



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

ÉVALUER

LES TECHNOLOGIES DE SANTÉ

AVIS ECONOMIQUE

Onureg (azacitidine orale)

Leucémie myéloïde aigüe

Validé par la CEESP le 15 novembre 2021

Sommaire

1. Avis de la CEESP relatif aux produits de santé	3
1.1. Avis de la CEESP	3
1.1.1. Sur le contexte	3
1.1.2. Sur l'analyse de l'efficience	4
1.1.3. Conclusion de la commission	5
1.1.4. Données complémentaires	6
1.2. Synthèse des réserves émises par la CEESP	6
2. Complément A. Contexte de la demande	8
3. Complément B. Tableaux de synthèse	11
3.1. Étude d'efficience : synthèse de l'analyse critique	11
3.2. Étude d'efficience : synthèse des résultats et de l'analyse de l'incertitude	24
4. Complément C. Analyse critique et résultats de l'étude d'efficience	27
4.1.1. Choix structurants	27
4.1.2. Modélisation	29
4.1.3. Mesure et valorisation des états de santé en utilité	42
4.1.4. Mesure et valorisation des coûts	44
4.1.5. Validation	56
4.2. Présentation des résultats et exploration de l'incertitude	61
4.2.1. Résultats dans l'analyse de référence	61
4.2.2. Analyse de l'incertitude dans l'analyse de référence	65
Table des annexes	81
Table des illustrations et des tableaux	84
Références bibliographiques	89
Abréviations et acronymes	91

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

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

Haute Autorité de santé – Service communication et information

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

© Haute Autorité de santé – novembre 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 la société Celgene SAS, soutient une demande d'inscription des spécialités ONUREG 200 mg et 300 mg (azacitidine orale) sur la liste des spécialités pharmaceutiques remboursables aux assurés sociaux et la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités et divers services publics dans l'indication : « *traitement de maintenance chez les patients adultes atteints de leucémie aiguë myéloïde (LAM) ayant obtenu une rémission complète (RC) ou une rémission complète avec récupération incomplète de la numération formule sanguine (RCi) après une thérapie d'induction avec ou sans traitement de consolidation, et qui ne sont pas candidats (incluant les patients qui font le choix de ne pas procéder) à une greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH).* »

La demande de remboursement concerne le traitement de maintenance chez les patients adultes atteints de leucémie aiguë myéloïde (LAM) ayant obtenu une rémission complète (RC) ou une rémission complète avec récupération incomplète de la numération formule sanguine (RCi) après une thérapie d'induction avec ou sans traitement de consolidation, et qui ne sont pas candidats (incluant les patients qui font le choix de ne pas procéder) à une greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH). La demande de remboursement est superposable à l'indication de l'AMM obtenue le 17/06/2021 en procédure centralisée.

ONUREG (200 mg et 300 mg, comprimé pelliculé) est disponible en France dans le cadre d'une autorisation temporaire d'utilisation nominative (ATUn) octroyée par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) le 29/01/2021 et dans le cadre d'une ATU de cohorte (ATUc) octroyée par l'ANSM le 19/03/2021 pour l'indication : « *traitement de maintenance chez les patients adultes atteints de leucémie aiguë myéloïde (LAM) ayant obtenu une rémission complète (RC) ou une rémission complète avec une récupération incomplète de la formule sanguine (CRi) après un traitement d'induction avec ou sans traitement de consolidation et qui ne sont pas éligibles à une greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH)* ». En date du 2 juillet 2021, 19 patients sont sous ATU : 13 nouveaux patients en ATUn et 6 nouveaux patients en ATUc.

L'industriel estime la population cible d'ONUREG dans cette indication entre 661 et 925 nouveaux patients par an en France.

Le montant de l'indemnité maximale réclamée aux établissements de santé en ATU/post-ATU, publié par le CEPS le 27/09/2021, est de 1 054,945 € par UCD (i.e. par comprimé) de 200 ou de 300 mg.

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) dans la stratégie thérapeutique de maintenance chez les patients adultes atteints de LAM ayant obtenu une RC ou RCi après une thérapie d'induction avec ou sans traitement de consolidation, et qui ne sont pas candidats (incluant les patients qui font le choix de ne pas recevoir) à une GCSH ;

- un RDCR de l'azacitidine orale par rapport à la stratégie « observation sans traitement » estimé à 545 599 €/QALY gagné ;
- une incidence sur l'organisation des soins, les pratiques professionnelles et les conditions de prise en charge des malades. Les éléments présentés ne permettent pas de documenter l'impact de l'azacitidine orale en vie réelle sur la population de l'indication faisant l'objet de l'évaluation économique.

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

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

Deux études non sponsorisées par l'industriel sont en cours de développement, susceptibles de donner lieu à des extensions d'indications.

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

Un document de contribution de l'association patients "Connaître et Combattre les myélodysplasies " a été fourni dans le cadre de ce dossier. Un questionnaire a été complété, sans précision sur la méthode de recueil sur les questions et les répondants.

1.1.2. Sur l'analyse de l'efficience

1.1.2.1. En ce qui concerne la conformité méthodologique

La méthode sur laquelle repose l'analyse coût-résultat de l'azacitidine orale dans la population de l'indication est acceptable, bien qu'elle soulève 5 réserves importantes (cf. **Tableau de synthèse des réserves**) portant sur :

- l'incertitude sur la transposabilité de la population simulée à la population française de l'indication. Les caractéristiques en termes de risque cytogénétique et de score ECOG ne sont pas comparables à celles de la population de l'indication en France ;
- le manque de documentation et de justification sur la différenciation de l'état survie sans rechute (SSR) en deux sous-états (SSR sans et avec traitement), qui semble favoriser l'azacitidine orale ;
- l'hypothèse d'un maintien de l'effet de traitement de l'azacitidine orale au-delà du suivi de l'essai clinique et jusqu'à la fin de l'horizon temporel, et ce en l'absence de données justifiant cette hypothèse. De plus, il existe une incertitude sur la durée de traitement, et les analyses de sensibilité en scénario se fondent sur des seuils arbitraires. ;
- le manque de robustesse de la méthode d'estimation des scores d'utilité issus de la publication de Leunis et al (2014) :
 - ➔ la population de la publication des scores d'utilité est non représentative des patients survivants atteints d'une LAM et non transposable à la population de l'indication évaluée ;
 - ➔ les estimations des scores d'utilité ont été réalisées sur des sous-groupes non préalablement spécifiés comme états de santé ou groupes à comparer ;
 - ➔ la valeur du score d'utilité post-rechute retenue (0,780) est vraisemblablement surestimée.

- la durée de traitement n'a pas été intégrée dans les analyses de sensibilité probabilistes et celles portant sur la variabilité du RDCR, la durée de traitement étant un paramètre dans le modèle.

1.1.2.2. En ce qui concerne l'efficience

Au prix revendiqué de ████████ € TTC pour une boîte de 7 comprimés de 300 mg de l'azacitidine orale, sur un horizon temporel de 10 ans et selon les choix structurants retenus dans l'évaluation économique, l'analyse de l'efficience de l'azacitidine orale vs « l'observation sans traitement » a abouti à :

- un différentiel des coûts totaux actualisés par patient de 264 543 €. La majeure partie du coût du bras azacitidine orale provient à █████ % liée au coût d'acquisition du traitement, et à █████ % des coûts de suivi ;
- un différentiel de bénéfices de santé actualisés de 0,61 pour les années de vie gagnées (AVG) et de 0,48 pour les années de vie gagnées ajustées sur la qualité de vie (QALYs) ;
- un RDCR de l'azacitidine orale vs « l'observation sans traitement » de 437 073 €/AVG et de 545 599 €/QALY.

Les principales variables induisant une forte variabilité du RDCR sont le coût par cycle de l'azacitidine orale, l'utilité en pré-rechute sous traitement et les coûts de suivi en post-rechute.

Toutes choses égales par ailleurs, les analyses en scénario révèlent aussi 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 5 ans induit une variation du RDCR respectivement de +92,7% ou de +25,4% ;
- lorsque le prix revendiqué de l'azacitidine orale baisse de 5% à 20%, le RDCR baisse de 4,9% (518 963 €/QALY) à 19,5% (212 882 €/QALY).

La disposition à payer (DAP) pour laquelle la probabilité que l'azacitidine orale devienne la stratégie la plus coût-efficace à 80 % est de 850 000 €/QALY.

Certaines limites liées à la portée des données disponibles et à la fragilité des méthodes d'estimation génèrent une incertitude structurelle dont l'impact sur l'estimation du RDCR demeure en partie non quantifiable :

- bien que le choix des comparateurs soit justifié, une incertitude persiste sur une partie de la portée des résultats : environ 20% de la prise en charge actuelle n'est pas prise en compte dans l'évaluation économique soumise par l'industriel ;
- l'estimation des QALY est fragile et entachée d'une très forte incertitude liée à l'absence de données de qualité de vie (i.e.EQ-5D) post-rechute et aux limites des scores d'utilité issus de la littérature (e.g. défaut de transposabilité de la population à celle de l'indication analysée) ;
- la prise en compte de la durée de traitement dans le modèle reflète l'incertitude liée au délai entre l'arrêt de traitement et la rechute, non documenté dans le modèle.

1.1.3. 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 pour une boîte de 7 comprimés de 300 mg de l'azacitidine orale, l'analyse de référence de l'efficacité de l'azacitidine orale dans la prise en charge des patients adultes atteints de leucémie aiguë myéloïde (LAM) ayant obtenu une rémission complète (RC) ou une rémission complète avec récupération incomplète de la numération formule sanguine (RCi) après une thérapie d'induction avec ou sans traitement de consolidation, et qui ne sont pas candidats à une greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH) aboutit à un RDCR de 545 599 €/QALY vs « l'observation sans traitement ». Ce résultat doit être interprété avec prudence en raison de l'absence non justifiée de données de qualité de vie décrivant la phase post-rechute par l'industriel.
- Le coût total de l'azacitidine orale est principalement porté par le coût d'acquisition (████ % du coût total) et les coûts de suivi (████ % du coût total). Par ailleurs, la CEESP attire l'attention du décideur sur le niveau élevé de la disposition à payer (850 000 €/QALY) pour laquelle l'azacitidine orale a une probabilité de 80 % d'être la stratégie la plus coût-efficace.
- L'évaluation économique proposée ne couvre pas la totalité de la prise en charge de l'indication étudiée. L'impact d'environ 20% des stratégies à comparer non prises en compte dans le modèle sur l'analyse de l'efficacité de l'azacitidine orale reste inconnu ;
- En dépit de l'exploration de la variabilité des résultats cliniques clés tels que la survie globale et la survie sans progression, les principales données et choix méthodologiques sur lesquels repose la structure du modèle génèrent une incertitude structurelle dont l'impact sur l'estimation du RDCR demeure inconnu :
 - la prise en compte de la durée de traitement dans le modèle reflète l'incertitude sur l'absence d'une approche intégrant d'une manière robuste le délai entre l'arrêt de traitement et la rechute ;
 - l'absence non justifiée de données dans l'essai pivot de l'étude décrivant la qualité de vie des patients en phase de post-rechute par l'industriel. Ceci fragilise la robustesse de l'estimation des QALY.

1.1.4. Données complémentaires

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

- la qualité de vie correspondant aux états pré-rechute et post-rechute. La CEESP insiste sur l'importance de collecter des données de qualité de vie complètes dans une étude réalisée par l'industriel ;
- la durée de traitement de l'azacitidine orale en pratique réelle.

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'efficacité

Libellé de la réserve	-	+	++
Choix structurants			
La justification de la sélection des comparateurs repose principalement sur une étude de marché dont la portée des résultats est limitée (ex. faibles effectifs de la population identifiée dans l'étude de marché).	-		
Modélisation			
Transposabilité de la population simulée à la population française de l'indication n'est pas assurée (les caractéristiques en termes de risque cytogénétique et de score ECOG ne sont pas comparables à celles à la population de l'indication en France).		+	
Manque de documentation et de justification sur la différenciation de l'état SSR en deux sous-états (sans et avec traitement), qui semble favoriser le traitement évalué.		+	
Hypothèse d'un maintien de l'effet de traitement de l'azacitidine orale au-delà du suivi de l'essai clinique et jusqu'à la fin de l'horizon temporel, et ce en l'absence de données justifiant cette hypothèse		+	
Les données de survie ne sont pas extraites d'un même cut-off de l'essai clinique QUAZAR-AML	-		
Pour l'extrapolation de la survie globale, choix d'un modèle d'extrapolation qui n'est pas le plus conservateur au regard des analyses de sensibilité.	-		
Absence de discussion sur la plausibilité clinique des modèles paramétriques utilisés dans l'extrapolation des données pour la stratégie de l'azacitidine orale.	-		
Manque de documentation sur le délai entre l'arrêt de traitement et la rechute permettant de justifier la méthode d'estimation de la durée de traitement de l'azacitidine orale.	-		
Mesure et valorisation des états de santé			
Méthode d'estimation des scores d'utilité trop fragile : design de l'étude de Leunis et al (2014) est monocentrique (N=103), non représentative des patients survivants atteints d'une LAM ni de la population d'analyse et les estimations ont été réalisées sur des sous-groupes. De plus, la valeur du score d'utilité post-rechute (0,780) est vraisemblablement surestimée.		+	
Mesure et valorisation des coûts			
Deux experts uniquement ont été sollicités pour le recueil des ressources consommées au suivi des patients, ce qui ne garantit pas le consensus et la représentativité des pratiques en France.	-		
Résultats et analyses de sensibilité			
Non intégration de la durée de traitement dans les analyses de sensibilité probabilistes et celles portant sur la variabilité des paramètres, paramètre ayant un impact important sur les résultats.		+	

2. Complément A. Contexte de la demande

Tableau 2. Contexte administratif*

Objet	Description
Traitement	Onureg (aziacitidine orale) ; 200 mg et 300 mg, comprimé pelliculé administré par voie orale tous les jours (cycle de traitement de 28 jours).
Laboratoire	Celgene SAS.
Domaine thérapeutique	Onco-hématologie.
Motif de l'examen	Primo-inscription.
Listes concernées	Spécialités remboursables aux assurés sociaux. Collectivités et divers services publics (CSP L.5123-2).
Indication de l'AMM	AMM centralisée en date du 17/06/2021. « ONUREG est indiqué pour le traitement de maintenance chez les patients adultes atteints de leucémie aiguë myéloïde (LAM) ayant obtenu une rémission complète (RC) ou une rémission complète avec récupération incomplète de la numération formule sanguine (RCi) après une thérapie d'induction avec ou sans traitement de consolidation, et qui ne sont pas candidats (incluant les patients qui font le choix de ne pas procéder) à une greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH) ».
Indication demandée au remboursement	Indication de l'AMM.
SMR/SA revendiqué	Important.
ASMR/ASA revendiquée	III dans la stratégie thérapeutique de maintenance chez les patients adultes atteints de LAM ayant obtenu une RC ou RCi après une thérapie d'induction avec ou sans traitement de consolidation, et qui ne sont pas candidats (incluant les patients qui font le choix de ne pas recevoir) à une GCSH
Statut particulier	NA.
ATU ou RTU	<ul style="list-style-type: none"> – ATU nominative (ATUn) octroyée le 29/01/2021. ATU de cohorte (ATUc) octroyée le 19/03/2021. – En date du 2 juillet 2021, 19 patients sont sous ATU : 13 nouveaux patients en ATUn et 6 nouveaux patients en ATUc. – Indication : « traitement de maintenance chez les patients adultes atteints de leucémie aiguë myéloïde (LAM) ayant obtenu une rémission complète (RC) ou une rémission complète avec une récupération incomplète de la formule sanguine (CRi) après un traitement d'induction avec ou sans traitement de consolidation et qui ne sont pas éligibles à une greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH) ».
Indemnité maximale d'ATU	<ul style="list-style-type: none"> – Le montant de l'indemnité maximale réclamée aux établissements de santé en ATU/post-ATU, publié par le CEPS le 27/09, est de 1 054,945 € par UCD (i.e. par comprimé) de 200 ou de 300 mg – Coût modélisé pour une boîte de 7 comprimés : ████████ € TTC. – Coût moyen de traitement annuel équivalent : ████████ € TTC par patient (sans prise en compte d'honoraire de dispensation).
Population cible	Population cible : entre 661 et 925 nouveaux patients par an en France.
Dépense moyenne/patient	Dépense annuelle moyenne : ████████ € TTC par patient (sans prise en compte d'honoraire de dispensation)
Montant remboursable	
CA annuel	

	CA pour l'ensemble de ses indications est estimé par l'industriel à [REDACTED] € TTC sur la période correspondant à la 2e année pleine de commercialisation.
Commercialisation et prise en charge à l'étranger dans l'indication, telles que déclarée par l'industriel lors du dépôt du dossier.	<ul style="list-style-type: none"> – Allemagne : non commercialisé. – Espagne : non commercialisé. – Italie : non commercialisé. – Royaume-Uni : non commercialisé.

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 3. Contexte clinique

Objet	Description (source industrielle)
Mécanisme d'action du produit évalué	Le principe actif de Onureg est l'azacitidine, qui est un analogue nucléosidique de la cytidine disposant d'une activité antileucémique liée à son action d'inhibiteur de l'Acide désoxyribonucléique / Acide ribonucléique (ADN)/(ARN) méthyltransférase et de modificateur épigénétique.
Pathologie concernée	Hématologie
Prise en charge thérapeutique	<p>La prise en charge thérapeutique des patients atteints de LAM et qui sont jugés aptes pour un traitement intensif est généralement composée de deux à trois phases : un traitement d'induction, suivi d'un traitement de consolidation et dans de rares cas d'un traitement de maintenance.</p> <p>Pour les patients ayant obtenu une RC/RCi et n'étant pas candidats à une GCSH (patients non éligibles ou en cas de refus du patient), un traitement de maintenance peut être envisagé. Chez ces patients atteints de LAM ayant obtenu une RC/RCi et n'étant pas candidats à une GCSH, pour qui le risque de rechute est très élevé, le traitement de maintenance est à ce jour limité à peu de molécules, toutes disposant d'une balance bénéfique/risque incertaine d'après les recommandations de l'ESMO, seule la midostaurine est approuvée comme traitement de maintenance chez les patients, présentant la mutation FLT3 en RC après induction et une consolidation par la midostaurine.</p>
Place revendiquée dans la stratégie thérapeutique	Selon l'industriel, ONUREG représente la seule option thérapeutique permettant un gain de survie globale tout en préservant la qualité de vie des patients, et constitue un traitement de première intention pour la phase de maintenance.

Tableau 4. Essais cliniques en cours

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
Syndromes myélodysplasiques (SMD)		
AZA-MDS-003 NCT01566695	<ul style="list-style-type: none"> – Phase III, randomisée, en double aveugle, multicentrique, internationale (216 patients inclus). – Comparaison de l'azacitidine orale plus soins de soutien versus placebo plus soins de soutien chez les patients atteints de SMD de faible risque, avec anémie et thrombopénie dépendants de transfusions de globules rouges. 	Q4 2021*

** date à laquelle le dernier participant de l'essai aura été examiné pour les critères primaires, secondaires, et les effets indésirables (source : ClinicalTrials.gov)*

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		
Évaluer l'efficacité de l'azacitidine orale pour les traitements de maintenance des patients atteints de LAM en RC/RCi, après une chimiothérapie d'induction intensive avec ou sans traitement de consolidation et qui ne sont pas candidats (incluant les patients qui ne font pas le choix de procéder) à une GCSH, en considérant toutes les options thérapeutiques.	Conforme.	Aucune
Choix structurants		
Type d'analyse : analyse coût-utilité (en référence) et coût-résultat.	Conforme.	Aucune
Perspective : restreinte au système de santé (e.g. Assurance maladie, assurances complémentaires, reste à charge pour les patients).	<ul style="list-style-type: none"> – Le choix de la perspective est acceptable. – Faute de données disponibles sur le temps passé par les aidants, ces derniers ne sont pas pris en compte. 	Aucune
Horizon temporel : 10 ans <i>Analyses de sensibilité : horizons temporels de 2 ans (RDCR + 92,7 %) ; de 3 ans (RDCR + 56,5 %) ; de 5 ans (RDCR + 25,4 %) ; de 7 ans (+ 10,2 %) ; de 12 ans (- 3 %) ; 15 ans (RDCR -4,9 %) ; 2 ans sans extrapolation (RDCR + 94,7 %) ; 3 ans sans extrapolation (RDCR + 57,5 %).</i>	<ul style="list-style-type: none"> – L'horizon temporel choisi est acceptable compte tenu de l'indication de la pathologie et les données épidémiologiques disponibles sur : <ul style="list-style-type: none"> • la survie nette à 10 ans des patients atteints de LAM ; • la survie sans rechute à 10 ans des patients atteints de LAM et non traités par une GCSH en première rémission complète. – L'argument de l'espérance de vie de la population française générale à 68 ans et son lien par rapport à l'âge des patients de l'essai pivot QUAZAR AML-001 n'est pas documenté. Le cas échéant, l'industriel aurait pu préciser l'espérance de vie de la population française atteinte d'une LAM. – Le délai entre le diagnostic de la LAM et l'instauration d'un traitement de maintenance est estimé à 4,33 mois dans QUAZAR AML-001 et à 5,53 mois dans le registre DATAML. Ce délai ne semble pas impacter l'utilisation des données de survie à partir du diagnostic pour choisir l'horizon temporel. L'argument de l'industriel selon lequel l'horizon temporel de 10 ans a notamment été sélectionné sur la base de la survie nette à 10 ans à partir du diagnostic de la LAM est recevable. 	Aucune
Actualisation : taux de 2,5%	Conforme.	Aucune

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP	Réserve																								
<p>Analyses de sensibilité : taux d'actualisation 0% (RDCR -4,5 %), taux d'actualisation 4,5% (RDCR +3,5 %)</p>																										
<p>Population d'analyse :</p> <ul style="list-style-type: none"> Population pour laquelle le remboursement est demandé, à savoir les patients atteints de LAM en RC/RCi en traitement de maintenance, après une chimiothérapie d'induction intensive avec ou sans traitement de consolidation et qui ne sont pas candidats (incluant les patients qui ne font pas le choix de procéder à une GCSH). <p>Sous-population d'analyse : NA</p>	<p>Conforme.</p> <ul style="list-style-type: none"> L'absence de sous-populations d'analyse en analyse de référence selon des facteurs pronostiques de la LAM est justifié et documenté par des analyses statistiques. 	Aucune																								
<p>Options comparées</p> <ul style="list-style-type: none"> Intervention évaluée : azacitidine orale ; Comparateurs : stratégie d'observation sans traitement. Cette stratégie est justifiée par les recommandations de bonnes pratiques cliniques et l'utilisation en vie réelle en France : avec une étude réalisée par l'industriel (étude A+A), et un registre de données (DATAML) portant sur la LAM ; La documentation des comparateurs exclus est synthétisée dans le tableau ci-dessous. <p>Synthèse des inclusions et des exclusions des comparateurs</p> <table border="1" data-bbox="107 858 976 1439"> <thead> <tr> <th data-bbox="107 858 293 1150">Options thérapeutiques</th> <th data-bbox="293 858 448 1150">Recommandations de bonnes pratiques (phase de maintenance)(19)</th> <th data-bbox="448 858 593 1150">AMM en maintenance</th> <th data-bbox="593 858 725 1150">Utilisation (Etude A+A, (21,66)</th> <th data-bbox="725 858 862 1150">Données cliniques (60,61,67)</th> <th data-bbox="862 858 976 1150">Prise en compte comme comparateur</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="107 1150 293 1270">Observation sans traitement</td> <td data-bbox="293 1150 448 1270">✓</td> <td data-bbox="448 1150 593 1270">-</td> <td data-bbox="593 1150 725 1270">Forte</td> <td data-bbox="725 1150 862 1270">✓</td> <td data-bbox="862 1150 976 1270">✓</td> </tr> <tr> <td data-bbox="107 1270 293 1358">RYDAPT</td> <td data-bbox="293 1270 448 1358">X</td> <td data-bbox="448 1270 593 1358">✓</td> <td data-bbox="593 1270 725 1358">Très faible</td> <td data-bbox="725 1270 862 1358">X</td> <td data-bbox="862 1270 976 1358">X</td> </tr> <tr> <td data-bbox="107 1358 293 1439">PURINETHOL</td> <td data-bbox="293 1358 448 1439">X</td> <td data-bbox="448 1358 593 1439">✓</td> <td data-bbox="593 1358 725 1439">Non utilisé</td> <td data-bbox="725 1358 862 1439">X</td> <td data-bbox="862 1358 976 1439">X</td> </tr> </tbody> </table>	Options thérapeutiques	Recommandations de bonnes pratiques (phase de maintenance)(19)	AMM en maintenance	Utilisation (Etude A+A, (21,66)	Données cliniques (60,61,67)	Prise en compte comme comparateur	Observation sans traitement	✓	-	Forte	✓	✓	RYDAPT	X	✓	Très faible	X	X	PURINETHOL	X	✓	Non utilisé	X	X	<ul style="list-style-type: none"> Le choix des stratégies comparées retenues et exclues est justifié par l'industriel. Toutefois, au regard de ce qui est présenté, considérer la stratégie d'observation comme seul comparateur pertinent ne couvre pas complètement le périmètre de la prise en charge relative à l'indication évaluée : selon les données de l'industriel, la stratégie d'observation couvre environ 80 % de la prise en charge actuelle des patients. Bien que le choix des comparateurs soit justifié, une incertitude persiste sur une partie de la portée des données : <ul style="list-style-type: none"> environ 20% de la prise en charge actuelle n'est pas prise en compte dans la modélisation ; la documentation de la stratégie thérapeutique « traitement sans observation » est fondée sur une étude de marché dont les résultats sont fragiles. La portée des résultats de l'étude de marché AplusA est limitée en raison : des faibles effectifs de la population correspondant exactement à l'indication de l'azacitidine orale (N=46 en Q4 2019 et N=24 en Q1 2020) : des populations plus larges que le périmètre de l'indication ont été retenues pour analyser les résultats sur la prise en charge. 	Mineure
Options thérapeutiques	Recommandations de bonnes pratiques (phase de maintenance)(19)	AMM en maintenance	Utilisation (Etude A+A, (21,66)	Données cliniques (60,61,67)	Prise en compte comme comparateur																					
Observation sans traitement	✓	-	Forte	✓	✓																					
RYDAPT	X	✓	Très faible	X	X																					
PURINETHOL	X	✓	Non utilisé	X	X																					

Évaluation déposée par l'industriel						Analyse critique SEESP	Réserve
CEPLENE	X	✓	Non utilisé	X	X		
VIDAZA	≈*	X	Très faible	✓	X		

Modélisation

Population simulée :

- Caractéristiques de la population de l'essai clinique pivot QUAZAR AML-001 :
 - âge moyen = 68 ans ; proportion d'homme = 51,9% ;
 - pourcentage des patients avec risque cytogénétique = 86 % (intermédiaire) et 14% (défavorable) ;
 - score ECOG = 48,1% (grade 0) ; 43,9% (grade 1) ; 7,6% (grade 2) et 0,4 % (grade 3).

Analyse de transposabilité à la population de l'indication étudiée en France :

- Les caractéristiques à l'inclusion des patients de l'essai clinique QUAZAR AML-001 (âge, proportion d'homme, risque cytogénétique et score ECOG) sont comparées à celles :
 - des patients inclus dans l'étude de Gardin et al., 2020 ;
 - des données publiées par l'INCa sur les patients LAM ;
 - des données de l'étude A+A réalisée par l'industriel ;
 - des données du registre DATAML

– L'analyse de transposabilité de la population simulée à celle de la population française de l'indication est sujette aux interrogations suivantes :

- les caractéristiques de la population simulée n'ont pas été comparées à celles de la population de l'ATU (N=51).
- la transposabilité de la population simulée en termes de risque cytogénétique et de score ECOG à la population de l'indication en France semble être incertaine :
 - les % de risque cytogénétique relatifs à la population simulée et celle de l'ATU et de l'étude A+A ne sont pas comparables. Par exemple, dans l'essai QUAZAR AML-001, le pourcentage des patients avec un risque cytogénétique était égal à 86 % (intermédiaire) et à 14% (défavorable), alors que celui de la population de l'ATU était égal à 41% (intermédiaire), à 35% (favorable) et à 24% (défavorable). Il est à noter que le risque cytogénétique est un facteur pronostique de la pathologie comme le mentionne l'industriel dans la réponse à la question liée aux sous-populations (document réponses à l'échange technique, page 13) ;

– Il n'est pas exclu qu'une proportion de la population revendiquée au remboursement ne soit pas incluse dans l'analyse (i.e. les patients dont l'âge est inférieur à 55 ans). Toutefois, cette proportion représente une faible proportion selon les informations fournies par l'industriel (cf. âge moyen de l'étude A+A ; âge médian de l'essai et au diagnostic, argument d'inéligibilité à la greffe). Les arguments fournis par l'industriel sont recevables.

Importante

Modèle de décision

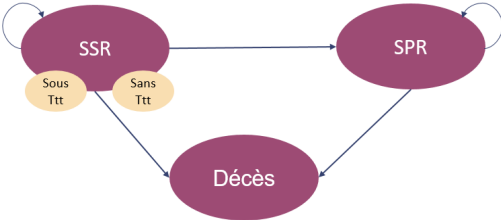
- Structure : modèle de survie partitionnée à 3 états de santé mutuellement exclusifs.

– Le type de modèle est acceptable compte tenu de l'histoire de la pathologie et les données disponibles.

– La justification considérant une survie sans rechute et non une survie sans événement dans le modèle ne semble pas convaincante car une survie sans événement intègre l'évènement rechute. L'industriel admet mais ne documente pas l'absence d'évènements autres que la rechute.

– La différenciation de l'état SSR en deux sous-états (sans et avec traitement) n'est pas documentée et les justifications fournies ne sont pas convaincantes. La distinction de 2 sous états devrait être justifiée par l'intérêt de définir un sous-état sans traitement selon l'importance de la proportion des patients ayant arrêté le traitement sans rechuter

Importante

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP	Réserve
 <p>– États du modèle :</p> <ul style="list-style-type: none"> – Survie sans rechute (SSR) ; subdivisé en 2 sous états selon que le patient soit sous traitement ou non (<i>on treatment, off treatment</i>) ; – Survie post-rechute (SPR) ; – Décès. <p>– La GCSH a été prise en compte comme un événement intercurrent dans le modèle.</p> <p>– Le modèle a été développé sous Microsoft Excel. Le code Visual Basic a été utilisé pour la génération des résultats des analyses de sensibilité.</p> <p><i>Analyse de sensibilité : exclusion de la greffe (RDCR : 0% de variation) ;</i></p>	<p>et le délai entre cet arrêt de traitement et le temps de rechute. Ces deux types de données n'ont pas été fournies par l'industriel. En l'absence de ces données, la différenciation de l'état SSR en 2 sous-états semble favoriser le traitement étudié puisque considérer une durée de traitement jusqu'à la rechute entraîne une augmentation du RDCR de 28% par rapport à l'analyse de référence qui considère une durée de traitement plus courte, 698 952 €/QALY vs 545 599 €/QALY).</p> <ul style="list-style-type: none"> – La GCSH a été prise en compte comme un événement intercurrent et non comme un état de santé dans le modèle. L'industriel justifie ce choix par la faible proportion des patients candidats à la GCSH (9 patients du bras azacitidine orale et 32 patients du bras observation sans traitement ont reçu une greffe post-rechute après avoir arrêté le traitement et 6 patients du bras azacitidine orale ont reçu une greffe avant rechute) et l'absence d'impact de cet événement sur la survie globale. La GCSH pourrait être considérée comme un état de santé conformément à l'histoire naturelle de la maladie et sa prise en charge. Un tel choix aurait pu être faisable si : <ul style="list-style-type: none"> • si la proportion des patients candidats à la GCSH était plus importante que celle obtenue dans l'essai pivot utilisé dans l'évaluation économique de l'industriel ; • le design de l'essai documentait les critères portant sur la greffe ; <p>L'industriel aurait pu expliquer l'absence de collection d'informations complémentaires sur la GCSH dans l'essai QUAZAR AML-001.</p>	
<p>Événements intercurrents</p> <ul style="list-style-type: none"> – Effets indésirables : EI liés au traitement dans le bras azacitidine orale de l'essai QUAZAR AML-001 (EI grade 1-2 et grade 3-4) : <ul style="list-style-type: none"> • Impact sur l'utilité et les coûts modélisé en une fois au 1er cycle du modèle ; • Absence d'EI modélisés pour le bras observation sans traitement. – Greffe de cellules souches hématopoïétiques : <ul style="list-style-type: none"> • Impact sur l'utilité et les coûts. – Arrêts de traitement : <ul style="list-style-type: none"> • Arrêts de traitement observés dans l'essai QUAZAR AML-001. – Traitement post-rechute : <ul style="list-style-type: none"> • traitements donnés dans l'essai QUAZAR AML-001 à chaque cycle. 	<ul style="list-style-type: none"> – La documentation des EI est acceptable. – L'absence d'EI modélisés pour le bras observation sans traitement est retenue, toutefois, cela paraît un choix conservateur au regard des analyses de sensibilité. – L'arrêt de traitement n'est pas suffisamment documenté. L'absence de discussion des différentes situations (ex. traitement pris jusqu'à la rechute, traitement pris jusqu'à l'occurrence d'un EI, délai entre arrêt de traitement et rechute, % de patients ayant arrêté le traitement mais qui n'ont pas rechuté) impacte le choix de différencier l'état SSR en deux sous-états (cf. analyse critique plus haut), l'estimation de la durée de traitement et son extrapolation (cf. analyse critique des méthodes d'estimation et d'extrapolation de la durée de traitement ci-dessous). 	Cf réserve durée de traitement
<p>Gestion de la dimension temporelle</p> <ul style="list-style-type: none"> – Durée de simulation : 10 ans – Cycles : 28 jours, avec correction de demi-cycle – Hypothèses d'extrapolation : 	<ul style="list-style-type: none"> – Le choix de la durée de simulation est acceptable (cf. horizon temporel). – La durée des cycles est cohérente avec le RCP de l'azacitidine orale. – Les hypothèses d'extrapolation de la SSR et la SPR sont recevables (cf. méthode d'estimation des résultats de survie). – Absence de justification et de documentation de l'hypothèse de l'extrapolation de l'effet du traitement : 	

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP	Réserve												
<ul style="list-style-type: none"> extrapolation de l'effet de traitement : extrapolations individuelles sur la base des données de Kaplan-Meier ; extrapolation de la survie : ajustement des données de survie observées par une fonction paramétrique permettant leur extrapolation au-delà du suivi de l'essai ; extrapolation de la durée de traitement : utilisation de la courbe de KM pour la durée de traitement dans l'essai QUAZAR AML-001 scores d'utilité moyen par état de santé invariants dans le temps ; prise en compte de coûts de traitement selon la durée de traitement et constants au cours du temps. <p><i>Analyses de sensibilité : extrapolation des traitements à partir du 65^e cycle, le ratio des risques instantanés des deux bras appliqués pour le reste de l'HT (RDCR +1,31%) ; Perte d'effet traitement à partir du cycle 27 (médiane de SG de l'azacitidine) (RDCR +7,49 %)</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> en analyse de référence, il existe une forte incertitude liée au maintien de l'effet de traitement de l'azacitidine orale au-delà du suivi de l'essai clinique et jusqu'à la fin de l'horizon temporel. ; en analyse de sensibilité, l'impact d'une hypothèse de perte de l'effet de l'azacitidine orale sur le RDCR est testé à partir de deux analyses en scénarios (à partir du 65^{ème} cycle ou à partir du 24^e cycle). Ces analyses fondées sur ces « cut-off » arbitraires entraînent une augmentation du RDCR de 7,5%. et montrent que l'effet de l'azacitidine orale versus l'observation sans traitement est porté par le bénéfice de survie observé au début du suivi. <p>– L'hypothèse d'extrapolation de la durée de traitement est liée à celle de l'effet traitement (cf. méthode d'estimation des évènements intercurrents).</p>	<p>Importante</p>												
<p>Méthodes d'estimation des résultats de survie (présentées en détails dans le Complément C. Analyse critique et résultats de l'étude d'efficacité).</p> <p>– Sources de données :</p> <ul style="list-style-type: none"> Essai pivot QUAZAR AML-001 : essai de supériorité, randomisé, en double aveugle, multicentrique, avec la survie globale en critère de jugement principal, versus placebo. extraction des données relatives à la population en intention de traiter (ITT) issue du gel de la base du 15 juillet 2019 pour la SSR et du 8 septembre 2020 pour la SG. La première extraction du 15/07/2019 correspondait à la fin de la phase de suivi et à l'analyse finale, dont les données ont été évaluées par l'Agence Européenne des Médicaments (EMA). La seconde extraction du 08/09/2020 comprenait des données de la phase d'extension, après levée de l'aveugle, et correspondait à une demande l'EMA pour évaluer des données de SG supplémentaires. 	<p>– Les données de survie ne sont pas issues d'une même extraction des données de l'essai clinique QUAZAR AML-001. Les arguments de l'industriel sont acceptables :</p> <ul style="list-style-type: none"> les données de la SG de la phase d'extension utilisées ont été collectées de manière robuste à la suite de la demande de l'EMA ; les données de la SSR utilisées ont été collectées de manière robuste lors de l'analyse finale de l'essai clinique QUAZAR AML-001 ; les données de la SSR disponibles lors de la phase d'extension ne sont pas validées et ne peuvent pas être utilisées car les taux de blastes mesurés pendant cette phase n'ont pas été validés par un laboratoire central. <p>Toutefois, l'industriel ne discute pas l'impact de l'utilisation de deux extractions différentes sur les résultats du modèle.</p>	<p>Mineure</p>												
<p>Survie globale :</p> <table border="1" data-bbox="107 1220 976 1463"> <thead> <tr> <th>Gel de la base du 15 juillet 2019</th> <th>Azacitidine orale</th> <th>Placebo</th> <th>Différence</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Nombre de décès, n (%)</td> <td>158 (66,4)</td> <td>171 (73,1)</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>Médiane de survie globale (mois)</td> <td>24,7 [18,7 ; 30,5]</td> <td>14,8 [11,7 ; 17,6]</td> <td>9,9 [4,6 ; 15,3]</td> </tr> </tbody> </table>	Gel de la base du 15 juillet 2019	Azacitidine orale	Placebo	Différence	Nombre de décès, n (%)	158 (66,4)	171 (73,1)	-	Médiane de survie globale (mois)	24,7 [18,7 ; 30,5]	14,8 [11,7 ; 17,6]	9,9 [4,6 ; 15,3]	<p>Les méthodes d'estimation et d'extrapolation de la survie sans rechute et de la survie globale sont acceptables. Cependant, le choix du modèle d'extrapolation pour la survie globale aurait pu aussi être une distribution log normale, puisque : i) la fonction de risque instantané de la distribution log-normale extrapolée est croissante jusqu'à un maximum puis décroissant ; ii) le choix d'une distribution log-normale à la place d'un modèle <i>spline</i> est conservateur puisque le RDCR augmente de 3 % dans une analyse de sensibilité en scénario.</p> <p>– Toutefois, la plausibilité clinique des différents modèles paramétriques de survie (y compris le modèle spline) n'est pas documentée. L'argument de l'industriel selon lequel « il était attendu que les extrapolations soient comparées à des données en vie réelle, issues de l'étude DATAML mais ces données n'étaient pas disponibles à la date de la 1^{ère} soumission (15 juillet 2021) ...et cette comparaison est désormais décrite</p>	<p>Mineure</p>
Gel de la base du 15 juillet 2019	Azacitidine orale	Placebo	Différence											
Nombre de décès, n (%)	158 (66,4)	171 (73,1)	-											
Médiane de survie globale (mois)	24,7 [18,7 ; 30,5]	14,8 [11,7 ; 17,6]	9,9 [4,6 ; 15,3]											

Évaluation déposée par l'industriel				Analyse critique SEESP		Réserve
[IC95]						Mineure
HR [IC95]				0,69 [0,55 ; 0,86]		
P (test log rank)				0,0009		
Gel de la base du 8 septembre 2020		Azacitidine orale (N=238)	Placebo (N=234)	Différence		
Nombre de décès, n (%)		166 (69,7)	176 (75,2)	-		
Taux de survie estimé à 3 ans, % [IC95]		37,4 [31,2 ; 43,7]	27,9 [22,2 ; 33,9]	9,5 [0,9 ; 18,1]		
Survie sans rechute						
Gel de la base du 15 juillet 2020		Azacitidine orale (N=238)	Placebo (N=234)	Différence		
Nombre d'événements, n (%)		164 (68,9)	181 (77,4)	-		
HR [IC95]		0,65 [0,52 ; 0,81]				
P		0,0001				
Médiane de SSR (mois) [IC95]		10,2 [7,9 ; 12,9]	4,8 [4,6 ; 6,4]	5,3 [3,1 ; 7,5]		
<p>– Approche d'extrapolation de la survie fondée sur l'algorithme de Latimer (2011) :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vérification de l'hypothèse des risques instantanés (courbes de log-risque cumulé, résidus de Schoenfeld, test de Grambsch et Therneau) ; 						
				<p>dans le rapport technique » n'est pas convaincant. La section validation externe du modèle présente effectivement des comparaisons de données de survie issues de l'essai QUAZAR AML-001 avec le registre DATAML. Cependant, l'industriel aurait dû proposer a minima une discussion de la plausibilité clinique des modèles paramétriques utilisés pour le bras étudié car aucune donnée de la littérature mobilisée dans la validation externe ne porte sur l'azacitidine orale.</p> <p>– L'analyse des données avec censure des patients greffés semble suggérer une absence d'impact de la greffe sur la survie globale et sur la survie sans rechute. Toutefois, ce résultat doit être lu avec prudence en raison du faible nombre des patients greffés (10% de l'essai QUAZAR AML-001), et l'absence de documentation de la proportion de succès de la greffe et de la SSR chez ces patients.</p>		

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP	Réserve
<ul style="list-style-type: none"> • Ajustement via une fonction paramétrique : sélection de modèle indépendant : modèle à odds proportionnels avec lissage spline (1 nœud) sélectionné selon les critères AIC et BIC. • Pour l'extrapolation de la SG : <ul style="list-style-type: none"> - l'hypothèse des risques instantanés proportionnels étant non vérifiée, un modèle indépendant a été retenu ; - le modèle à odds proportionnels avec lissage spline (1 nœud) a été sélectionné pour l'analyse de référence. • Pour l'extrapolation de la SSR : <ul style="list-style-type: none"> - l'hypothèse des risques instantanés proportionnels étant non vérifiée, un modèle indépendant a été retenu ; - le modèle log-logistique a été sélectionné pour l'analyse de référence. <p>– Analyse des données de SG et SSR avec censure des patients greffés pour vérifier l'absence d'impact de la greffe sur les données d'efficacité.</p> <p><i>Analyses de sensibilité : Extrapolation de la SG (Modèle par morceau : utilisation des KM jusqu'au cycle 97,8 (azacitidine orale) et 94,6 (observation sans traitement) puis distribution par une Gamma généralisée individuelle (RDICR -5,15%)) ; Extrapolation de la SSR (Utilisation des KM jusqu'au cycle 72,1 (azacitidine orale) et 63,7 (observation sans traitement) puis distribution par une log-logistique individuelle (RDICR +9,4 %) ; Modèle à odds proportionnels avec lissage spline (1 nœud) (RDICR +9,8 %) ; Modèle à risques proportionnels avec lissage spline (1 nœud) (RDICR +18,2 %) ; Extrapolation de la SG et de la SSR (KM avec queue de distribution Gamma généralisé pour la SG et une log-logistique pour la SSR (coupure selon la dernière observation) (RDICR +3,13%))</i></p>		
<p>Méthodes d'estimation des événements intercurrents</p> <ul style="list-style-type: none"> – Effets indésirables : <ul style="list-style-type: none"> • EI dans l'essai QUAZAR AML-001 issus du gel de base de septembre 2020 (phase d'extension) ; • fréquence de survenue supérieure à 1% dans le bras azacitidine orale de l'essai QUAZAR AML-001 (tous grades de sévérité confondus) ; • prise en compte de 87,18% des EI du bras azacitidine orale. – Autre évènement intercurrent : GCSH pour 10 % des patients quel que soit le bras de traitement au 1^{er} cycle du modèle. – Durée de traitement : reconstitution de la courbe KM de durée de traitement du bras azacitidine orale de l'essai QUAZAR AML-001 au gel de base du 15 juillet 2019. 	<ul style="list-style-type: none"> – La méthode d'estimation des proportions des EI est acceptable. – Les effets indésirables pour le bras azacitidine uniquement sont retenus dans l'analyse de référence. – Les éléments de l'analyse critique sur la GCSH sont discutés dans les paragraphes « structure de modèle » et « méthode d'extrapolation des résultats de survie ». – La durée de traitement est estimée à partir de la courbe de Kaplan-Meier, issue de l'essai QUAZAR AML-001. Cette méthode est discutable et incertaine : <ul style="list-style-type: none"> • ce choix implique qu'aucun patient n'est sous traitement après 72 mois et jusqu'à la fin de l'horizon temporel et qu'aucune extrapolation n'est appliquée par la suite → ce choix montre qu'une forte incertitude persiste sur l'extrapolation de la durée de traitement observée lors de l'essai clinique (i.e. nombre de patients sans rechute assez faible et incertitude sur le délai entre arrêt de traitement et date de rechute, qui par ailleurs pose des interrogations sur l'intérêt de la considération du sous-état survie 	Mineure

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP	Réserve
<p>– Traitements post-rechute : répartition observée dans l'essai QUAZAR AML-001.</p> <p><i>Analyse de sensibilité : (Incidence : intégration des EI de grade 1-2 et 3-4 (pour les deux bras) (RDCR -1,8%) ; proportions de greffe 6,3% (n=15) des patients sous azacitidine orale et 13,7% (n=32) des patients sous placebo (RDCR -2,34 %) ; Durée de traitement (Utilisation de la durée moyenne (18,1 mois : RDCR -13,7%)) ; Utilisation de la médiane de durée de traitement (11,6 mois) (RDCR - 38,5%)) ; Prolongement de la courbe de KM (RDCR +0,9 %) ; Traitement jusqu'à rechute (RDCR + 28,1 %).</i></p>	<p>sans rechute sans traitement). L'industriel n'a pas apporté de précisions sur le délai entre l'arrêt de traitement et la rechute ;</p> <ul style="list-style-type: none"> • l'analyse en scénario selon laquelle la durée de traitement peut être approximée par le délai entre la prise de l'azacitidine orale et la rechute ne correspond pas seulement à un scénario conservateur (augmentation du RDCR de 28,11%) mais aussi à un scénario plausible dans lequel les patients arrêtent majoritairement le traitement quand le taux de blastes baisse selon un intervalle vérifiant la définition de la rechute. 	
Validation		
<p>– Validation interne :</p> <ul style="list-style-type: none"> • comparaison des entrées aux sorties du modèle pour les résultats de survie (SSR et SG). <p>– Validation externe :</p> <ul style="list-style-type: none"> • comparaison des résultats de l'essai QUAZAR AML-001 et des résultats du modèle aux données de l'INCa, de l'étude observationnelle de Gardin et al. 2020 et du registre DATAML. <p>– Validation croisée : Absence d'évaluations sur l'indication étudiée.</p>	<p>– La description de la validation interne est acceptable. L'absence de publications sur l'indication étudiée et d'évaluations par des agences évaluant les technologies de santé au moment du dépôt du dossier justifie l'absence d'un exercice de validation croisée.</p> <p>– Deux limites caractérisent le jeu de validation externe du modèle :</p> <ul style="list-style-type: none"> • les données de l'INCa utilisées sont des données globales qui portent sur la LAM et ne sont pas spécifiques à l'indication étudiée (ex. les patients inclus dans l'étude DATAML étaient une majorité à recevoir plus de 2 cycles de consolidation) ; • les données du registre DATAML ne sont complètement comparables à l'indication évaluée (ex. les patients inclus dans DATAML étaient une majorité à recevoir plus de 2 cycles de consolidation) 	Aucune
Estimation des scores d'utilité		
<p>Sources de données et leur valorisation :</p> <p>– <i>Utilités associées aux états de santé :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • recueil de données au cours de l'essai pivot QUAZAR AML-001 via le questionnaire EQ-5D-3L pour l'état pré-rechute uniquement et valorisées selon la matrice française (Chevalier et al, 2012). • les données pour l'état post-rechute n'ont pas été colligées → les scores d'utilités estimés correspondant aux états SSE et SSP dans une publication (Leunis et al, 2014) sont utilisés dans l'analyse de référence <p>– <i>Désutilités associées aux EI</i> [cf. Complément C].</p> <ul style="list-style-type: none"> • extraites de publications utilisées dans les évaluations économiques en oncologie déposées à la HAS. <p>– Désutilité liée à la greffe de CSH : [cf. Complément C].</p> <ul style="list-style-type: none"> • extraite d'une publication (Matza et al.2019) <p>Méthode d'estimation des utilités :</p>	<p>– Les données relatives au questionnaire EQ-5D collectées dans l'essai pivot QUAZAR AML-001 ne sont pas exploitables en raison de l'absence des données portant sur l'état de santé poste-rechute.</p> <p>– L'industriel ne documente pas les raisons justifiant l'absence de collecte des données de qualité de vie associée à l'état survie post progression dans l'essai QUAZAR AML-001. Dans le document réponses aux questions de l'échange technique (page 36), l'industriel mentionne seulement que « selon la méthodologie décrite au protocole de l'essai QUAZAR AML-001, aucune donnée de qualité de vie n'a été collectée après la rechute des patients ».</p> <p>– L'intégration des scores d'utilité dans l'évaluation économique de l'industriel (2014) présente les problèmes suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> • la transposabilité de la population de Leunis et al, 2014 pose problème. Les caractéristiques de la population d'analyse dans la publication de Leunis et al (2014) et celles de la population d'analyse du modèle ne sont pas comparables : les patients inclus dans l'étude de Leunis et al (2014) sont plus jeunes, 	

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP	Réserve																																		
<p>– scores d'utilité de l'analyse de référence :</p> <ul style="list-style-type: none"> • estimés à l'aide d'un mapping (EQ-5D-5L→EQ-5D-3L, Van hout et al, 2012). • 2 sous-groupes : pré-rechute et post-rechute <p>Scores d'utilité intégrés dans le modèle</p> <table border="1" data-bbox="107 304 976 467"> <thead> <tr> <th>État de santé</th> <th>Score d'utilité</th> <th>Référence</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Pré-rechute</td> <td>0,830</td> <td rowspan="2">Leunis et al. (2014)</td> </tr> <tr> <td>Post-rechute</td> <td>0,780</td> </tr> </tbody> </table> <p><i>Analyses de sensibilité : Données EQ-5D-3L collectées dans l'essai QUAZAR AML-001 avec ou sans ajustement ou issues de Tremblay 2020 ou Leunis et al pour l'état post-rechute +/- désutilités incluses (variations du RDCR entre -6 % et + 0,32 %) ; Absence de prise en compte des désutilités (RDCR -4,5 %) ; Score ajustés sur l'âge (RDCR + 3,7 %).</i></p>	État de santé	Score d'utilité	Référence	Pré-rechute	0,830	Leunis et al. (2014)	Post-rechute	0,780	<p>et ont été nombreux à être traités par une allogreffe. De plus, au moment du questionnaire, le délai depuis le diagnostic de la LAM était de 5 ans en moyenne.</p> <table border="1" data-bbox="1003 285 1912 967"> <thead> <tr> <th>Caractéristiques</th> <th>Patients inclus dans Leunis et al (2014) (N=92)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Age</td> <td></td> </tr> <tr> <td>- moyenne (ET)</td> <td>52,7 (12,8)</td> </tr> <tr> <td>- médiane (min – max)</td> <td>55 (25 – 78)</td> </tr> <tr> <td>Délai depuis le diagnostic</td> <td></td> </tr> <tr> <td>- moyenne (ET)</td> <td>5,9 (2,7)</td> </tr> <tr> <td>- médiane (min – max)</td> <td>6 (2 – 13)</td> </tr> <tr> <td>Hommes, n (%)</td> <td>47 (51%)</td> </tr> <tr> <td>Dernier traitement reçu, n (%)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>- chimiothérapie</td> <td>29 (32%)</td> </tr> <tr> <td>- autogreffe</td> <td>9 (10%)</td> </tr> <tr> <td>- allogreffe</td> <td>54 (59%)</td> </tr> <tr> <td>Patients ayant rechuté, n (%)</td> <td>17 (18%)</td> </tr> </tbody> </table> <ul style="list-style-type: none"> • au-delà des problèmes liés à la transposabilité de la population l'étude de Leunis et al (2014), la méthode d'estimation des scores d'utilité présente plusieurs limites : <ul style="list-style-type: none"> - l'étude est monocentrique (N=103), non représentative des patients survivants atteints d'une LAM et les estimations ont été réalisés sur des sous-groupes ; - la valeur du score d'utilité post-rechute (0,780) est vraisemblablement surestimée car la publication de Leunis et al (2014) reporte une différence non statistiquement significative (p=0,19) entre les score d'utilité pré-chute (0,83) et post-rechute (0,78). <p>– Les analyses de sensibilité en scénario (ASS) présentent des limites qui augmentent l'incertitude sur leurs résultats (i.e. impact sur le RDCR) :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Certaines ASS combinent des utilités pré-rechute estimées de manière hétérogène : les scores d'utilité pré-chute estimés à l'aide de l'essai QUAZAR et le score d'utilité post-rechute (0,78) estimé à partir de la publication de Leunis et al (2014) ; 	Caractéristiques	Patients inclus dans Leunis et al (2014) (N=92)	Age		- moyenne (ET)	52,7 (12,8)	- médiane (min – max)	55 (25 – 78)	Délai depuis le diagnostic		- moyenne (ET)	5,9 (2,7)	- médiane (min – max)	6 (2 – 13)	Hommes, n (%)	47 (51%)	Dernier traitement reçu, n (%)		- chimiothérapie	29 (32%)	- autogreffe	9 (10%)	- allogreffe	54 (59%)	Patients ayant rechuté, n (%)	17 (18%)	<p>Importante</p>
État de santé	Score d'utilité	Référence																																		
Pré-rechute	0,830	Leunis et al. (2014)																																		
Post-rechute	0,780																																			
Caractéristiques	Patients inclus dans Leunis et al (2014) (N=92)																																			
Age																																				
- moyenne (ET)	52,7 (12,8)																																			
- médiane (min – max)	55 (25 – 78)																																			
Délai depuis le diagnostic																																				
- moyenne (ET)	5,9 (2,7)																																			
- médiane (min – max)	6 (2 – 13)																																			
Hommes, n (%)	47 (51%)																																			
Dernier traitement reçu, n (%)																																				
- chimiothérapie	29 (32%)																																			
- autogreffe	9 (10%)																																			
- allogreffe	54 (59%)																																			
Patients ayant rechuté, n (%)	17 (18%)																																			

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP	Réserve
	<ul style="list-style-type: none"> D'autres ASS issues des publications considèrent des scores d'utilité post-rechute inférieures à celle de l'analyse de référence mais avec des scores d'utilité pré-rechute similaires au score de l'analyse de référence (0,830). 	

Estimation des coûts

Analyse de référence

Synthèse des coûts intégrés dans la modélisation par cycle

Res-source	Coût par cycle	Sources
------------	----------------	---------

Coûts d'acquisition

Azacitidine orale	██████ € TTC	RCP de l'azacitidine orale (92) Données de Celgene
-------------------	--------------	---

Coût de prémédication

Ondansetron	51,70 € TTC	RCP de l'azacitidine orale (92), RCP de l'ondansetron, BdM_IT
-------------	-------------	---

Coût de suivi

SSR azacitidine orale	545,29 € à l'initiation du traitement 394,09€ après le 1er cycle	Honoraires moyens et totaux des professionnels de santé libéraux APE Activité des auxiliaires médicaux libéraux APE par région en 2018
SSR observation sans traitement	195,76 €	NABM RIHN CCAM
Rechute	4 983,30 €	ENC

Coûts des traitements de 2e ligne

Chimiothérapie intensive	Azacitidine orale : 9 264,47 € (pour 1 cycle)	Intra-GHS (acquisition) Administration : GHM 17M054 (phase d'induction)
--------------------------	--	---

- La présentation des catégories de coûts et leur valorisation est claire, et la justification de l'absence de prise en compte du coût des aidants est acceptable.
- Pour le coût des examens biologiques, il n'est pas habituel d'appliquer un coût de transport. Ceci pourrait sur-estimer ce poste de coûts, bien que l'impact sur les résultats serait probablement négligeable.
- Le pourcentage de patients recevant un traitement post-rechute n'a pu être validé chez les patients français de l'essai en raison des faibles effectifs. Le fait de valider ce pourcentage avec le registre DATAML est discutable, puisque la population de l'indication dans ce registre n'est pas identifiée.
- Concernant l'identification et la mesure des ressources consommées, seuls 2 experts ont été sollicités pour le recueil, ce qui ne garantit pas le consensus et la représentativité des pratiques en France. L'analyse des coûts montre une divergence avec la synthèse de recueil d'avis experts, à titre d'exemple :
 - les coûts de suivi sont appliqués tout au long de l'horizon temporel. Toutefois, dans la synthèse de recueil d'avis d'experts, des durées sont rapportées : des durées de suivi jusqu'à 5 ans lors de la survie sans rechute « observation sans traitement » ou 10 ans, ou alors pas de ionogramme dans survie sans rechute « observation sans traitement » ;
 - aucun coût lié aux meilleurs soins de support (MTS) n'a été retenu dans l'analyse proposée par l'industriel. Ce choix est justifié dans le dossier par le fait que dans l'essai clinique QUAZAR AML-001, aucune différence entre les deux bras de l'étude n'a été observée sur les consommations de MTS. L'industriel décrit les MTS sans montrer clairement leur place en pratique réelle (par exemple, les transfusions normalement pas nécessaires en RC). Une incertitude persiste sur l'absence d'intégration de ces MTS.

Mineure

Évaluation déposée par l'industriel		Analyse critique SEESP	Réserve
	Observation sans traitement : 9 381,64 € (pour 1 cycle)	GHM 17M052 (phase de consolidation) ENC public / privé 2018 (indexé € 2020)	
Chimiothérapie non intensive	Azacitidine orale : 3 946,94 € (coût pour 2,64 cycles) Observation sans traitement : 3 667,33 € (coût pour 2,64 cycles)	Intra-GHS (acquisition) Administration : GHM 28Z07Z ENC public / privé 2018 (indexé € 2020)	
Agents hypométhylants	Azacitidine orale 1 880,26 € (coût pour 2,64 cycles) Observation sans traitement 2 102,30 € (coût pour une durée de 2,64 cycles)	BdM_IT (acquisition) Administration : GHM 28Z07Z ENC public / privé 2018 (indexé € 2020)	
Greffe de CSH	6 975,83 € pour les deux bras (coût pondéré par les 10% de patients recevant une greffe), en une fois	GHM 16M071 GHM : 27Z021, 27Z022, 27Z023, 27Z024 Coût ENC public	
Coûts liés aux EI (appliqué en 1 fois au 1^{er} cycle)			
Azacitidine orale	8 298,99 €	Fréquence : QUAZAR AML-001 Valorisation : Mickisch et al + hypothèses pour les grades 1-2 ECN 2018 (indexé en €2020) pour les grades 3-4	

Évaluation déposée par l'industriel			Analyse critique SEESP	Réserve	
Observation sans traitement	0,00 €	EI non considérés			
Coût de fin de vie					
Fin de vie	4 674,74 €	<p>Fréquence : rapport IGAS</p> <p>En maison de retraite, à domicile ou « autres » : consultation avec un médecin généraliste, sans coût de transport associé</p> <p>MCO : ENC pondéré public/privé (GHM « 23Z02Z Soins Palliatifs, avec ou sans acte)</p> <p>SSR : ENC pondéré public/privé (GME 2303A1, 2303B1 et 2303C)</p> <p>HAD : valorisés par le coût ENC (MPP 4 « soins palliatifs »).</p>			
<p><i>Analyses de sensibilité : Non inclusion de l'extension de dose (RDCR -1,8%) ; Taux d'observance pris en compte (RDCR - 5,1%) ; Absence de prise en compte de coûts de suivi (RDCR +0,5%) ; Coût de la greffe : 79 026,30€ (RDCR : 0 % de variation) ; Non prise en compte des EI (RDCR -3,1%) ; Valorisation des EI de grade 3-4 seulement (RDCR -0,3 %) ; Absence de coût de transport (RDCR -0,8 %). Incertitude liée au prix de l'azacitidine [REDACTED] (RDCR -4,9%, -9,8%, -14,6%, -19,5%).</i></p>					
Analyse de l'incertitude (les détails sont donnés dans le complément X)					
<p>– Analyse de sensibilité déterministe testant l'impact de la variabilité des paramètres.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Variabilité (bornes basses et hautes) des paramètres liés aux coûts (ex. coûts de l'azacitidine orale, coûts des EI, coûts de suivi de la maladie sans et avec rechute, coût de la greffe, coût de prémédication de l'azacitidine orale, coût de fin de vie), aux scores d'utilité associés aux états de santé et des désutilités associées aux EI et à la greffe, aux paramètres définissant l'extension du schéma posologique et au pourcentage de patients recevant une greffe pour les deux stratégies. • Choix des bornes : IC95% des paramètres ou ± 20% de la valeur moyenne. <p>– Analyse de sensibilité déterministes en scénarios</p>			<ul style="list-style-type: none"> – Le processus d'analyses de sensibilité (impact sur la variabilité des paramètres, analyses en scénario et analyse probabiliste) est assez détaillé. Les distributions probabilistes et les décompositions Cholesky mentionnées sont appropriées aux paramètres intégrés. – L'annexe 8.2 ne précise pas les sources des paramètres intégrés dans l'analyse de sensibilité testant l'impact de la variabilité des paramètres. – La durée de traitement n'est pas intégrée dans les analyses de sensibilité déterministes et probabilistes. Seules les variables pourcentage de patients recevant l'extension de la dose et le pourcentage de temps passé pour l'extension de la dose sont fournies. Cela pose problème car l'analyse de sensibilité en scénario sur la durée de 		Importante

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP	Réserve
<ul style="list-style-type: none"> • 45 analyses de sensibilité en scénarios ont été proposées : 10 sur les choix structurants, 30 sur les choix de modélisation et 5 sur la variation du prix de l'azacitidine orale. • Analyses déterministes sur les choix structurants (ex. horizon temporel, taux d'actualisation), les choix de modélisation (ex. choix alternatif de distribution de survie, hypothèses appliquées sur l'effet et la durée de traitement) et le prix de l'azacitidine orale (ex. réductions de 10%, 15 et 20 %). <p>– Analyse probabiliste</p> <ul style="list-style-type: none"> • Analyse fondée sur 1000 simulations Monte Carlo. • Des distributions statistiques sont associées aux différentes catégories de variables : <ul style="list-style-type: none"> - distribution beta : utilités et incidence des EI ; - distribution gamma : coûts et consommations de soins ; - matrice de décomposition de Cholesky appliquée sur les paramètres d'efficacité. • 400 simulations probabilistes étaient suffisantes pour stabiliser la valeur du RDCR. 	<p>traitement montre que le RDCR augmente de 28,1% si la durée de traitement correspond au délai de traitement jusqu'à la rechute.</p>	

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

Résultats actualisés

Pour un horizon temporel de 10 ans, le RDCR de l'azacitidine orale vs l'observation sans traitement est de 545 599 €/QALY.

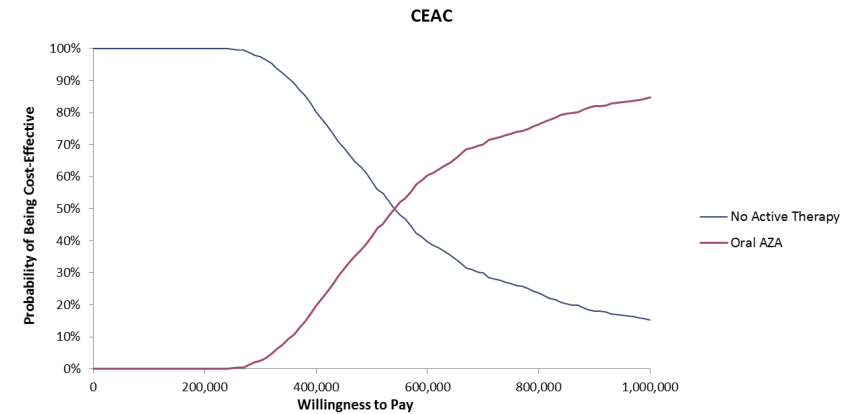
Stratégie	Coûts (€)	QALYs	AVG	Δ coûts (€)	Δ AVG	Δ QALY	RDCR (€/AVG)	RDCR (€/QALY)
Observation sans traitement	118 273	2,13	2,66				437 073	545 599
Azacitidine orale	382 816	2,62	3,27	264 543	0,61	0,48		

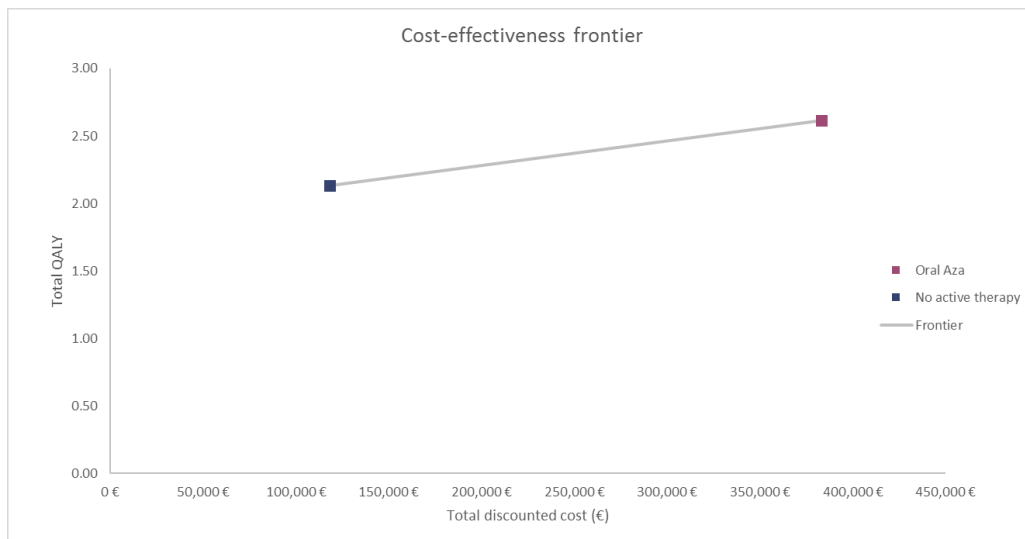
La frontière d'efficacité est formée par l'observation sans traitement et l'azacitidine orale

Analyse de sensibilité probabiliste de l'AR

La probabilité de 80% pour que l'azacitidine orale soit coût-efficace est atteinte pour une disposition à payer de 850 000 €/QALY.

Courbe d'acceptabilité





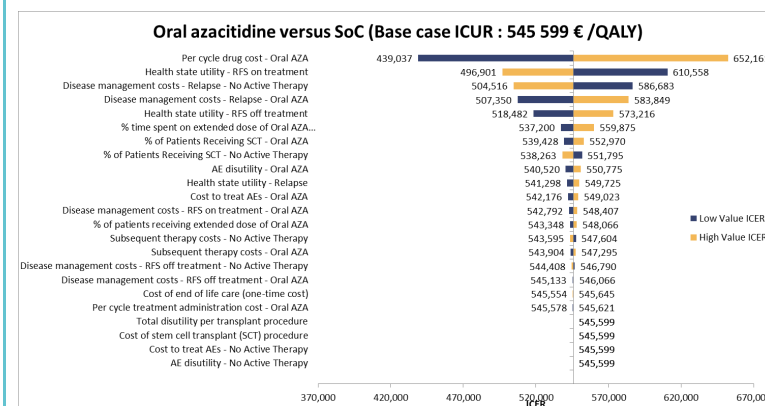
Analyse de l'incertitude : analyses de sensibilité déterministe (ASD)

Variation du RDCR en fonction du prix

Variation	Coût	RDCR (€/QALY)	% variation par rapport à l'AR
Analyse de référence (AR) : 545 599 €/QALY			
Réduction de []	[]	492 326 €/QALY	-9,8%
Réduction de []	[]	465 326 €/QALY	-14,6%
Réduction de []	[]	439 054 €/QALY	-19,5 %

Principaux facteurs affectant la variabilité du RDCR :

- le coût par cycle de l'azacitidine orale ;
- l'utilité en pré-rechute sous traitement ;
- les coûts de suivi en post-rechute.



Analyses de sensibilité en scénario

Scénarios (analyse de référence : RDCR = 545 599 €/QALY)	Azacitidine orale vs. observation sans traitement	
Horizon temporel de 2 ans	1 051 537 €/QALY	+92,7%
Horizon temporel de 3 ans	853 658 €/QALY	56,5%
Horizon temporel de 5 ans	684 082 €/QALY	25,4%
Durée de traitement : traitement jusqu'à rechute	698 952	28,1%

4. Complément C. Analyse critique et résultats de l'étude d'efficience

4.1.1. Choix structurants

Interventions comparées et utilisation des traitements en France

Les résultats d'une étude de marché réalisée par la société AplusA pour Celgene au cours du quatrième trimestre de 2019 et du premier trimestre de 2020 sont présentés dans la **Figure 11**.

Figure 1 Flow charts des sélections de patients réalisées dans l'étude AplusA – Source : rapport technique de l'industriel – Septembre 2021.

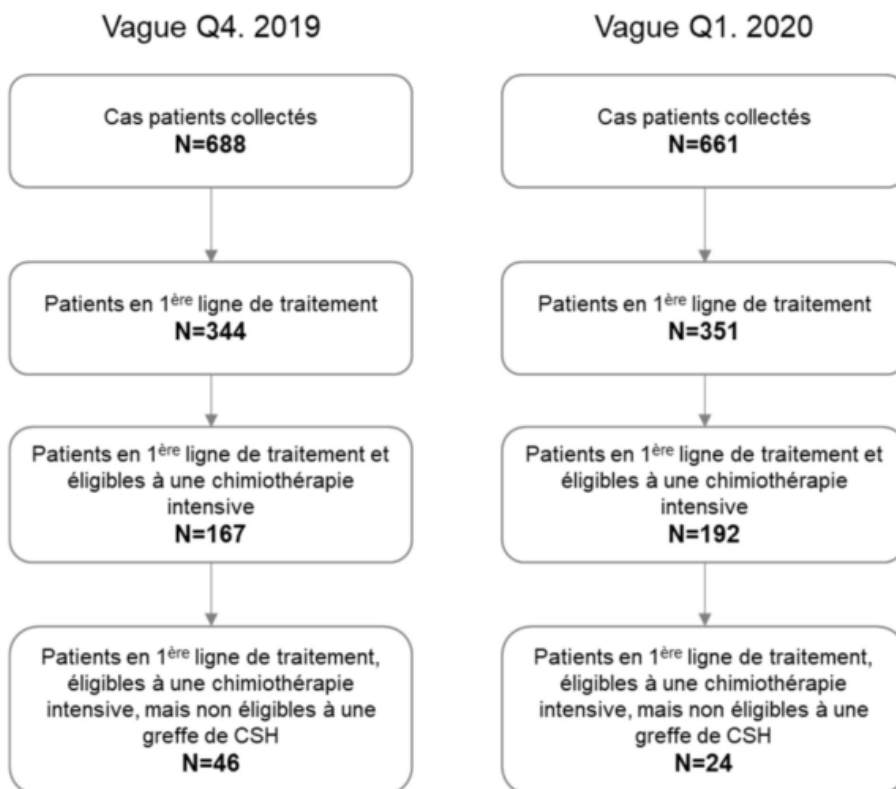


Tableau 5. Caractéristiques démographiques et cliniques des patients de l'étude A+A – Source : rapport technique de l'efficience après échange technique – Septembre 2021.

	Patient L1		Patient L1 et éligibles à une chimiothérapie intensive		Patient L1 éligibles à une chimiothérapie intensive et non éligibles à une greffe de CSH	
	Q4 2019	Q1 2020	Q4 2019	Q1 2020	Q4 2019	Q1 2020
N	344	351	167	192	46	24
Age (années)						
Moyenne	68,2	66,2	57,6	57,5	68,1	68,3
Médiane	71	69	61	59	70	72
Min-max	20-96	21-91	20-78	21-89	40-78	40-83
Proportion d'homme, %	52	57	52	56	50	30

Risque cytogénétique, %						
Favorable	22	26	28	29	33	46
Intermédiaire	43	38	45	41	38	21
defavorable	31	33	27	29	29	33
Autres	4	3	0	1	0	0
Score ECOG, %						
0	17	15	25	18	26	21
1	55	54	63	65	61	54
2	21	26	10	16	13	25
3	6	5	2	1	0	0
4	1	0	0	0	0	0
Eligibles à une greffe, %	35	48	72	88	Non	Non

Tableau 6 : Documentation de la phase de maintenance pour les patients de l'étude A+A - Source : rapport technique de l'efficacité après échange technique – Septembre 2021.

	Patient L1		Patient L1 et éligibles à une chimiothérapie intensive		Patient L1 éligibles à une chimiothérapie intensive et non éligibles à une greffe de CSH	
	Q4 2019	Q1 2020	Q4 2019	Q1 2020	Q4 2019	Q1 2020
N	344	351	167	192	46	24
Traitement de maintenance, %						
Réalisée	2	3	4	4	2	4
Prévue	9	6	13	6	16	13
Non réalisée	88	91	83	90	82	83

Sélection des comparateurs

Tableau 7 . Tableau récapitulatif des inclusions et exclusions des comparateurs cliniques - Source : rapport technique de l'efficacité après échange technique – Septembre 2021.

Options thérapeutiques	Recommandations de bonnes pratiques (phase de maintenance)	AMM en maintenance	Utilisation (Etude A+A)()	Données cliniques	Prise en compte comme comparateur
Observation sans traitement	✓	-	Forte	✓	✓
RYDAPT	X	✓	Très faible	X	X
PURINETHOL	X	✓	Non utilisé	X	X
CEPLENE	X	✓	Non utilisé	X	X
VIDAZA	≈*	X	Très faible	✓	X

4.1.2. Modélisation

4.1.2.1. Population simulée

Description de la population simulée

Tableau 8. Caractéristiques des patients inclus dans le modèle – Source : rapport technique de l'efficacité après échange technique – Septembre 2021.

Caractéristiques	QUAZAR AML-001 (n=472)
Age moyen, années (ET)	67,9 (5,66)
Proportion d'homme, %	51,9
Poids moyen, kg, (ET)	74,41 (17,406)
Taille moyenne, cm (ET)	166,27 (10,001)
Risque cytogénétique, %	
Intermédiaire	86,0
Défavorable	14,0
Score ECOG, %	
Grade 0	48,1
Grade 1	43,9
Grade 2	7,6
Grade 3	0,4

Analyse de la représentativité de la population simulée

Tableau 9. Comparaison des caractéristiques patients à l'inclusion – Source : rapport technique de l'efficacité après échange technique – Septembre 2021.

Caractéristiques	QUAZAR AML-001	QUAZAR AML-001 (patients européens)	QUAZAR AML-001 (patients français)	Gardin et al. (2020))	Données de l'INCA	Données de l'étude A+A (21)
N	472	314	13	509		24
Age médian au diagnostic de LAM, années (min-max)	-	-	-	-	72 (34-90)	72
Age médian à la randomisation, années (min-max)	68.0 (55-86)	69 (55-86)	64 (59-75)	68 (60-85)		
Proportion d'homme, %	51,9	49,7	61,5	56,7	52,7	30
Risque cytogénétique, %						
Favorable	-	-	-	26,7		46
Intermédiaire	86,0	86,3	92,3	30,8		21
Défavorable	14,0	13,7	7,7	39,3		33
NA	-	-	-	3,1		0
Score ECOG, %						

Grade 0	48,1	51,3	61,5	43,03	21
Grade 1	43,9	42,7	38,5	43,03	54
Grade 2+	8,0	6,1	-	12,97	25
NA	-	-	-	0,98	-
Raison de l'inéligibilité à la greffe, %	64,8	69,4	23,1	-	-
Age	21,6	22,9	0	-	-
Comorbidités	4,9	5,7	0	-	-
Statut de performance	15,3	16,2	30,8	-	-
Donneur non disponible	10,8	6,1	7,7	-	-
Décision personnelle	3,4	2,9	0	-	-
Cyto. non favorable	10,4	8,6	38,5	-	-
Autres					

4.1.2.2. Structure du modèle

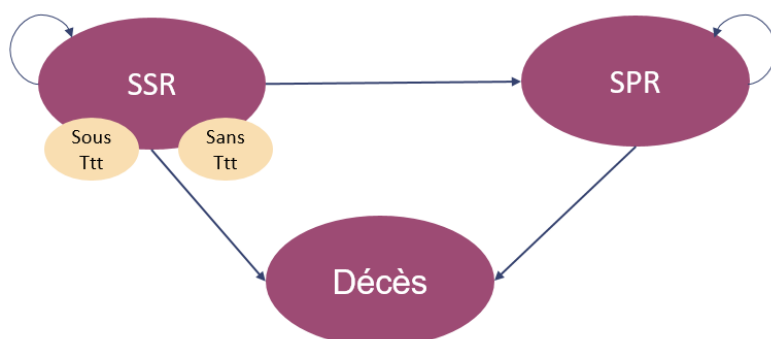
Type de modèle et états modélisés

Le modèle retenu pour l'évaluation économique est un modèle de survie partitionnée (modèle d'« aire sous la courbe »), à trois états de santé distincts, collectivement exhaustifs et mutuellement exclusifs (**Figure 2**) :

- Survie sans rechute ;
- Survie post-rechute ;
- Décès.

À noter que l'état de santé SSR est subdivisé en 2 sous-états selon que le patient soit sous traitement ou non (on treatment, off treatment). Cette séparation entre ces deux sous-états permet d'appliquer pour les patients sous traitement actif (azacitidine orale), des coûts et des utilités différentes selon qu'ils sont traités ou qu'ils ont arrêté leur traitement. Dans l'état pré-rechute, les coûts d'acquisition et les coûts de suivi sont donc différents selon les deux sous-états.

Figure 2. Structure du modèle – Source : rapport technique de l'industriel – Septembre 2021



SSR : Survie sans rechute ; SPR : Survie post-rechute ; Ttt : traitements.

Tableau 10 : Etats de santé du modèle -Source : rapport technique de l'industriel – Septembre 2021.

Etat de santé	Description
État « survie sans rechute »	Etat défini comme l'intervalle entre la date de la première dose et la rechute ou le décès documenté, quelle qu'en soit la cause. Les patients entrent dans le modèle par l'état SSR à partir du moment où ils commencent leur traitement de maintenance.
État « survie post-rechute »	État défini comme le différentiel entre la proportion de patients vivants et la proportion de patients vivants et sans rechute à chaque instant t.
État « décès »	État absorbant dans le modèle

4.1.2.3. Estimation des courbes de survies

Sources de données et Méthode d'estimation

Dans l'analyse de référence, les données les plus récentes et les robustes ont été utilisées pour documenter l'efficacité (survie globale SG, et survie sans rechute SSR).

Ces critères sont définis comme :

- ➔ **Survie globale (SG)** définie comme le délai entre la date de randomisation et la date de décès du patient (toutes causes confondues) ;
- ➔ **Survie sans rechute (SSR)** définie comme le délai entre la date de randomisation et la date d'observation d'une récurrence de la maladie ou du décès du patient (toutes causes confondues).

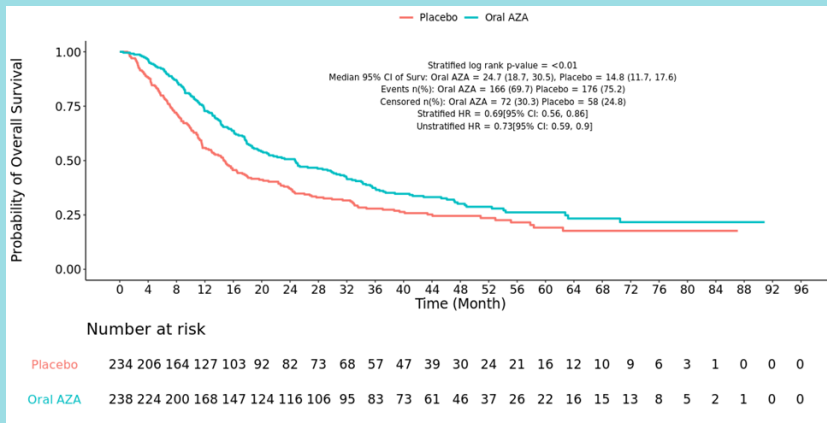
Pour les données de SSR, les données issues de l'analyse finale de QUAZAR AML-001 (gel de base du 15/07/2019) ont été utilisées, et pour la SG, les données issues de l'analyse de suivi (gel de base du 8/09/2020) ont été utilisées. En effet, l'essai QUAZAR AML-001 comprenait 3 phases :

- une phase de pré-randomisation pouvant durer de 1 à 28 jours ;
- une phase de traitement en double aveugle au cours de laquelle les patients étaient randomisés 1:1 pour recevoir 300 mg d'azacitidine orale ou le placebo pendant les 14 premiers jours d'un cycle de 28 jours ;
- une phase de suivi.

Selon l'amendement 2 du protocole, l'étude QUAZAR AML-001 comportait également une phase d'extension en ouvert dans laquelle les patients initialement randomisés dans le groupe azacitidine orale pour lesquels la RC/RCi était maintenue, étaient autorisés à continuer le traitement si les critères établis dans le protocole étaient respectés et si le patient avait signé le consentement. De plus, les patients du bras placebo et les patients ayant précédemment arrêté le traitement par l'azacitidine orale et toujours inclus dans la phase de suivi, étaient encore suivis pour l'évaluation de la SG dans la phase d'extension.

Tableau 11. Données de SG selon la population étudiée 6 – Source : rapport technique de l'efficience après échange technique – Septembre 2021.

SG de la population ITT

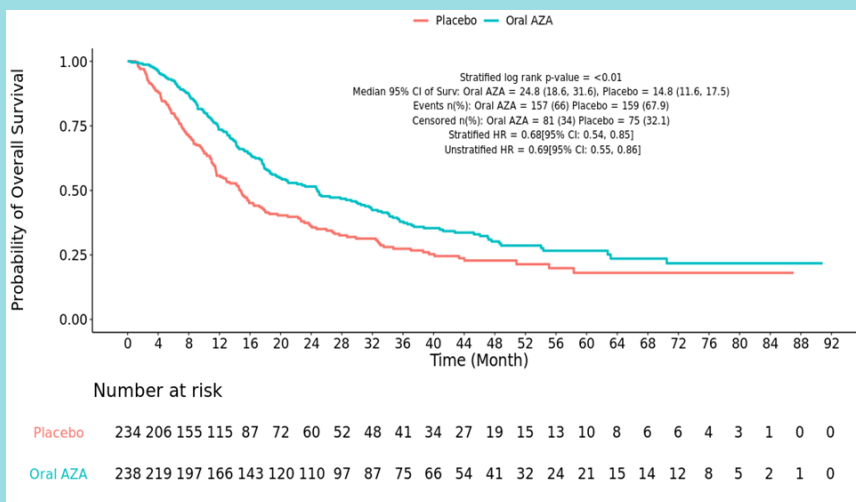


A la date d'extraction de base du 15 juillet 2019 :

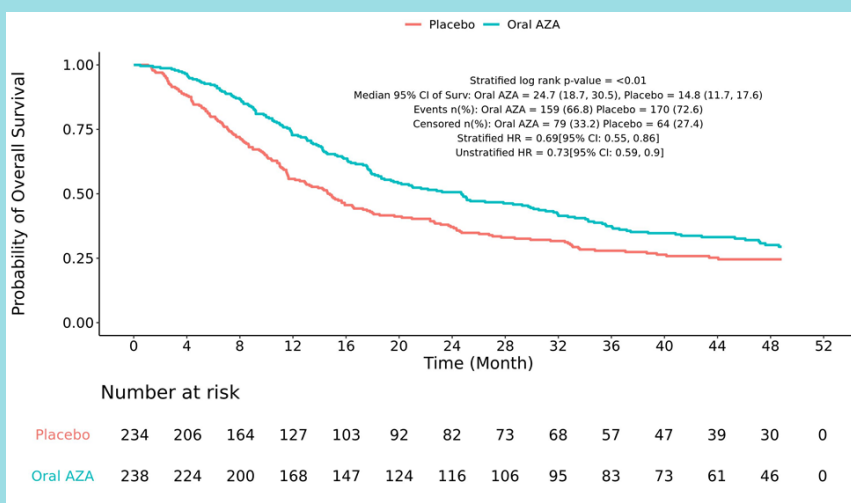
- Médiane de SG : 24,7 mois dans le groupe azacitidine orale et de 14,8 mois dans le groupe placebo (différence significative de + 9,9 mois).
- Réduction statistiquement significative du risque de décès de 31% par rapport au placebo (HR= 0,69, IC95[0,55 ; 0,86]).

Taux de survie estimés à 1 an (72,8% versus 55,8%) et à 2 ans (50,6% versus 37,1%) étaient systématiquement plus élevés dans le groupe azacitidine orale que dans le groupe placebo.

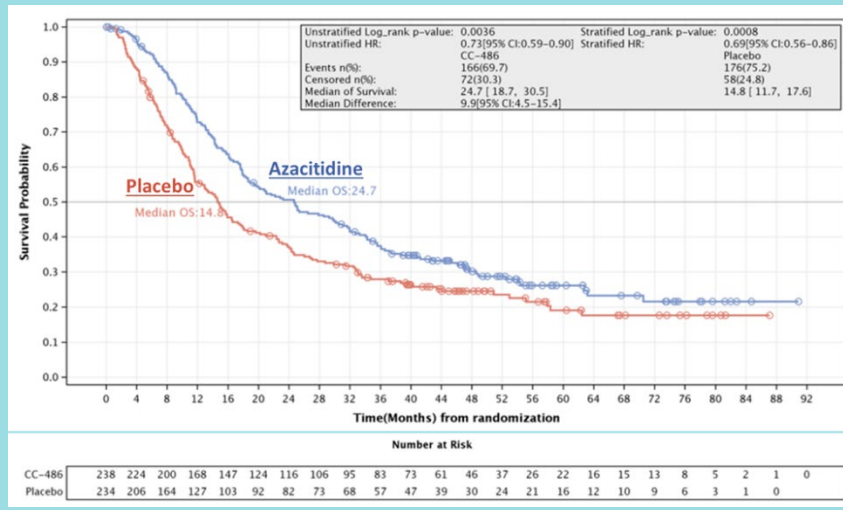
SG de la population avec censure des patients greffés



SG de la population ITT jusqu'à un seuil de 15% de patients à risque



Analyse de suivi de la SG : durée de suivi supplémentaire d'environ 14 mois (suivi médian de 50,8 mois)

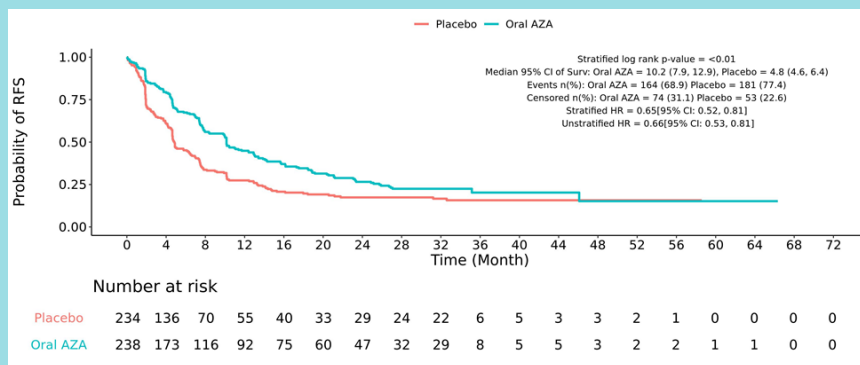


Données issues de l'extraction de base en date du 8 septembre 2020 :

- taux de survie à trois ans à 37,4% dans le groupe azacitidine orale contre 27,9% pour le groupe placebo, soit une différence de 9,5% en faveur de l'azacitidine orale.

Tableau 12. Données de SSR selon la population étudiée – Source : rapport technique de l'efficience après échange technique – Septembre 2021.

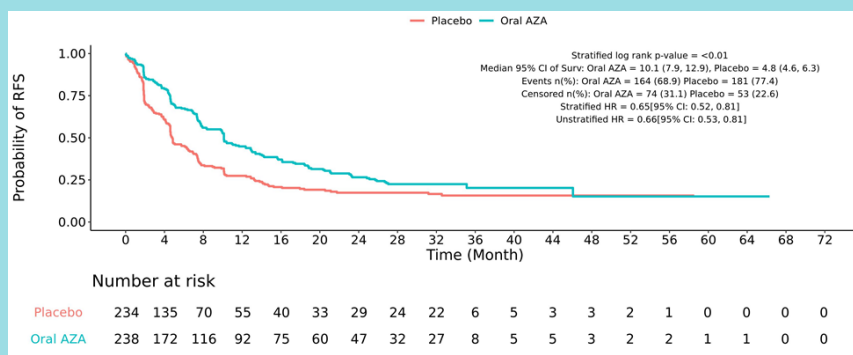
SSR de la population ITT



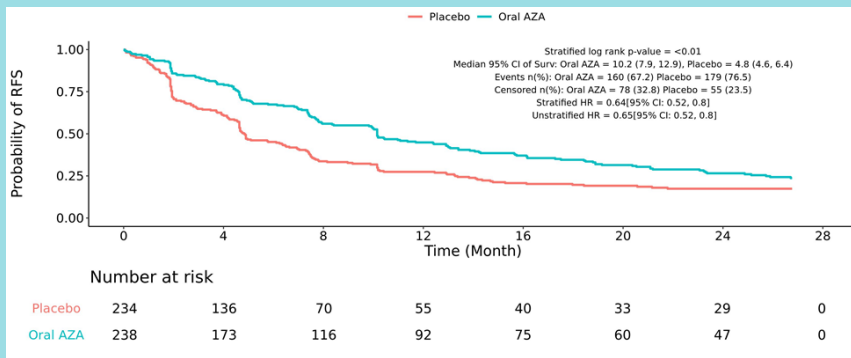
A la date d'extraction de base (15 juillet 2019) :

- Médiane de SSR : 10,2 mois dans le groupe azacitidine orale et de 4,8 mois dans le groupe placebo.
- Réduction statistiquement significative du risque de rechute de 35% par rapport au placebo (HR=0,65, IC95[0,52 ; 0,81], P=0,0001).
- Taux de SSR à 6 mois (67,4% versus 45,2%), à 1 an (44,9% versus 27,4%) et à 2 ans (26,6% versus 17,4%)

SSR de la population avec censure des patients greffés



SSR de la population ITT jusqu'à un seuil de 15% de patients à risque



Données introduites dans le modèle

- Pour la survie globale
- ➔ Vérification de l'hypothèse de proportionnalité des risques instantanés

Figure 3. Graphique des risques log-cumulatifs pour la SG – Source : rapport technique de l'efficacité après échange technique – Septembre 2021.

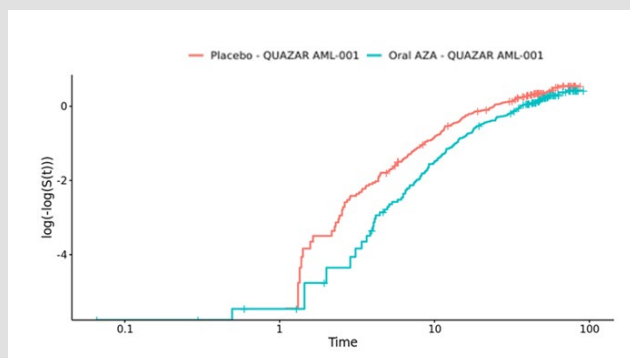


Figure 5. Graphique des résidus de Schoenfeld pour la SG (modèle Cox non stratifié) – Source : rapport technique de l'efficacité après échange technique – Septembre 2021.

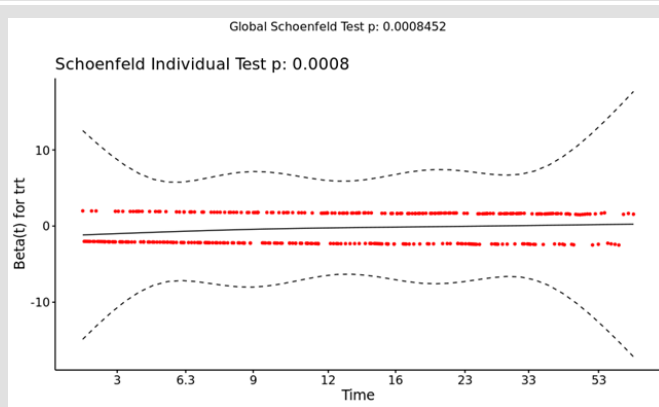


Figure 4. Courbes de risques instantanés (SG) – Source : rapport technique de l'efficacité après échange technique – Septembre 2021.

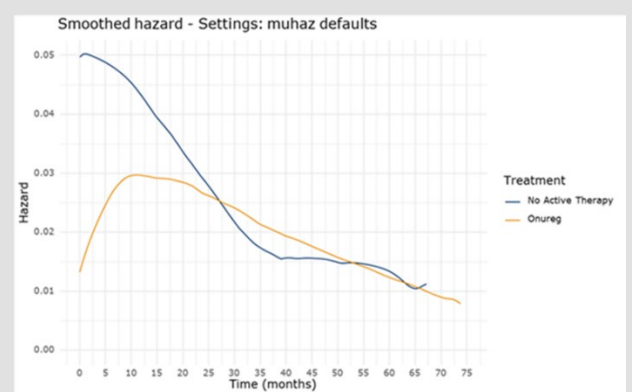
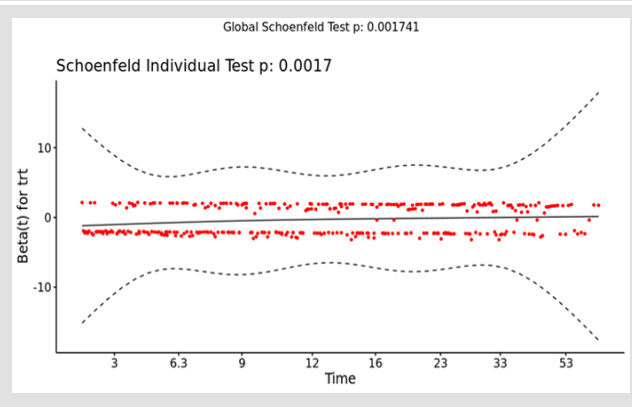


Figure 6. Graphique des résidus de Schoenfeld pour la SG (modèle Cox stratifié) – Source : rapport technique de l'efficacité après échange technique – Septembre 2021.



➔ Extrapolations

Tableau 13. Critères AIC/BIC des modèles indépendants paramétriques individuels – Source : rapport technique de l'efficacité après échange technique – Septembre 2021.

Modèle paramétrique	AIC	Rang basé sur le critère AIC	BIC	Rang basé sur le critère BIC
Modèles individuels				
Exponentiel	3 117,23	6	3 124,16	5
Weibull	3 117,18	5	3 131,04	6
Log-logistique	3 065,56	3	3 079,41	3
Log-normal	3 057,57	2	3 071,43	2
Gamma Généralisée	3 049,88	1	3 070,65	1
Gompertz	3 093,52	4	3 107,38	4
Modèles individuels – bras azacitidine orale				
Exponentiel	1 568 ,17	5	1 571,64	4
Weibull	1 569,52	6	1 576,47	6
Log-logistique	1 548,32	3	1 555,27	2
Log-normal	1 545,68	1	1 552,62	1
Gamma Généralisée	1 546,50	2	1 556,91	3
Gompertz	1 566,46	4	1 573,40	5
Modèles individuels – bras observation sans traitement				
Exponentiel	1 549,06	6	1 552,52	5
Weibull	1 547,66	5	1 554,57	6
Log-logistique	1 517,23	3	1 524,14	3
Log-normal	1 511,90	2	1 518,81	2
Gamma Généralisée	1 503,38	1	1 513,74	1
Gompertz	1 527,06	4	1 533,97	4

Tableau 14. Critères AIC/BIC des modèles splines – Source : rapport technique de l'efficacité après échange technique – Septembre 2021.

Modèle splines	AIC	Rang basé sur le critère AIC	BIC	Rang basé sur le critère BIC
Spline-1 knot odds	3 044,229	1	3 069,171	1
Spline-1 knot hazard	3 044,547	2	3 069,489	2
Spline-1 knot normal	3 049,166	6	3 074,108	3
Spline-2 knots odds	3 047,058	4	3 080,314	5

Spline-2 knots normal	3 045,324	3	3 078,58	4
Spline-2 knots hazard	3 047,504	5	3 080,76	6

Figure 7. Survie globale de l'azacitidine orale (données QUAZAR AML-001 et extrapolations) – Source : rapport technique de l'efficience après échange technique – Septembre 2021.

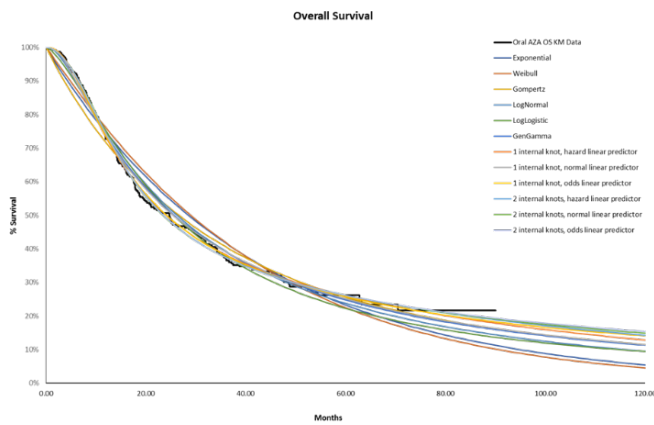


Figure 8. Survie globale de l'observation sans traitement (données QUAZAR AML-001 et extrapolations) 6 – Source : rapport technique de l'efficience après échange technique – Septembre 2021.

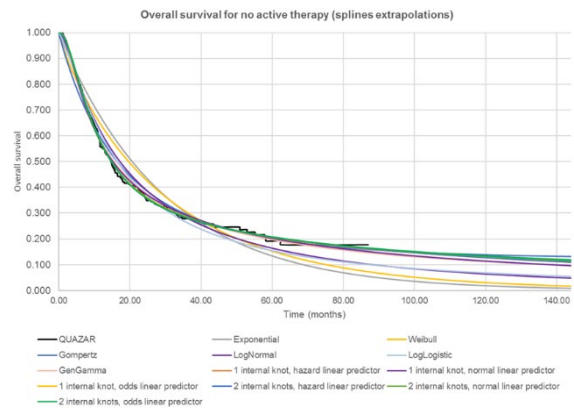
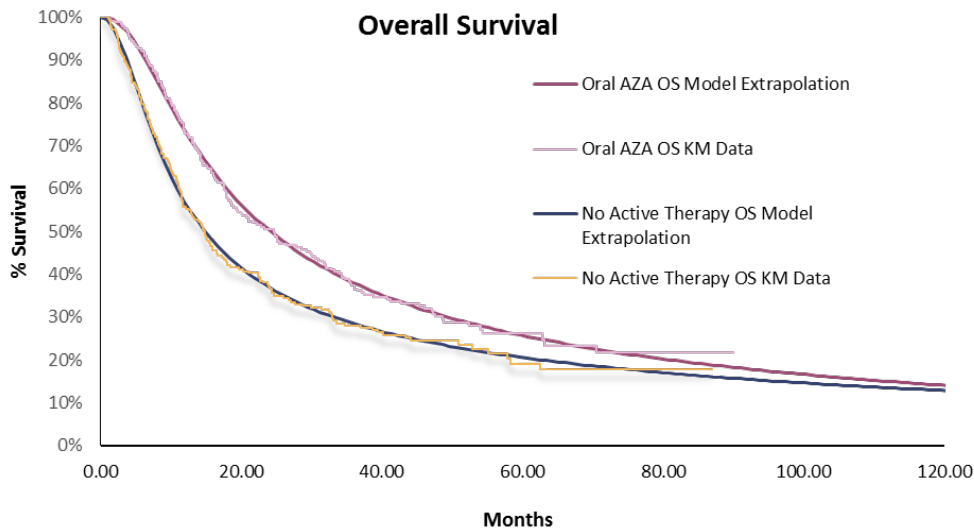


Figure 9. Courbes de Kaplan-Meier de la survie globale et extrapolations basées sur un modèle indépendant spline à 1 nœud – Source : rapport technique de l'efficience après échange technique – Septembre 2021.



– Pour la survie sans rechute

➔ Vérification de l'hypothèse de proportionnalité des risques

Figure 10 Graphique des risques log-cumulatifs pour la SSR – Source : rapport technique de l'efficacité après échange technique – Septembre 2021.

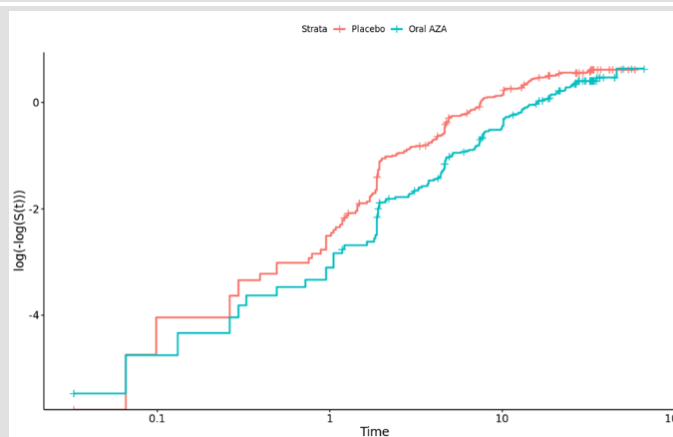


Figure 11. Graphique des résidus de Schoenfeld pour la SSR (modèle de Cox non stratifié) – Source : rapport technique de l'efficacité après échange technique – Septembre 2021.

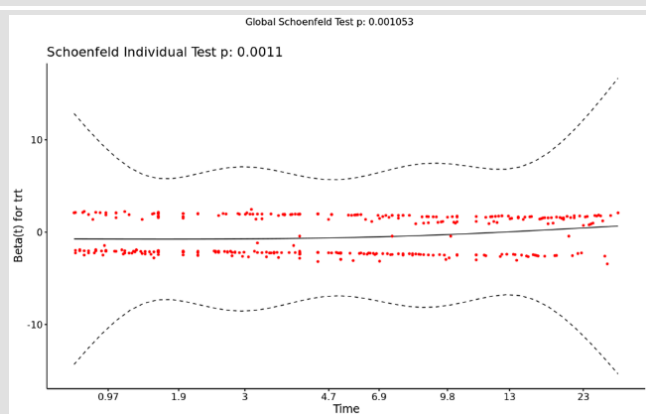
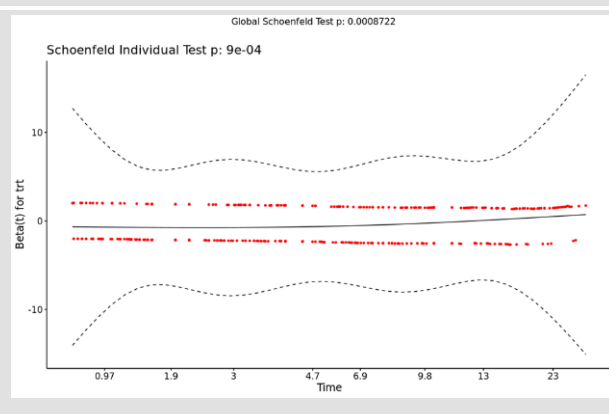


Figure 12. Graphique des résidus de Schoenfeld pour la SSR (modèle de Cox stratifié) - Source : rapport technique de l'efficacité après échange technique – Septembre 2021.



➔ Extrapolations

Tableau 15. Critères AIC/BIC des modèles indépendants paramétriques individuels – Source : rapport technique de l'efficacité après échange technique – Septembre 2021.

Modèle paramétrique	AIC	Rang basé sur le critère AIC	BIC	Rang basé sur le critère BIC
Modèles individuels				
Exponentiel	2 540,79	6	2 547,72	6
Weibull	2 512,28	5	2 526,13	5
Log-logistique	2 461,76	2	2 475,62	2
Log-normal	2 476,59	4	2 490,44	3
Gamma Généralisée	2 475,38	3	2 496,16	4
Gompertz	2 456,02	1	2 469,88	1

Modèles individuels – bras azacitidine orale

Exponentiel	1287,17	6	1290,65	5
Weibull	1283,93	5	1290,87	6
Log-logistique	1272,21	1	1279,16	1
Log-normal	1 281,25	4	1 288,19	3
Gamma Généralisée	1278,75	3	1289,17	4
Gompertz	1273,18	2	1280,13	2

Modèles individuels – bras observation sans traitement

Exponentiel	1253,62	6	1257,07	6
Weibull	1228,35	5	1235,26	5
Log-logistique	1189,55	2	1196,46	2
Log-normal	1195,34	3	1202,25	3
Gamma Généralisée	1196,63	4	1206,99	4
Gompertz	1182,84	1	1189,75	1

Tableau 16. Critères AIC/BIC des modèles splines – Source : rapport technique de l'efficience après échange technique – Septembre 2021.

Modèle splines	AIC	Rang fondé sur le critère AIC	BIC	Rang basé sur le critère BIC
Spline-1 knot odds	2 486,125	4	2 511,066	1
Spline-1 knot hazard	2 491,043	5	2 515,985	5
Spline-1 knot normal	2 502,748	6	2 527,690	6
Spline-2 knots odds	2 478,536	2	2 511,792	3
Spline-2 knots normal	2479,574	3	2 512,830	4
Spline-2 knots hazard	2 477,973	1	2 511,229	2

Figure 13. Survie sans rechute de l'azacitidine orale (données QUAZAR AML-001 et extrapolations) – Source : rapport technique de l'efficacité après échange technique – Septembre 2021.

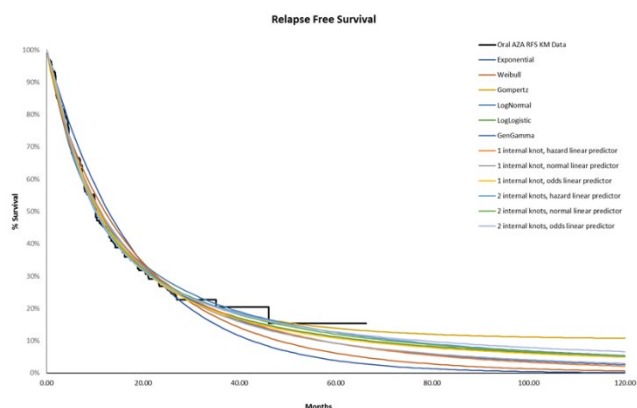


Figure 14. Survie sans rechute de l'observation sans traitement (données QUAZAR AML-001 et extrapolations) - Source : rapport technique de l'efficacité après échange technique – Septembre 2021.

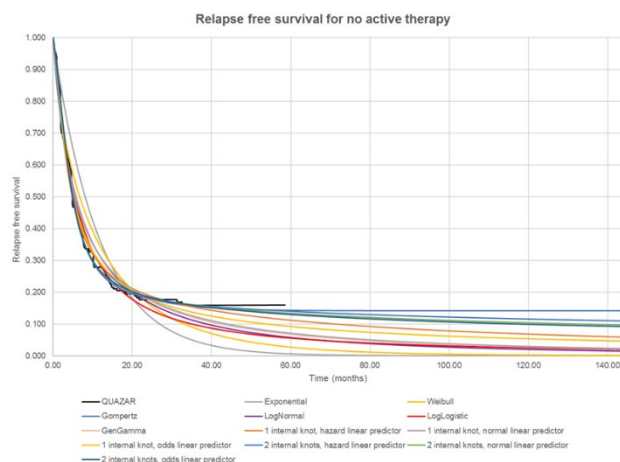
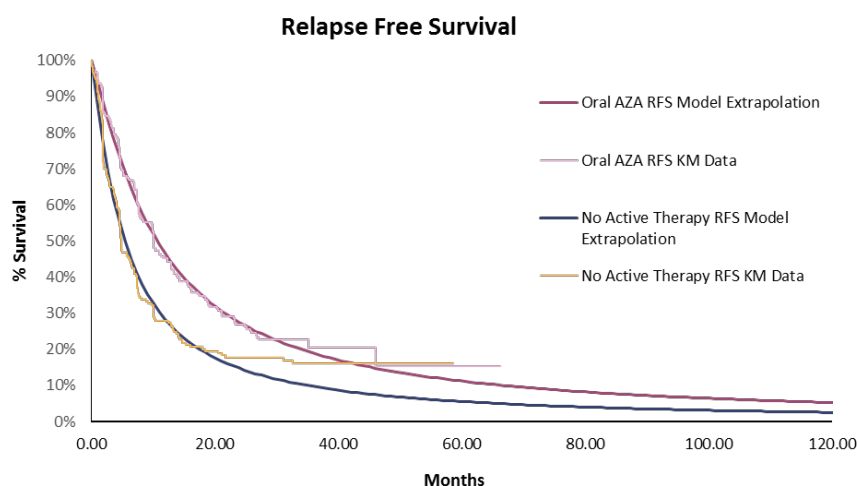


Figure 15. Courbes de Kaplan-Meier de la survie sans rechute et extrapolations basées sur un modèle indépendant log-logistique – Source : rapport technique de l'efficacité après échange technique – Septembre 2021.



Synthèse

Pour l'extrapolation de la survie globale (SG) :

- L'hypothèse des risques instantanés proportionnels étant rejetée, un modèle indépendant a donc été retenu ;
- Le modèle à odds proportionnels avec lissage spline (1 nœud) a été sélectionné pour l'analyse de référence.

Pour l'extrapolation de la survie sans rechute (SSR) :

- L'hypothèse des risques instantanés proportionnels étant rejetée, un modèle indépendant a donc été retenu ;
- Le modèle log-logistique a été sélectionné pour l'analyse de référence.

4.1.2.4. Estimation d'occurrence des événements intercurrents

Événements indésirables

Les données de tolérance qui ont permis de réaliser la sélection des EI pour la modélisation sont issues du gel de base de septembre 2020 (phase d'extension). La sélection des effets indésirables pris en compte dans l'analyse d'efficacité est fondée sur leur fréquence d'apparition dans l'essai QUAZAR AML-001 tous grades de sévérité confondus.

Tableau 17. Nombre d'EI et fréquence totale modélisés en fonction des critères de sélection des EI – Source : rapport technique de l'efficacité après échange technique – Septembre 2021.

Critères de sélection	Nombre d'EI sélectionnés	Fréquence totale d'EI modélisés - azacitidine orale	Fréquence totale d'EI modélisé - observation sans traitement
EI avec une fréquence d'apparition supérieure ou égale à 10% dans au moins un des deux bras.	4 EI	64,50 %	33,13 %
EI avec une fréquence d'apparition supérieure ou égale à 5% dans au moins un des deux bras.	9 EI	81,70 %	66,46 %
EI avec une fréquence d'apparition supérieure ou égale à 2% dans au moins un des deux bras.	9 EI	81,70 %	66,46 %
EI avec une fréquence d'apparition supérieure ou égale à 1% dans au moins un des deux bras.	19 EI	87,18 %	76,81 %

Les EI sont intégrés dans le modèle et valorisés par la désutilité qui y est associée et leurs coûts de prise en charge.

Tableau 18. Evénements indésirables retenus dans la modélisation – Source : rapport technique de l'efficacité après échange technique – Septembre 2021.

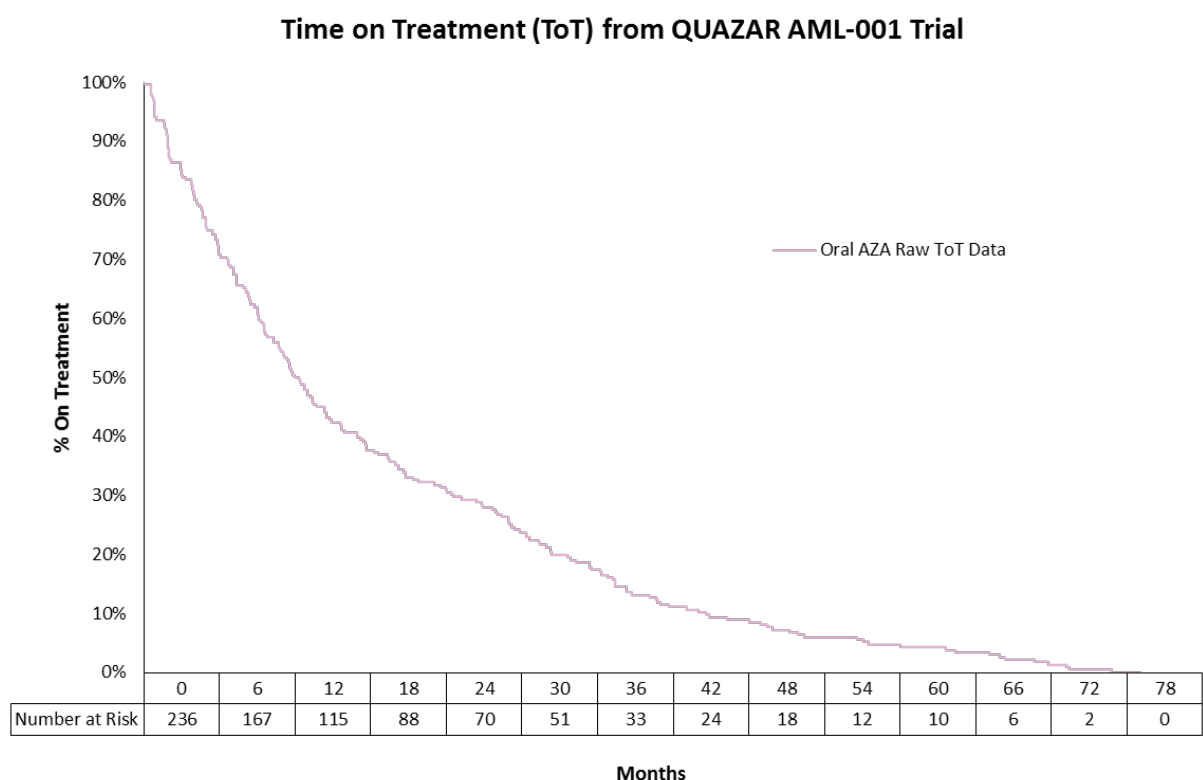
	Azacitidine orale		Observation sans traitement	
	Grade 1-2	Grade 3-4	Grade 1-2	Grade 3-4
ALAT	7,63 %	0,42 %	0,00 %	0,00 %
Anémie	9,32 %	6,36 %	0,00 %	0,00 %
Arthralgie	2,12 %	0,00 %	0,00 %	0,00 %
Asthénie	11,44 %	1,27 %	0,00 %	0,00 %
Constipation	35,17 %	0,42 %	0,00 %	0,00 %
Diarrhée	144,92 %	4,66 %	0,00 %	0,00 %
Diminution de l'appétit	13,56 %	1,27 %	0,00 %	0,00 %
Douleur abdominale	9,32 %	1,27 %	0,00 %	0,00 %
Dyspnée	1,27 %	0,00 %	0,00 %	0,00 %
Fatigue	22,88 %	1,27 %	0,00 %	0,00 %
Frissons	0,00 %	0,00 %	0,00 %	0,00 %

Insomnie	1,69 %	0,00 %	0,00 %	0,00 %
Leucopénie	15,25 %	16,95 %	0,00 %	0,00 %
Nausée	141,95 %	1,69 %	0,00 %	0,00 %
Neutropénie	63,98 %	147,88 %	0,00 %	0,00 %
Somnolence	0,42 %	0,00 %	0,00 %	0,00 %
Stomatite	0,85 %	0,00 %	0,00 %	0,00 %
Thrombocytopénie	33,05 %	24,15 %	0,00 %	0,00 %
Vomissement	109,75 %	3,39 %	0,00 %	0,00 %

Arrêts de traitement

La durée de traitement est utilisée dans le modèle afin d'estimer pour le bras azacitidine orale, la proportion de patients toujours sous traitement au cours du temps. Cette durée de traitement est modélisée par la courbe de Kaplan-Meier, issue de l'essai QUAZAR AML-001, au gel de base du 15 juillet 2019.

Figure 16 : Durée de traitement modélisée dans l'essai QUAZAR AML-001 – Source : rapport technique de l'efficacité après échange technique – Septembre 2021.



Instauration d'un traitement post-progression

Après avoir rechuté, une majorité de patients va recevoir un traitement post-rechute. Ces patients vont alors recevoir les traitements suivants :

- Chimiothérapie intensive (induction +/- consolidation) ;
- Agents hypométhylants (azacitidine) ;
- Chimiothérapie de faible intensité (faibles doses de cytarabine).

Autre évènement intercurrent : la greffe de CSH

La GSCH a été modélisée comme un évènement intercurrent. La greffe a été intégrée comme un évènement intercurrent pour 10% des patients quel que soit le bras de traitement, au 1er cycle du modèle, via l'intégration d'un coût et d'une désutilité.

Tableau 19. Impact de la censure des patients greffés sur les résultats de survie globale) – Source : rapport technique de l'efficacité après échange technique – Septembre 2021.

Survie globale	Analyse principale de la SG	Analyse de la SG censurant les patients au moment de la greffe (47 patients)	Analyse de la SG censurant les patients au moment de la greffe pour les patients greffés en RC1 (6 patients)
Azacitidine orale, médiane (mois)	24,7 [18,7 ; 30,5]	24,8 [18,7 ; 31,0]	24,8 [18,7 ; 31,0]
Placebo, médiane (mois)	14,8 [11,7 ; 17,6]	14,8 [11,6 ; 17,6]	14,8 [11,7 ; 17,6]
HR [95% IC]	0,69 [0,55 ; 0,86]	0,67 [0,53 ; 0,84]	0,69 [0,55 ; 0,86]

HR : Hazard ratio ; IC : Intervalle de Confiance ; RC1 : Première rémission complète ; SG : Survie globale.

Tableau 20. Impact de la censure des patients greffés sur les résultats de survie sans rechute (72) – Source : rapport technique de l'efficacité après échange technique – Septembre 2021.

Survie sans rechute	Analyse principale de la SSR	Analyse de la SSR censurant les patients au moment de la greffe (47 patients)
Azacitidine orale, médiane (mois)	10,2 [7,9 ; 12,9]	10,1 [7,9 ; 12,9]
Placebo, médiane (mois)	4,8 [4,6 ; 6,4]	4,8 [4,6 ; 6,3]
HR [95% IC]	0,65 [0,52 ; 0,81]	0,65 [0,52 ; 0,81]

HR : Hazard ratio ; IC : Intervalle de Confiance ; SSR : Survie Sans Rechute.

4.1.3. Mesure et valorisation des états de santé en utilité

4.1.3.1. Sources de données

Dans le modèle, des valeurs d'utilité sont attribuées aux états de santé « Survie sans rechute » et « Survie post-rechute ». De plus, des désutilités liées aux EI et une désutilité liée à la greffe ont été intégrées dans le modèle. Dans l'essai QUAZAR AML-001, les questionnaires EQ-5D-3L ont été collectés au premier jour de chaque cycle de traitement, jusqu'à la visite d'arrêt du traitement. Étant donné que les données d'utilité en post-rechute n'ont pas été collectées dans l'essai QUAZAR AML-001, des données de la littérature devaient être utilisées.

4.1.3.2. Méthode d'estimation

D'après une revue de chacune des publications d'origine, l'étude de Leunis et al.(2014) est la seule étude rapportant des données d'utilité EQ-5D collectées chez des patients atteints de LAM, présentant des utilités pour chaque état. Selon l'industriel, cette étude est la seule étude rapportant des données fondées sur une méthodologie de collecte de questionnaires EQ-5D, les autres études étant fondées sur des méthodes de révélation des préférences ou sur la collecte d'autres questionnaires, transformés en EQ-5D (i.e mapping).

Tableau 21. Caractéristiques des patients inclus dans l'étude de Leunis et al. – Source : rapport technique de l'efficacité après échange technique – Septembre 2021.

Caractéristiques	Patients inclus dans Leunis (N=92)
Age	
- moyenne (ET)	52,7 (12,8)
- médiane (min – max)	55 (25 – 78)
Délai depuis le diagnostic	
- moyenne (ET)	5,9 (2,7)
- médiane (min – max)	6 (2 – 13)
Hommes, n (%)	47 (51%)
Dernier traitement reçu, n (%) :	
- chimiothérapie	29 (32%)
- autogreffe	9 (10%)
- allogreffe	54 (59%)
Patients ayant rechuté, n (%)	17 (18%)

Tableau 22. MMR : données d'utilité issues de QUAZAR – Source : rapport technique de l'efficacité après échange technique – Septembre 2021.

Paramètres	Modèle 1: Constante	Modèle 2: Constante + bras de traitement	Modèle 3: Constante et occurrence d'EI	Modèle 4 : Modèle complet
Constante	0,806 (0,786; 0,826) P <0,001	0,806 (0,778; 0,835) P <0,001	0,823 (0,802; 0,844) P <0,001	0,823 (0,794; 0,852) P <0,001
Traitement (référence : placebo)		-0,001 (-0,041; 0,039) P = 0,948		0,000 (-0,039; 0,040) P = 0,986
Occurrence d'EI (Référence : non)			-0,025 (-0,034; -0,016) P <0,001	-0,025 (-0,034; -0,016) P <0,001

Tableau 23 Valeurs d'utilité utilisées dans le modèle en analyse de référence – Source : rapport technique de l'efficacité après échange technique – Septembre 2021.

Etat du modèle	Utilité	Référence
Pré-rechute	0,830 (sous traitement) 0,830 (sans traitement)	Leunis et al. (2014)
Post-rechute	0,780	

Tableau 24. Valorisation des EI en désutilité – Source : rapport technique de l'efficience après échange technique – Septembre 2021.

EI	Décrément d'utilité	Référence
ALAT	-0,084	Hypothèse de moyenne
Anémie	-0,100	Beusterien et al. (2010)
Arthralgie		Pas d'EI de grade 3-4
Asthénie	-0,084	Hypothèse de moyenne
Constipation	-0,084	Hypothèse de moyenne
Diarrhée	-0,047	Nafees et al. (2008)
Diminution de l'appétit	-0,084	Hypothèse de moyenne
Douleur abdominale	-0,084	Hypothèse de moyenne
Dyspnée		Pas d'EI de grade 3-4
Fatigue	-0,073	Nafees et al. (2008)
Frissons		Pas d'EI de grade 3-4
Insomnie		Pas d'EI de grade 3-4
Leucopénie	-0,084	Hypothèse de moyenne
Nausée	-0,048	Nafees et al. (2008)
Neutropénie	-0,163	Tolley et al. (2012)
Somnolence		Pas d'EI de grade 3-4
Stomatite		Pas d'EI de grade 3-4
Thrombocytopénie	-0,108	Tolley et al. (2012)
Vomissement	-0,048	Nafees et al. (2008)

Une désutilité de la greffe a été estimée comme la différence entre les états de santé « transplantation » et « rémission durable » de l'étude de Matza et al. (-0,210) et cette désutilité a été appliquée pour une durée de 45,5 jours pour estimer directement une perte de QALY.

4.1.4. Mesure et valorisation des coûts

4.1.4.1. Coûts pris en compte

L'analyse intègre les ressources consommées relatives aux postes de coûts suivants :

- Coûts d'acquisition des traitements ;
- Coûts des prémédications ;
- Coûts de suivi du patient ;
- Coûts des traitements post-rechute ;
- Coûts de la greffe ;
- Coûts de prise en charge des événements indésirables ;
- Coûts de transport ;
- Coûts de fin de vie.

4.1.4.2. Mesure, valorisation et calcul des coûts

Tous les coûts sont valorisés en Euros₂₀₂₀.

Coût d'acquisition des traitements et de prémédication

Le coût d'acquisition de l'azacitidine orale a été appliqué à chaque cycle dans l'état « survie sans rechute » pour les patients sous traitement. Il a été estimé en prenant en compte le dosage le plus approprié à la posologie recommandée pour la prise en charge des patients de l'indication d'intérêt.

La dose initiale recommandée de l'azacitidine orale est de 300 mg administrés par voie orale du 1^{er} au 14^{ème} jour de chaque cycle de 28 jours et le traitement doit être poursuivi jusqu'à ce que le taux de blastes dans le sang périphérique ou la moelle osseuse soit $\leq 15\%$ ou jusqu'à la survenue d'une toxicité inacceptable. (**Tableau 25**) (92). Aucun coût d'acquisition n'a été appliqué aux patients du bras observation sans traitement.

Tableau 25. Posologie pour le traitement par azacitidine orale 6 – Source : rapport technique de l'efficience après échange technique – Septembre 2021.

	Dose (mg)	Dosage	Durée(jours)	Voie d'administration	Nombre de dose par cycle
Azacitidine orale	300	Fixe	Jour 1-14	orale	14

Tableau 26 Coût par cycle de traitement par azacitidine orale – Source : rapport technique de l'efficience après échange technique – Septembre 2021.

	Dose par boîte (mg)	Nombre de comprimés par boîte	Prix par boîte (PPTTC)	Honoraire de dispensation
Azacitidine orale	300	7	██████████	1,02 €

Deux boîtes de 7 comprimés sont donc nécessaires pour un cycle complet de traitement, portant le coût de traitement par cycle à $2 \times (\text{██████████} + 1,02) = \text{██████████}$ €.

De plus, dans le RCP, il est précisé qu'en cas de rechute de la maladie (>5% de blastes), avec observation d'un taux de blastes de 5% à 15% dans le sang périphérique ou la moelle osseuse, en association avec un bilan clinique, une extension du schéma posologique de 14 à 21 jours de cycles de 28 jours répétés doit être envisagée.

Dans l'essai QUAZAR AML-001, 21,6% des patients ont reçu l'extension du schéma posologique, durant 17,2% de leur durée de traitement (2,0/11,6). Pour ces 21,6% patients, le coût moyen par cycle est donc de ██████████ € ($17,2\% \times \text{██████████} + (100,0\% - 17,2\%) \times \text{██████████}$).

Comme il est indiqué dans le RCP de l'azacitidine orale, les patients doivent être traités par un antiémétique 30 minutes avant chaque dose d'azacitidine orale lors des deux premiers cycles de traitement (92).

Tableau 27. Coût d'administration de prémédication – Source : rapport technique de l'efficience après échange technique – Septembre 2021.

	Coût / boîte (€)	Honoraire de disp.	Nombre de comprimés par boîte	Dosage / comprimé	Posologie	Coût total pour 2 cycles (€)
Ondansetron	9,32	1,02	4	8mg	8 mg toutes les 12h pendant 5 jours	51,70 €

Coût de suivi de la pathologie

bras « observation sans traitement »

Il a donc été fait l'hypothèse que les patients de l'essai clinique QUAZAR AML-001 du bras observation sans traitement ainsi que les patients qui arrêteraient le traitement par azacitidine orale dans l'état pré-rechute étaient suivis selon la prise en charge présentée dans le guide des patients adultes admis en affection longue durée (ALD) pour une leucémie aiguë est présentée par la HAS.

Bras « azacitidine orale »

Pour les patients traités par azacitidine orale, le suivi a été considéré plus fréquent. En effet, les experts du comité scientifique ont précisé que les visites de suivi devaient être intensifiées du fait que la molécule engendre des effets secondaires.

Le RCP de l'azacitidine orale préconise également un suivi à l'initiation du traitement de manière plus fréquente. En effet, l'intensification est particulièrement visible pour ce qui est des 28 jours du premier cycle de traitement concernant notamment le nombre de visites rendues auprès du médecin généraliste et du médecin hématologue.

Enfin, dans l'essai clinique QUAZAR AML-001 lorsque les patients rechutaient, peu importe le bras de traitement, le suivi était également intensifié et l'ajout de transfusions a été considérée comme nécessaire.

Tableau 28. Fréquence des ressources utilisées dans le modèle – Source : rapport technique de l'efficiace après échange technique – Septembre 2021.

	Premier cycle de traitement		Prochain cycles		Rechute	Référence
	Azacitidine orale	Observation sans traitement	Azacitidine orale	Observation sans traitement*		
Consultations						
Médecin généraliste	1 fois par mois	-	1 fois par mois	1 fois tous les 3 mois	1 fois par semaine	RCP - Avis d'experts (92,94)
Hématologue	1 fois par mois	-	1 fois par mois	1 fois tous les 3 mois	1 fois par mois	RCP – Avis d'experts (92,94)
Examens de biologie classique						
Hémo-gramme	1 fois toutes les deux semaines	-	1 fois par mois	1 fois tous les 3 mois	1 fois par semaine	RCP – Avis d'experts (92,94)
Ionogramme complet						
Bilan hépatique						
Examens de biologie moléculaire						
MRD	1 fois tous les 3 mois		1 fois tous les 3 mois	1 fois tous les 3 mois	1 fois tous les trois mois	Guide ALD n° 30 « Leucémies aiguës de l'adulte »
Actes (+ biologie associée)						
Ponction de moelle osseuse	1 fois tous les 6 mois	-	1 fois tous les 6 mois	1 fois tous les 6 mois	1 fois tous les 3 mois	RCP – Avis d'experts (92,94)
Myélogramme	1 fois tous les 6 mois	-	1 fois tous les 6 mois	1 fois tous les 6 mois	1 fois tous les 3 mois	RCP – Avis d'experts (92,94)
Transfusions	-	-	-	-	1 fois par semaine	Avis d'experts

Tableau 29. Coûts unitaires des ressources utilisées lors du suivi du patient – Source : rapport technique de l'efficiace après échange technique – Septembre 2021.

Ressources	Coût unitaire (€2020)	Sources
Médecin généraliste	33,12 €	Honoraires moyens et totaux des professionnels de santé libéraux APE Activité des auxiliaires médicaux libéraux APE par région en 2018
Hématologue	150,28 €1	Honoraires moyens et totaux des professionnels de santé libéraux APE Activité des auxiliaires médicaux libéraux APE par région en 2018
Hémogramme	139,99 €1	(NABM)

Ionogramme		(Hémogramme : 1104 Ionogramme complet : 1610 Bilan hépatique [Transaminases : 0522 ; Gamma-glutamyl transpeptidase : 0519 ; Bilirubine : 1601 ; Phosphatase alcalines : 0514 ; Taux de prothrombine : 1014] ; Forfais sécurité : 9105 Forfais de prise en charge pré-analytique : 9005 ; Forfais de prélèvement : 9070)
Bilan hépatique		
Evaluation de la maladie résiduelle (MRD)	239,58 €1	RIHN Quantification d'une cible d'oncogénétique somatique lors du diagnostic ou du suivi d'une leucémie ou d'un lymphome (ou Maladie résiduelle) : N451
Ponction de moelle osseuse Myélogramme	150,90 €1	NABM Myélogramme : 1101 Forfais sécurité : 9105 Forfais de prise en charge pré-analytique : 9005 ; Forfais de prélèvement : 9070) CCAM FDHB001 : Ponction de moelle osseuse pour myélogramme dans un territoire, par voie transcutanée
Transfusions	1 008,22 €1	ENC 2018 indexé en €2020

1 Coût de transport inclus

Coûts des traitements post-rechute

Après avoir rechuté, une majorité de patients va recevoir un traitement post-rechute. Ces patients vont alors recevoir les traitements suivants :

- Chimiothérapie intensive (induction +/- consolidation) ;
- Agents hypométhylants (azacitidine) ;
- Chimiothérapie de faible intensité (faibles doses de cytarabine).

Tableau 30. Répartition des patients par traitement post-rechute dans l'essai QUAZAR AML-001 (2ème ligne et plus) – Source : rapport technique de l'efficience après échange technique – Septembre 2021.

	QUAZAR AML-001		Modèle	
	Azacitidine orale N = 238	Observation sans traitement N = 234	Azacitidine orale N = 238	Observation sans traitement N = 234
Patients recevant un traitement post-rechute	57,6%	72,6%	65,0%	
Chimiothérapie intensive	29,0%	37,6%	32,5 %	33,0 %
Chimiothérapie non intensive	39,5%	47,0%	44,3 %	41,2 %
Agents hypométhylants	6,3%	8,1%	23,1 %	25,8 %

Tableau 31. Hypothèses de valorisation des traitements post-rechute – Source : rapport technique de l'efficience après échange technique – Septembre 2021.

Traitement	Hypothèse
Chimiothérapie intensive	
Induction	Une hospitalisation de 4 à 6 semaines, aucun coût de traitement car molécules intra-groupe homogène de séjour (GHS)
Consolidation	Une hospitalisation de 6 jours pendant 3 à 6 cycles, aucun coût de traitement car molécules intra-GHS
Chimiothérapie non intensive	Hospitalisation de jour pendant 10 jours, aucun coût de traitement car molécules intra-GHS
Agents hypométhylants	Hospitalisation de jour pendant 7 jours, et coût de l'azacitidine (molécule en sus)

Tableau 32. Coût des traitements post-rechute – Source : rapport technique de l'efficience après échange technique – Septembre 2021.

	Coût (€ 2020)	Référence
Chimiothérapie intensive		
Coût d'acquisition		
Induction	0,00 €	Intra-GHS
Consolidation	0,00 €	Intra-GHS
Coût d'administration		
Induction	23 523,36 €1	GHM 17M054 : Chimiothérapie pour leucémie aigüe – Scan santé – coût ENC public/privé Durée moyenne 22,86 jours
Consolidation	20 007,96 €1	GHM 17M052 : Chimiothérapie pour leucémie aigüe – Scan santé – coût ENC public Durée moyenne 5,85 jours
Coût total + transport	43 763,39 €	
Cycle d'application	1er cycle	
Chimiothérapie non intensive		
Coût d'acquisition		
Coût d'administration	412,62 €1	GHM 28Z07Z : Chimiothérapie pour tumeur, en séances – Scan santé – ENC public/privé Durée 10 jours
Coût total + transport	5 184,40 €	
Cycle d'application	2,64 cycles	
Agents hypométhylants		
Coût d'acquisition		
Coût d'administration	412,62 €1	GHM 28Z07Z : Chimiothérapie pour tumeur, en séances – Scan santé – ENC public/privé Durée 7 jours
Coût total + transport	4 737,58 €	
Cycle d'application	2,64 cycles	

1 Les coûts sont en €2018, ils ont été actualisés lors du calcul du coût total.

Coût de la greffe de CSH

Le coût de la greffe de CSH comprend :

- Une hospitalisation pour don de moelle osseuse ;
- Une hospitalisation pour allogreffe de cellules souches hématopoïétiques.

Tableau 33. Coût de la greffe de CSH – Source : rapport technique de l'efficience après échange technique – Septembre 2021.

	Coût (€2020)	Durée (jours)	Référence
Donneur de moelle osseuse	1 621,64 €	0,73	GHM 16M071 : Donneurs de moelle osseuse – Scan santé – Coût ENC public
Allogreffes de cellules souches hématopoïétiques	68 032,05 €	45,35	GHM : 27Z021, 27Z022, 27Z023, 27Z024 – Scan santé – Coût ENC pondéré par effectifs
Coût total + transport	69 758,27 €		

Coût de prise en charge des effets indésirables

19 EI relatifs aux traitements ont été retenus et valorisés dans l'analyse. La publication de Mickisch et al. 2010 a été sélectionnée pour documenter les EI de grade 1-2 dans le modèle. Les coûts des EI de grade 3-4 ont été valorisés par les coûts d'hospitalisations, liées à la prise en charge de ces EI.

Tableau 34.. Coût des EI du modèle – Source : rapport technique de l'efficience après échange technique – Septembre 2021.

	Grade 1-2	Grade 3-4	
	Mickish et al. 2010 (indexé en €2020)	Code CIM 10	Coût ENC + transport (€2020)
ALAT	0,00 €	R740	1 670,92 €
Anémie	1 656,82 €	D649	2 080,06 €
Arthralgie	38,31 €	M255	
Asthénie	38,31 €	R532	1 556,96 €
Constipation	37,38 €	K59	1 355,28 €
Diarrhée	43,63 €	A090	2 601,98 €
Diminution de l'appétit	38,31 €	R630	4 155,50 €
Douleur abdominale	43,63 €	R104	1 119,07 €
Dyspnée	83,00 €	R06	
Fatigue	38,31 €	R532	1 556,96 €
Frissons	83,00 €	R508	
Insomnie	32,99 € ¹	F51	1 528,40 €
Leucopénie	529,93 €	D70	3 674,70 €
Nausée	77,68 €	R11	1 319,97 €
Neutropénie	529,93 €	D70	3 674,70 €
Somnolence	32,99 €	R400	
Stomatite	32,99 €	K120	
Thrombocytopénie	79,81 €	D695	3 744,68 €
Vomissement	77,68 €	R11	1 319,97 €

1 Uniquement en analyse de sensibilité

Coût de transport

Des coûts de transport ont été inclus dans le modèle. Ils concernent les ressources suivantes :

- La consultation chez l'hématologue ;
- Les hospitalisations (administration des chimiothérapies IV, EI de grade 3-4) ;
- Les examens de biologies ;
- La greffe de CSH.

Tableau 35. Coûts de transport – Source : rapport technique de l'efficience après échange technique – Septembre 2021.

Mode de transport	Dépenses assurance maladie (M€)	Trajets (M€)	Coût moyen assurance maladie (€)	Coûts moyen pondéré d'un trajet simple (€2020)	Coût moyen d'un aller-retour (€2020)
Ambulance	1306	14	91	52,29 €	104,58 €
Taxis	1344	27	49		
VSL	676	21	33		
Autres	107	5	24		

Coût de soins de fin de vie

La répartition des lieux de décès en France métropolitaine est indiquée dans le Tableau 36.

Tableau 36 Répartition des lieux de décès – Source : rapport technique de l'efficience après échange technique – Septembre 2021.

Lieu de décès	Distribution (%)
Hôpital ou clinique	59,20
MCO	83,30
SSR	10,80
HAD	5,80
Maison de retraite	13,50
Maison (domicile)	26,00
Autres	1,30

HAD : Hospitalisation à domicile ; MCO : Médecine chirurgie obstétrique ; SSR : Soins de suite et de réadaptation.

Les hypothèses suivantes ont été posées :

- Les décès survenant en maison de retraite, à domicile ou « autres » sont valorisés par une consultation avec un médecin généraliste, sans coût de transport associé ;
- Les décès survenant en hôpital dans un service de MCO sont valorisés par un coût ENC pondéré public/privé relatif au GHM « 23Z02Z Soins Palliatifs, avec ou sans acte » ;
- Les décès survenant en hôpital dans un service de SSR sont valorisés par un coût moyen ENC pondéré public/privé relatif aux Groupes Médico-Économiques (GME) 2303A1, 2303B1 et 2303C ;
- Les décès survenant en hôpital dans un service de HAD sont valorisés par le coût ENC relatif au MPP 4 « soins palliatifs » tous modes de prise en charge associées et indices de Karnofsky confondus.

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

Tableau 37. Coût des traitements de fin de vie – Source : rapport technique de l'efficience après échange technique – Septembre 2021.

Lieu de décès	Coût (€2020)	Coût total
Hopital ou clinique		4 674,74 €
MCO	7 853,91 €	
SSR	9 246,31 €	
HAD	4 837,02 €	
Maison de retraite	32,12 €	
Maison (domicile)	32,12 €	
Autres	32,12 €	

HAD : Hospitalisation à domicile ; MCO : Médecine chirurgie obstétrique ; SSR : Soins de suite et de réadaptation.

Synthèse des coûts appliqués dans la modélisation

Tableau 38. Ressources consommés, coûts unitaires et coûts par cycle – Source : rapport technique de l'efficiace après échange technique – Septembre 2021.

Ressource	Volume/fréquence	Coût par cycle	Sources
Coût d'acquisition			
Azacitidine orale	300 mg administrés par voie orale du 1er au 14ème jour de chaque cycle de 28 jours	██████ € (TTC) (incluant l'honoraire de dispensation)	RCP de l'azacitidine orale (83) Données de Celgene
Coût de prémédication			
Ondansetron	8 mg toutes les 12h pendant 5 jours	51,70 € (TTC) (pour les deux premiers cycles)	RCP de l'azacitidine orale (83) RCP de l'ondansetron BdM_IT
Coûts de suivi			
SSR azacitidine orale	Voir Tableau 28 et Tableau 29	545,29 € à l'initiation du traitement 394,09€ après le 1er cycle	Honoraires moyens et totaux des professionnels de santé libéraux APE Activité des auxiliaires médicaux libéraux APE par région en 2018
SSR observation sans traitement		195,76 €	NABM RIHN
Rechute		4 983,30 €	CCAM ENC
Coût des traitements 2e ligne			
Chimiothérapie intensive	Une hospitalisation de 4 à 6 semaines, aucun coût de traitement car molécules intra-GHS (phase d'induction) Une hospitalisation de 6 jours pendant 3 à 6 cycles, aucun coût de traitement car molécules intra-GHS (phase de consolidation)	Azacitidine orale : 9 264,47 € (pour 1 cycle) Observation sans traitement : 9 381,64 € (pour 1 cycle)	Intra-GHS (acquisition) Administration : GHM 17M054 (phase d'induction) GHM 17M052 (phase de consolidation) ENC public / privé 2018 (indexé € 2020)
Chimiothérapie non intensive	Hospitalisation de jour pendant 10 jours, aucun coût de traitement car molécules intra-GHS	Azacitidine orale : 3 946,94 € (coût pour 2,64 cycles) Observation sans traitement : 3 667,33 € (coût pour 2,64 cycles)	Intra-GHS (acquisition) Administration : GHM 28Z07Z ENC public / privé 2018 (indexé € 2020)
Agents hypométhylants	Hospitalisation de jour pendant 7 jours, et coût de l'azacitidine (molécule en sus)	Azacitidine orale : 1 880,26 € (coût pour 2,64 cycles) Observation sans traitement	BdM_IT (acquisition) Administration : GHM 28Z07Z ENC public / privé 2018 (indexé € 2020)

		2 102,30 € (coût pour 2,64 cycle)	
Greffe de CSH	1 fois	6 975,83 € pour les deux bras (coût pondéré par les 10% de patients recevant une greffe)	GHM 16M071 GHM : 27Z021, 27Z022, 27Z023, 27Z024 Coût ENC public
Coûts liés aux événements indésirables			
Azacitidine orale	1 fois au premier cycle	8 298,99 €	Fréquence : QUAZAR AML-001 Valorisation : Mickisch et al + hypothèses pour les grades 1-2 ECN 2018 (indexé en €2020) pour les grades 3-4
Observation sans traitement	1 fois au premier cycle	0,00 €	-
Fin de vie	Coût moyen de fin de vie pondéré par les répartitions entre lieux de décès	4 674,74 €	Fréquence : répartition des lieux de décès en France métropolitaine (rapport IGAS) Décès survenant en maison de retraite, à domicile ou « autres » : consultation avec un médecin généraliste, sans coût de transport associé Décès survenant en MCO : valorisé par un coût ENC pondéré public/privé (GHM « 23Z02Z Soins Palliatifs, avec ou sans acte) Décès survenant en SSR : valorisés par un coût moyen ENC pondéré public/privé (GME 2303A1, 2303B1 et 2303C) Décès survenant HAD : valorisés par le coût ENC (MPP 4 « soins palliatifs »).

4.1.5. Validation

Validation interne

La validité interne du modèle a été étudiée en comparant les données d'entrée aux sorties du modèle à différents temps.

Tableau 39. Comparaisons des résultats du modèle et des résultats des essais – Source : rapport technique de l'efficacité après échange technique – Septembre 2021.

	Azacitidine orale		Observation sans traitement	
	Modèle	Données de l'essai	Modèle	Données de l'essai
Survie globale				
Médiane	24,38 mois	24,7 [18,7 ; 30,5]	15,18 mois	14,8 [11,7 ; 17,6]
Survie à 6 mois	92,33	-	81,52	-
Survie à 12 mois	73,70	72,8 [66,5 ; 78,0]	56,93	55,8 [49,1 ; 61,9]
Survie à 24 mois	50,32	50,6 [44,0 ; 56,9]	37,00	37,1 [30,9 ; 43,4]
Survie à 60 mois	25,81	-	20,64	-
Survie sans rechute				
Médiane de survie	10,58 mois	12,2 [7,9 ; 12,9]	5,06 mois	4,2 [4,6 ; 6,4]
Survie à 6 mois	68,82	67,4 [60,8 ; 73,1]	49,68	45,2 [38,5 ; 51,6]
Survie à 12 mois	46,63	44,9 [38,1 ; 51,4]	28,35	27,4 [21,6 ; 33,5]
Survie à 24 mois	27,58	26,6 [20,7 ; 32,8]	14,85	17,4 [12,5 ; 23,0]
Survie à 60 mois	11,27	-	5,57	-

Tableau 40. Validation interne : comparaison des traces du modèle et de l'essai QUAZAR AML-001 – Source : rapport technique de l'efficacité après échange technique – Septembre 2021.

	Modélisation		QUAZAR AML-001	
	Azacitidine orale	Observation sans traitement	Azacitidine orale	Observation sans traitement
SSR				
- 1 an	46.63%	28.35%	44.9% [38,1% - 51,4%]	27.4% [21,6% - 33,5%]
- 2 ans	27.58%	14.85%	26.6% [20,7% - 32,8%]	17.4% [12,5% - 23,0%]
Rechute				
- 1 an	27,07%	28.58%	27,9% §	28,4%§
- 2 ans	22,74%	22.15%	22,8% §	19,7%§
Décès				
- 1 an	26.30%	43.07%	27,2% [22,0% - 33,5%]‡	44,2% [38,1% - 50,9%]‡
- 2 ans	49.68%	63.00%	49,4% [43,1% - 56,0%]‡	62,9% [56,6% - 69,1%]‡

§ Proportions calculées par différence d'après les proportions de patients décédés et de patients en pré-rechute

‡ Proportion calculées d'après la survie globale

Validation externe

Aucune donnée de la littérature française n'a été identifiée afin de documenter les données de SG et SSR des patients de la présente analyse. La phase de maintenance est faiblement documentée dans la littérature en raison de l'indication concernée qui s'avère établir un nouveau paradigme dans la prise en charge thérapeutique de la LAM.

Les publications de Gardin et al. (2020) celle de Vasu et al. (2018) ainsi que les données globales LAM de l'INCa ont été utilisées pour documenter la validé externe (Tableau 41).

Tableau 41. Comparaisons des résultats de l'essai – Source : rapport technique de l'efficience après échange technique – Septembre 2021.

	Observation sans traitement			
	INCa (54)	Gardin et al. (2020) (67)	Données de l'essai (39)	Modèle
Survie globale				
Médiane (mois)	-	-	14,8 [11,7 ; 17,6]	15,18 mois
Survie à 6 mois	-	-	-	81,52
Survie à 12 mois	50 [46,0 ; 53,0]	-	55,8 [49,1 ; 61,9]	56,93
Survie à 24 mois	-	50,1% [42,0% ; 57,6%] ¹ 32,8% [26,4 ; 39,4] ²	37,1 [30,9 ; 43,4]	37,00
Survie à 48 mois	-	32,7% [24,9% ; 40,7%] ¹ 16,2% [10,7% ; 22,6%] ²	-	23,81
Survie à 60 mois	22,0 [19,0 ; 25,0]	-	-	20,64
Survie à 120 mois	13,0 [11,0 ; 15,0]	-	-	12,92
Survie sans rechute				
Médiane de survie	-	-	4,2 [4,6 ; 6,4]	5,06 mois
Survie à 6 mois	-	-	45,2 [38,5 ; 51,6]	49,68
Survie à 12 mois	-	-	27,4 [21,6 ; 33,5]	28,35
Survie à 24 mois	-	31,8% [24,7% ; 39,2%] 15,2% [10,6% ; 20,6%]	17,4 [12,5 ; 23,0]	14,85
Survie à 48 mois	-	21,8% [15,2% ; 29,2%] 10,3% [6,0% ; 16,1%]	-	7,13
Survie à 60 mois	-	-	-	5,57
Survie à 120 mois¹	-	-	-	2,53

1 Patients au risque intermédiaire – 2 Patients au risque défavorable

La comparaison des patients de l'essai QUAZAR AML-001 et des patients inclus dans l'étude sur le registre DATAML est présentée.

Tableau 42. Comparaison des données de QUAZAR AML-001 et des données issues de DATAML pour la validation externe – Source : rapport technique de l'efficience après échange technique – Septembre 2021.

	QUAZAR (Total)	DATAML (W&W)
N	472	413
Age, n (%)		
Moyenne	67,9 (5,66)	66,53 (6,35)
Médiane	68,0 (55 ; 86)	66,56 (61,23 ; 70,77)
≥55 ans - < 65 ans	134 (28,4)	162 (39,2)
≥ 65 ans - < 75 ans	286 (60,6)	209 (50,6)
≥ 75 ans	52 (11,0)	42 (10,2)
≥ 85 ans	1 (0,2)	0 (0,0)
Sexe, n (%)		
Homme	245 (51,9)	233 (56,4)
Femme	227 (48,1)	180 (43,6)
ECOG, n (%)		
0 - 1	434 (91,9)	136 (90,1)
2	36 (7,6)	14 (9,3)
3	2 (0,4)	1 (0,7)
NA	0	262
Risque cytogénétique, n (%)		
Intermédiaire	406 (86,0)	349 (85,1)
Risqué	66 (14,0)	61 (14,9)
NA	0 (0,0)	3 (0,7)
Consolidations, n (%)		
0 cycle	94 (19,9)	54 (13,1)
1 -2 cycle	359 (76,1)	125 (30,3)
> 2 cycles	19 (4,0)	234 (56,7)

Figure 17. Validation externe de la survie globale (QUAZAR AML-001, modélisations et DATAML) 6– Source : rapport technique de l'efficience après échange technique – Septembre 2021.

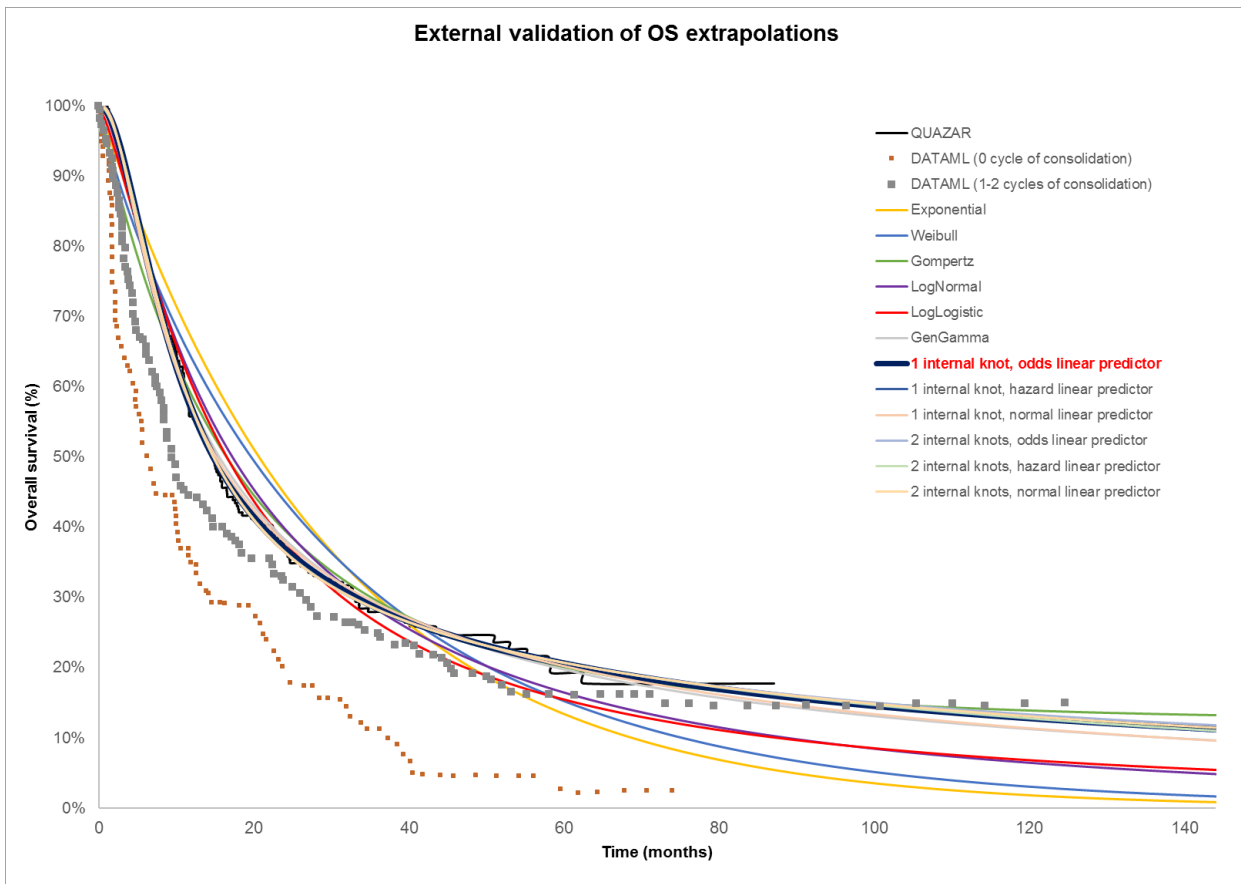


Tableau 43 .Validation externe de la survie globale – Source : rapport technique de l'efficience après échange technique – Septembre 2021.

Survie globale	Modèle (observation sans traitement)	QUAZAR AML-001 (Placebo)	DATAML	
			Pas de consolidation	1-2 cycles de consolidation
Médiane	15,18	14,8 [11,7 - 17,6]	5,8 [3,2 - 10,3]	9,3 [7,5 - 13,9]
12 mois	56,9%	55,8% (49,1 – 61,9)	34,8 (22,4 - 47,4)	44,4 (35,5 – 52,9)
24 mois	37,0%	37,1 (30,9 - 43,4)	19,3 (10,0 - 30,9)	32,5 (24,3 – 40,9)
36 mois	28,6%	-	11,6 (4,7 – 21,8)	24,3 (16,9 – 32,3)
48 mois	23,8%	-	4,6 (0,9 – 13,5)	19,2 (12,5 – 27,0)
60 mois	20,6%	-	2,3 (0,2 – 10,4)	16,1 (9,9 – 23,6)
84 mois	16,5%	-	-	14,5 (8,4 – 22,1)

Figure 18. Validation externe de la survie sans rechute (QUAZAR AML-001, modélisations et DATAML) – Source : rapport technique de l'efficacité après échange technique – Septembre 2021.

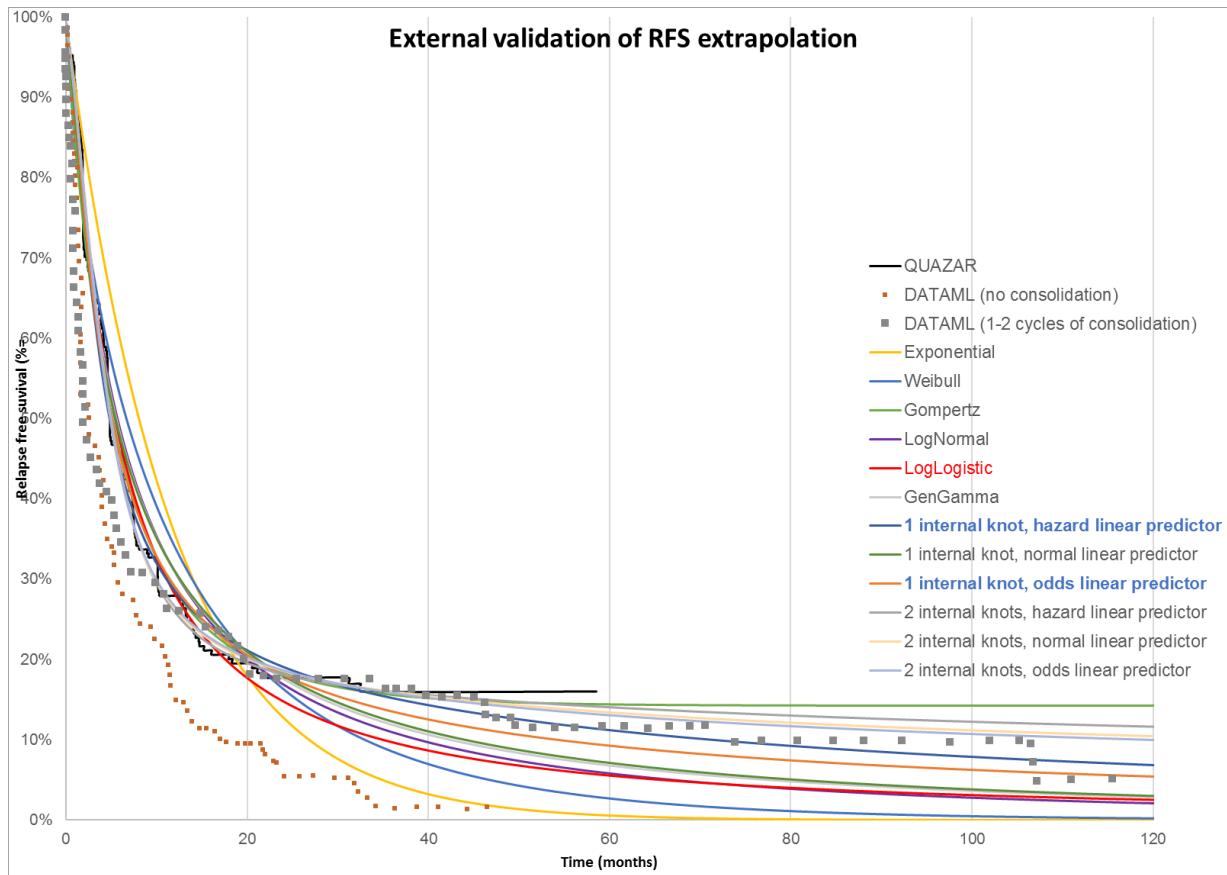


Tableau 44. Validation externe de la survie sans rechute – Source : rapport technique de l'efficacité après échange technique – Septembre 2021.

Survie sans rechute	Modèle (observation sans traitement)	QUAZAR AML-001 (Placebo)	DATAML	
			Pas de consolidation	1-2 cycles de consolidation
Médiane	5.0	4.8 [4.6 – 6.4]	2.1 [1.6 – 4.1]	2.3 [1.5 – 4.1]
12 mois	28.4%	27.4 (21.6 – 33.5)	14.8 (6.9 – 25.5)	26.0 (18.6 – 34.0)
24 mois	14.9%	17.4 (12.5 – 23.0)	5.6 (1.5 – 13.9)	17.5 (11.3 – 24.8)
36 mois	9.7%	-	1.9 (0.15 – 8.6)	16.4 (10.4 – 23.6)
48 mois	7.1%	-	1.9 (0.15 – 8.62)	12.9 (7.4 – 11.9)
60 mois	5.6%	-	-	11.7 (6.5 – 18.7)
84 mois	3.8%	-	-	9.8 (4.7 – 17.0)

Tableau 45. Nombre de patients à risque de rechute et/décès dans DATAML au cours du temps – Source : rapport technique de l'efficience après échange technique – Septembre 2021.

Patients à risque	DATAML	
	Pas de consolidation	1-2 cycles de consolidation
0	54	125
6 mois	16 (29,6%)	43 (34,4%)
12 mois	9 (16,7%)	32 (25,6%)
24 mois	4 (7,4%)	19 (15,2%)
36 mois	2 (3,7%)	16 (12,8%)
48 mois	2 (3,7%)	12 (9,6%)
60 mois	1 (1,9%)	7 (5,6%)
72 mois	1 (1,9%)	7 (5,6%)
84 mois	1 (1,9%)	6 (4,8%)
96 mois	1 (1,9%)	5 (4,0%)
108 mois	1 (1,9%)	2 (1,6%)
120 mois	1 (1,9%)	2 (1,6%)

Patients au risque intermédiaire – 2 Patients au risque défavorable

Validation croisée

Aucune évaluation médico-économique n'a été publiée ou validée par des autorités de santé dans la population de l'indication.

4.2. Présentation des résultats et exploration de l'incertitude

4.2.1. Résultats dans l'analyse de référence

4.2.1.1. Résultats de l'étude d'efficience

Population d'analyse

Tableau 46. Résultats de santé totaux et désagrégés et actualisés (analyse de référence) – Source : rapport après l'échange technique – Septembre 2021

Stratégie	Année de vie				QALY					
	Total	SSR (sous traitement)	SSR (sans traitement)	SPR	Total	SSR (sous traitement)	SSR (sans traitement)	SPR	EI	GCSH
Observation sans traitement	2,66	0,00	1,13	1,53	2,13	0,00	0,94	1,20	0,00	-0,0026
Azacitidine orale	3,27	1,40	0,44	1,43	2,62	1,16	0,37	1,11	-0,0026	-0,0026

Stratégie	Année de vie				QALY					
	Total	SSR (sous traitement)	SSR (sans traitement)	SPR	Total	SSR (sous traitement)	SSR (sans traitement)	SPR	EI	GCSH
Observation sans traitement	2,85	0,00	1,18	1,67	2,28	0,00	0,98	1,30	-0,0228	-0,0026
Azacitidine orale	3,49	1,43	0,51	1,55	2,80	1,19	0,42	1,21	0,0000	-0,0026

EI : Évènement indésirable ; GCSH : Greffe de cellules souches hématopoïétiques ; QALY : Année de vie ajustée sur la qualité de vie ; SPR : Survie post-rechute ; SSR : Survie sans rechute.

Tableau 47 Résultats de santé totaux et désagrégés et non actualisés (analyse de référence) – Source : rapport après l'échange technique – Septembre 2021

Stratégie	Année de vie				QALY					
	Total	SSR (sous traitement)	SSR (sans traitement)	SPR	Total	SSR (sous traitement)	SSR (sans traitement)	SPR	EI	GCSH
Observation sans traitement	2,85	0,00	1,18	1,67	2,28	0,00	0,98	1,30	-0,0228	-0,0026
Azacitidine orale	3,49	1,43	0,51	1,55	2,80	1,19	0,42	1,21	0,0000	-0,0026

EI : Évènement indésirable ; GCSH : Greffe de cellules souches hématopoïétiques ; QALY : Année de vie ajustée sur la qualité de vie ; SPR : Survie post-rechute ; SSR : Survie sans rechute.

Tableau 48. Proportion de patients dans chaque état de santé et pour chaque bras (analyse de référence) – Source : rapport après l'échange technique – Septembre 2021

Année	Azacitidine orale				Observation sans traitement			
	SSR (sous traitement)	SSR (sans traitement)	SPR	Décès	SSR (sous traitement)	SSR (sans traitement)	SPR	Décès
1	46,63%	0,00%	27,07%	26,30%	0,00%	28,35%	28,58%	43,07%
2	27,58%	0,00%	22,74%	49,68%	0,00%	14,85%	22,15%	63,00%
3	14,41%	4,58%	19,13%	61,89%	0,00%	9,74%	18,84%	71,42%
4	7,20%	7,03%	16,52%	69,24%	0,00%	7,13%	16,68%	76,19%
5	3,81%	7,46%	14,53%	74,19%	0,00%	5,57%	15,07%	79,36%
6	0,42%	8,84%	12,94%	77,79%	0,00%	4,54%	13,78%	81,68%
7	0,00%	7,83%	11,64%	80,54%	0,00%	3,81%	12,72%	83,47%
8	0,00%	6,75%	10,55%	82,70%	0,00%	3,27%	11,82%	84,91%
9	0,00%	5,91%	9,64%	84,45%	0,00%	2,86%	11,05%	86,09%
10	0,00%	5,25%	8,86%	85,89%	0,00%	2,53%	10,39%	87,08%

SPR : Survie post-rechute ; SSR : Survie sans rechute.

Figure 19 Trace de Markov de l'azacitidine orale – Source : rapport après l'échange technique – Septembre 2021

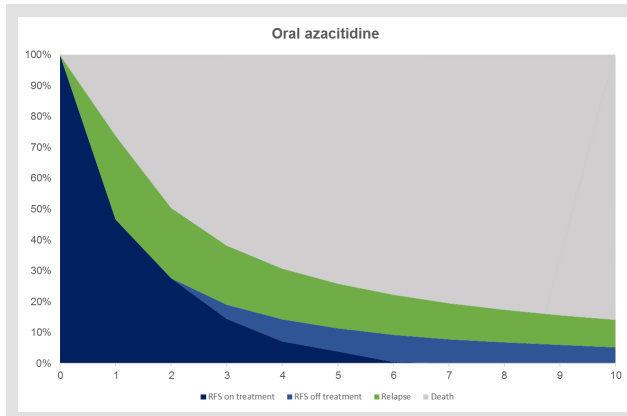


Figure 20 Trace de Markov de l'observation sans traitement – Source : rapport après l'échange technique – Septembre 2021

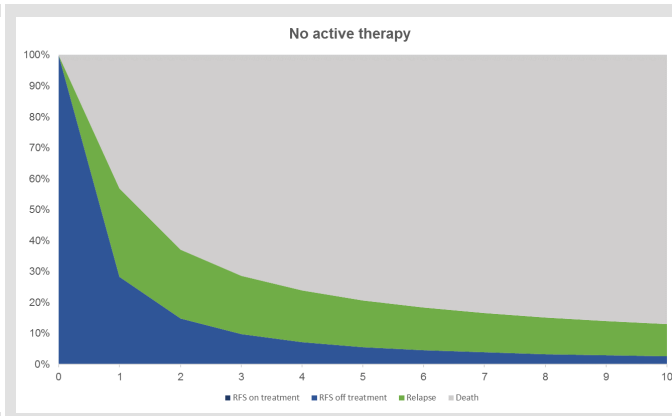


Tableau 49. Résultats sur les coûts (totaux et désagrégés, analyse de référence) actualisés – Source : rapport après l'échange technique – Septembre 2021

Stratégie	Coût total (€)	Distributions des coûts (€)											
		SSR (sous traitement)					SSR (sans traitement)		SPR				Décès
		Total	Acquisition	Prémédication	Suivi	EI	Total	Suivi	Total	Traitements ultérieurs	Suivi	Gref	Total
Observation sans traitement	118 273	-	-	-	-	-	2 887	2 887	111 436	4 860	99 600	6 976	3 950
Azacitidine orale	382 816	█	█	52	█	8 299	1 132	1 132	103 817	4 111	92 730	6 976	3 840

Tableau 50. Résultats sur les coûts (totaux et désagrégés, analyse de référence) non actualisés -- Source : rapport après l'échange technique – Septembre 2021

Stratégie	Coût total (€)	Distributions des coûts (€)											
		SSR (sans traitement)					SSR (sans traitement)		SPR				Décès
		Total	Acquisition	Prémédication	Suivi	EI	Total	Suivi	Total	Traitements ultérieurs	Suivi	Gref	Total
Observation sans traitement	12 7	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	3 013	3 013	12 0	4 860	108 478	6 976	4 071

	39 8								31 4				
Azacidine orale	39 7 44 5			52		8 29 9	1 301	1 301	11 2 09 4	4 111	101 007	6 976	4 015

L'azacidine orale est à la fois plus efficace et plus chère que l'observation sans traitement. Les différentiels de QALY et de coût sont respectivement de +0,48 QALY gagné supplémentaire au coût additionnel de 264 543 €. Le RDCR de l'azacidine orale par rapport à l'observation sans traitement est donc estimé à 545 599 €/QALY gagné en analyse de référence.

Tableau 51. Résultats de l'analyse de référence actualisés — Source : rapport après l'échange technique – Septembre 2021

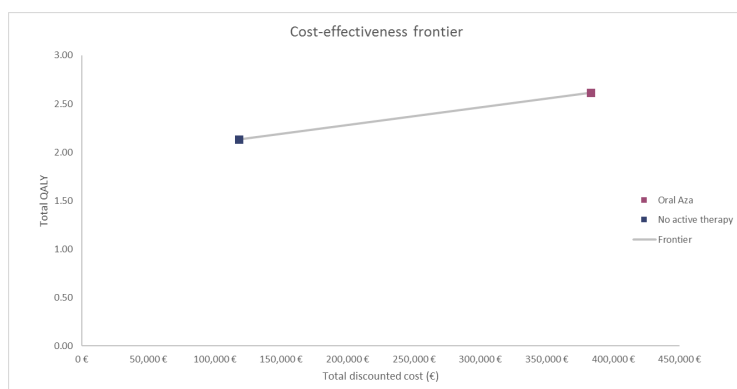
	Coût total (€)	AVG	QALY	Δ			RDCR	
				Δ coûts (€)	Δ AVG	Δ QALY	Coût / efficacité (€/AVG)	Coût / utilité (€/QALY)
Observation sans traitement	118 273	2,66	2,13	-	-	-	-	-
Azacidine orale	382 816	3,27	2,62	264 543	0,61	0,48	437 073	545 599

AVG : année de vie gagnée ; QALY : Année de vie ajustée sur la qualité de vie ; RDCR : Ratio différentiel coût-résultat.

Tableau 52. Résultats de l'analyse de référence non actualisés – Source : rapport après l'échange technique – Septembre 2021

	Coût total (€)	AVG	QALY	Δ			RDCR	
				Δ coûts (€)	Δ AVG	Δ QALY	Coût / efficacité	Coût / utilité
Observation sans traitement	127 398	2,85	2,28					
Azacidine orale	397 445	3,49	2,80	270 047	0,64	0,52	418 771	521 131

Figure 21 Frontière d'efficacité de l'analyse de référence — Source : rapport après l'échange technique – Septembre 2021



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

4.2.2.1. Analyse de l'incertitude liée aux choix structurants

Tableau 53. Analyses de sensibilité relatives aux choix structurants du modèle – Source : rapport après l'échange technique – Septembre 2021

#	Paramètre	Analyse de référence	Analyse de sensibilité	Δ coûts (€)	Δ QALY	RDCR (€/QALY)	% de variation par rapport de l'AR
Analyse de référence : 545 599 €/QALY							
1	Horizon temporel	Horizon temporel de 10 ans	2 ans	197 964	0,19	1 051 537	+ 92,7 %
2			3 ans	236 718	0,28	853 658	+ 56,5 %
3			5 ans	263 559	0,39	684 082	+ 25,4 %
4			7 ans	266 391	0,44	601 194	+10,2 %
5			12 ans	263 057	0,50	529 406	- 3,0 %
6			15 ans	260 734	0,50	518 852	- 4,9 %
7			2 ans sans extrapolation	197 997	0,19	1 062 225	+ 94,7 %
8			3 ans sans extrapolation	237 402	0,28	859 535	+ 57,5 %
9	Taux d'actualisation	2,5% par an	0% par an	270 047	0,52	521 131	- 4,5 %
10			4,5% par an	260 419	0,46	564 529	+ 3,5 %

4.2.2.2. Analyse de l'incertitude liée aux choix de modélisation

Des analyses de sensibilité ont été réalisées relativement aux hypothèses et choix de méthodologie :

- analyse de sensibilité relatives à la durée de traitement (analyses 11 – 14) ;
- analyse de sensibilité relatives à la durée de traitement (analyses 15 – 16) ;
- analyses de sensibilités relatives aux méthodes d'extrapolation (analyses 17 – 21) ;
- analyses de sensibilité relatives aux extrapolations de la SG par des modèles paramétriques ;
- analyses de sensibilité relatives aux extrapolations de la SRR par des modèles paramétriques ;
- analyses de sensibilité relatives aux extrapolations de la SG par des modèles splines ;
- analyses de sensibilité relatives aux extrapolations de la SRR par des modèles splines ;
- Analyses de sensibilité relatives aux utilités (analyses 22 – 29) ;
- Analyses de sensibilité relatives aux traitements post-rechute (analyses 30 –32) ;
- Analyses de sensibilité relatives à la greffe (analyses 33-35) ;
- Analyses de sensibilité relatives à la posologie (analyses 36 - 37) ;

- Analyses de sensibilité relatives aux EI (analyses 38 - 40) ;
- Analyses de sensibilité relatives aux coûts (analyses 41 - 42).

Tableau 54. Analyses de sensibilité relatives à la durée de traitement – Source : rapport après l'échange technique – Septembre 2021

#	Paramètre	Analyse de référence	Analyse de sensibilité	Δ coûts (€)	Δ QALY	RDCR (€/QALY)	% de variation par rapport à l'AR
Analyse de référence : 545 599 €/QALY							
11	Choix de la méthode pour la durée de traitement	Durée de traitement de l'essai QUAZAR- AML-001	Utilisation de la durée moyenne (18,1 mois)	228 182	0,48	470 608	-13,7%
12			Utilisation de la médiane de durée de traitement (11,6 mois)	162 801	0,48	335 766	-38,5%
13			Prolongement de la courbe de KM	267 058	0,48	550 788	+0,9%
14			Traitement jusqu'à rechute	338 899	0,48	698 952	+28,1%

Tableau 55. Analyses de sensibilité relatives à l'effet traitement -- Source : rapport après l'échange technique -- Septembre 2021

#	Paramètre	Analyse de référence	Analyse de sensibilité	Δ coûts (€)	Δ QALY	RDCR (€/QALY)	% de variation par rapport à l'AR
Analyse de référence : 545 599 €/QALY							
15	Extrapolation	Extrapolation des courbes de Kaplan-Meier jusqu'à la fin de l'horizon temporel	Perte d'effet traitement à partir du cycle 65	264 372	0,48	552 769	+1,31%
16			Perte d'effet traitement à partir du cycle 27 (médiane de SG de l'azacitidine)	262 440	0,45	586 440	+7,49%

Tableau 56. Analyses de sensibilité relatives aux extrapolations — Source : rapport après l'échange technique — Septembre 2021

#	Paramètre	Analyse de référence	Analyse de sensibilité	Δ coûts (€)	Δ QALY	RDCR (€/QALY)	% de variation
---	-----------	----------------------	------------------------	-------------	--------	---------------	----------------

							par rapport à l'AR
Analyse de référence : 545 599 €/QALY							
17	Extrapolation de la SG	Modèle à odds proportionnels avec lissage spline (1 nœud)	Modèle par morceau : utilisation des KM jusqu'au cycle 97,8 (azacitidine orale) et 94,6 (observation sans traitement) puis distribution par une Gamma généralisée individuelle	267 993	0,52	517 481	-5,15%
18	Extrapolation de la SSR	Modèle log-logistique individuelle pour les deux bras	Utilisation des KM jusqu'au cycle 72,1 (azacitidine orale) et 63,7 (observation sans traitement) puis distribution par une log-logistique individuelle	281 480	0,47	596 906	+9,40%
19			Modèle à odds proportionnels avec lissage spline (1 nœud)	281 859	0,47	598 832	+9,80%
20			Modèle à hazard proportionnels avec lissage spline (1 nœud)	296 792	0,46	644 894	+18,2%
21	Extrapolation de la SG et de la SSR	Les meilleurs modèles d'extrapolation	KM avec queue de distribution Gamma généralisé pour la SG et une log-logistique pour la SSR (coupure selon la dernière observation)	283 907	0,50	562 662	+3,13%

Tableau 57. Analyses de sensibilité relatives aux utilités — Source : rapport après l'échange technique – Septembre 202

#	Paramètre	Analyse de référence	Analyse de sensibilité	Δ coûts (€)	Δ QALY	RDCR (€/QALY)	% de variation par rapport à l'AR
Analyse de référence : 545 599 €/QALY							
22	Utilités	Leunis et al.	QUAZAR AML-001 (incluant variable traitement) : -RFS on traitement : 0,805 ; -RFS off traitement : 0,806 Leunis et al (2014) : -Rechute : 0,78 ; Désutilités exclues	264 543	0,49	540 779	- 0,88%
23		Désutilités incluses	QUAZAR AML-001 sans ajustement : -RFS on traitement : 0,838 ; -RFS off traitement : 0,848 Leunis et al. (2014) : -Rechute : 0,78 ; Désutilités exclues	264 543	0,51	522 335	-4,26%
24			QUAZAR AML-001 sans ajustement : -RFS on traitement : 0,838 ; -RFS off traitement : 0,848 Leunis et al. (2014) : -Rechute : 0,78 ; Désutilités incluses	264 543	0,48	546 938	+0,25%
25			Tremblay et al (2020) : RFS on traitement : 0,810 ; -RFS off traitement : 0,830 ; -Rechute : 0,530 ; Désutilités incluses.	264 543	0,48	547 348	+0,32%
26			Tremblay et al (2020) : RFS on traitement : 0,810 ; -RFS off traitement : 0,830 ; -Rechute : 0,530 ; Désutilités exclues	264 543	0,51	522 709	-4,40%
27			QUAZAR AML-001 (incluant variable traitement) : -RFS on traitement : 0,805 ;	264 543	0,52	513 071	-6,0%

			-RFS off traitement : 0,806 Tremblay et al (2020) ; -Rechute : 0,53 ; Désutilités exclues				
28		Pas d'ajustement sur l'âge	Score d'utilité ajustés sur l'âge	264 543	0,47	565 940	+3,7%
29	Désutilités	Prise en compte	Non prise en compte.	264 543	0,51	521 114	- 4,5 %

Tableau 58. Analyses de sensibilité relatives aux traitements post-rechute – Source : rapport après l'échange technique – Septembre 2021

#	Paramètre	Analyse de référence	Analyse de sensibilité	Δ coûts (€)	Δ QALY	RDCR (€/QALY)	% de variation
Analyse de référence : 545 599 €/QALY							
30	Traitement post-rechute	Prise en compte des traitements post-rechute	Non prise en compte des traitements post-rechute	265 292	0,48	547 145	+ 0,3 %
31	Pourcentage de patients recevant un traitement post-rechute	Pas de différence entre les deux bras : 65,0%	Différence entre les deux bras : -57,6% pour l'azacitidine orale ; -72,6% pour le bras observation sans traitement	263 465	0,48	543 465	- 0,4 %
32	Durée d'application de la chimiothérapie non intensive ou agents hypométhylants	Durée de 2,64 cycles	Durée de 3 cycles (Stahl et al.2018)	264 507	0,48	545 524	-0,01%

Tableau 59. Analyses de sensibilité relatives à la greffe – Source : rapport après l'échange technique – Septembre 2021

#	Paramètre	Analyse de référence	Analyse de sensibilité	Δ coûts (€)	Δ QALY	RDCR (€/QALY)	% de variation
Analyse de référence : 545 599 €/QALY							
33	Greffe de CSH	Incluse (10% des patient reçoivent une greffe)	Exclusion de la greffe	264 543	0,48	545 599	0,0%
34	Pourcentage de patients recevant une greffe	Identiques dans les deux bras	6,3% (n=15) des patients sous azacitidine orale et 13,7% (n=32) des patients sous placebo	259 381	0,49	532 826	-2,34%
35	Coût de la greffe	69 758,27 €	79 026,30€ (avis d'efficience de XOSPATA validé par la CEESP le 16 juin 2020)	264 543	0,48	545 599	0,0%

Tableau 60. Analyses de sensibilité relatives à la posologie de l'azacitidine orale – Source : rapport après l'échange technique – Septembre 2021

#	Paramètre	Analyse de référence	Analyse de sensibilité	Δ coûts (€)	Δ QALY	RDCR (€/QALY)	% de variation
Analyse de référence : 545 599 €/QALY							
36	Extension du schéma posologique	Prise en compte	Non prise en compte	259 820	0,48	535 860	-1,8 %
37	Taux d'observance	Prise en compte de la dose théorique du RCP (92)	Prise en compte de l'observance (94,7%)	250 930	0,48	517 525	- 5,1 %

Tableau 61. Analyses de sensibilité relatives aux EI – Source : rapport après l'échange technique – Septembre 2021

#	Paramètre	Analyse de référence	Analyse de sensibilité	Δ coûts (€)	Δ QALY	RDCR (€/QALY)	% de variation
Analyse de référence : 545 599 €/QALY							
38	Incidence des EI	EI de grade 1-2 et 3-4 (seulement pour le bras azacitidine orale)	Les EI de grade 1-2 et 3-4 (pour les deux bras)	262 573	0,49	535 963	- 1,8 %
39	Coût des EI	Valorisation des EI des grade 1-2 et grade 3-4	Non prise en compte des EI	256 244	0,48	528 483	- 3,1 %
40			Valorisation des EI de grade 3-4 seulement	263 645	0,48	543 748	- 0,3 %

Tableau 62. Analyses de sensibilité relatives aux coûts – Source : rapport après l'échange technique – Septembre 2021

#	Paramètre	Analyse de référence	Analyse de sensibilité	Δ coûts (€)	Δ QALY	RDCR (€/QALY)	% de variation par rapport à l'AR
Analyse de référence : 545 599 €/QALY							
41	Traitements de suivi de la maladie	Inclus	Exclus	265 832	0,48	548 259	+ 0,5 %
42	Coût de transports	Inclus	Exclus	262 427	0,48	541 235	- 0,8 %

4.2.2.3. Analyse de l'incertitude liée aux paramètres

Analyse déterministe

Les analyses de sensibilité réalisées dans le modèle concernent :

- Les choix structurants ;
- Les choix de modélisation ;
- Le prix de l'azacitidine orale.

Tableau 63. Analyses de sensibilité déterministes sur les choix structurants et les choix de modélisation – Source : rapport après l'échange technique – Septembre 2021

#	Paramètre	Analyse principale	Analyse de sensibilité	Justification	Analyses de sensibilité en scénario
Choix structurants					
1	Horizon temporel	Horizon temporel de 10 ans	2 ans	Tester d'autres horizons temporels pour justifier du choix en analyse de référence	Non
2			3 ans		Non
3			5 ans		Non
4			7 ans		Non
5			12 ans		Non
6			15 ans		Non
7			2 ans sans extrapolation		Non
8			3 ans sans extrapolation		Non
9	Taux d'actualisation	2,5% par an	0% par an	Guide méthodologique HAS	Non
10			4,5% par an		Non
Choix de modélisation					
Durée de traitement					
11	Choix de la méthode pour la durée de traitement	Durée de traitement de l'essai QUAZAR-AML-001	Utilisation de la durée moyenne (18,1 mois)		Non
12			Utilisation de la médiane de durée de traitement (11,6 mois)		Non
13			Prolongement de la courbe de KM (0,4% des patients traités pendant tout l'horizon temporel)		Non
14			Traitement jusqu'à rechute		Oui
Effet traitement					
15	Extrapolation	Extrapolation des courbes de Kaplan-Meier jusqu'à la fin de l'horizon temporel	Perte d'effet traitement modélisé à partir du 27ème cycle	Evaluer l'impact d'une perte de l'effet traitement	Non
16			Perte d'effet traitement modélisé à partir du 65ème cycle		Non
Extrapolation des données de survie					
17	Extrapolation de la SG	Modèle à odds proportionnels avec lissage spline (1 nœud)	Modèle par morceau : utilisation des KM jusqu'au cycle 97,8 (azacitidine orale) et 94,6 (observation sans traitement) puis	Tester d'autres modèles d'extrapolation Tester les extrapolations de la SSR	Non

			distribution par une Gamma généralisée individuelle	retenues par la comparaison à DATAML	
18	Extrapolation de la SSR	Modèle log-logistique individuelle pour les deux bras	Utilisation des KM jusqu'au cycle 72,1 (azacitidine orale) et 63,7 (observation sans traitement) puis distribution par une log-logistique individuelle		Non
19			Modèle à odds proportionnels avec lissage spline (1 nœud)		Non
20			Modèle à hazard proportionnels avec lissage spline (1 nœud)		Non
21	Extrapolation de la SG et de la SSR	Les meilleurs modèles d'extrapolation	KM avec queue de distribution Gamma généralisé pour la SG et une log-logistique pour la SSR (coupure selon la dernière observation)		Oui
Utilités et désutilités					
22	Utilités	Leunis et al. -RFS on/off traitement : 0,83 -Rechute : 0,78 Désutilités incluses	QUAZAR AML-001 (incluant variable traitement) : -RFS on traitement : 0,805 ; -RFS off traitement : 0,806. Leunis et al (2014) : -Rechute : 0,78 ; Désutilités exclues.	Tester l'impact du choix des sources sélectionnées pour la qualité de vie	Non
23			QUAZAR AML-001 sans ajustement : -RFS on traitement : 0,838 ; -RFS off traitement : 0,848. Leunis et al.(2014) : -Rechute : 0,78 ; Désutilités exclues		Non
24			QUAZAR AML-001 sans ajustement : -RFS on traitement : 0,838 ; -RFS off traitement : 0,848.		Non

			Leunis et al. (2014) : -Rechute : 0,78. Désutilités exclues.		
25			Tremblay et al (2020) : -RFS on traitement : 0,810 ; -RFS off traitement : 0,830 ; -Rechute : 0,530. Désutilités incluses		Non
26			Tremblay et al (2020) : RFS on traitement : 0,810 ; -RFS off traitement : 0,830 ; -Rechute : 0,530. Désutilités exclues.		Non
27			QUAZAR AML-001 (incluant variable traitement) : -RFS on traitement : 0,805 ; -RFS off traitement : 0,806. Tremblay et al (2020) : -Rechute : 0,53. Désutilités exclues		Non
28		Pas d'ajustement sur l'âge	Score d'utilité ajustés sur l'âge.	Demande du SEESP	Oui
29	Désutilités	Prise en compte	Non prise en compte.	Tester l'impact du choix des désutilités liées aux EI	Non
Traitements post-rechute					
30	Traitement post-rechute	Prise en compte des traitements post-rechute	Non prise en compte des traitements post-rechute.	Tester l'impact de la prise en compte des traitements post-rechute	Non
31	Pourcentage de patients recevant un traitement post-rechute	Pas de différence entre les deux bras : 65,0%	Différence entre les deux bras : -57,6% pour l'azacitidine orale ; -72,6% pour le bras observation sans traitement	Tester l'impact du bras de traitement sur les traitements post-rechute	Non
32	Durée d'application de la chimiothérapie	Durée de 2,64 cycles	Durée de 3 cycles (Stahl et al.2018)	Tester l'impact de cette durée sur le RDCR	Non

	non intensive ou agents hypométhylants				
Greffe					
33	Greffe de CSH	Incluse (10% des patient reçoivent une greffe)	Exclusion de la greffe	Tester l'impact de la greffe sur la RDCR	Non
34	Pourcentage de patients recevant une greffe	Identiques dans les deux bras	6,3% (n=15) des patients sous azacitidine orale et 13,7% (n=32) des patients sous placebo		Non
35	Coût de la greffe	69 758,27 €	79 026,30€ (avis d'efficacité de XOSPATA validé par la CEESP le 16 juin 2020)	Tester la prise en compte du coût du rejet de greffon	Non
Dose					
36	Extension du schéma posologique	Prise en compte	Non prise en compte.	Tester l'impact de l'extension posologique difficile à mettre en place en pratique réelle	Non
37	Taux d'observance	Prise en compte de la dose théorique du RCP (92)	Prise en compte de l'observance (94,7%)	Tester l'impact d'une posologie proche de la vie réelle	Non
Evènements indésirables					
38	Incidence des EI	EI de grade 1-2 et 3-4 (seulement pour le bras azacitidine orale)	Les EI de grade 1-2 et 3-4 (pour les deux bras).	Tester l'impact des EI potentiellement liés au bras observation sans traitement	Non
39	Coûts des EI	Valorisation des EI des grade 1-2 et grade 3-4	Non prise en compte des EI	Tester l'impact des EI	Non
40			Valorisation des EI de grade 3-4 seulement	Tester l'impact des EI de grade 1-2 sur les résultats	Non
Coûts					
41	Traitement de suivi de la maladie	Inclus	Exclus.	Tester l'impact des coûts de suivi (fondés sur des avis d'experts)	Non
42	Coût de transports	Inclus	Exclus	Tester l'impact de l'exclusion du transport, pour refléter la vie réelle	Non
Prix de l'azacitidine orale					
43	Prix de l'azacitidine orale	██████ € TTC par boîte de 7 comprimés (+ 1.02	██████ %	Tester l'impact du prix de l'azacitidine orale	Oui
44			██████ %		Non
45			██████ %		Non

46	€ d'honoraires de dispensation)	■ %	Non
47		■ %	Oui

Les paramètres suivants ont été inclus dans les ASD :

- le coût de l'azacitidine orale - analyse univariée ;
- les paramètres définissant l'extension du schéma posologique – analyse univariée ;
- Les coûts des EI - analyse multivariée ;
- les utilités - analyse univariée ;
- La désutilité liée au EI – analyse multivariée ;
- la désutilité liée à la greffe – analyse multivariée ;
- les coûts de fin de vie – analyse univariée ;
- les coûts de suivi de la maladie en rechute et en SSR (pour les deux stratégies) – analyses multivariées ;
- le coût des traitements post-rechute pour les deux stratégie – analyse multivariée ;
- le pourcentage de patients recevant une greffe pour les deux stratégies – analyse univariée
- le coût de la greffe – analyse univariée ;
- le coût des prémédications de l'azacitidine orale – analyse univariée ;

Le paramètre avec le plus d'influence sur le RDCR est le coût par cycle de l'azacitidine orale, suivi de l'utilité en pré-rechute sous traitement et les coûts de suivi en post-rechute.

Figure 22. Diagramme en tornade des analyses de sensibilité déterministes pour le RDCR – Source : rapport après l'échange technique – Septembre 2021

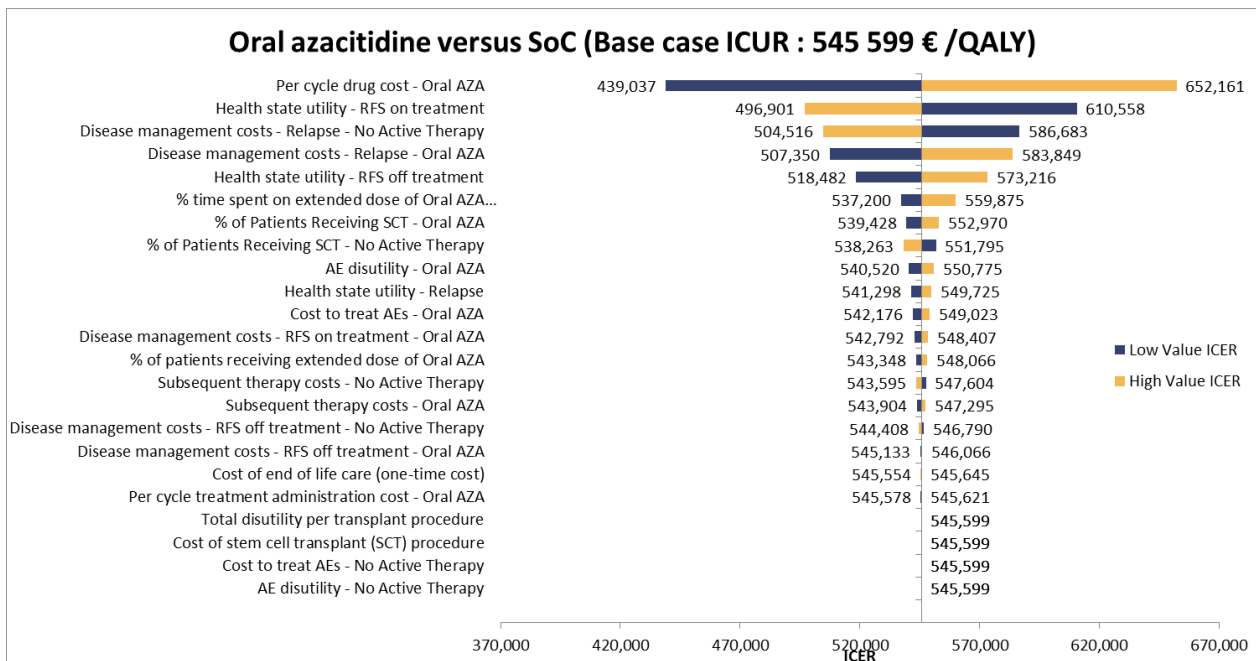


Tableau 64 Analyses de sensibilité déterministes de l'analyse de référence – Source : rapport après l'échange technique – Septembre 2021

Paramètres	Valeurs de l'analyse de référence	-	Valeurs testées	RDCR (€/QALY)	% de variation par rapport à l'analyse de référence
Coût par cycle de l'azacitidine orale	████████	Min	████████	439 037	-19.5%
		Max	████████	652 161	19.5%
Utilité – Pré-rechute sous traitement	0,83	Min	0,79	610 558	11.9%
		Max	0,86	496 901	-8.9%
Coût de suivi post-rechute – Observation sans traitement	4 983,30	Min	3 986,64	586 683	7.5%
		Max	5 979,96	504 516	-7.5%
Coût de suivi post-rechute – Azacitidine orale	4 983,30	Min	3 986,64	507 350	-7.0%
		Max	5 979,96	583 849	7.0%
Utilité – Pré-rechute sans traitement	0,83	Min	0,79	518 482	-5.0%
		Max	0,86	573 216	5.1%
% temps passé sous extension de dose	17%	Min	2%	537 200	-1.5%
		Max	43%	559 875	2.6%
% de Patients greffés – Azacitidine orale	10%	Min	6%	539 428	-1.1%
		Max	14%	552 970	1.4%
% de Patients greffés – observation sans traitement	10%	Min	6%	551 795	1.1%
		Max	14%	538 263	-1.3%
Perte de QALY liée au EI	0,30	Min	0,24	540 520	-0.9%
		Max	0,36	550 775	0.9%
Utilité – Rechute	0,78	Min	0,74	541 298	-0.8%
		Max	0,81	549 725	0.8%
Coût des EI – Azacitidine orale	8 298,99	Min	6 639,20	542 176	-0.6%
		Max	9 958,79	549 023	0.6%
Coût de suivi – Pré-Rechute sous traitement	394,09	Min	315,27	542 792	-0.5%
		Max	472,91	548 407	0.5%
% de Patients sous extension de dose	22%	Min	17%	543 348	-0.4%
		Max	27%	548 066	0.5%
Coût des traitements post-rechute – Observation sans traitement	15 151,27	Min	12 121,02	547 604	0.4%
		Max	18 181,52	543 595	-0.4%
Coût des traitements post-rechute – Azacitidine orale	15 091,67	Min	12 073,33	543 904	-0.3%
		Max	18 110,00	547 295	0.3%
	195,76	Min	156,61	546 790	0.2%

Coût de suivi – Pré-Rechute sans traitement – Observation sans traitement		Max	234,92	544 408	-0.2%
Coût de suivi – Pré-Rechute sans traitement – Azacitidine orale	195,76	Min	156,61	545 133	-0.1%
		Max	234,92	546 066	0.1%
Coût de fin de vie	4 674,74	Min	3 739,79	545 645	0.0%
		Max	5 609,69	545 554	0.0%
Coût des prémédications	51,70	Min	41,36	545 578	0.0%
		Max	62,04	545 621	0.0%

Analyse probabiliste

- Pour les utilités et l'incidence des EI, des distributions beta ont été utilisées ;
- Pour les estimations de coûts et de consommations de soins, des distributions gamma ont été retenues ;
- Pour les paramètres d'efficacité, la matrice de décomposition de Cholesky a été utilisée.

Les RDCR probabilistes de l'azacitidine orale par rapport à l'observation sans traitement sont de 434 960 €/AVG gagné et 542 743 €/QALY gagné (**Tableau 65**), soit une variation de -0,48% et -0,52 % par rapport aux RDCR déterministes, respectivement (437 073 €/AVG et 545 599 €/QALY gagné).

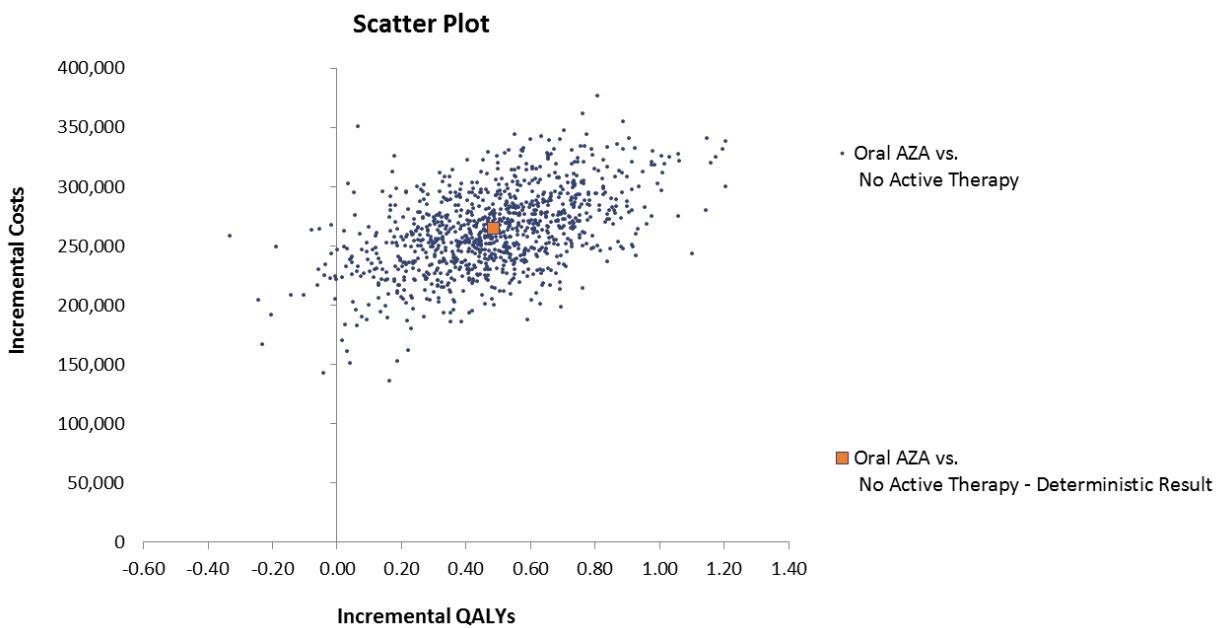
Tableau 65. Analyse de sensibilité probabiliste — Source : rapport après l'échange technique – Septembre 2021

	Coûts totaux	AVG total	QALY total	Δ coûts (€)	Δ AVG	Δ QALY	RDCR (€/AVG)	RDCR (€/QALY)
Résultats déterministes								
Observation sans traitement	118 273	2,66	2,13	-	-	-	-	-
Azacitidine orale	382 816	3,27	2,62	264 543	0,61	0,48	437 073	545 599
Résultats probabilistes (analyses multivariées)								
Observation sans traitement	118 200 (116 613 à 119 786)	2,67 (2,66 to 2,69)	2,14 (2,13 to 2,15)	-	-	-	-	-
Azacitidine orale (moyenne et intervalle de confiance)	380 420 (378 980 à 381 861)	3,27 (3,26 to 3,29)	2,62 (2,61 à 2,63)	262 221 (260 110 à 264,331)	0,60 (0,58 à 0,62)	0,48 (0,47 à 0,50)	434 960	542 743

QALY : Année de vie ajustée sur la qualité de vie ; RDCR : Ratio différentiel coût-résultat.

Le nuage de points formé par les 1 000 itérations de l'analyse probabiliste sur le plan coût-efficacité différentiel montre que 98,0% des couples (coûts ; QALY) se retrouvent dans le quadrant Nord-Est, confirmant que l'azacitidine orale procure un gain de QALY pour un coût global plus élevé par rapport à l'observation sans traitement.

Figure 23. Nuage de points formé par les 1 000 itérations de l'analyse probabiliste multivariée sur le plan coût-efficacité – Source : rapport après l'échange technique – Septembre 2021



Les probabilités que l'azacitidine orale devienne la stratégie la plus coût-efficace sont respectivement de 50% pour une disponibilité à payer de 540 000€ et 80% pour une disponibilité à payer de 850 000 € (Figure 24).

Figure 24 Courbes d'acceptabilité multi-options de l'analyse de référence -- Source : rapport après l'échange technique – Septembre 2021

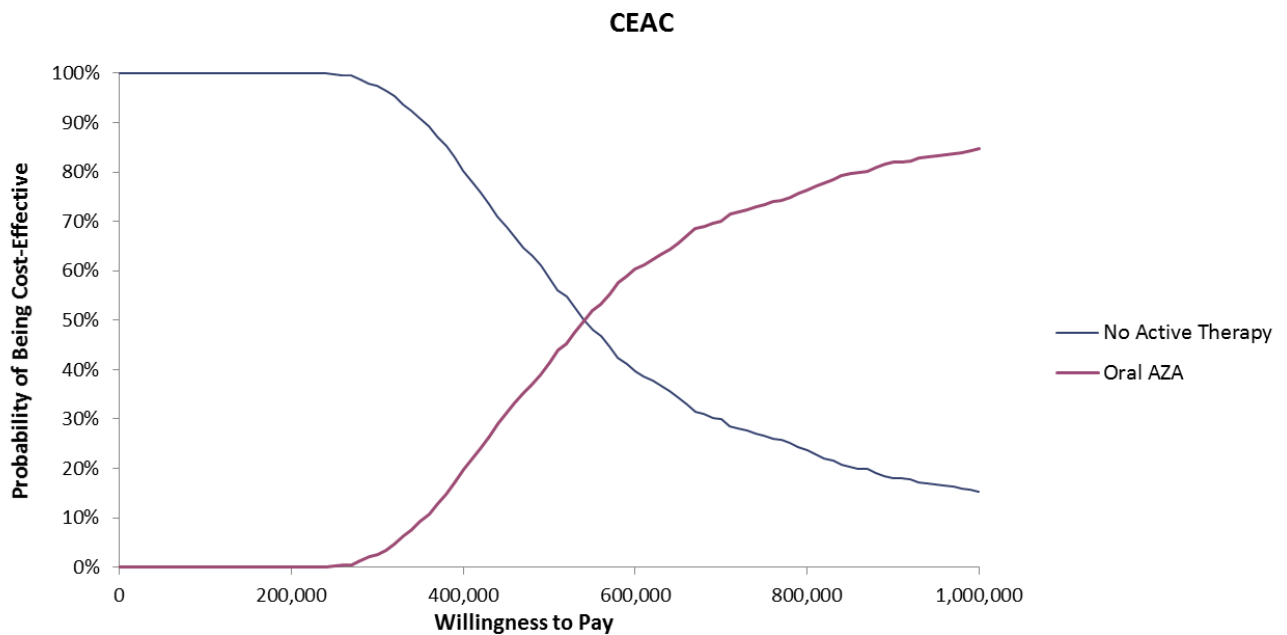


Table des annexes

Annexe 1.	Documents supports	82
Annexe 2.	Échange technique avec l'industriel	83

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 après échange technique en vue d'une soumission à la CEESP (dépôt le 22 septembre 2021) ;
- Rapport technique après échange technique (version du 22 septembre 2021) ;
- Version électronique du modèle économique après échange technique au format Excel (version du 22 septembre 2021).

Des documents complémentaires ont également été fournis dans le dossier après échange technique :

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

Annexe 2. Échange technique avec l'industriel

La liste de questions techniques ci-dessous a été adressée à l'industriel le 7 septembre 2021. L'industriel a adressé des réponses écrites à la HAS le 22 septembre.

Table des illustrations et des tableaux

Table des figures

Figure 1 Flow charts des sélections de patients réalisées dans l'étude AplusA – Source : rapport technique de l'industriel – Septembre 2021.	27
Figure 2. Structure du modèle – Source : rapport technique de l'industriel – Septembre 2021	30
Figure 3. Graphique des risques log-cumulatifs pour la SG – Source : rapport technique de l'efficacité après échange technique – Septembre 2021.	34
Figure 4. Courbes de risques instantanés (SG) – Source : rapport technique de l'efficacité après échange technique – Septembre 2021.	34
Figure 5. Graphique des résidus de Schoenfeld pour la SG (modèle Cox non stratifié) – Source : rapport technique de l'efficacité après échange technique – Septembre 2021.	34
Figure 6. Graphique des résidus de Schoenfeld pour la SG (modèle Cox stratifié) – Source : rapport technique de l'efficacité après échange technique – Septembre 2021.	34
Figure 7. Survie globale de l'azacitidine orale (données QUAZAR AML-001 et extrapolations) – Source : rapport technique de l'efficacité après échange technique – Septembre 2021.	36
Figure 8. Survie globale de l'observation sans traitement (données QUAZAR AML-001 et extrapolations) 6 – Source : rapport technique de l'efficacité après échange technique – Septembre 2021.	36
Figure 9. Courbes de Kaplan-Meier de la survie globale et extrapolations basées sur un modèle indépendant spline à 1 nœud – Source : rapport technique de l'efficacité après échange technique – Septembre 2021.	36
Figure 10 Graphique des risques log-cumulatifs pour la SSR – Source : rapport technique de l'efficacité après échange technique – Septembre 2021.	37
Figure 11. Graphique des résidus de Schoenfeld pour la SSR (modèle de Cox non stratifié) – Source : rapport technique de l'efficacité après échange technique – Septembre 2021.	37
Figure 12. Graphique des résidus de Schoenfeld pour la SSR (modèle de Cox stratifié) - Source : rapport technique de l'efficacité après échange technique – Septembre 2021.	37
Figure 13. Survie sans rechute de l'azacitidine orale (données QUAZAR AML-001 et extrapolations) – Source : rapport technique de l'efficacité après échange technique – Septembre 2021.	39
Figure 14. Survie sans rechute de l'observation sans traitement (données QUAZAR AML-001 et extrapolations) - Source : rapport technique de l'efficacité après échange technique – Septembre 2021.	39
Figure 15. Courbes de Kaplan-Meier de la survie sans rechute et extrapolations basées sur un modèle indépendant log-logistique – Source : rapport technique de l'efficacité après échange technique – Septembre 2021.	39
Figure 16 : Durée de traitement modélisée dans l'essai QUAZAR AML-001 – Source : rapport technique de l'efficacité après échange technique – Septembre 2021.	41

Figure 17. Validation externe de la survie globale (QUAZAR AML-001, modélisations et DATAML) 6– Source : rapport technique de l'efficacité après échange technique – Septembre 2021.	59
Figure 18. Validation externe de la survie sans rechute (QUAZAR AML-001, modélisations et DATAML) – Source : rapport technique de l'efficacité après échange technique – Septembre 2021.	60
Figure 19 Trace de Markov de l'azacitidine orale – Source : rapport après l'échange technique – Septembre 2021	63
Figure 20 Trace de Markov de l'observation sans traitement – Source : rapport après l'échange technique – Septembre 2021	63
Figure 21 Frontière d'efficacité de l'analyse de référence – Source : rapport après l'échange technique – Septembre 2021	64
Figure 22. Diagramme en tornade des analyses de sensibilité déterministes pour le RDCR – Source : rapport après l'échange technique – Septembre 2021	76
Figure 23. Nuage de points formé par les 1 000 itérations de l'analyse probabiliste multivariée sur le plan coût-efficacité – Source : rapport après l'échange technique – Septembre 2021	80
Figure 24 Courbes d'acceptabilité multi-options de l'analyse de référence - – Source : rapport après l'échange technique – Septembre 2021	80

Table des tableaux

Tableau 1. Synthèse des réserves sur l'étude d'efficacité	7
Tableau 2. Contexte administratif*	8
Tableau 3. Contexte clinique	9
Tableau 4. Essais cliniques en cours	9
Tableau 5. Caractéristiques démographiques et cliniques des patients de l'étude A+A – Source : rapport technique de l'efficacité après échange technique – Septembre 2021.	27
Tableau 6 : Documentation de la phase de maintenance pour les patients de l'étude A+A - Source : rapport technique de l'efficacité après échange technique – Septembre 2021.	28
Tableau 7 . Tableau récapitulatif des inclusions et exclusions des comparateurs cliniques - Source : rapport technique de l'efficacité après échange technique – Septembre 2021.	28
Tableau 8. Caractéristiques des patients inclus dans le modèle – Source : rapport technique de l'efficacité après échange technique – Septembre 2021.	29
Tableau 9. Comparaison des caractéristiques patients à l'inclusion – Source : rapport technique de l'efficacité après échange technique – Septembre 2021.	29
Tableau 10 : Etats de santé du modèle -Source : rapport technique de l'industriel – Septembre 2021.	31
Tableau 11. Données de SG selon la population étudiée 6 – Source : rapport technique de l'efficacité après échange technique – Septembre 2021.	32

Tableau 12. Données de SSR selon la population étudiée – Source : rapport technique de l’efficacité après échange technique – Septembre 2021.	33
Tableau 13. Critères AIC/BIC des modèles indépendants paramétriques individuels – Source : rapport technique de l’efficacité après échange technique – Septembre 2021.	35
Tableau 14. Critères AIC/BIC des modèles splines – Source : rapport technique de l’efficacité après échange technique – Septembre 2021.	35
Tableau 15. Critères AIC/BIC des modèles indépendants paramétriques individuels – Source : rapport technique de l’efficacité après échange technique – Septembre 2021.	37
Tableau 16. Critères AIC/BIC des modèles splines – Source : rapport technique de l’efficacité après échange technique – Septembre 2021.	38
Tableau 17. Nombre d’EI et fréquence totale modélisés en fonction des critères de sélection des EI – Source : rapport technique de l’efficacité après échange technique – Septembre 2021.	40
Tableau 18. Evènements indésirables retenus dans la modélisation – Source : rapport technique de l’efficacité après échange technique – Septembre 2021.	40
Tableau 19. Impact de la censure des patients greffés sur les résultats de survie globale) – Source : rapport technique de l’efficacité après échange technique – Septembre 2021.	42
Tableau 20. Impact de la censure des patients greffés sur les résultats de survie sans rechute (72) – Source : rapport technique de l’efficacité après échange technique – Septembre 2021.	42
Tableau 21. Caractéristiques des patients inclus dans l’étude de Leunis et al. – Source : rapport technique de l’efficacité après échange technique – Septembre 2021.	43
Tableau 22. MMR : données d’utilité issues de QUAZAR – Source : rapport technique de l’efficacité après échange technique – Septembre 2021.	43
Tableau 23 Valeurs d’utilité utilisées dans le modèle en analyse de référence – Source : rapport technique de l’efficacité après échange technique – Septembre 2021.	43
Tableau 24. Valorisation des EI en désutilité – Source : rapport technique de l’efficacité après échange technique – Septembre 2021.	44
Tableau 25. Posologie pour le traitement par azacitidine orale 6 – Source : rapport technique de l’efficacité après échange technique – Septembre 2021.	45
Tableau 26 Coût par cycle de traitement par azacitidine orale – Source : rapport technique de l’efficacité après échange technique – Septembre 2021.	45
Tableau 27. Coût d’administration de prémédication – Source : rapport technique de l’efficacité après échange technique – Septembre 2021.	46
Tableau 28. Fréquence des ressources utilisées dans le modèle – Source : rapport technique de l’efficacité après échange technique – Septembre 2021.	47
Tableau 29. Coûts unitaires des ressources utilisées lors du suivi du patient – Source : rapport technique de l’efficacité après échange technique – Septembre 2021.	47
Tableau 30. Répartition des patients par traitement post-rechute dans l’essai QUAZAR AML-001 (2ème ligne et plus) – Source : rapport technique de l’efficacité après échange technique – Septembre 2021.	49

Tableau 31. Hypothèses de valorisation des traitements post-rechute – Source : rapport technique de l’efficience après échange technique – Septembre 2021.	49
Tableau 32. Coût des traitements post-rechute – Source : rapport technique de l’efficience après échange technique – Septembre 2021.	50
Tableau 33. Coût de la greffe de CSH – Source : rapport technique de l’efficience après échange technique – Septembre 2021.	51
Tableau 34.. Coût des EI du modèle – Source : rapport technique de l’efficience après échange technique – Septembre 2021.	51
Tableau 35. Coûts de transport – Source : rapport technique de l’efficience après échange technique – Septembre 2021.	52
Tableau 36 Répartition des lieux de décès – Source : rapport technique de l’efficience après échange technique – Septembre 2021.	52
Tableau 37. Coût des traitements de fin de vie – Source : rapport technique de l’efficience après échange technique – Septembre 2021.	53
Tableau 38. Ressources consommés, coûts unitaires et coûts par cycle – Source : rapport technique de l’efficience après échange technique – Septembre 2021.	54
Tableau 39. Comparaisons des résultats du modèle et des résultats des essais – Source : rapport technique de l’efficience après échange technique – Septembre 2021.	56
Tableau 40. Validation interne : comparaison des traces du modèle et de l’essai QUAZAR AML-001 – Source : rapport technique de l’efficience après échange technique – Septembre 2021.	56
Tableau 41. Comparaisons des résultats de l’essai – Source : rapport technique de l’efficience après échange technique – Septembre 2021.	57
Tableau 42. Comparaison des données de QUAZAR AML-001 et des données issues de DATAML pour la validation externe – Source : rapport technique de l’efficience après échange technique – Septembre 2021.	58
Tableau 43 .Validation externe de la survie globale – Source : rapport technique de l’efficience après échange technique – Septembre 2021.	59
Tableau 44. Validation externe de la survie sans rechute – Source : rapport technique de l’efficience après échange technique – Septembre 2021.	60
Tableau 45. Nombre de patients à risque de rechute et/décès dans DATAML au cours du temps – Source : rapport technique de l’efficience après échange technique – Septembre 2021.	61
Tableau 46. Résultats de santé totaux et désagrégés et actualisés (analyse de référence) – Source : rapport après l’échange technique – Septembre 2021	61
Tableau 47 Résultats de santé totaux et désagrégés et non actualisés (analyse de référence) – Source : rapport après l’échange technique – Septembre 2021	62
Tableau 48. Proportion de patients dans chaque état de santé et pour chaque bras (analyse de référence) – Source : rapport après l’échange technique – Septembre 2021	62
Tableau 49. Résultats sur les coûts (totaux et désagrégés, analyse de référence) actualisés – Source : rapport après l’échange technique – Septembre 2021	63

Tableau 50. Résultats sur les coûts (totaux et désagrégés, analyse de référence) non actualisés - – Source : rapport après l'échange technique – Septembre 2021	63
Tableau 51. Résultats de l'analyse e référence actualisés — Source : rapport après l'échange technique – Septembre 2021	64
Tableau 52. Résultats de l'analyse de l'analyse de référence non actualisés- – Source : rapport après l'échange technique – Septembre 2021	64
Tableau 53. Analyses de sensibilité relatives aux choix structurants du modèle – Source : rapport après l'échange technique – Septembre 2021	65
Tableau 54. Analyses de sensibilité relatives à la durée de traitement– Source : rapport après l'échange technique – Septembre 2021	66
Tableau 55. Analyses de sensibilité relatives à l'effet traitement - – Source : rapport après l'échange technique – Septembre 2021	66
Tableau 56. Analyses de sensibilité relatives aux extrapolations — Source : rapport après l'échange technique – Septembre 2021	66
Tableau 57. Analyses de sensibilité relatives aux utilités — Source : rapport après l'échange technique – Septembre 202	68
Tableau 58. Analyses de sensibilité relatives aux traitements post-rechute – Source : rapport après l'échange technique – Septembre 2021	69
Tableau 59. Analyses de sensibilité relatives à la greffe – Source : rapport après l'échange technique – Septembre 2021	70
Tableau 60. Analyses de sensibilité relatives à la posologie de l'azacitidine orale — Source : rapport après l'échange technique – Septembre 2021	70
Tableau 61. Analyses de sensibilité relatives aux EI – Source : rapport après l'échange technique – Septembre 2021	70
Tableau 62. Analyses de sensibilité relatives aux coûts – Source : rapport après l'échange technique – Septembre 2021	71
Tableau 63. Analyses de sensibilité déterministes sur les choix structurants et les choix de modélisation — Source : rapport après l'échange technique – Septembre 2021	72
Tableau 64 Analyses de sensibilité déterministes de l'analyse de référence – Source : rapport après l'échange technique – Septembre 2021	77
Tableau 65. Analyse de sensibilité probabiliste — Source : rapport après l'échange technique – Septembre 2021	79

Références bibliographiques

- Celgene. CC-486-AML-001. A phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled study to compare efficacy and safety of oral azacitidine plus best supportive care versus best supportive care as maintenance therapy in subjects with acute myeloid leukemia in complete remission. - 08 Jan 2020.
- Celgene. CC-486-AML-001. Patient-reported outcome / health-related quality of life report. 16/12/2019.
- Defossez Gautier, Le Guyader-Peyrou Sandra, Uhry Zoé, Grosclaude Pascale, Colonna Marc, Haute autorité de santé. La prise en charge des leucémies aiguës de l'adulte. 2012 mars.
- EMA. Ceplene (histamine dihydrochloride) EU Summary of Product Characteristics. [Internet]. 2018. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ceplene-epar-product-information_en.pdf.
- EMA. Résumé des caractéristiques du produit RYDAPT.
- EMA. Résumé des caractéristiques du produit du PURINETHOL. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/>
- EMA. Résumé des caractéristiques du produit de CEPLENE.
- Gardin C, Turlure P, Fagot T, Thomas X, Terre C, Contentin N, et al. Postremission treatment of elderly patients with acute myeloid leukemia in first complete remission after intensive induction chemotherapy: results of the multicenter randomized Acute Leukemia French Association (ALFA) 9803 trial. *Blood*. 15 juin 2007;109(12):5129-35.
- Guide méthodologique. Choix méthodologiques pour l'évaluation économique à la HAS. Haute Autorité de Santé; 2020 juill.
- Haute Autorité de Santé. Avis de Transparence du 6 février 2013 évaluant DACOGEN dans le traitement des adultes atteints d'une leucémie aiguë myéloïde, et non candidats à une chimiothérapie d'induction standard.
- Haute Autorité de Santé. Avis d'efficience du 22 mai 2018 de RYDAPT dans le traitement des adultes atteints d'une leucémie aiguë myéloïde avec mutation du gène FLT3 éligible à une chimiothérapie intensive.
- Heuser M, Ofran Y, Boissel N, Mauri SB, Craddock C, Janssen J, et al. Acute myeloid leukaemia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Annals of Oncology*. 1 juin 2020;31(6):697-712.
- INSEE. Espérance de vie en 2020. Disponible sur: <https://www.insee.fr/fr/accueil>
- INCA. Hémopathies malignes. Survie des personnes atteintes de cancer en France
- Joshi N, Hensen M, Patel S, Xu W, Lasch K, Stolk E. Health State Utilities for Acute Myeloid Leukaemia: A Time Trade-off Study. *PharmacoEconomics*. 1 janv Latimer NR. Survival analysis for economic evaluations alongside clinical trials--extrapolation with patient-level data: inconsistencies, limitations, and a practical guide. *Med Decis Making*. août 2013;33(6):743-54.
- Leunis A, Redekop WK, Uyl-de Groot CA, Löwenberg B. Impaired health-related quality of life in acute myeloid leukemia survivors: a single-center study. *Eur J Haematol*. sept 2014;93(3):198-206.
- Oral Azacitidine (CC-486). DOF - OS data from Sept 2020 DBL from Quazar.
- Pocock SJ, Clayton TC, Altman DG. Survival plots of time-to-event outcomes in clinical trials: good practice and pitfalls. *Lancet*. 11 mai 2002;359(9318):1686-9.
- Société Eversana pour Celgene. Treatments for Adults with AML Receiving High Intensity First Line Therapy with or without Maintenance Therapy Systematic Literature Review: Economic Evaluations and Health Utility Studies.

- Tremblay G, Dolph M, Patel S, Brandt P, Forsythe A. Cost-effectiveness analysis for midostaurin versus standard of care in acute myeloid leukemia in the United Kingdom. *Cost Eff Resour Alloc.* 2018;16:33.
- NICE. DSU Technical support document. Document 14. Survival Analysis for Economic Evaluations Alongside Clinical Trials—Extrapolation with Patient-Level Data: Inconsistencies, Limitations, and a Practical Guide. 2013.
- Tremblay G, Westley T, Forsythe A, Pelletier C, Briggs A. A criterion-based approach to systematic and transparent comparative effectiveness: a case study in psoriatic arthritis. *J Comp Eff Res.* nov 2019;8(15):1265-98.
- Vasu S, Kohlschmidt J, Mrózek K, Eisfeld A-K, Nicolet D, Sterling LJ, et al. Ten-year outcome of patients with acute myeloid leukemia not treated with allogeneic transplantation in first complete remission. *Blood Adv.* 10 juill 2018;2(13):1645-50. 2019;37(1):85-92.

Abréviations et acronymes

ACE	Analyse coût-efficacité
ACU	Analyse coût-utilité
ADN	Acide désoxyribonucléique
ALD	Affection longue durée
AHM	Agents hypométhylants
AIC	Critère d'information Akaike
ALAT	Alanine aminotransférase
AMM	Autorisation de mise sur le marché
ANSM	Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
ARN	Acide ribonucléique
AS	Assurés sociaux
ASAT	Aspartate aminotransférase
ASD	Analyses de sensibilité déterministes
ASMR	Amélioration du service médical rendu modérée
ASP	Analyses de sensibilité probabilistes
ATUc	Autorisation temporaire d'utilisation de cohorte
ATUn	Autorisation temporaire d'utilisation nominative
AVG	Année de vie gagnée
BdM_IT	Base des Médicaments et Informations Tarifaires
BIC	Critère d'information bayésien
CCAM	Classification commune des actes médicaux
CI	Chimiothérapie intensive
CTDTH	Canadian agency for drugs and technology in health
Coll	Collectivités
DCI	Dénomination comune internationale
DMI	Différence minimale importante
DNR	Daunorubicin
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EI	Événement indésirable

EMA	European medicines agency
EQ-5D	European quality of life-5 dimensions
EQ-5D-3L	European quality of life-5 dimensions-3 Levels
ESMO	European Society for Medical Oncology
ET	Écart-Type
FACIT	Functional assessment of chronic illness therapy
FDA	Food and Drug Administration
G-CSF	Facteur de croissance des colonies de granulocytes
GCSH	Greffe de cellules souches hématopoïétiques
GHM	Groupe homogène de malade
GHS	Groupe homogène de séjour
GME	Groupe médico-économique
HAD	Hospitalisation à domicile
HAS	Haute Autorité de santé
HiDAC	High-dose Antracycline and cyclosporine
HR	Hazard ratio
HRQoL	Health-related quality of life
IC	Intervalle de confiance
IL-2	Interleukine-2
ITT	Intention-to-treat
KM	Kaplan-Meier
LAM	Leucémie aigüe myéloïde
LLC	Leucémie lymphoïde chronique
LMMC	Leucémie myélomonocytaire chronique
LSN	Limite supérieure de la normale
MCO	Médecine chirurgie obstétrique
MTS	Meilleur traitement de support
NAN	Nombre absolu de neutrophile
NABM	Nomenclature des actes de biologie médicale
NICE	National institute for health and care excellence
PINR	Physical Impairment Numeric Rating
QALY	Année de vie ajustée sur la qualité de vie liée à la santé

RC	Rémission complète
RC1	Première rémission complète
RCi	Rémission complète avec récupération incomplète de la numération formule sanguine
RDCR	Ratio différentiel coût-résultat
RCP	Résumé des caractéristiques du produit
RIHN	Référentiel des actes innovants hors nomenclature de biologie et d'anatomopathologie
RSL	Revue systématique de la littérature
SG	Survie globale
SMD	Syndromes myélodysplasiques
SMR	Service médical rendu
SoC	Standard of Care
SPR	Survie post-rechute
SSR	Soins de suite et de réadaptation
SSR	Survie sans rechute
ToT	Time-on-treatment
UK	United Kingdom
USA	United States of America
VAS	Visual analogue scale

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

