que les recommandations de prise en charge ?

Explication : en plus des éléments d'argumentaire détaillés, une présentation sous forme de tableau synthétique tel que proposée ci-dessous pourrait être utilisée

Traitement à considérer parmi les compareurs	Recommandé : HAS et sociétés savantes	Utilisation en vie réelle (enquêtes de prescription)	Utilisation (enquête épidémiologique telle que XX)	Prise en compte dans l'analyse de l'efficacité	Prise en compte dans l'analyse d'impact budgétaire
Traitement 1	-HAS : XX -Sociétés savantes : XX :	X%	X%	Non Justification :	Oui
Traitement 2					

2. Une description et une argumentation détaillée de l'utilisation de la LDAC en pratique réelle sont attendues. La description et l'argumentation de l'utilisation de la LDAC en pratique réelle permet de déterminer le choix de l'analyse de référence finale. Si la proportion de la LDAC est faible dans la prise en charge de la LAM et si les limites de la comparaison indirecte sont majeures, la LDAC pourrait être intégrée dans une analyse complémentaire.

Approche des scores de propension

3. L'utilisation de l'approche des scores de propension a-t-elle été prévue dans le protocole des études cliniques relatives à l'AMM revendiquée ?
4. Dans le calcul des scores de propension (comparaison azacitidine vs LDAC), pouvez-vous :
 - justifier que l'ensemble des facteurs pronostics de la LAM soient pris en compte ;
 - pour les facteurs inconnus, pouvez-vous documenter les dates et périodes d'inclusion ainsi que les bassins de recrutement entre les deux essais VIALE-A et VIALE-C. En particulier, une discussion de l'impact de l'absence des taux de globules blancs sur la robustesse des scores de propension est attendue.
5. Le nombre d'observation du bras LDAC est assez faible (N=50, Tableau 11, page 38 du rapport technique). Une discussion de l'effet taille et la puissance de la comparaison azacitidine vs LDAC est attendue.
6. Pouvez-vous utiliser une autre méthode des scores de propension autre que celle de « Inverse Probability Treatment Weighting » (IPTW) et retenir l'approche la plus robuste dans l'analyse ?

Choix de modélisation

Population simulée

7. Le rapport de présentation mentionne que vénétoclax a fait l'objet d'une ATU portant sur 100 patients. Il est attendu une description de la population de l'ATU et la comparaison de ces caractéristiques à celle de la population simulée.
8. La part de patients avec un taux de blastes $\geq 30\%$ dans l'essai VIALE-A est supérieure à celles des registres français (Haut de France et Toulouse). Par ailleurs, la catégorie de risque cytogénétique est légèrement plus défavorable dans les registres français comparativement aux patients de l'essai VIALE-A :
 - des comparaisons statistiques (tests statistiques, p-value) sont attendues lorsque les conditions de faisabilité des tests statistiques sont requises ;
 - une discussion de l'impact de ces différences sur la transposabilité de la population simulée à la population française correspondant à l'indication est attendue.

Choix, structure du modèle et modélisation

9. Le modèle de survie partitionnée se fonde sur 3 états : « survie sans événements », « survie post-événement » et « décès ». L'état de santé « survie sans événement » est subdivisé en 2 sous-états en fonction de la rémission complète et de la rémission complète avec récupération hématologique incomplète :
 - Pouvez-vous justifier la pertinence d'avoir regrouper la rémission complète et la rémission complète avec récupération hématologie incomplète ?
 - Pouvez-vous justifier l'application de coûts et de scores d'utilités similaires entre ces deux critères ?
 - Pouvez-vous justifier la différenciation des coûts et des scores d'utilité entre les patients répondeurs et non répondeurs ?
 - Pourquoi ne pas avoir considéré le taux de réponse complète, qui est pourtant le critère principal composite de l'essai VIALE-A ?
 - Pouvez-vous discuter de la différence entre une rémission complète et une réponse complète ?
10. Dans le RCP, il est indiqué que le « vénétoclax en association avec un agent hypométhylant doit être poursuivi jusqu'à progression de la maladie ou toxicité inacceptable », ce qui ne semble pas compatible avec le modèle développé. En effet, dans la modélisation proposée, le vénétoclax est administré aux patients jusqu'à la survenue d'un « événement », sous entendant la progression de la maladie, la rechute après rémission complète ou échec de traitement. Pouvez-vous définir plus précisément ce qu'est un événement en se référant aux données de l'essai VIALE-A et argumenter le rationnel du choix d'un événement ne se limitant pas à la progression ?
11. Pouvez-vous discuter l'indépendance des critères retenus dans la définition de la survie sans événement (ex. survie jusqu'à progression, survie jusqu'à rechute) et son impact sur le choix d'un modèle à survie partitionnée ?
12. Dans le tableau de synthèse (Tableau 48, page 73), il est mentionné que vous avez pris en compte les séquences de traitements dans la modélisation. Des précisions complémentaires sont attendues.

Probabilités de transition et extrapolation des données de survie

13. Pouvez-vous préciser si la méthode d'extrapolation des données de survie est appliquée après la période de suivi des essais (ou non) dans l'analyse de référence. Si oui, pouvez-vous indiquer à quel temps cela intervient dans le modèle, pour chaque comparateur ? Pouvez-vous utiliser dans une analyse de sensibilité en scénario la méthode non retenue dans l'analyse de référence ?
14. Pour l'extrapolation de la survie sans évènement, il a été décidé d'utiliser la distribution exponentielle pour le bras azacitidine et LDAC dans l'analyse de référence. Au-delà, du raisonnement en termes d'ajustements statistiques justifiant ce choix, pouvez-vous discuter la pertinence clinique de ce choix ?
15. Dans le Tableau 45 du rapport technique (page 69) vous ne mentionnez pas la loi retenue dans l'extrapolation de certains critères de survie (SSE pour vénétoclax + azacitidine et survie globale pour la LDAC) alors que vous les avez cités dans la description des extrapolations précédant le Tableau 45. Pouvez-vous/
 - vérifier et mettre à jour ce tableau et expliquer en parallèle la manière dont vous avez extrapolé la SSE relative à l'association vénétoclax + azacitidine et à la SG pour la LDAC en utilisant les risques relatifs (hazard ratios).
 - pouvez-vous mettre à jour le modèle (fenêtre « Effectiveness ») si cela s'avère nécessaire ?

Explication : dans le Tableau 45 vous mentionnez dans ces exemples que vous avez appliqué des « hazard ratio » (HR) à la courbe de Kaplan Meier relatif à chaque critère de survie.

Évènements intercurrents et extrapolation des données de tolérance

16. Sauf erreur de notre part, la synthèse des EIs observés dans l'essai VIALE-C (contenant le bras LDAC) n'a pas été présentée dans le rapport technique. Pouvez-vous présenter ces données et les comparer aux autres bras ?
17. Pouvez-vous expliquer pourquoi vous n'avez pas comparé les données de tolérance (azacitidine vs LDAC) en utilisant l'approche des scores de propension (puisque cette approche permet d'assurer une certaine comparabilité des ces 2 bras après ajustement) ?
18. Dans le rapport technique (page 12), la fréquence totale des EIs observés au cours des essais VIALE-A et VIALE-C a été retenue dans l'analyse de référence (et non la fréquence de patients ayant eu au moins un EI) ?

Pouvez-vous :

- argumenter ce choix ? L'approche la plus robuste et interprétable de l'intégration des EIs devrait être retenue dans l'analyse de référence
- réaliser des analyses de sensibilité en scénario permettant d'explorer toute méthode alternative non retenue en analyse de référence ?

Explication : l'analyse coût-utilité/efficacité se fonde habituellement sur l'utilisation des paramètres mesurés par patient (ex. la fréquence des patients ayant eu au moins un EI).

Identification, mesure et valorisation des utilités

19. Pouvez-vous justifier la non-utilisation des valeurs brutes (scores d'utilité sans ajustement de modèle mixte à mesure répétées) dans l'analyse de référence et pouvez-vous intégrer les valeurs brutes dans l'analyse de référence en l'absence d'une argumentation solide de l'utilisation des scores d'utilité issus d'un ajustement statistique ?
Le cas échéant, pouvez-vous intégrer ces valeurs brutes dans une analyse de sensibilité en scénario si leur utilisation dans l'analyse de référence ne s'avère pas appropriée ?
20. Une description statistique détaillée des caractéristiques du modèle mixte retenu et de ses résultats est attendue : programme statistique, variable(s) dépendante(s), covariables, facteurs, nombre de visites incluses dans le modèle, résultats de l'estimation (indicateurs d'ajustements et coefficients estimés).
21. Pouvez-vous préciser les valeurs et les proportions des données manquantes portant sur les valeurs de l'EQ-5D-5L associées selon les états de santé du modèle ? Selon votre diagnostic, des analyses de sensibilité sur les données manquantes sont attendues pour justifier les scores d'utilité retenus dans l'analyse.

Explication : le Tableau 49 page 75 montre que le nombre de patient interrogé par le questionnaire EQ-5D diminue au cours du temps. Les données manquantes pourraient être une des raisons qui explique la diminution de cet effectif.

22. L'analyse de la tolérance de vénétoclax + azacitidine est caractérisée par une toxicité non négligeable. Pouvez-vous discuter l'adéquation des désutilités issues des publications et retenues dans le modèle avec les pertes de qualité de vie liées à cette toxicité ?
23. Une justification des hypothèses associées aux scores des désutilités associées aux variables suivantes est attendue :
 - la diminution du nombre de globules blancs ;
 - la diminution du nombre de neutrophiles ;
 - la diminution des plaquettes ;
 - la perte de poids ;

- la diminution de l'appétit ;
- l'hypokaliémie.

Identification, mesure et valorisation des coûts

24. Les ressources consommées associées aux coûts de suivi des patients sont distinguées en fonction de l'état de santé. Et pourtant l'administration d'un traitement en association (vénétoclax + azacitidine) semble induire une surveillance plus importante que l'administration d'un traitement en monothérapie (azacitidine ou LDAC). Pouvez-vous distinguer les ressources consommées par état de santé et par traitement administré et les intégrer dans le modèle ?
25. Il est mentionné dans le RCP de vénétoclax, qu'il faut « surveiller fréquemment la numération sanguine jusqu'à la résolution des cytopénies ». Quelles sont les ressources qui ont été mobilisées pour cette surveillance ? Il est attendu une valorisation des ressources en se fondant sur le RCP.
26. Dans le RCP, il est indiqué que « pendant la phase de titration, les patients ont reçu une prophylaxie du SLT et ont été hospitalisés pour surveillance », avez-vous valoriser cette ressource ? Dans le cas contraire, il est attendu une valorisation des coûts liés à l'administration du vénétoclax + azacitidine.
27. Concernant la valorisation des coûts des traitements post-événement :
 - pouvez-vous confirmer que les coûts ont été appliqués pas uniquement aux patients ayant progressés ? En effet, dans le rapport technique page 85 et 86, une certaine confusion pourrait être observée entre les termes post-progression et post-événement ?
 - pouvez-vous fournir des détails sur la publication de Stahl et al. (2018) (ex. caractéristiques des patients, traitements administrés, pathologie concernée) permettant de définir les durées de traitement ? Pouvez expliciter la non-utilisation des durées de traitements observées dans les essais pivots ?
 - pouvez-vous justifier l'absence d'utilisation des données en vie réelle (ex. enquête de prescriptions) pour renseigner ces traitements ?
28. Pouvez discuter l'absence de prise en compte des coûts des aidants dans l'analyse des coûts ?

Validation

29. Une description claire et une discussion de la validation externe du modèle est attendue.
30. Pouvez-vous argumenter discuter la comparabilité des caractéristiques des données externes à celles de la population simulée ?

Analyses de sensibilité

31. Pouvez-vous montrer à l'aide d'un graphique que le nombre de simulations retenues (1000 itérations) permet de stabiliser l'estimation probabiliste du RDCR ? Si ce n'est pas le cas, pouvez-vous modifier le nombre d'itérations afin qu'il puisse garantir une stabilisation (ou une convergence) de l'estimation probabiliste des résultats du modèle ? Pouvez-vous présenter les résultats probabilistes et actualisés du modèle (coûts, années de vie gagnées, QALY, RDCR en €/années de vie gagnées et RDCR en €/QALY) ?
32. Des analyses de sensibilité en scénario selon les horizon temporels suivants sont attendues 2, 3 et 7 ans.
33. Il est attendu une présentation claire et détaillée des paramètres de l'analyse probabiliste (paramètres, distributions, source et justification). Cette présentation devrait également figurer dans le rapport technique de l'efficience mis à jour (post- échange technique).

34. La loi exponentielle a été choisie dans les différentes analyses de sensibilité en scénario pour le traitement azacitidine. Pouvez-vous explorer l'incertitude autour de ce choix d'extrapolation en considérant d'autres lois alternatives ?
35. Des détails complémentaires (ex. description et interprétation) portant sur l'analyse de sensibilité en scénario n°1 dans le rapport technique actuel sont attendus.
36. Pouvez-vous ajouter les analyses de sensibilité en scénario correspondant aux variations des prix suivants : ■■■ et ■■■% ?
37. Pouvez-vous identifier le prix de l'association vénétoclax + azacitidine qui permet de vérifier la dominance de ce produit par rapport à ses comparateurs ?
38. Pouvez-vous vérifier les analyses de sensibilité et les courbes d'acceptabilités présentées dans les analyses de sous-groupes réalisées (ex. présentation des courbes multi-options et leur interprétation) ?

Présentation des résultats

39. Pouvez-vous présenter les résultats actualisés et non actualisés ?
40. En plus de la présentation globale des résultats, pouvez-vous interpréter les résultats correspondant à chaque état du modèle ? En particulier, pouvez-vous comparer les résultats correspondant aux états de santé : survie sans événement et survie après événement ? Pouvez-vous présenter les simulations de l'évolution des états des patients (i.e. les traces de Markov) ?
41. Pouvez-vous interpréter et discuter les résultats des analyses de sensibilité présentées dans les analyses de sous-groupe ?

Analyses d'impact budgétaire

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

Choix structurants de l'évaluation

Horizon temporel

42. Pouvez-vous discuter les hypothèses relatives à la diffusion de vénétoclax sur le marché ? Serait-il attendu que les parts de marché atteignent un plateau à 3 ans ?
43. Pouvez-vous choisir un horizon temporel de 5 ans dans l'analyse de référence ?

Modèle de l'impact budgétaire

44. Vous avez choisi l'approche en cohortes « fermées » (sans suivi intertemporel d'une année sur l'autre) en justifiant uniquement ce choix par les données des essais cliniques mobilisés. Dans l'analyse de référence, il est attendu de choisir un modèle d'impact budgétaire fondé sur l'histoire de la pathologie et sur les caractéristiques des données épidémiologiques en termes de prévalence et/ou d'incidence de la pathologie.

Analyses de sensibilité

Le titre du Tableau 85 est intitulé « Analyses de sensibilité bivariées : résultats » mais ne semble pas présenter des résultats associés aux analyses de sensibilités bivariées (croisant clairement à chaque fois deux paramètres de l'AIB). Pouvez-vous mettre à jour le titre de ce Tableau ou présenter les analyses de sensibilités bivariées qui ont été réalisées ?

Pouvez-vous présenter les variations de l'impact budgétaire correspondant aux différents scénarios de variation des prix ?

Pouvez-vous argumenter le choix de valoriser les couts d'un décès par le choix d'une consultation, et vérifier que les coûts d'hospitalisation MCO sont valorisés via les GHS ?

Table des illustrations et des tableaux

Table des figures

Figure 1. Structure du modèle. Source : rapport technique de l'industriel après échange technique -Juillet 2021	37
Figure 2. Courbe de logarithme du risque cumulé et résidus de Schoenfeld ($p=0.034$) pour la SG de vénétoclax + azacitidine et azacitidine dans l'essai VIALE-A - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Juillet 2021	38
Figure 3. Extrapolations de la SG de vénétoclax + azacitidine - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Juillet 2021	39
Figure 4. Courbe de logarithme du risque cumulé et résidus de Schoenfeld ($p=0.0744$) pour la SSE de vénétoclax + azacitidine et azacitidine dans l'essai VIALE-A - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique -Juillet 2021	40
Figure 5. Durées de traitement modélisées - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique -Juillet 2021	43
Figure 6. Validité interne des extrapolations de vénétoclax + azacitidine - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Juillet 2021	54
Figure 7. Validation de la SG d'azacitidine - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique -Juillet 2021	55
Figure 8. Validation de la SSE d'azacitidine - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique -Juillet 2021	55
Figure 9. Frontière d'efficience de l'analyse de référence - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Juillet 2021	56
Figure 10. Évolution des patients par état de santé au cours de l'horizon temporel – vénétoclax + azacitidine - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Juillet 2021	59
Figure 11. Évolution des patients par état de santé au cours de l'horizon temporel – azacitidine - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Juillet 2021	59
Figure 12. Diagramme de Tornado de l'ASD de vénétoclax + azacitidine versus azacitidine - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Juillet 2021	64
Figure 13. Nuage de points de l'analyse probabiliste dans le plan coût-efficacité (référence : azacitidine) - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Juillet 2021	67
Figure 14. Nuage de points de l'analyse probabiliste dans le plan coût-efficacité incrémental (référence : azacitidine) - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Juillet 2021	68
Figure 15. Courbes d'acceptabilité multi-options de l'ASP - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Juillet 2021	68
Figure 16. Courbe de logarithme du risque cumulé et résidus de Schoenfeld pour la SG de LDAC et azacitidine dans la comparaison indirecte – Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Juillet 2021	71

Figure 17. Courbe de logarithme du risque cumulé et résidus de Schoenfeld pour la SSE de LDAC et azacitidine dans la comparaison indirecte	72
Figure 18. Données observées et extrapolations de la SSE de l'azacitidine et de LDAC – Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Juillet 2021	73
Figure 19. Frontière d'efficience de l'analyse complémentaire - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Juillet 2021	76
Figure 20. Nuage de points de l'ASP de l'analyse complémentaire - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Juillet 2021	76
Figure 21. Courbes d'acceptabilité multi-options de l'ASP de l'analyse complémentaire - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Juillet 2021	77
Figure 22. Méthode de calcul de l'AIB de l'introduction et de la diffusion sur le marché de l'association vénétoclaix + azacitidine en France - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Juillet 2021	80
Figure 23. Coûts détaillés pour un patient sur la première année sous traitement par stratégie et poste de coût - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Juillet 2021	82
Figure 24. Répartition du coût de la première année sous traitement pour un patient par poste de coût - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Juillet 2021	82
Figure 25. Répartition du coût total par poste de coûts par année et scénario de l'analyse - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Juillet 2021	86
Figure 26. Diagramme de Tornado de l'impact budgétaire total de l'association vénétoclaix + azacitidine - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Juillet 2021	90

Table des tableaux

Tableau 1. Synthèse des réserves sur l'étude d'efficience	8
Tableau 2. Synthèse des réserves sur l'étude d'impact budgétaire	9
Tableau 3. Contexte administratif*	11
Tableau 4. Contexte clinique	12
Tableau 5. Principales caractéristiques des patients de l'essai VIALE-A. Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Juillet 2021	34
Tableau 6 : évaluation de la représentativité de la population simulée. Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Juillet 2021	36
Tableau 7. Synthèses des résultats de l'essai VIALE-A - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Juillet 2021	37
Tableau 8. Critères AIC/BIC pour l'extrapolation de la SG de vénétoclaix + azacitidine - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Juillet 2021	38
Tableau 9. Critères AIC/BIC pour l'extrapolation de la SG de l'azacitidine - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Juillet 2021	39
Tableau 10. Estimations de la SG de l'azacitidine d'après différentes sources - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Juillet 2021	39

Tableau 11. Critères AIC/BIC pour l'extrapolation de la SSE de l'azacitidine. Source : rapport technique de l'industriel	40
Tableau 12. Estimations de la SSE de l'azacitidine d'après différentes sources - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Juillet 2021	40
Tableau 13. Evènements indésirables retenus dans la modélisation - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Juillet 2021	41
Tableau 14. Temps de survenue des EI dans VIALE-A - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Juillet 2021	42
Tableau 15. Durées de traitement issues des essais cliniques - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Juillet 2021	42
Tableau 16. Durée de traitement post-événement - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Juillet 2021	43
Tableau 17. Répartition et complétion des questionnaires EQ-5D-5L par état de santé dans le bras vénétoclax + azacitidine - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Juillet 2021	44
Tableau 18. Répartition et complétion des questionnaires EQ-5D-5L par état de santé dans le bras azacitidine - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Juillet 2021	44
Tableau 19. Sources de données pour la valorisation de la désutilité associée aux EI. Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Juillet 2021	45
Tableau 20. Scores d'utilité retenus pour l'analyse de référence VIALE A Valorisation 5 L - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Juillet 2021	46
Tableau 21. Valorisation des EI en désutilité - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Juillet 2021	46
Tableau 22. Coût d'acquisition par unité de dose des traitements - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Juillet 2021	47
Tableau 23. Coûts d'administration hospitalisation de jour d'azacitidine/LDAC - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Juillet 2021	48
Tableau 24. Estimation du coût des consultations - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Juillet 2021	48
Tableau 25. Coûts unitaires examens biologiques et forfaits applicables - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Juillet 2021	48
Tableau 26. Ressources consommées et coût moyen de suivi par cycle par état de santé - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Juillet 2021	49
Tableau 27. Patients indépendants aux transfusions - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Juillet 2021	50
Tableau 28. Coût moyen d'une transfusion - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Juillet 2021	50
Tableau 29. Coût moyen des transfusions par cycle par stratégie de traitement selon l'état de santé - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Juillet 2021	50

Tableau 30. Durée de traitement post-événement - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Juillet 2021	51
Tableau 31. Coût des événements indésirables de grades 3-5 - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Juillet 2021	51
Tableau 32. Coûts de transport - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Juillet 2021	52
Tableau 33. Coûts de fin de vie - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Juillet 2021	53
Tableau 34. Vérifications techniques effectuées sur le modèle - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Juillet 2021	53
Tableau 35. Comparaison des résultats du modèle et des résultats de l'essai VIALE-A - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Juillet 2021	54
Tableau 36. Validité externe de la survie globale de l'azacitidine - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Juillet 2021	54
Tableau 37. Validation externe de la survie sans événement de l'azacitidine - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Juillet 2021	55
Tableau 38. Résultat de l'analyse des dominances (analyse de référence) - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Juillet 2021	56
Tableau 39. Résultat de l'analyse des dominances (analyse de référence) – non actualisés - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Juillet 2021	56
Tableau 40. Résultat de l'analyse des dominances (20%-30% de blastes) - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Juillet 2021	57
Tableau 41. Résultat de l'analyse des dominances ($\geq 30\%$ de blastes) - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Juillet 2021	57
Tableau 42. Résultats sur les coûts (totaux et désagrégés, analyse de référence) - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Juillet 2021	57
Tableau 43. Résultats sur les coûts (totaux et désagrégés, analyse de référence) – non actualisés - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Juillet 2021	58
Tableau 44. Proportion de patients dans chaque état de santé et pour chaque bras (analyse de référence) - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Juillet 2021	58
Tableau 45. Résultats de santé totaux et désagrégés (analyse de référence) - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Juillet 2021	60
Tableau 46. Paramètres évalués dans les analyses de sensibilité déterministes - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Juillet 2021	60
Tableau 47. Résultats des analyses de sensibilité déterministes liées aux choix structurants - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Juillet 2021	62
Tableau 48. Résultats détaillés de l'analyse de sensibilité déterministes - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Juillet 2021	64
Tableau 49. Paramètres de l'analyse probabiliste de référence - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Juillet 2021	65

Tableau 50. Comparaison des RDCR déterministe et probabiliste de l'association vénétoclax + azacididine par rapport à l'azacididine - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Juillet 2021	67
Tableau 51. Scénario prenant en compte les données observées (analyse en scénario 1) - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Juillet 2021	69
Tableau 52. Analyses de sensibilité en scénario - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Juillet 2021	69
Tableau 53. Synthèse des analyses de sensibilité en scénario - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Juillet 2021	69
Tableau 54. Critères AIC/BIC pour l'extrapolation de la SSE de LDAC	72
Tableau 55. Estimations de la SSE de LDAC d'après différentes sources - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Juillet 2021	73
Tableau 56. Résultat de l'analyse des dominances (analyse complémentaire) - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Juillet 2021	75
Tableau 57. Résultats des analyses de sensibilité déterministes liées aux choix structurants de l'analyse complémentaire - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Juillet 2021	77
Tableau 58. Nombre de nouveaux cas de LAM diagnostiqués en France par année – données Santé Publique France et INCa - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Juillet 2021	79
Tableau 59. Projection de nombre de nouveaux cas de LAM en France de 2022 à 2026 – Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Juillet 2021	79
Tableau 60. Estimation de la population cible de 2022 à 2026 - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Juillet 2021	79
Tableau 61. Population cible incidente et population rejointe incidente – Scénario sans l'association vénétoclax + azacididine - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Juillet 2021	80
Tableau 62. Répartition des coûts annuels par patient pour le scénario avec l'association vénétoclax + azacididine sur la première année de traitement - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Juillet 2021	81
Tableau 63. Répartition des coûts totaux par patient pour le scénario avec l'association vénétoclax + azacididine - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Juillet 2021	83
Tableau 64. Résultats de l'AIB de référence par année - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Juillet 2021	83
Tableau 65. Résultats de l'AIB de référence sur 5 années cumulées - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Juillet 2021	84
Tableau 66. Résultats de l'impact budgétaire cumulé par année - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Juillet 2021	85
Tableau 67. Résultats de l'impact budgétaire cumulé sur 5 ans - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Juillet 2021	85
Tableau 68. Analyses de sensibilité sur les choix structurants - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Juillet 2021	86

Tableau 69. Analyses de sensibilité sur la valeur des paramètres - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Juillet 2021	87
Tableau 70. Analyses de sensibilité univariées : résultats - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Juillet 2021	89
Tableau 71 : Résultats détaillés de l'analyse de sensibilité déterministes sur la valeur des paramètres de l'AIB - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Juillet 2021	91
Tableau 72. Parts de marché des traitements retenus dans le scénario sans l'association vénétoclax + azacitidine (analyse complémentaire) - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Juillet 2021	93
Tableau 73. Parts de marché des traitements retenus dans le scénario avec l'association vénétoclax + azacitidine (analyse complémentaire) - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Juillet 2021	93
Tableau 74. Données d'efficacité utilisées dans l'analyse complémentaire - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Juillet 2021	93
Tableau 75. Fréquence de survenue des événements indésirables retenus dans l'analyse complémentaire - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Juillet 2021	94
Tableau 76. Coût d'acquisition par unité de dose des traitements (analyse complémentaire) - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Juillet 2021	96
Tableau 77. Distribution des traitements ultérieurs issue des essais VIALE-A et VIALE-C (analyse complémentaire) - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Juillet 2021	96
Tableau 78. Coût moyen d'un traitement post-événement par stratégie (analyse complémentaire) - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Juillet 2021	97
Tableau 79. Population cible incidente et population rejointe incidente – Scénario sans l'association vénétoclax + azacitidine - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Juillet 2021	97
Tableau 80. Population cible incidente et population rejointe incidente – Scénario avec l'association vénétoclax + azacitidine - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Juillet 2021	97
Tableau 81. Répartition des coûts annuels par patient pour le scénario avec l'association vénétoclax + azacitidine sur la première année de traitement (analyse complémentaire) - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Juillet 2021	97
Tableau 82 Résultats de l'AIB de référence sur 5 années cumulées - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Juillet 2021	98
Tableau 83. Résultats de l'impact budgétaire cumulé sur 5 ans - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Juillet 2021	99
Tableau 84 Comparaison entre l'analyse de référence et l'analyse complémentaire - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Juillet 2021	100
Le titre du Tableau 85 est intitulé « Analyses de sensibilité bivariées : résultats » mais ne semble pas présenter des résultats associés aux analyses de sensibilités bivariés (croisant clairement à	

chaque fois deux paramètres de l'AIB). Pouvez-vous mettre à jour le titre de ce Tableau ou présenter les analyses de sensibilités bivariées qui ont été réalisées ?

108

Références bibliographiques

- Andrade et al, L. K. (2020). A French Value Set for the EQ-5D-5L. *Pharmacoeconomics*, 38(4):413-425. doi:10.1007/s40273-019-00876-4.
- Beusterien KM, D. J. (2010). Population preference values for treatment outcomes in chronic lymphocytic leukaemia: a cross-sectional utility study. 18;8:5.
- He J, X. L. (2015). Decitabine reduces transfusion dependence in older patients with acute myeloid leukemia: results from a post hoc analysis of a randomized phase III study. *Leuk Lymphoma*, 56(4):1033-42.
- Heuser M, O. Y. (2020). Acute myeloid leukaemia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*, 31(6):697-712.
- Nafees B, S. M. (2008). Health state utilities for non small cell lung cancer. *Health Qual Life Outcomes*. 6(1):84.
- Pollyea DA, B. D. (2021). NCCN Guidelines Insights: Acute Myeloid Leukemia, Version 2.2021. *J Natl Compr Canc Netw.* , 19(1):16-27.
- Tolley K, G. C. (2013). Utility elicitation study in the UK general public for late-stage chronic lymphocytic leukaemia. *Eur J Health Econ.* , 14(5):749-59.
- Van Hout B, J. M. (2012). Interim scoring for the EQ-5D-5L: mapping the EQ-5D-5L to EQ-5D-3L value sets. *Value Health.* . 5(5):708-1.

Abréviations et acronymes

AIC	Akaike information criterion
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ASD	Analyse de sensibilité déterministe
ASMR	Amélioration du service médical rendu
ASP	Analyse de sensibilité probabiliste
ATIH	Agence technique de l'information sur l'hospitalisation
AVG	Année de vie
BIC	Bayesian information criterion
CCAM	Classification commune des actes médicaux
CEESP	Commission d'évaluation économique et de santé publique
CEPS	Comité économique des produits de santé
CNEDIMTS	Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé
Open DAMIR	Base complète sur les dépenses d'assurance maladie inter régimes
EI	Évènements indésirables
ENC	Enquêtes nationales des coûts
GHM	Groupe homogène de malades
HAS	Haute Autorité de santé
HR	Hazard ratio
IC	Intervalle de confiance
INCa	Institut national du cancer
INSEE	Institut national de la statistique et des études économiques
IPC	Indice des prix à la consommation
IPTW	Pondération par l'inverse du score de propension (<i>Inverse probability of treatment weighting</i>)
IPSS	International Prognostic Scoring System
ITT	Intention de traiter
IV	Intra-veineuse
IWG	International Working Group
JO	Journal officiel
KM	Kaplan-Meier

MCO	Médecine, chirurgie, obstétrique, odontologie
MMRM	Modèle mixte à mesures répétées (Mixed model repeated measures)
NABM	Nomenclature des Actes de biologie Médicale
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NIT	Note d'intérêt thérapeutique
NMA	Méta-analyse en réseau (Network meta-analysis)
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
PM	Progression de la Maladie
PNN	Polynucléaires neutrophiles
PPTTC	Prix publics toutes taxes comprises
QALY	Année de vie ajustée sur la qualité de vie liée à la santé (Quality-adjusted life year)
RC+RCi	Rémission complète + rémission complète avec récupération incomplète de la numération sanguine
RCP	Résumé des caractéristiques du produit
RDCR	Ratio différentiel coût-résultat
RM	Rechute morphologique
SC	Sous-cutanée
SG	Survie globale
SMD	Syndrome myélodysplasique
SMR	Service médical rendu
SPE	Survie post-événement
SSR	Soins de suite et de réadaptation
TNN	Table Nationale de Codage
TTO	Time trade-off
LAM	Leucémie aigüe myéloïde
LDAC	Cytarabine à faible dose (Low Dose Cytarabine)
LLC	Leucémie lymphoïde chronique

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

