



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

---

## ÉVALUER

LES TECHNOLOGIES DE SANTÉ

---

AVIS ECONOMIQUE

# TIBSOVO (ivosidénib)

En association avec l'azacitidine, traitement des patients adultes atteints de leucémie aiguë myéloïde (LAM) nouvellement diagnostiquée avec une mutation IDH1 R132, non éligibles à la chimiothérapie d'induction standard

Validé par la CEESP le 6 février 2024


---

# Sommaire

---

<b>1. Avis de la CEESP relatif aux produits de santé</b>	<b>4</b>
1.1. Avis de la CEESP	4
1.1.1. Sur le contexte	4
1.1.2. Sur l'analyse de l'efficience	5
1.1.3. Sur l'analyse d'impact budgétaire	6
1.1.4. Conclusion de la commission	7
1.1.5. Données complémentaires	7
1.2. Synthèse des réserves émises par la CEESP	7
<b>2. Complément A. Contexte de la demande</b>	<b>9</b>
<b>3. Complément B. Tableaux de synthèse</b>	<b>11</b>
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	21
3.3. Analyse d'impact budgétaire : synthèse de l'analyse critique	25
3.4. Analyse d'impact budgétaire : synthèse des résultats et de l'analyse de l'incertitude	29
<b>4. Complément C. Analyse et résultats de l'étude d'efficience</b>	<b>32</b>
4.1. Présentation de la méthodologie	32
4.1.1. Choix structurants	32
4.1.2. Modélisation	34
4.1.3. Mesure et valorisation des états de santé en utilité	43
4.1.4. Mesure et valorisation des coûts	46
4.1.5. Validation	53
4.2. Présentation des résultats et exploration de l'incertitude	56
4.2.1. Résultats dans l'analyse de référence	56
4.2.2. Analyse de l'incertitude dans l'analyse de référence	58
<b>5. Complément D. Présentation de la méthodologie et des résultats de l'analyse d'impact budgétaire</b>	<b>61</b>
5.1. Présentation de la méthodologie	61
5.1.1. Objectif de l'analyse proposée	61
5.1.2. Choix structurants de l'analyse d'impact budgétaire	61
5.1.3. Méthode et hypothèses	63
5.2. Présentation des résultats et exploration de l'incertitude	66
5.2.1. Résultats de l'analyse d'impact budgétaire	66
5.2.2. Analyses de sensibilité de l'analyse d'impact budgétaire	70
<b>Table des annexes</b>	<b>74</b>

<b>Table des illustrations et des tableaux</b>	<b>85</b>
<b>Références bibliographiques</b>	<b>89</b>
<b>Abréviations et acronymes</b>	<b>91</b>

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)   
Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle  
Haute Autorité de santé – Service communication et information  
5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00  
© Haute Autorité de santé – février 2024 – ISBN :978-2-11-172131-9

# 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 Les Laboratoires Servier, soutient une demande d'inscription de TIBSOVO (ivosidénib) sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics.

La demande de remboursement concerne l'indication suivante : en association avec l'azacitidine, pour le traitement des patients adultes atteints de leucémie aiguë myéloïde (LAM) nouvellement diagnostiquée avec une mutation IDH1 R132, non éligibles à la chimiothérapie d'induction standard. La demande de remboursement est superposable à l'indication de l'AMM obtenue le 04/05/2023 en procédure centralisée.

Ce médicament a le statut de médicament orphelin.

L'industriel estime la population cible à environ 300 patients pour 2024 (année prévisionnelle du lancement).

Le montant de l'indemnité maximale en accès précoce publiée sur le site du CEPS au 01/09/2023 était de 230 € par UCD.

#### 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, à l'exclusion de VENCLYXTO (vénétoclax), des patients adultes atteints d'une leucémie aiguë myéloïde nouvellement diagnostiquée avec mutation IDH1 R132 et non éligibles à une chimiothérapie d'induction standard ;
- un RDCR de 529 504 €/QALY et de 450 478 €/AVG pour TIBSOVO + azacitidine vs VENCLYXTO + azacitidine au prix de TIBSOVO de ██████████ € PPTTC retenu dans la modélisation pour une boîte de 60 comprimés pelliculés sur un horizon temporel de 7 ans – **invalidé par la CEESP** ;
- un impact budgétaire de ██████████ d'euros sur cinq ans au prix de ██████████ € PPTTC retenu dans la modélisation – **invalidé par la CEESP**.

Le chiffre d'affaires prévisionnel de TIBSOVO (ivosidénib) dans l'indication de la demande est estimé par l'industriel à ██████████ € HT sur la période correspondant à la 2<sup>e</sup> année pleine de commercialisation.

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

### 1.1.1.3. Autres indications et extensions à venir

L'industriel mentionne que plusieurs études sont en cours dont une dans l'indication de la présente demande et une autre susceptibles de donner lieu à une extension d'indication.

Tableau 1 : études en cours dans l'indication – [source : rapport technique de l'industriel, novembre 2023]

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
Patients adultes ayant une LAM nouvellement diagnostiquée avec mutation IDH1 et inéligibles à la chimiothérapie d'induction intensive		
ALIDHE	A single arm, open-label phase 3b study to describe the safety and tolerability of ivosidénib in combination with azacitidine in adult patients newly diagnosed with IDH1m acute myeloid leukemia (AML) ineligible for intensive induction chemotherapy	Deuxième trimestre 2026

Tableau 2 : études en cours dans d'autres indications – [source : rapport technique de l'industriel, novembre 2023]

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
Traitement de la LAM chez les patients éligibles à la chimiothérapie intensive		
HOVON150AML Etude indépendante réalisée par le groupe académique HOVON	A Study of Ivosidénib or Enasidenib in Combination With Induction Therapy and Consolidation Therapy, Followed by Maintenance Therapy in Patients With Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia or Myelodysplastic Syndrome EB2, With an IDH1 or IDH2 Mutation, Respectively, Eligible for Intensive Chemotherapy	Résultats de l'analyse principale : Mars 2026 (SSE) Mars 2028 (SG)

SSE : survie sans événement, SG : survie globale

### 1.1.1.4. Contribution d'association de patients ou d'utilisateurs

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

## 1.1.2. Sur l'analyse de l'efficacité

L'objectif de l'évaluation économique est d'évaluer l'efficacité de TIBSOVO dans le cadre de son indication « en association avec l'azacitidine, pour le traitement des patients adultes atteints de leucémie aiguë myéloïde (LAM) nouvellement diagnostiquée avec une mutation IDH1 R132, non éligibles à la chimiothérapie d'induction standard ».

### 1.1.2.1. En ce qui concerne la conformité méthodologique

La méthode sur laquelle repose l'analyse coût-résultat du produit dans la population analysée soulève une réserve majeure (cf. tableau de synthèse des réserves) portant sur :

- Estimation des effets traitements non recevable notamment en raison du statut IDH1 non pris en compte dans la méta-analyse ainsi que son extrapolation : l'hypothèse des risques proportionnels n'est pas vérifiée pour la comparaison entre le traitement historique et le comparateur vénétoclax+azacitidine pour la survie globale.

Les réserves méthodologiques importantes (transposabilité de la population, proxy de la durée de traitement, plausibilité du score d'utilité en post-progression, validation externe) et mineures sont détaillées dans le tableau de synthèse des réserves.

#### 1.1.2.2. En ce qui concerne l'efficience

La méthode sur laquelle repose l'analyse coût-résultat du produit dans la population analysée soulève une réserve majeure portant sur la méthodologie de la comparaison indirecte qui n'est pas jugée recevable ainsi que sur la méthodologie de l'extrapolation des données d'efficacité. Les résultats de la méta-analyse et leur extrapolation ne permettent pas de définir l'efficience de cette association vis-à-vis de l'association vénétoclax+azacitidine, le comparateur précédant l'association ivosidénib+azacitidine sur la frontière d'efficience. Au-delà des limites méthodologiques de la méta-analyse en réseau, les bornes des intervalles de crédibilité traduisent également l'incertitude associée aux estimations des paramètres de l'efficacité relative entre les traitements (i.e. hazards ratio et odds ratio).

En complément de cette réserve méthodologique, des sources d'incertitude dans l'analyse sont également relevées, à savoir :

- la durée de traitement de l'association vénétoclax+azacitidine repose sur un proxy avec la survie sans évènement, conduisant à ne pas considérer notamment les arrêts de traitement pour des raisons de tolérance, et ainsi risque de surestimer la durée de traitement du comparateur vénétoclax+azacitidine ;
- l'estimation des scores d'utilité de l'état « post-évènement » est fragile et peu cohérent par rapport à la qualité de vie de l'état de « survie sans évènement ».

Il est à noter que l'ensemble des interventions comparées de l'analyse de référence exclut environ 17% de la pratique clinique courante française.

### 1.1.3. Sur l'analyse d'impact budgétaire

L'objectif de l'analyse d'impact budgétaire était d'estimer l'impact sur les dépenses de l'Assurance Maladie de l'introduction du traitement TIBSOVO (ivosidénib) + azacitidine sur le marché chez les patients adultes atteints de leucémie aigüe myéloïde (LAM) nouvellement diagnostiquée avec une mutation IDH1, qui ne sont pas éligibles pour recevoir une chimiothérapie d'induction.

#### 1.1.3.1. En ce qui concerne la conformité méthodologique

La méthode sur laquelle repose l'analyse d'impact budgétaire du produit dans la population analysée soulève une réserve méthodologique majeure (cf. tableau de synthèse des réserves) portant sur :

- Les données de la méta-analyse et leur extrapolation fournies par l'industriel dans l'analyse de l'efficience ne permettent pas d'estimer les effets relatifs entre les traitements de façon assez robuste afin d'estimer l'impact budgétaire d'ivosidénib.

La réserve méthodologique importante est détaillée dans le tableau de synthèse des réserves.

#### 1.1.3.2. En ce qui concerne l'impact budgétaire

Les résultats de l'analyse d'impact budgétaire de l'introduction du traitement TIBSOVO (ivosidénib) + azacitidine sur le marché chez les patients adultes atteints de leucémie aigüe myéloïde (LAM) nouvellement diagnostiquée avec une mutation IDH1, qui ne sont pas éligibles pour recevoir une chimiothérapie d'induction, sont invalidés en raison d'une réserve méthodologique majeure.

### 1.1.4. Conclusion de la commission

Compte tenu de ce qui précède, la Commission évaluation économique et de santé publique conclut que l'efficacité du produit n'est pas démontrée en raison de la réserve méthodologique majeure, qui invalide les résultats de l'évaluation économique. En effet, la méthode d'intégration et d'extrapolation des données d'efficacité de l'association ivosidénib+azacitidine versus vénétoclax+azacitidine n'est méthodologiquement pas conforme. Le choix de mener une méta-analyse en réseau en présence de populations non homogènes et indépendamment du statut IDH1 (l'AMM de l'ivosidénib concerne uniquement les patients mutés IDH1) remet en cause la robustesse de l'estimation de l'efficacité relative entre ivosidénib+azacitidine versus vénétoclax+azacitidine. Au-delà des limites méthodologiques de la comparaison indirecte, il existe une incertitude autour de l'estimation de l'efficacité comparative des traitements, la hiérarchie de l'association d'ivosidenib et azacitidine vis-à-vis de l'association vénétoclax et azacitidine en termes d'efficacité est incertaine.

Il est à noter que l'ensemble des interventions comparées exclut environ 17% de la pratique clinique courante française.

### 1.1.5. Données complémentaires

Considérant les sources d'incertitude identifiées, les résultats l'analyse de l'efficacité ont besoin d'être corroborés par des données comparatives idéalement recueillies en en vie réelle, visant notamment à documenter :

- L'efficacité relative entre les traitements, et plus particulièrement de l'association ivosidénib+azacitidine versus vénétoclax+azacitidine ;
- Les scores d'utilité correspondant à l'état de santé de patients ayant eu un évènement ;
- La durée de traitement de l'association vénétoclax+azacitidine.

## 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 3. Synthèse des réserves sur l'étude d'efficacité

Libellé de la réserve	-	+	++
<b>Modélisation</b>			
Transposabilité de la population simulée à la population susceptible d'être traitée en pratique courante française non assurée en raison d'un manque de documentation sur les caractéristiques des patients.		+	
Choix d'utilisation d'un proxy (SSE) pour estimer la durée de traitement alors que les données étaient disponibles.	-		

Libellé de la réserve	-	+	++
Plausibilité clinique d'une hypothèse d'équivalence des traitements ultérieurs pour le bras vénétoclax + azacitidine avec les données observées dans l'essai AGILE pour le bras ivosidénib + azacitidine non pertinente.	-		
Estimation des effets traitements non recevable notamment en raison du statut IDH1 non pris en compte dans la méta-analyse ainsi que son extrapolation : l'hypothèse des risques proportionnels n'est pas vérifiée pour la comparaison entre le traitement historique et le comparateur vénétoclax+azacitidine pour la survie globale.			++
<b>Mesure et valorisation des états de santé</b>			
Intégration d'un score d'utilité « post événement » non robuste, en raison d'une démonstration non statistiquement significative du paramètre « statut SSE » et d'un manque de discussion sur la plausibilité clinique d'un score d'utilité dans l'état « SPE » vs « SSE sans RC/RCi ».		+	
<b>Validation</b>			
Manque de validation externe des résultats de SSE et SG des bras azacitidine en monothérapie ne permettant pas d'assurer une robustesse des résultats du modèle.		+	
<b>Résultats et analyses de sensibilité</b>			
Manque de documentation sur les paramètres intégrés dans l'analyse de sensibilité probabiliste.	-		

Tableau 4. Synthèse des réserves sur l'étude d'impact budgétaire

Libellé de la réserve	-	+	++
Les données de la méta-analyse et leur extrapolation fournies par l'industriel dans l'analyse de l'efficacité ne permettent pas d'estimer les effets relatifs entre les traitements de façon assez robuste afin d'estimer l'impact budgétaire d'ivosidénib.			++
Choix d'utilisation d'un proxy (SSE) pour estimer la durée de traitement alors que les données étaient disponibles (en cohérence avec l'efficacité).	-		



## 2. Complément A. Contexte de la demande

Tableau 5. Contexte administratif\*

Objet	Description
Traitement	TIBSOVO (ivosidénib) 250mg, comprimé pelliculé, voie orale. La dose recommandée d'ivosidénib est de 500mg (2 comprimés de 250mg) administrés par voie orale une fois par jour.
Laboratoire	SERVIER
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 04/05/2023  TIBSOVO (ivosidénib), en association avec l'azacitidine, est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints de leucémie aigüe myéloïde (LAM) nouvellement diagnostiquée avec une mutation IDH1 R132, non éligibles à la chimiothérapie d'induction standard.
Indication demandée au remboursement	TIBSOVO (ivosidénib), en association avec l'azacitidine, est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints de leucémie aigüe myéloïde (LAM) nouvellement diagnostiquée avec une mutation IDH1 R132, non éligibles à la chimiothérapie d'induction standard.
SMR revendiqué	Important
ASMR revendiquée	Modérée (III) dans la stratégie thérapeutique, à l'exclusion de VENCLYXTO (vénétoclax), des patients adultes atteints d'une leucémie aigüe myéloïde nouvellement diagnostiquée avec mutation IDH1 R132 et non éligibles à une chimiothérapie d'induction standard.
Statut particulier	Médicament orphelin 23/03/2023.
Revendication d'incidence	Absence de revendication d'incidence sur [l'organisation des soins, les pratiques professionnelles ou les conditions de prise en charge des malades].
Accès dérogatoire	<p>ATU nominative :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- LAM IDH1 muté en rechute ou réfractaire (R/R) : février 2017</li> <li>- CCA IDH1 muté R/R : février 2020</li> </ul> <p>puis transition vers l'autorisation d'accès compassionnel (AAC) le 01/07/2021.</p> <p>Autres indications en AAC : Gliome de bas grade IDH1 muté (décembre 2021), LAM IDH1 muté en première ligne en association à l'azacitidine chez le patient non éligible à la chimiothérapie intensive et ne pouvant recevoir les alternatives disponibles en raison d'un risque infectieux majeur ou de neutropénie fébrile (Février 2022), Syndrome myélodysplasique IDH1 muté réfractaire ou en rechute (Novembre 2022).</p> <p>Sur la période du 9 décembre 2021 au 8 décembre 2022, 359 patients ont été inclus dans le cadre d'une AAC.</p> <p>Autorisations d'accès précoce (AAP) :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Traitement en monothérapie des patients adultes atteints de cholangiocarcinome avancé non résécable ou métastatique avec une mutation de l'IDH1 R132, ayant un score ECOG 0 ou 1, et en progression après 2 lignes de traitement pour la maladie avancée non résécable et/ou métastatique sur avis d'une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) - octroyée le 15/12/2022.</li> </ul>

	- Traitement en association avec l'azacitidine des patients ayant une leucémie aiguë myéloïde nouvellement diagnostiquée avec mutation IDH1 R132, non éligibles à la chimiothérapie intensive et aux alternatives disponibles - octroyée le 27/04/2023.
Indemnité maximale d'ATU	Indemnité maximale d'ATU : 230€/UCD.
Prévisions dans l'indication de la demande et dépense moyenne par patient	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Montant annuel remboursable estimé Chiffre d'affaires (HT) : ████████ € HT en année 2</li> <li>- Population rejointe : ██████ patients initiés sur 5 ans.</li> <li>- ████████ € pour l'acquisition de TIBSOVO sur une année, soit ████████ € pour 39,3 mois de traitement (durée de traitement moyenne).</li> </ul>
Population cible revendiquée	Population cible : environ 300 patients.
CA annuel toutes indications confondues	CA toutes indications confondues : ████████ d'euros HT en 2 <sup>e</sup> année pleine de commercialisation de l'indication évaluée.
Commercialisation et prise en charge à l'étranger dans l'indication, telle que déclarée par l'industriel	Non applicable. Aucun pays n'a encore lancé la commercialisation de TIBSOVO.

AAP : autorisation d'accès précoce ; 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 6. Contexte clinique**

Objet	Description (source industrielle)
Mécanisme d'action du produit évalué	Le principe actif du TIBSOVO est l'ivosidénib. Ivosidénib (également connu sous le nom de AG-120/AGI-16678/S95031), administré par voie orale, est un inhibiteur de la forme mutée de l'enzyme IDH1. L'IDH1 muté produit des niveaux élevés de 2-hydroxyglutarate (2-HG), onco-métabolite qui contribue à la croissance des cellules cancéreuses.
Pathologie concernée	Hématologie, leucémies aiguës myéloïdes.
Prise en charge thérapeutique	La prise en charge thérapeutique des patients atteints de LAM vise l'obtention d'une rémission complète par l'intermédiaire d'un traitement d'induction afin de restaurer une fonction médullaire et ainsi limiter le risque d'infection et/ou saignement pouvant mettre en jeu le pronostic vital, puis à limiter le risque et le délai de la rechute par un traitement de consolidation. La nature de ces traitements est fondée sur l'éligibilité à une chimiothérapie intensive et à une éventuelle greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques.
Place revendiquée dans la stratégie thérapeutique	Compte tenu de la démonstration, dans une étude randomisée, contrôlée, en double aveugle, de la supériorité de TIBSOVO (ivosidénib) vs placebo en association à l'azacitidine sur le critère principal et l'ensemble des critères secondaires hiérarchisés, avec un gain absolu médian de 16,1 mois en survie globale confirmé par l'analyse actualisée (21,4 mois), associée à un profil de tolérance plus favorable, TIBSOVO (ivosidénib) en association à l'azacitidine est le traitement de première ligne à privilégier chez les patients adultes atteints d'une leucémie aiguë myéloïde nouvellement diagnostiquée avec une mutation IDH1 R132 et non éligibles à une chimiothérapie d'induction standard.

### Essais cliniques en cours

Dans le dossier déposé auprès de la CT, l'industriel déclare 3 études cliniques en cours concernant l'aire thérapeutique et notamment une étude de phase 3 (HOVON150AML) chez les patients ayant une LAM ou un syndrome myélodysplasique avec excès de blastes, IDH1/2 mutée et éligibles à une chimiothérapie intensive, une demande d'extension est susceptible dans les 3 années à venir.

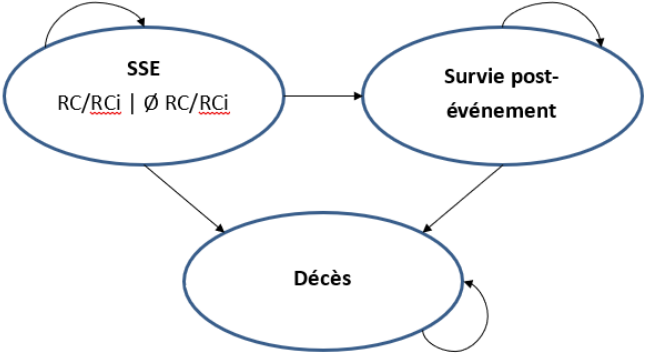
## 3. Complément B. Tableaux de synthèse

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

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
<b>Objectif</b>		
Evaluer l'efficacité de TIBSOVO dans le cadre de son indication « traitement des patients adultes atteints d'une leucémie aigüe myéloïde (LAM) nouvellement diagnostiquée avec une mutation IDH1 R132, qui ne sont pas éligibles à une chimiothérapie d'induction standard ».	Conforme. L'objectif de l'évaluation économique porte sur la population demandée au remboursement, et au périmètre de l'AMM.	Pas de réserve
<b>Choix structurants</b>		
<b>Type d'analyse</b> : Analyse coût-utilité (ACU) complétée par une analyse coût-efficacité (ACE)	Conforme.	Pas de réserve
<b>Perspective</b> : collective restreinte au système de santé (Assurance maladie, complémentaires et reste à charge patients) intégrant les coûts directs médicaux et non médicaux	Conforme.	Pas de réserve
<p><b>Horizon temporel</b> : 7 ans en raison de :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– l'histoire naturelle de la pathologie et de sa prise en charge ;</li> <li>– l'espérance de vie des patients de l'indication, chez les sujets non-éligibles à une chimiothérapie intensive, la survie globale médiane est inférieure à 10 mois (avis de CT VENCLYXTO, Juin 2021).</li> <li>– l'espérance de vie de la population générale ;</li> <li>– le nombre de patients encore en vie à l'issue de l'horizon temporel.</li> </ul> <p><i>Analyse de sensibilité : 5 ans (RDCR +8,2%)</i></p>	<p>L'industriel fait le choix de retenir une analyse de référence à 7 ans, qui est associée aux sources d'incertitude suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• l'espérance de vie des patients dans cette indication (survie globale médiane inférieure à 10 mois (avis VENCLYXTO CT juin 2021) ;</li> <li>• l'estimation de l'efficacité relative d'ivosidénib versus vénétoclax issue de la comparaison indirecte dont les limites sont décrites [cf analyse critique de la méthode d'estimation des courbes de survie] ;</li> <li>• les extrapolations à long terme des données cliniques fondées sur les hypothèses de modélisation et les données de l'efficacité relative, et ce même si un suivi médian des données cliniques AGILE est supérieur de quelques mois par rapport à l'essai clinique VIALE-A.</li> </ul> <p>Compte tenu de ces incertitudes, un horizon temporel de 5 ans, tel que formulé lors de l'échange technique et précédemment proposé dans des avis économiques portant sur la même pathologie et sur des indications assez similaires (Avis économique</p>	Pas de réserve

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
	vénétoclax 2021) est retenu par la CEESP en analyse de référence. Ainsi, un horizon temporel de 5 ans est retenu pour l'analyse de référence.	
<p><b>Actualisation</b> : 2,5%</p> <p><i>Analyses de sensibilité (HT à 5 ans) : 0% (RDCR -1,1%), 4,5% (RDCR +,8%)</i></p>	Conforme.	Pas de réserve
<p><b>Population d'analyse</b> : population des patients adultes atteints d'une leucémie aigüe myéloïde (LAM) nouvellement diagnostiquée avec une mutation IDH1 R132, qui ne sont pas éligibles à une chimiothérapie d'induction intensive.</p> <p><b>Sous-population d'analyse</b> : NA, justification apportée sur le fait ne pas conduite d'analyses en sous-population selon le taux de blastes.</p>	<p>La description de la population d'analyse est claire et correspond à la population demandée au remboursement.</p> <p>Cependant, l'analyse de sous-populations spécifiques peut être justifiée lorsque des différences de prise en charge impliquent des comparateurs différents. Or, l'azacitidine semble être un comparateur cliniquement pertinent pour une partie de l'indication d'ivosidénib. En effet, l'azacitidine n'est pas remboursée chez les patients adultes non éligibles à une greffe de cellules souches et ayant une LAM &gt; 30% de blastes. Selon l'industriel, le taux de blastes ne serait pas identifié comme ayant un impact sur le pronostic des patients, ni comme un critère de sélection pour le choix du traitement du patient. L'azacitidine serait administrée en pratique courante indépendamment du taux de blastes selon les experts sollicités par l'industriel. Une analyse ad-hoc des données de l'essai AGILE a été réalisée dans les sous-groupes &gt;30% et ≤30%. Compte tenu des effectifs sont limités (n=31) pour le sous-groupe ayant un taux de blastes ≤30%, de l'estimation ponctuelle du HR dans le sous-groupe blaste ≤30% non compris dans l'intervalle de confiance du HR du sous-groupe blastes&gt;30%, de l'absence de test d'intégration réalisé, l'homogénéité d'effet entre ses deux sous-groupes n'a pas été démontrée. Bien qu'une incertitude demeure sur la non prise en compte du taux de blastes en sous-population, le choix de l'industriel de ne pas recourir à l'analyse en sous-population est jugé recevable dans ce cadre de ce dossier.</p>	Pas de réserve
<p><b>Options comparées</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– <i>Intervention évaluée</i> : ivosidénib (TIBSOVO) + azacitidine ;</li> <li>– <i>Compareurs</i> : vénétoclax + azacitidine et azacitidine en monothérapie ;</li> <li>– Exclusion de comparateurs : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Inhibiteurs FLT3 : pas d'AMM et absence de données cliniques dans l'indication ;</li> <li>• LDAC (low dose cytarabine) : utilisation très faible en pratique courante ;</li> <li>• Fludarabine : non recommandé, très faible utilisation et absence de données cliniques dans l'indication ;</li> </ul> </li> </ul>	<p>Le choix des options comparées est acceptable au regard de la documentation fournie sur l'inclusion et l'exclusion de comparateurs. L'association vénétoclax+azacitidine est à ce jour l'option thérapeutique la plus utilisée en pratique courante (étude de marché des laboratoires SERVIER).</p> <p>En lien avec la section de la population d'analyse, le recours à l'option thérapeutique de l'azacitidine en monothérapie varie selon le taux de blastes médullaires des patients atteints de LAM, qui n'est pas pris en charge par la solidarité nationale en cas de LAM avec &gt;30% de blastes. Or, dans l'essai clinique AGILE, 113/145 patients ont un taux de blastes &gt;30%. Il aurait été intéressant de documenter la part de patients avec un taux de blastes médullaires &gt;30% attendue en pratique courante française.</p>	Pas de réserve

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
<ul style="list-style-type: none"> <li>Gemtuzumab ozogamacine : non recommandé, très faible utilisation et absence de données cliniques dans l'indication ;</li> <li>Glasdegib+/- autres traitements : non recommandé, très faible utilisation (et pas disponibles en France) et absence de données cliniques dans l'indication ;</li> </ul> <p><i>Analyses de sensibilité : NA</i></p>	<p>L'exclusion des différentes interventions comparées revient à ne pas intégrer environ 17% de la prise courante française actuelle (selon l'étude de marché des laboratoires SERVIER), regroupant des traitements hétérogènes qui ne sont pas recommandés, n'ayant pas de données cliniques disponibles et/ou faiblement utilisés. L'intégration de la cytarabine aurait pu se poser, mais son absence dans l'analyse n'est pas attendue modifier la frontière d'efficience.</p>	
<b>Modélisation</b>		
<p><b>Population simulée</b> : correspond à la population de l'essai clinique AGILE dont les caractéristiques principales sont :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Age moyen 74,8 ans ;</li> <li>Poids moyen : 71,2 kg ;</li> <li>Mutation IDH1 : 100% ;</li> <li>Score ECOG 1 : 49,3%.</li> </ul> <p><i>Analyse de la représentativité</i> : comparaison des caractéristiques de la population de l'essai clinique AGILE à celles des patients français inclus dans l'étude de marché (laboratoires SERVIER) (n=108) [cf <b>Tableau 12</b>]</p> <p><i>Analyse de sensibilité</i> : NA</p>	<p>La description des caractéristiques de la population simulée est très succincte (âge, poids, sexe, score ECOG et mutation IDH1).</p> <p>La comparaison des caractéristiques de la population simulée à celles des patients inclus dans l'étude de marché des laboratoires SERVIER ne permet pas de garantir la transposabilité de la population simulée à celle de la population française courante. En effet, trop peu de sources de données et de nombre de caractéristiques des patients sont utilisées. De plus, l'étude de marché utilisée dans l'analyse est peu représentative de la population d'AMM puisqu'elle n'inclut seulement 24% de patients IDH1. A noter que 66% des patients ont un score ECOG de 0-1 dans l'étude AGILE versus 50% dans l'étude de marché.</p>	Importante
<p><b>Modèle</b> : Modèle de survie partitionnée à 3 états de santé</p> <p><b>Etats du modèle</b> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>« Survie sans évènement » (SSE), intégrant deux sous-états de santé : survie avec et sans rémission complète (RC) et rémission complète avec récupération incomplète de la numération sanguine (RCi) ;</li> <li>« Survie post-évènement » (SPE) ;</li> <li>« Décès ».</li> </ul> <p><b>Figure 1 : Structure du modèle à 3 états de santé [source : rapport technique de l'industriel – novembre 2023]</b></p>	<p>Le choix d'un modèle de survie partitionnée est acceptable au regard de l'histoire naturelle de la pathologie et du type des données disponibles.</p> <p>Le rationnel relatif à la définition des états SSE et SPE est clair et se fonde sur des concepts cliniques utilisés dans les recommandations de la Food and Drug Administration (FDA) pour le développement de traitements dans la LAM et celles de l'European Leukemia Net (ELN).</p> <p>L'identification de deux sous-états au sein de l'état SSE (i.e. SSE avec et sans RC/RCi) n'impliquant pas de transition entre ces deux sous-états semble recevable au regard des éléments suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>la prise en charge des patients appartenant ces deux sous-états diffère: un patient n'ayant pas atteint une RC/RCi devrait effectuer plus de tests (i.e. tests sanguins) pour évaluer la progression de la maladie ;</li> <li>des scores d'utilités différents entre les patients avec et sans RC/RCi..</li> </ul>	Pas de réserve

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
		
<p><b>Événements intercurrents</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Effets indésirables</i> : <ul style="list-style-type: none"> <li>– Pour le bras ivosidénib+azacitidine et azacitidine en monothérapie : essai clinique AGILE ;</li> <li>– Pour le bras vénétoclax+azacitidine : avis économique de vénétoclax ;</li> <li>– EI de grade 3 à 5 observés indépendamment du traitement pour avoir une homogénéité entre les sources de données Impact sur l'utilité et les coûts modélisé en une fois au premier cycle.</li> </ul> </li> <li>• <i>Arrêts de traitement</i> : <ul style="list-style-type: none"> <li>– Pour le bras ivosidénib+azacitidine et azacitidine en monothérapie arrêts de traitement estimés par un proxy (SSE);</li> <li>– Pour le bras vénétoclax+azacitidine : arrêts de traitement estimés par un proxy (SSE)</li> </ul> </li> <li>• <i>Traitement post-progression</i> : <ul style="list-style-type: none"> <li>– Pour le bras ivosidénib+azacitidine et azacitidine en monothérapie : traitements observés dans l'essai clinique AGILE ;</li> <li>– Pour le bras vénétoclax+azacitidine : hypothèse d'équivalence avec les traitements reçus dans le bras ivosidénib+azacitidine ;</li> <li>– Modélisation à chaque cycle sous traitement.</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Effets indésirables</i></li> </ul> <p>La description des événements indésirables est relativement claire. La sélection appliquée permet de modéliser 74% des EI du bras ivosidénib+azacitidine et de 65% des EI observés pour le bras azacitidine en monothérapie. Toutefois, l'hypothèse simplificatrice d'applique les EI au premier cycle est discutable dans la mesure où la médiane d'occurrence des EI est dans les deux premiers mois, sans davantage de précision.</p> <p>Les EI de grade 3-5 non liés au traitement ont été considérés afin d'assurer une homogénéité de sélection des EI entre les différents bras de traitement.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Arrêts de traitement</i></li> </ul> <p>Selon le laboratoire, en raison de la non-disponibilité de la courbe de durée de traitement de l'essai clinique VIALE-A, un <i>proxy</i> avec la courbe de « survie sans événement » est appliqué pour le bras vénétoclax+azacitidine. La pertinence clinique de ce <i>proxy</i> est questionnable (également soulevée par les experts cliniciens sollicités par l'industriel), et tend à surestimer la durée de traitement du bras vénétoclax+azacitidine, favorisant le produit évalué. En effet, dans l'essai clinique VIALE-A, la durée médiane de traitement est d'environ 7,6 mois <i>versus</i> une durée médiane en SSE de 9,8 mois (durée de traitement modélisée) pour le bras vénétoclax+azacitidine. Toutefois, l'une des analyses de sensibilité proposée retient les données de durée de traitement de l'étude AGILE (pour le bras ivosidénib) et la courbe extrapolée digitalisée de durée de</p>	<p>Mineure</p>

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
	<p>traitement de vénétoclax+azacitidine issue de l'avis économique vénétoclax pour le bras vénétoclax+azacitidine. Ce résultat confirme que la méthode retenue en analyse de référence est conservatrice mais aussi que les données étaient disponibles pour le bras vénétoclax+azacitidine.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Traitements ultérieurs</i></li> </ul> <p>Le pourcentage de traitements ultérieurs a bien été ramené au nombre de patients ayant progressé suite à l'échange technique. La plausibilité clinique d'une hypothèse d'équivalence des traitements ultérieurs pour le bras vénétoclax + azacitidine avec les données observées dans l'essai AGILE pour le bras ivosidénib + azacitidine semble peu pertinente. Les experts cliniciens sollicités par l'industriel reportent qu'il est possiblement attendu que ces patients reçoivent des soins palliatifs ou des thérapies ciblées tels que les inhibiteurs FLT3 ou IDH1, au regard du statut mutationnel. Retenir la répartition des traitements ultérieurs issue de l'avis économique de vénétoclax pour le bras vénétoclax+azacitidine conduit à une augmentation de 2,9%.</p>	Mineure
<p><b>Gestion de la dimension temporelle</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Durée de simulation</i> : 7 ans</li> <li>• <i>Cycles</i> : 28 jours, avec correction de demi-cycle</li> <li>• <i>Hypothèses d'extrapolation</i> :</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Pour le bras ivosidénib + azacitidine : les données observées peuvent être ajustées par une fonction paramétrique permettant leur extrapolation au-delà du suivi de l'essai ;</li> <li>– Pour le bras azacitidine en monothérapie : application d'un HR issu de la méta-analyse au bras ivosidénib + azacitidine ;</li> <li>– Pour le bras vénétoclax + azacitidine : application d'un HR issu de la méta-analyse au bras ivosidénib + azacitidine ;</li> <li>– L'effet traitement relatif est supposé maintenu dans le temps ;</li> <li>– Les scores d'utilité sont invariants dans le temps</li> </ul> <p><i>Analyses de sensibilité (HT à 5 ans) : par ex. durée de simulation à 7 ans (RDCR -7,6%), effet traitement décroissant après 34 mois (RDCR +4,6%), effet traitement nul après 34 mois (RDCR+16,5%) et effet traitement nul après 12 mois (RDCR +585%).</i></p>	<p>La durée de simulation aurait dû être réduite à 5 ans au regard des éléments développés précédemment [cf horizon temporel]. La CEESP a retenu les résultats à 5 ans, au lieu de 7 ans. La durée des cycles est acceptable.</p> <p>En analyse principale, une hypothèse forte d'un maintien de l'efficacité au cours du temps est retenue. Cette hypothèse est explorée en analyses de sensibilité en cohérence avec les recommandations du guide méthodologique (6).</p> <p>Concernant l'application du HR, il aurait dû être appliqué à la courbe azacitidine en monothérapie, ayant le plus de recul [cf méthode d'estimation des données d'efficacité].</p> <p>L'application d'une répartition constante entre les patients avec et sans RC/RCi au cours du temps n'est pas dûment argumentée. Une hypothèse de répartition alternative sur la répartition entre sous-états a été testée dans une analyse de sensibilité à partir de calculs issus sur la base de l'essai clinique AGILE. L'incertitude associée à l'impact de l'effet de la répartition constante entre les patients avec et sans RC/RCi est toutefois difficilement quantifiable sur les résultats du modèle.</p>	Pas de réserve
<p><b>Méthodes d'estimation des courbes de survie et du sous-état de santé RC/RCi :</b></p>		

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
<p><i>Sources de données :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Les données de SG et de SSE du bras TIBSOVO et azacitidine sont issues de l'étude pivotale AGILE, une étude de phase 3, de supériorité, multicentrique, contrôlée, randomisée, en double aveugle, en groupe parallèle et comparant l'ivosidénib en association (ivo+aza) versus l'azacitidine + placebo.</li> <li>– Les données de SG et de SSE du bras vénétoclax sont estimées à partir d'une comparaison indirecte selon la méthode une méta-analyse en réseau (MAR). <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cette comparaison indirecte incluait sur 11 études au total sur la base d'une RSL, 6 études pour documenter les SG, 4 études pour documenter la SSE et 5 études pour documenter le taux de RC/RCi.</li> <li>• A noter que la source des données cliniques du bras vénétoclax+azacitidine sont issues de l'étude VIALE-A, étude de phase 3, de supériorité, multicentrique, contrôlée, randomisée, en double aveugle, en groupe parallèle et comparant le vénétoclax en association (véné+aza) versus l'azacitidine+ placebo.</li> <li>• Les résultats ont été estimés selon une approche bayésienne. Les analyses effectuées portaient sur des résultats définis sous forme de variables binaires (RC, RC + RCi) et continus (<i>hazard rates</i> pour la SG et la SSE).</li> </ul> </li> </ul> <p><i>Extrapolation des courbes de survie :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Le choix de la fonction paramétrique appliquée pour l'ajustement et l'extrapolation sont fondés sur les critères AIC/BIC et sur la plausibilité clinique des données obtenues au long terme. L'hypothèse des risques proportionnels pour la SSE et pour la SG entre les deux bras TIBSOVO + azacitidine et azacitidine en monothérapie est vérifiée.</li> <li>– L'hypothèse des risques proportionnels pour la SSE entre les deux bras vénétoclax + azacitidine et azacitidine en monothérapie est vérifiée.</li> <li>– L'hypothèse des risques proportionnels pour la SG entre les deux bras vénétoclax + azacitidine et azacitidine en monothérapie n'est pas vérifiée.</li> </ul>	<p><b>Source de données :</b> Les données de survie de l'intervention ivosidénib + azacitidine sont issues de l'analyse de sensibilité <i>post hoc</i> sans aucune gestion de risque alpha.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– <b>Estimation de l'efficacité par la comparaison indirecte :</b></li> </ul> <p>La portée des résultats de la comparaison indirecte est fortement limitée étant donné que :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– l'identification des variables modificatrices d'effet et pronostiques n'a pas été réalisée par une revue systématique de la littérature. Aucun test d'intégration n'a été présenté pour tester identifier les modificateurs de l'effet traitement ;</li> <li>– le choix procédure de sélection des variables est peu approprié au regard de l'objectif de cette méta-analyse en réseau ;</li> <li>– le statut IDH1 a été identifié comme variable modificatrice de l'effet traitement. Faute de données, la comparaison indirecte a été réalisée indépendamment du statut mutationnel IDH1 or la population d'analyse concerne uniquement les patients mutés IDH1 (indication de l'AMM) ;</li> <li>– l'homogénéité des principales caractéristiques des études incluses dans la MAR est incertaine du fait que des différences notables dans les taux de bras azacitidine seul sont observées entre l'étude AGILE et l'étude VIALE-A, remettant en cause la plausibilité d'une hypothèse de transitivité ;</li> <li>– aucune méta-régression (ou a minima une discussion) n'a été effectuée pour ajuster les différences entre les modificateurs d'effet au niveau de l'étude en raison du manque de données et l'absence d'analyse de sensibilité sur les paramètres de la MAR.</li> </ul> <p>Au-delà de ces limites méthodologiques, l'apport thérapeutique de l'ivosidénib par rapport à vénétoclax reste incertain en raison de l'absence de significativité statistique des HR ivo+azacitidine versus véné+azacitidine.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– <b>Extrapolation des courbes de survie</b></li> </ul> <p>La démarche suivie pour ajuster les données observées par une fonction paramétrique est conforme méthodologiquement. Cependant, il convient communément d'appliquer un effet traitement versus l'intervention historique ou la plus utilisée en pratique clinique courante. Néanmoins, l'industriel a appliqué le HR sur le bras intervention (TIBSOVO) et non sur le bras historique (azacitidine).</p> <p>Concernant l'extrapolation des courbes de SG, l'application d'un HR constant au cours du temps entre ivosidenib+azacitidine et vénétoclax+azacitidine n'est pas recevable dans la mesure où l'hypothèse des risques proportionnels n'est pas vérifiée entre</p>	<p>Majeure</p>



Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve												
<p>– L'efficacité relative est issue de la méta-analyse en réseau, supposant des risques constants au cours du temps.</p> <p><b>Synthèse des estimations de courbe de survie</b></p> <table border="1" data-bbox="147 344 954 703"> <thead> <tr> <th></th> <th>Survie sans événement</th> <th>Survie globale</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><b>Ivosi-dénib + aza</b></td> <td>Extrapolation à partir des données de l'étude AGILE Loi log-normal</td> <td>Extrapolation à partir des données de l'étude AGILE Loi Weibull</td> </tr> <tr> <td><b>Azacitidine-seul</b></td> <td>Application d'un HR = 2,57 à la courbe d'extrapolation d'ivosidénib+azacitidine</td> <td>Application d'un HR = 1,62 à la courbe d'extrapolation d'ivosidénib+azacitidine</td> </tr> <tr> <td><b>Vénétoclax + aza</b></td> <td>Application d'un HR = 2,27 à la courbe d'extrapolation d'ivosidénib+azacitidine</td> <td>Application d'un HR = 1,5 à la courbe d'extrapolation d'ivosidénib+azacitidine</td> </tr> </tbody> </table> <p><i>Analyses de sensibilité (HT à 5 ans) : Variation du HR SSE entre 0,94 et 2,79 (RDCR compris entre -10,0% et +17,1%). Variation du HR de la SG entre 0,32 et 1,94 (RDCR compris entre -6,6% et +18,0%) ; Modèles paramétriques (RDCR compris entre -20,3% et -0,1%).</i></p>		Survie sans événement	Survie globale	<b>Ivosi-dénib + aza</b>	Extrapolation à partir des données de l'étude AGILE Loi log-normal	Extrapolation à partir des données de l'étude AGILE Loi Weibull	<b>Azacitidine-seul</b>	Application d'un HR = 2,57 à la courbe d'extrapolation d'ivosidénib+azacitidine	Application d'un HR = 1,62 à la courbe d'extrapolation d'ivosidénib+azacitidine	<b>Vénétoclax + aza</b>	Application d'un HR = 2,27 à la courbe d'extrapolation d'ivosidénib+azacitidine	Application d'un HR = 1,5 à la courbe d'extrapolation d'ivosidénib+azacitidine	<p>vénétoclax+azacitidine et azacitidine en monothérapie au regard des vérifications statistiques fournies dans les annexes du rapport de la comparaison indirecte. Des incohérences entre les conclusions du rapport technique de l'industriel et les résultats présents dans le rapport de la NMA. En effet, l'industriel conclut néanmoins à une hypothèse des risques proportionnels vérifiée pour l'ensemble des traitements. Des analyses de sensibilité ou a minima une discussion sur l'interprétation des vérifications statistiques pour vénétoclax+azacitidine versus azacitidine aurait été attendue (Dinardo et al.2020 (8)). A contrario, cette hypothèse est vérifiée entre ivosidenib+azacitidine et azacitidine en monothérapie.</p>	
	Survie sans événement	Survie globale												
<b>Ivosi-dénib + aza</b>	Extrapolation à partir des données de l'étude AGILE Loi log-normal	Extrapolation à partir des données de l'étude AGILE Loi Weibull												
<b>Azacitidine-seul</b>	Application d'un HR = 2,57 à la courbe d'extrapolation d'ivosidénib+azacitidine	Application d'un HR = 1,62 à la courbe d'extrapolation d'ivosidénib+azacitidine												
<b>Vénétoclax + aza</b>	Application d'un HR = 2,27 à la courbe d'extrapolation d'ivosidénib+azacitidine	Application d'un HR = 1,5 à la courbe d'extrapolation d'ivosidénib+azacitidine												
<p><b>Méthodes d'estimation des événements intercurrents</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Effets indésirables</i> :</li> <li>– Pour les bras ivosidénib+azacitidine et azacitidine en monothérapie : sélection sur la fréquence (<math>\geq 3\%</math>) dans l'essai clinique AGILE.</li> <li>– Pour le bras vénétoclax+azacitidine en monothérapie : <ul style="list-style-type: none"> <li>• prise en compte de la récurrence lorsque possible ;</li> <li>• non prise en compte des EI des traitements ultérieurs.</li> </ul> </li> <li>• <i>Durée de traitement</i> :</li> <li>– Pour le bras ivosidénib+azacitidine et azacitidine en monothérapie : courbe de durée de traitement (ToT) de l'essai clinique AGILE ;</li> <li>– Pour le bras vénétoclax+azacitidine : non disponibilité de la courbe de durée de traitement dans l'essai clinique VIALE-A, ainsi un proxy retenant la courbe de SSE est utilisé.</li> <li>• <i>Traitements post-progression</i> :</li> </ul>	<p>[cf évènements intercurrents]</p>	<p>Cf évènements intercurrents</p>												

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve						
<ul style="list-style-type: none"> <li>– Pour le bras ivosidénib+azacitidine et azacitidine en monothérapie : répartition des traitements issus de l'essai clinique AGILE</li> <li>– Pour le bras vénétoclax+azacitidine</li> </ul> <p><i>Analyse de sensibilité (HT à 5 ans) : absence de prise en compte des EI (RDCR+0,5%) ; Absence de prise en compte des traitements ultérieurs (RDCR+1,4%) ; répartition des traitements ultérieurs issue de l'avis vénétoclax (RDCR+3,2%).</i></p>								
<b>Validation</b>								
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Vérification technique</b> : contrôle qualité réalisé avec vérification de la concordance des données et hypothèses, et test de fonctionnalité ;</li> <li>• <b>Validation interne</b> : comparaison des données prédites par le modèle aux données de l'essai clinique AGILE ;</li> <li>• <b>Validation externe</b> : comparaison des données prédites par le modèle à des études issues de la littérature, à savoir Dombret et al.2015 (1), et Craddock et al. 2017 (3), ainsi que l'avis économique de vénétoclax publié en 2021 (CEESP) (7) ;</li> <li>• <b>Validation croisée</b> : comparaison des principaux éléments entre le modèle soumis et des modèles économiques publiés, à savoir Batty et al.2013 (16), Jacob et al.2015 (15), Patel et al.2021 (13), Hu et al.2021 (14), ainsi que l'avis économique vénétoclax publié en 2021 (CEESP) (7).</li> </ul>	<p><b>Vérification technique et interne</b></p> <p>La validation technique réalisée par l'industriel est acceptable.</p> <p>Les taux de SG et de SSE modélisés sont similaires aux taux observés dans l'essai AGILE : peu de différences ont été observées entre les résultats du modèle. Pour la SG, des données actualisées de l'essai clinique AGILE ont été fournies et sont cohérentes avec les taux modélisés à 36 mois.</p> <p><b>Validation externe</b></p> <p>Les données utilisées dans l'exercice de validation externe doivent être issues d'une population suffisamment comparable à la population simulée. Il est observé des différences entre les taux de SSE de bras azacitidine à 12 mois, et aucune donnée n'est présentée au-delà. Les données externes rapportées présentent un suivi limité.</p>	Importante						
<b>Estimation de l'utilité</b>								
<p><b>Sources de données :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Essai clinique AGILE : recueil de données au cours de l'essai pivot via le questionnaire EQ-5D-5L. Valorisation sur matrice française.</li> </ul> <p><b>Scores d'utilité introduits dans le modèle</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Modèle mixte à mesures répétées intégrant les variables statut SSE, « meilleur réponse » et statut de traitement.</li> </ul> <p><b>Tableau 7 : scores d'utilité intégrés dans le modèle</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– De manière générale, les sources de données sur les utilités et désutilités, ainsi que leur valorisation avec la matrice de pondération française sont clairement présentées.</li> <li>– Un modèle mixte à mesures répétées a été retenu afin de considérer l'aspect longitudinal des données individuelles. Ce choix de type de modèle statistique pour estimer les scores d'utilité est méthodologiquement acceptable.</li> <li>– L'estimation du score d'utilité associé à l'état de santé « survie post-événement » pose problème : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Le coefficient estimé associé à cet état de santé n'est pas statistiquement significatif (p value =0,094). L'industriel fait le choix de l'intégrer dans le modèle au regard de l'importance clinique rapportée par les experts qu'il a sollicités. L'explication d'un faible nombre de questionnaires est certes une limite</li> </ul> </li> </ul>	Importante						
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 33%;">Etat de santé</th> <th style="width: 33%;">Scores d'utilité (Andrade et al.2020) (9)</th> <th style="width: 33%;">Source</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td> </td> <td> </td> <td> </td> </tr> </tbody> </table>	Etat de santé	Scores d'utilité (Andrade et al.2020) (9)	Source					
Etat de santé	Scores d'utilité (Andrade et al.2020) (9)	Source						

Évaluation déposée par l'industriel			Analyse critique SEM	Réserve
Survie sans évènement « RC/RCi »	0,866 (0,030)	Essai clinique AGILE	<p>fréquemment observée, mais dans cette analyse, 113 questionnaires sont enregistrés pour l'état de santé « survie post-évènement » (n=59 dans le bras ivosidénib+azacitidine et n=54 dans le bras azacitidine).</p> <p>Il est donc difficile de confirmer la robustesse du score d'utilité associée à la survie post-évènement en raison de l'absence de significativité statistique associée au paramètre relatif à ce score d'utilité.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Par ailleurs, la plausibilité clinique du score d'utilité « survie post-évènement » questionne : il est modélisé qu'un patient ayant eu un évènement de type progression, rechute ou échec de traitement serait en meilleur état de santé qu'un patient, sans réponse complète, n'ayant pas eu d'évènement.</li> </ul>	
Survie sans évènement « sans RC/RCi »	0,759 (0,042)			
Survie post-évènement	0,763 (0,041)			
<p>– Application des désutilités liées aux EI à partir de la littérature</p> <p><i>Analyses de sensibilité (HT à 5 ans) : scores d'utilité de l'essai clinique AGILE valorisés par la matrice de Van Hout et al. (10) (RDCR+31,5%) ; Scores d'utilité de l'avis économique vénétoclax(7) (RDCR-3,4%).</i></p>				

### Estimation des coûts

Les postes de coûts pris en compte dans la modélisation sont décrits ci-dessous, et valorisés en €2022 :

- **Coûts d'acquisition** : à partir de la base des médicaments BDMiT, et coûts intra-GHS pour les médicaments hospitaliers
- **Coût d'administration** :
  - Pour le vénétoclax : aucun coût d'administration (voie orale)
  - Pour l'azacitidine et cytarabine : coût dans le GHS des médicaments par valorisation via ENC ; hypothèse d'une administration 50% en HC et 50% en HDJ ;
- **Coût de la greffe de cellules souches hématopoïétiques** : coût du prélèvement de cellules souches et de l'allogreffe, ENC2019 ;
- **Coût lié au test IDH1** : appliqué en une fois de l'acte N534 « mutation IDH1/2 » de 116,10 € dans le bras ivosidénib+azacitidine ;
- **Suivi médical** : consommation de ressources liées à la prise en charge de la pathologie et suivi selon avis d'experts et valorisation via NABM (actes de biologie), CCAM (actes techniques), Assurance Maladie APE (consultations) ;
- **Evénements indésirables** : valorisés via ENC ;
- **Transport sanitaire** : rapport de la Cour des comptes 2020 ;
- **Soins de fin de vie** : valorisés via ENC.

Les postes de coûts considérés dans l'analyse sont décrits, et cohérents avec la prise en charge des patients. Néanmoins, deux éléments sont à noter :

- le mode d'administration de l'azacitidine a un impact non négligeable sur les résultats de l'analyse. La répartition entre l'administration en HDJ ou HC semble incertaine, une hypothèse de 50%-50% est retenue en analyse de référence. Les analyses de sensibilité en scénario fournies présentent un impact de +/-10% en retenant l'une ou l'autre des possibilités. Il n'est pas discuté de la possibilité d'une administration de l'azacitidine par SC dans le dossier.
- l'intensité de dose a, de manière attendue, un impact direct sur les coûts d'acquisition, menant à une augmentation du RDCR d'environ 10% lorsqu'il est appliqué 100% de la dose à tous les traitements.

Pas de réserve

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
<p>Le détail de la méthode de mesure et valorisation des coûts est disponible en [Complément C].</p> <p><i>Analyses de sensibilité (HT à 5 ans) : coût d'administration 100% en HDJ (RDCR-9,1%) et 100% en HC (RDCR+9,1%) ; absence de coûts de suivi (RDCR-0,6%) ; répartition des ressources consommées issues de l'avis économique vénétoclax (RDCR-0,2%) ; intensité de dose à 100% pour tous les traitements (RDCR+9,8%).</i></p>		
<p><b>Exploration de l'incertitude</b></p>		
<p><b>Analyses de sensibilité déterministes testant l'impact de la variabilité des paramètres :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Population simulée : âge, poids moyen, surface corporelle ;</li> <li>- Efficacité et tolérance : incidence EI, HR et OR % de décès en 1ère ligne, SSTU des deux bras, SG2 ;</li> <li>- Scores d'utilité : utilités des états de santé</li> <li>- Paramètres des coûts : ex. coûts des EI, ressources médicales</li> </ul> <p>Choix des bornes IC95% si disponible ou variation arbitraire +/-20% à défaut</p> <p><b>Analyses de sensibilité sur les choix structurants et de modélisation</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Choix structurants : horizon temporel, taux d'actualisation ;</li> <li>- Hypothèses de modélisation : extrapolation de la SSE, répartition au sein des sous-états RCi/RC, extrapolation de la SG, extrapolation de la durée de traitement, perte d'effet traitement, utilités, traitements ultérieurs, EI, coûts d'administration, coûts de suivi et intensité de dose.</li> </ul> <p>• <b>Analyse de sensibilité probabiliste</b> (synthèse des variables incluses) :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Paramètres de survie : loi normale multivariée ;</li> <li>- Hazard ratio : loi gamma ;</li> <li>- Tolérance : loi beta ;</li> <li>- Scores d'utilité : loi beta ;</li> <li>- Paramètres des coûts : loi gamma.</li> </ul>	<p>Il aurait été attendu davantage de description sur les variables intégrées dans l'analyse de sensibilité probabiliste dans le rapport technique. En effet, le modèle intègre un nombre important de variables dans l'analyse de sensibilité probabiliste, mais qui ne sont que synthétisées et non décrites dans le rapport technique, mise à part les paramètres d'efficacité et de durée de traitement, en réponse à l'échange technique. Il est mentionné qu'une loi gamma est utilisée pour les HR, mais une distribution log-normale est a priori utilisée dans le modèle.</p>	<p>Mineure</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						Analyse probabiliste associée
<b>Résultats de l'analyse de référence</b>						<p>A l'issue des 1 000 simulation de Monte Carlo, le RDCR moyen de TIBSOVO + azacitidine par rapport à VENCLYXTO + azacitidine est estimé à 614 083 €/QALY. Sur un horizon temporel de 5 ans :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• l'azacitidine en monothérapie est l'option la plus coût-efficace pour un seuil d'acceptabilité compris entre 0 et 260 000 €/QALY.</li> <li>• l'association VENCLYXTO + azacitidine est l'option la plus coût-efficace pour un seuil d'acceptabilité compris entre 250 000 et 620 000 €/QALY.</li> <li>• l'association TIBSOVO + azacitidine est l'option la plus coût-efficace pour un seuil d'acceptabilité au-dessus de 620 000 €/QALY.</li> </ul> <p><b>Figure 2 : Courbe d'acceptabilité multi-options - [source réponse à l'échange technique – novembre 2023]</b></p>
Stratégie	Coûts totaux	Années de vie	RDCR (€/année de vie)	QALYs	RDCR (€/QALY)	
Azacitidine en monothérapie	██████ €	1,08		0,81		
VENCLYXTO + azacitidine	██████ €	1,63	222 645 € vs. azacitidine en monothérapie	1,28	263 446 € vs. azacitidine en monothérapie	
TIBSOVO + azacitidine	██████ €	2,24	491 522 € vs. VENCLYXTO + azacitidine	1,80	572 886 € vs. VENCLYXTO + azacitidine	

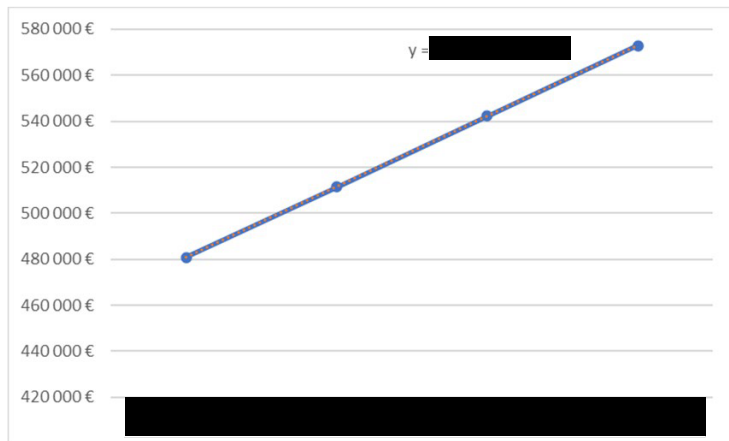
Le RDCR de TIBSOVO + azacitidine par rapport à VENCLYXTO + azacitidine est estimé à 491 522 € par année de vie supplémentaire et à 572 886 € par QALY supplémentaire [non retenu par la CEESP].

### Variation du RDCR en fonction du prix

$$\text{RDCR} = 30\,699 \times \text{prix} + 450\,090$$

- En supposant une diminution du PPTTC de TIBSOVO de █%, le RDCR de TIBSOVO + azacitidine par rapport à VENCLYXTO + azacitidine est de 542

**Figure 3 : RDCR en fonction de la variation du prix - [source : réponse à l'échange technique- novembre 2023]**



188 €/QALY supplémentaire soit une diminution de 5,4% par rapport au RDCR de l'analyse de référence.

- En supposant une diminution du PPTC de TIBSOVO de [redacted]%, le RDCR de de TIBSOVO + azacitidine par rapport à VENCLYXTO + azacitidine est de 511 488 €/QALY supplémentaire soit une diminution de 10,7% par rapport au RDCR de l'analyse de référence.
- En supposant une diminution du PPTC de TIBSOVO de [redacted]%, le RDCR de de TIBSOVO + azacitidine par rapport à VENCLYXTO + azacitidine est de 480 789 €/QALY supplémentaire soit une diminution de 16,1% par rapport au RDCR de l'analyse de référence.

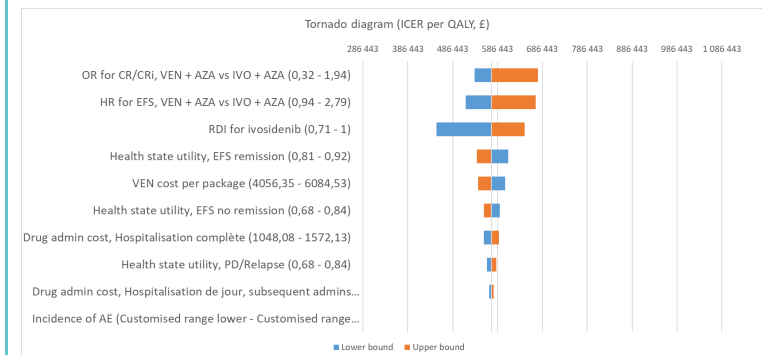
### Analyse de l'incertitude

#### Principales hypothèses sources d'incertitude

**Tableau 8. Principaux résultats de l'analyse de sensibilité déterministe sur les variables du modèle- [source : réponse à l'échange technique- novembre 2023]**

Analyse principale – RDCR 572 886 €/QALY			RDCR associé à la		% variation du RDCR	
Paramètre	Valeur de référence	Variation	Borne basse	Borne haute	Min	Max
OR pour le taux de RC/RCi, VEN + AZACITIDINE vs IVO + AZA	0,80	0,32 – 1,94	535 258 €	676 042 €	-6,6%	18,0%
HR pour la SSE, VEN +	1,62	0,94 – 2,79	515 639 €	671 050 €	-10,0%	17,1%

**Figure 4 : Diagramme de Tornado de l'analyse de référence (versus vénétoclax+azacitidine) - [source : réponse à l'échange technique – novembre 2023]**



AZACITIDINE vs IVO + AZA						
Intensité de dose pour TIBSOVO	89,21%	71,37% - 100%	450 090 €	647 148 €	-21,4%	13,0%

### Principales variables sources d'incertitude statistique

Tableau 9. Principaux résultats de l'analyse de l'incertitude - [source : réponse à l'échange technique – novembre 2023]

Hypothèse	Analyse de sensibilité	RDCR Coût/QALY	Variation du RDCR
RDCR de l'analyse de référence : 572 886 € vs. VENCLYXTO + azacitidine			
Horizon temporel	7 ans	529 504 €	-7,6%
Extrapolation de la survie sans événement	Loi d'extrapolation alternative : exponentielle	456 641 €	-20,3%
	Loi d'extrapolation alternative : gamma	507 449 €	-11,4%
Extrapolation de la durée de traitement	Utilisation des durées de traitement extrapolées de l'essai AGILE pour TIBSOVO + azacitidine et azacitidine en monothérapie et de la SSE issue de la NMA pour VENCLYXTO + azacitidine	307 561 €	-46,3%
	Application du HR observé entre la SSE de TIBSOVO + azacitidine et VENCLYXTO + azacitidine à la ToT de TIBSOVO + azacitidine	441 858 €	-22,9%
	Extrapolation de la durée de traitement présentée dans l'avis économique de VENCLYXTO	397 206 €	-30,7%
Perte d'effet traitement	Effet de traitement relatif nul après 34 mois	667 539 €	+16,5%
	Effet de traitement relatif nul après 12 mois	3 924 961 €	+585,1%

Coûts d'administration	100% des patients pris en charge en hospitalisation de jour	520 891 €	-9,1%
	100% des patients pris en charge en hospitalisation complète	624 881 €	+9,1%
Intensité de dose	Intensité de dose à 100% pour tous les traitements	628 884 €	+9,8%



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

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
<b>Objectif</b>		
L'objectif de l'AIB est d'estimer l'impact budgétaire à l'introduction de ivosidénib + azacitidine dans le traitement des patients adultes atteints de leucémie aigüe myéloïde (LAM) nouvellement diagnostiquée avec une mutation IDH1, qui ne sont pas éligibles pour recevoir une chimiothérapie d'induction.	Conforme.	Pas de réserve
<b>Choix structurants</b>		
<b>Perspective</b> : Assurance Maladie obligatoire. <i>Analyse de sensibilité : aucune.</i>	Conforme.	Pas de réserve
<b>Horizon temporel</b> : 5 ans. <i>Analyses de sensibilité : 3 ans (IB – 53,2%)</i>	Acceptable.	Pas de réserve
<b>Population d'analyse</b> : correspond à la population de l'indication demandée au remboursement.  Population pour laquelle le remboursement est revendiqué : patients adultes atteints d'une leucémie aigüe myéloïde (LAM) nouvellement diagnostiquée avec une mutation IDH1 R132, qui ne sont pas éligibles à une chimiothérapie d'induction intensive	Conforme.	Pas de réserve
<b>Population cible</b> : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sources de données : <ul style="list-style-type: none"> <li>– Inca + taux de croissance annuel moyen est estimé à 2,4% sur la période 2014-2018 : 3 952 patients ayant une LAM nouvellement diagnostiquée ;</li> <li>– Avis CT VENCLYXTO, 2021 (2) : environ 55% de ces patients ne seront pas traités par une chimiothérapie intensive ;</li> <li>– Etude rétrospective basée sur le registre DATAML de la période 2018-2021 : 13,6% de patients auront une mutation IDH1 R132 (en prenant en compte un taux de réalisation du test de la mutation IDH1 R132 de 74,3%) ;</li> </ul> </li> <li>• Estimation de la population cible :</li> </ul>	<p>Le taux de croissance annuel moyen de 2,4% est estimé à partir des données incidentes entre 2014 et 2018 fournies par l'INCA. Ce taux de croissance annuel moyen est appliqué de manière constante à chaque année de 2019 à 2024. Le laboratoire n'a fourni aucun argumentaire clinique permettant de soutenir l'hypothèse que cette croissance moyenne annuelle soit maintenue au cours du temps.</p> <p>La source de données qui documente le taux de patients mutés est peu fiable. En effet, elle repose sur une étude rétrospective incluant deux centres français soit environ 10% de la population traitée annuellement en France. Cette analyse porte sur les années 2018, 2019 et 2021 (uniquement pour un centre) et la</p>	Pas de réserve

Évaluation déposée par l'industriel					Analyse critique SEM	Réserve										
Année 1	Année 2	Année 3	Année 4	Année 5	proportion de patients ayant eu le test varie entre 51,2% et 89,9%. De plus, le laboratoire n'a pas fourni le rapport d'analyse de cette étude rétrospective. Néanmoins, le taux de mutation a été exploré en analyse de sensibilité.											
296	303	310	317	325												
<i>Analyses de sensibilité :</i> <i>Variation de la population cible (IB : -6,9 % à +8,1%)</i> <i>Taux de mutation IDH1 à 12,7 % (IB : -6,6%)</i>																
<b>Scénarios comparés :</b> – Un scénario « sans » TIBSOVO comme option thérapeutique. – Un scénario « avec », intégrant TIBSOVO comme option thérapeutique.					Conforme.	Pas de réserve										
<b>Modélisation de l'AIB et hypothèses</b>																
Une approche multi-cohortes incidentes ouvertes est retenue. Cette approche dynamique considère une population incidente annuelle. Le modèle permet de combiner les données épidémiologiques, les hypothèses de parts de marché et les coûts de prise en charge des différents traitements, afin de déterminer l'impact budgétaire annuel et total cumulé sur l'horizon temporel de trois ans de l'introduction de TIBSOVO.					Le choix d'une approche multi-cohortes incidentes est acceptable et cohérent par rapport à l'histoire de la pathologie.	Pas de réserve										
<b>Parts de marché et population rejointe</b>																
Les hypothèses de parts de marché se fondent sur une étude de marché réalisée par l'industriel entre juillet et août 2022 (incluant 108 patients français, et les avis recueillis auprès de 60 hématologues et onco-hématologues).					La source documentaire utilisée pour définir les parts de marché des comparateurs repose sur une étude de marché réalisée chez 108 patients entre juillet et août 2022 indépendamment du statut mutationnel IDH1.	Pas de réserve										
<b>Parts de marché du scénario sans Ivosidénib</b> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Traitements</th> <th>Année 1</th> <th>Année 2</th> <th>Année 3</th> <th>Année 4</th> <th>Année 5</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Vénétoclax + Azacitidine</td> <td>62%</td> <td>67%</td> <td>72%</td> <td>74%</td> <td>75%</td> </tr> </tbody> </table>							Traitements	Année 1	Année 2	Année 3	Année 4	Année 5	Vénétoclax + Azacitidine	62%	67%	72%
Traitements	Année 1	Année 2	Année 3	Année 4	Année 5											
Vénétoclax + Azacitidine	62%	67%	72%	74%	75%											

Évaluation déposée par l'industriel						Analyse critique SEM	Réserve
<b>Azacitidine</b>	38%	33%	28%	26%	25%		
<b>Parts de marché du scénario avec Ivosidénib</b>							
Traitements	Année 1	Année 2	Année 3	Année 4	Année 5		
<b>TIBSOVO Azacitidine</b> +	■	■	■	■	■		
<b>Vénétoclax Azacitidine</b> +	■	■	■	■	■		
<b>Azacitidine</b>	■	■	■	■	■		
<i>Analyses de sensibilité : parts de marché de ivosidénib abaissées à ■%: (IB -4,6 %), parts de marché de ivosidénib relevées à ■% (IB +4,6%)</i>							

### Données cliniques mobilisées

#### Source de données :

Le modèle de l'AIB se fonde sur :

- les paramètres cliniques d'efficacité de l'étude de phase III AGILE ainsi que de la MAR, et utilisées dans le modèle d'efficience (ex : SG, SSE, % des patients ayant atteint une RC/RCi).
- les paramètres de tolérance (EI grade 3-5) de l'étude de phase III AGILE ainsi que de l'étude VIALE-A (avis Venclxyto, 2021) et utilisées dans le modèle d'efficience.

Les durées de traitement modélisées correspondent à la SSE pour le bras vénétoclax+azacitidine.

*Analyses de sensibilité :*

*Variation des lois paramétriques appliquées aux données d'efficacité (IB entre -12,3% et +0,5%),*

L'analyse critique de l'efficience concernant sur la source de données d'efficacité issues de la MAR et sur l'estimation des durées de traitement s'applique sur l'AIB.

Réserve majeure et réserve mineure (en cohérence avec l'analyse de l'efficience)

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
<p>Utilisation des durées de traitement extrapolées de l'essai AGILE pour TIBSOVO + azacitidine et azacitidine en monothérapie et de la SSE issue de la NMA pour VENCLYXTO + azacitidine (IB -9,9%).</p>		
<p><b>Coûts pris en compte</b></p>		
<p>Les postes de consommation de ressources sont les suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– les coûts d'acquisition des traitements (SSE, SPP, traitements concomitants) ;</li> <li>– les coûts d'administration des traitements ;</li> <li>– les coûts liés au test IDH1 ;</li> <li>– les coûts de prise en charge de la maladie (consultations médicales, actes de biologie médicale, actes techniques) ;</li> <li>– les coûts de prise en charge des EI de grade 3-5 ;</li> <li>– les coûts liés au transport en lien avec l'administration, la prise en charge des EI.</li> </ul> <p>Les coûts de traitements post-progression et coûts de fin de vie ne sont pas pris en compte dans le modèle d'impact budgétaire.</p> <p>Dans le modèle, il est fait l'hypothèse qu'à partir du moment où le praticien souhaite traiter un patient par TIBSOVO, il doit vérifier son statut IDH1 : il est estimé que 13,6% des patients sont mutés IDH1. Dans le modèle, le coût de test est appliqué à un nombre de patients 7,4 fois supérieur à la population cible afin de prendre en compte le nombre de patients total qui devrait être testé.</p> <p><i>Analyses de sensibilité : variation de +/-20% du coût du vénétoclax (IB +/-3,6%), du coût de l'HC (IB +/-2,6%), du coût de l'HDJ (IB +/-1,6%).</i></p>	<p>La description des catégories de coûts est acceptable.</p> <p>La prise en compte du test IDH1 à l'ensemble des patients adultes atteints d'une LAM nouvellement diagnostiquée est pertinente.</p>	<p>Pas de réserve</p>
<p><b>Exploration de l'incertitude</b></p>		
<p><b>Analyses de sensibilité sur la variabilité des bornes des paramètres du modèle.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Paramètres (liste complète dans le Complément D) : Incidence de la LAM et de la mutation IDH1, coûts des traitements, durées de traitement, couts de prise en charge de la maladie et de la gestion des EI.</li> <li>– Choix des bornes : bornes arbitraires +/- 20%.</li> </ul> <p><b>Analyses de sensibilité en scénario</b></p>	<p>La description des analyses de sensibilité est claire.</p> <p>Toutefois à l'instar de l'analyse de l'efficience, les bornes inférieure et supérieure de la durée de traitement sont arbitrairement définies (i.e. +/- 20%) dans l'analyse déterministe, ce qui réduit la portée de ces analyses. En effet, les statistiques descriptives (moyenne, écart-type) associées à cette variable sont disponibles à l'analyse de l'efficience.</p>	<p>Pas de réserve</p>

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
<ul style="list-style-type: none"> <li>Analyses de sensibilité sur les choix de modélisation, pour tester l'impact des choix de l'analyse de référence, sur l'évolution des parts de marché et sur le prix d'acquisition d'ivosidenib (prix PPTTC) ██████████ %.</li> </ul>		

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

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

Résultats de l'analyse d'impact budgétaire							Analyse de l'incertitude
<b>Population cible incidente et population rejointe</b>							<b>Analyse de sensibilité déterministe : variabilité des bornes des paramètres</b>
	Traitement	Année 1	Année 2	Année 3	Année 4	Année 5	<p>Figure 5 : Diagramme de Tornado de l'analyse de référence [source : rapport technique de l'industriel – novembre 2023]</p>
<b>Population cible</b>		296	303	310	317	325	
<b>Scénario SANS TIBSOVO</b>							
<b>Population rejointe</b>	Azacitidine en monothérapie	112	100	87	82	81	
	VENCLYXTO + azacitidine	184	203	223	235	244	
<b>Scénario AVEC TIBSOVO</b>							
<b>Population rejointe</b>	TIBSOVO + azacitidine	████	████	████	████	████	
	Azacitidine en monothérapie	██	█	█	█	█	

VENCLYXTO + azacitidine	■	■	■	■	■
-------------------------	---	---	---	---	---

### Impact budgétaire

Postes de coûts	Année 1	Année 2	Année 3	Année 4	Année 5	Cumul
Coûts d'acquisition (€)	■	■	■	■	■	■
Coûts d'administration (€)	1 304 342	9 897 616	18 260 171	20 968 509	21 957 171	72 387 809
Coûts des traitements concomitants (€)	-133 541	1 162 959	2 221 461	2 918 470	3 419 545	9 588 893 €
Coûts de suivi de la maladie (€)	39 508 €	161 518 €	293 922	400 182	481 089	1 376 219
Coûts des EI (€)	-271 646	-326 719	-359 423	-369 510	-379 845	-1 707 142
Coûts de test (€)	252 401	258 439	264 592	270 977	277 479	1 323 888
<b>TOTAL (€)</b>	■	■	■	■	■	■

### Principales analyses de sensibilité déterministes

Paramètre	Analyse de référence	Analyse de sensibilité	Impact budgétaire (€)	Variation
Impact budgétaire de l'analyse de référence = ■ €				
Horizon temporel	5 ans	3 ans	■	-53,2%
Extrapolation de la SSE	Loi log-normale	log-logistique	■	+0,5%
		gamma	■	-12,3%
Extrapolation de la durée de traitement	Utilisation de la SSE	Ivosidénib+azacitidine et azacitidine seul : Durées de traitement extrapolées de l'essai AGILE Vénétoclax+azacitidine: SSE issue de la NMA pour VENCLYXTO + azacitidine	■	-9,9%
Intensité de dose	Issue de l'essai AGILE	Intensité de dose à 100% pour tous les traitements	■	+9,5%
Population cible	Année 1 : 296 Année 2 : 303 Année 3 : 310 Année 4 : 317 Année 5 : 325	Année 1 : 275 Année 2 : 282 Année 3 : 289 Année 4 : 295 Année 5 : 303	■	-6,9%
		Année 1 : 320	■	+8,1%

		Année 2 : 327		
		Année 3 : 335		
		Année 4 : 343		
		Année 5 : 352		
		Prise en compte d'un taux de mutation IDH1 à 12,7% :	██████████	-6,6%

#### Variation du prix d'acquisition de TIBSOVO

	PPTC	Impact budgétaire	Variation de l'impact budgétaire
<b>Analyse de référence</b>	██████████	██████████ €	-
<b>Diminution de █ %</b>	██████████	██████████ €	-4,9%
<b>Diminution de █ %</b>	██████████	██████████ €	-9,7%
<b>Diminution de █ %</b>	██████████	██████████ €	-14,6%

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

### 4.1. Présentation de la méthodologie

#### 4.1.1. Choix structurants

##### Interventions comparées

Une étude de marché a été réalisée par Les Laboratoires SERVIER, pour déterminer la pratique clinique actuelle en France dans la prise en charge des patients ayant une LAM nouvellement diagnostiquée et non éligibles à la chimiothérapie intensive. Cette étude a été menée chez 60 hématologues et onco-hématologues et a permis d'inclure 108 patients en France entre juillet et août 2022. L'étude a été menée indépendamment du statut mutationnel des patients en l'absence de traitement ciblant spécifiquement la mutation IDH1, à l'exception de TIBSOVO qui n'est pas encore disponible dans la prise en charge de droit commun.

**Tableau 10 : Résultats de l'étude de marché du laboratoire SERVIER - [source : rapport technique de l'industriel – novembre 2023]**

Option thérapeutiques	Taux d'utilisation en France	Taux d'utilisation sans l'association TIBSOVO + azacitidine
TIBSOVO + azacitidine	Utilisation dans le cadre de l'autorisation d'accès compassionnel 6%  (Indication plus restreinte que celle de l'AMM : Traitement en association avec l'azacitidine des patients atteints de LAM avec une mutation IDH1 en 1ere ligne avec un risque infectieux majeur ou un risque de neutropénie fébrile les rendant inéligibles aux autres alternatives disponibles dont l'azacitidine en monothérapie)	-
Vénétoclax + agent hypométhylant (azacitidine ou decitabine)	Utilisation prépondérante 62%	66%
Agent hypométhylant en monothérapie Azacitidine ou decitabine	Utilisation importante 16%	17%
LDAC (Low dose cytarabine)	Utilisation faible 3%	3%
Inhibiteurs FLT3 (midostaurine, gilteritinib) +/- autres traitements	9%	10%
Fludarabine (Fludara)	3%	3%
Gemtuzumab ozogamacine (Mylotarg)	0%	0%
Glasdegib +/- autres traitements	1%	1%
Autres	2%	2%



Sur la base des recommandations et de la pratique réelle, les comparateurs pris en compte dans le modèle d'efficacité de TIBSOVO sont les traitements suivants :

- azacitidine en association au vénétoclax ;
- azacitidine en monothérapie.

Ces comparateurs ainsi que la source de données utilisée afin de les intégrer dans le modèle sont présentés ci-dessous.

**Tableau 11. Présentation des comparateurs retenus pour l'analyse médico-économique - [source : rapport technique de l'industriel – novembre 2023]**

Options thérapeutiques	Taux d'utilisation en pratique courante en France	Inclus / exclus de l'analyse économique	Justification de l'inclusion/exclusion	Impact sur la portée de la conclusion en termes d'efficacité
<b>VENCLYXTO + azacitidine</b>	66%	Inclus	Présent dans les recommandations et utilisé en pratique courante	NA
<b>Azacitidine en monothérapie</b>	17%	Inclus	Présent dans les recommandations et utilisé en pratique courante	NA
<b>Inhibiteurs FLT3 (midostaurine, gilteritinib) +/- autres traitements</b>	10%	Exclus	N'est pas présent dans les recommandations (pas d'AMM dans l'indication). Absence de données cliniques dans l'indication	Nul du fait de sa faible utilisation attendu chez les patients mutés IDH1
<b>LDAC (Low dose cytarabine)</b>	3%	Exclus	Présent dans les recommandations mais utilisation très faible en pratique courante.	Faible du fait de la faible utilisation. Par ailleurs, les résultats d'efficacité étant présentés en frontière d'efficacité, il n'est pas attendu que ce traitement modifie cette dernière.
<b>Fludarabine (Fludara)</b>	3%	Exclus	N'est pas présent dans les recommandations et utilisation très faible en pratique courante. Absence de données cliniques dans l'indication	Faible du fait de la faible utilisation. Par ailleurs, les résultats d'efficacité étant présentés en frontière d'efficacité, il n'est pas attendu que ce traitement modifie cette dernière.
<b>Gemtuzumab ozogamicine (Mylotarg)</b>	0%	Exclus	N'est pas présent dans les recommandations et n'est pas utilisé en pratique courante. Absence de données cliniques dans l'indication	Faible du fait de l'absence d'utilisation.
<b>Glasdegib +/- autres traitements</b>	1%	Exclus	N'est pas présent dans les recommandations et utilisation très faible en pratique courante. Absence de données cliniques dans l'indication. Traitement non disponible en France.	Faible du fait de la faible utilisation et de la non-disponibilité en France.

## 4.1.2. Modélisation

### 4.1.2.1. Population simulée

#### Description de la population simulée

La population simulée correspond à la population de l'essai AGILE sur laquelle repose la demande d'inscription de TIBSOVO.

Les caractéristiques des patients simulées proviennent de l'essai AGILE et sont résumées dans le tableau ci-dessous.

#### Analyse de la représentativité de la population simulée

Une étude de marché menée dans 5 pays dont la France a été réalisée par Les Laboratoires SERVIER dont les résultats permettent de comparer la population simulée à la population française. 108 patients français ont été inclus entre juillet et août 2022.

**Tableau 12 : Caractéristiques des patients inclus dans l'essai AGILE- [source : rapport technique de l'industriel – novembre 2023]**

	<b>AGILE (n=146)</b>	<b>Etude de marché (n=108)</b>
Age moyen	74,8 ans	72 ans
Sexe		
Homme	54,8%	54%
Femme	45,2%	45%
Poids moyen	71,2 kg	-
ECOG		
0	16,4%	3%
1	49,3%	47%
2	34,2%	38%
3	-	11%
4	-	1%
Mutation IDH1	100%	24%

### 4.1.2.2. Structure du modèle

#### Événements intercurrents du modèle

- Événements indésirables

Afin de maintenir une homogénéité, les EI pris en compte pour l'ensemble des comparateurs seront les EI de grade 3-5 sans prise en compte de la relation au traitement.

**Tableau 13 : Synthèse des EI retenus par bras de traitement - [source : rapport technique de l'industriel – novembre 2023]**

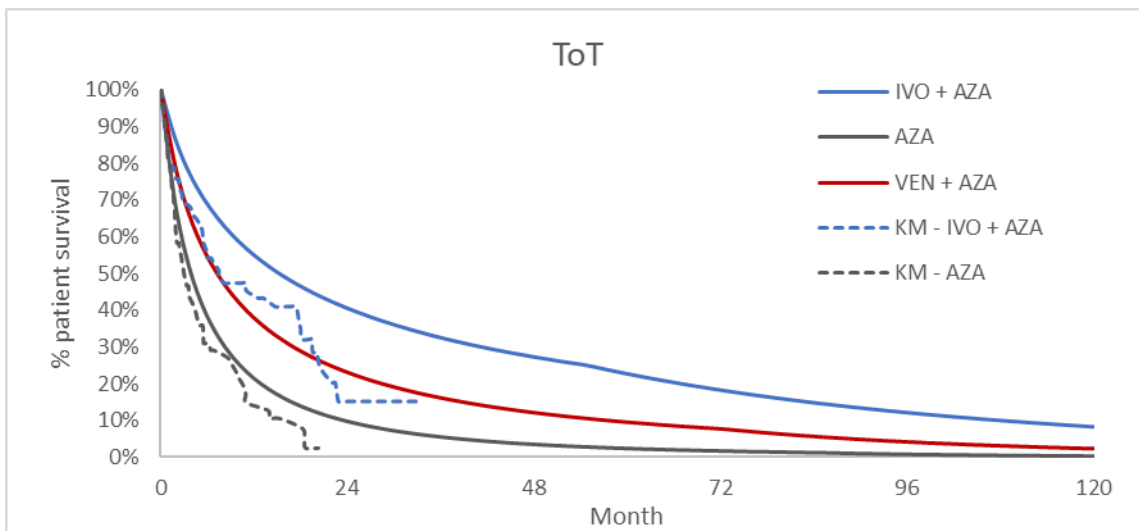
<b>Evènement indésirable</b>	<b>TIBSOVO + azacitidine</b>	<b>Azacitidine en monothérapie</b>	<b>VENCLYXTO + azacitidine</b>
------------------------------	------------------------------	------------------------------------	--------------------------------

Anémie	25,4%	26,0%	26,1%
Perte d'appétit	1,4%	8,2%	4,2%
Diarrhée	1,4%	6,8%	4,6%
Syndrome de différenciation	4,2%	4,1%	-
Dyspnée	1,4%	4,1%	-
Syndrome du QT long (ECG)	9,9%	2,7%	-
Neutropénie fébrile	28,2%	34,2%	41,7%
Hypokaliémie	2,8%	8,2%	10,6%
Hyponatrémie	4,2%	6,8%	-
Hypotension	-	5,5%	-
Infections (pneumonie exclue)	26,8%	32,9%	43,8%
Leucopénie	7,0%	2,7%	20,5%
Neutropénie	26,8%	16,4%	42,0%
Diminution des neutrophiles	8,5%	6,8%	-
Diminution des plaquettes	8,5%	8,2%	-
Pneumonie	22,5%	28,8%	19,8%
Embolie pulmonaire	5,6%	1,4%	-
Sepsis	2,8%	8,2%	-
Thrombocytopénie	23,9%	20,5%	44,5%
Asthénie	-	6,8%	-
Nausées	2,8%	4,1%	1,8%
Diminution du nombre de globules blancs	2,8%	4,1%	-
Arythmie	-	4,1%	-
Hypertension	4,2%	4,1%	-
Hyperglycémie	1,4%	4,1%	-
Détérioration de l'état de santé général	1,4%	4,1%	-
Perte de poids	-	4,1%	-

– Arrêts de traitement

La courbe de durée de traitement n'est pas disponible pour VENCLYXTO + azacitidine. Ainsi, la courbe de survie sans évènement a été retenue pour modéliser la durée de traitement.

**Figure 10 : Courbes de durée de traitement (DDT = SSE) - [source : rapport technique de l'industriel – novembre 2023]**



- Instauration d'un traitement consécutif (cf coûts)

#### 4.1.2.3. Prise en compte de la dimension temporelle

#### Hypothèses d'extrapolation des données disponibles

- Répartition « RC/RCi »/ « sans RC/RCi »

La répartition « RC/RCi »/« sans RC/RCi » est issue de l'essai AGILE pour les patients en SSE au cut-off du 18 mars 2021 pour les bras TIBSOVO + azacitidine et azacitidine en monothérapie et issue de la NMA pour le bras VENCLYXTO + azacitidine. En l'absence d'autres données, le taux appliqué pour pondérer les coûts et l'utilité est constant tout au long de l'horizon temporel.

**Tableau 14 : Répartition dans les sous-états « RC/RCi » et « sans RC/RCi » selon le traitement- [source : rapport technique de l'industriel – novembre 2023]**

Traitement	RC/RCi	Sans RC/RCi
TIBSOVO + azacitidine	54,2%	45,8%
Azacitidine	16,2%	83,8%
VENCLYXTO + azacitidine	43,33%	56,67%

- L'extrapolation des données de SSP et SG a été réalisée, en supposant que les données observées dans l'essai AGILE suivent une distribution statistique théorique, permettant leur extrapolation au-delà de la période de suivi, puis application de HR pour le bras vénétoclax+azacitidine.

L'inspection visuelle des courbes et le test de Schönfeld, permettant de tester la validité de l'hypothèse des risques proportionnels entre les deux bras TIBSOVO + azacitidine et azacitidine en monothérapie, sont présentés ci-dessous.

**Figure 6 : Vérification de l'hypothèse des risques proportionnels pour la SSE et de la SG pour l'essai clinique AGILE- [source : rapport technique de l'industriel – novembre 2023]**

Risques cumulés logarithmiques pour la SSE de l'essai clinique AGILE	Résidus de Schönfeld pour la SSE de l'essai clinique AGILE
--	--

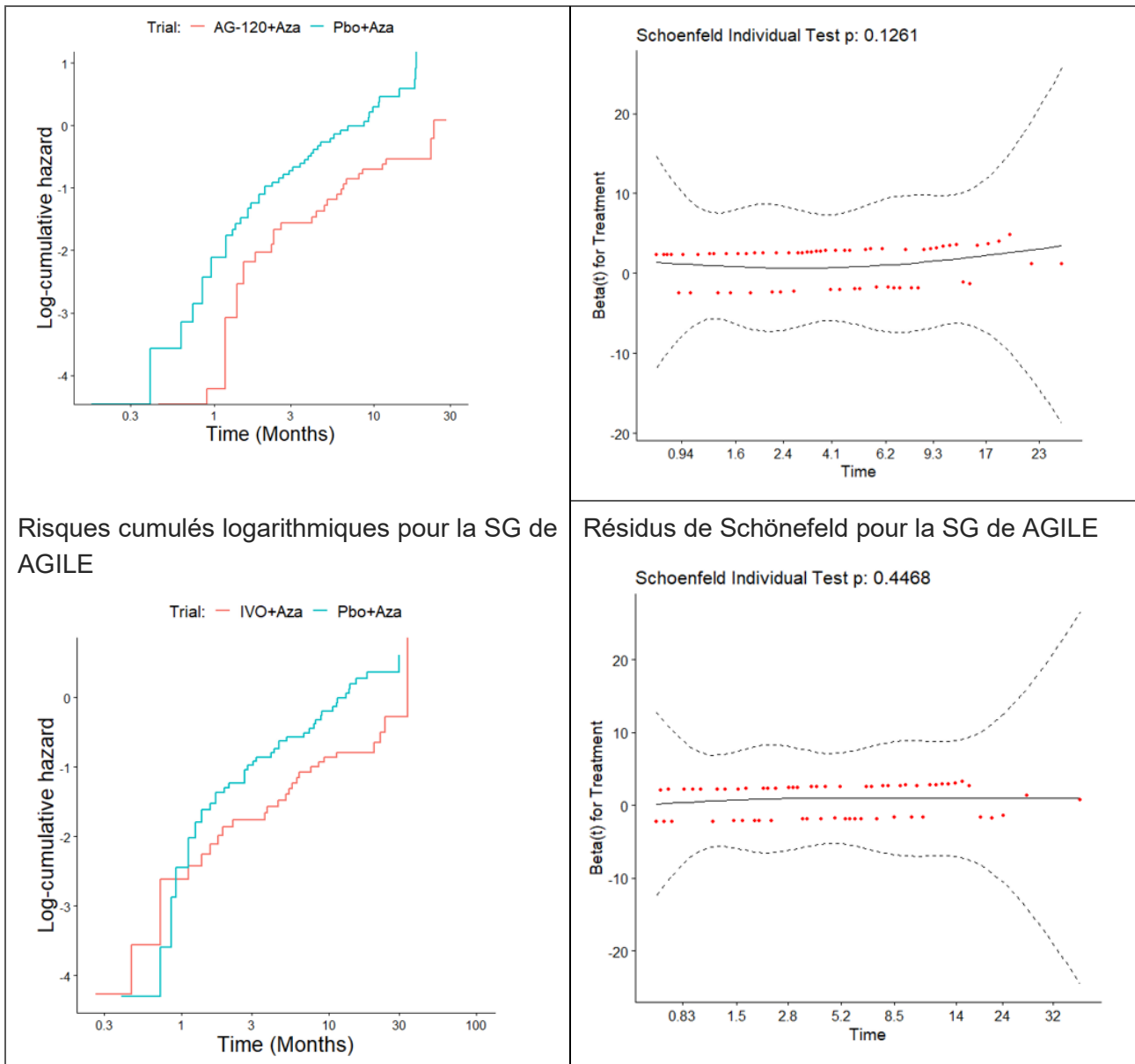


Figure 7 : Vérification de l'hypothèse des risques proportionnels pour la SSE et de la SG pour l'essai clinique VIALE-A - [source : rapport de la méta-analyse en réseau- novembre 2023]

Risques cumulés logarithmiques et Résidus de Schönfeld pour la SSE de l'essai clinique VIALE-A	Risques cumulés logarithmiques et Résidus de Schönfeld pour la SG de l'essai clinique VIALE-A
--	---

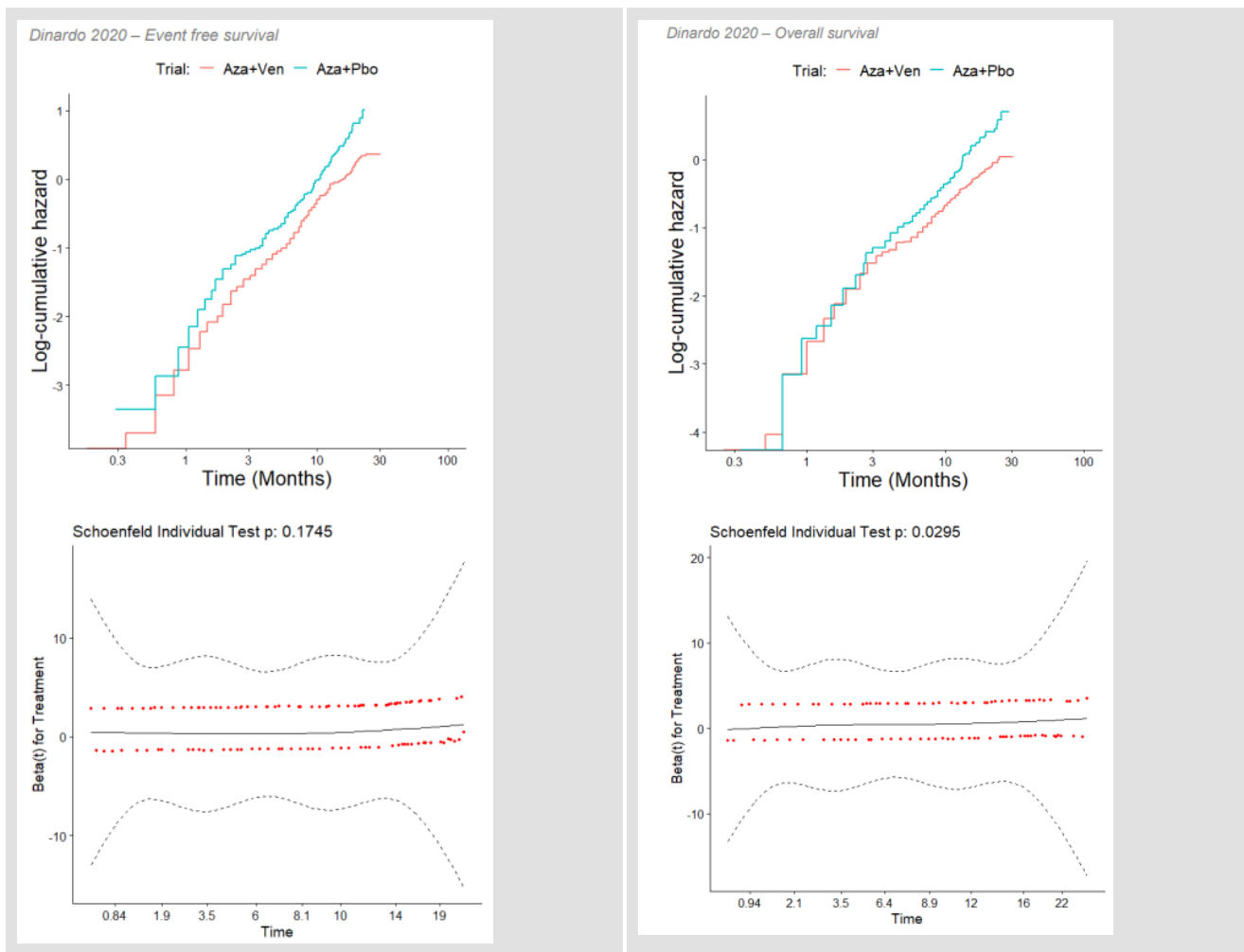
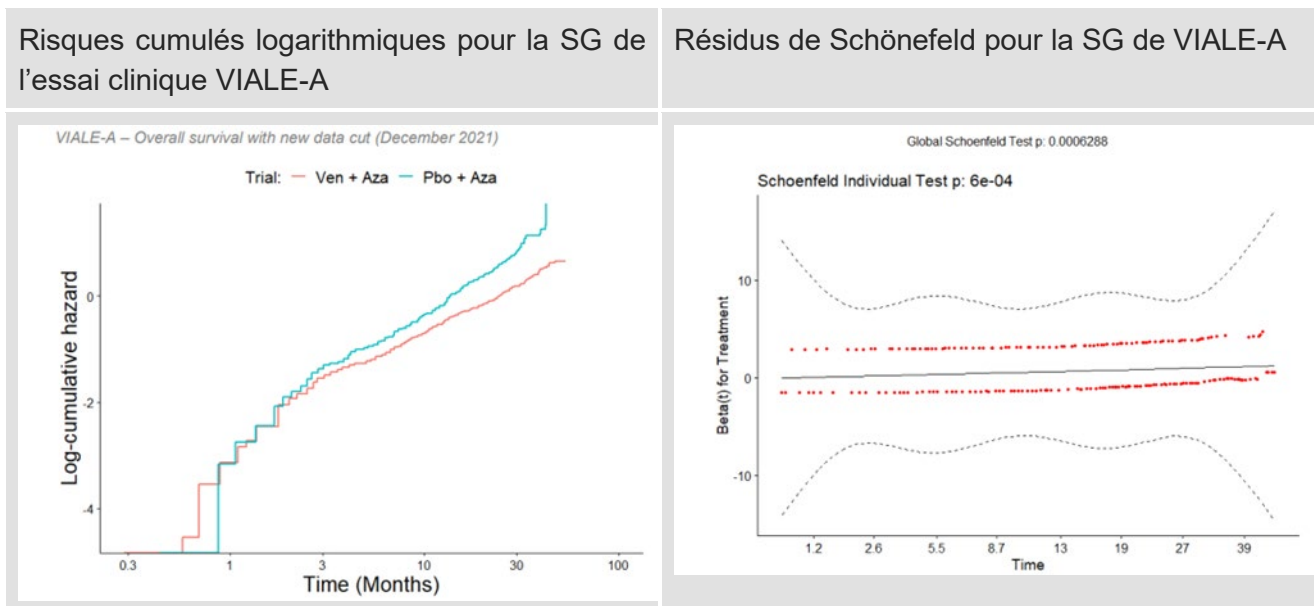


Figure 8 : Vérification de l'hypothèse des risques proportionnels pour la SSE et de la SG pour l'essai clinique VIALE-A (date de point de décembre 2021) - [source : rapport de la méta-analyse en réseau- novembre 2023]



#### 4.1.2.4. Estimation des courbes de survies

##### Sources de données

Les données retenues pour documenter l'efficacité dans le modèle sont :

- L'essai clinique AGILE documentant l'efficacité des bras TIBSOVO + azacitidine et azacitidine en monothérapie ;
- Les résultats de la NMA présentant l'efficacité de VENCLYXTO + azacitidine comparativement à TIBSOVO + azacitidine.

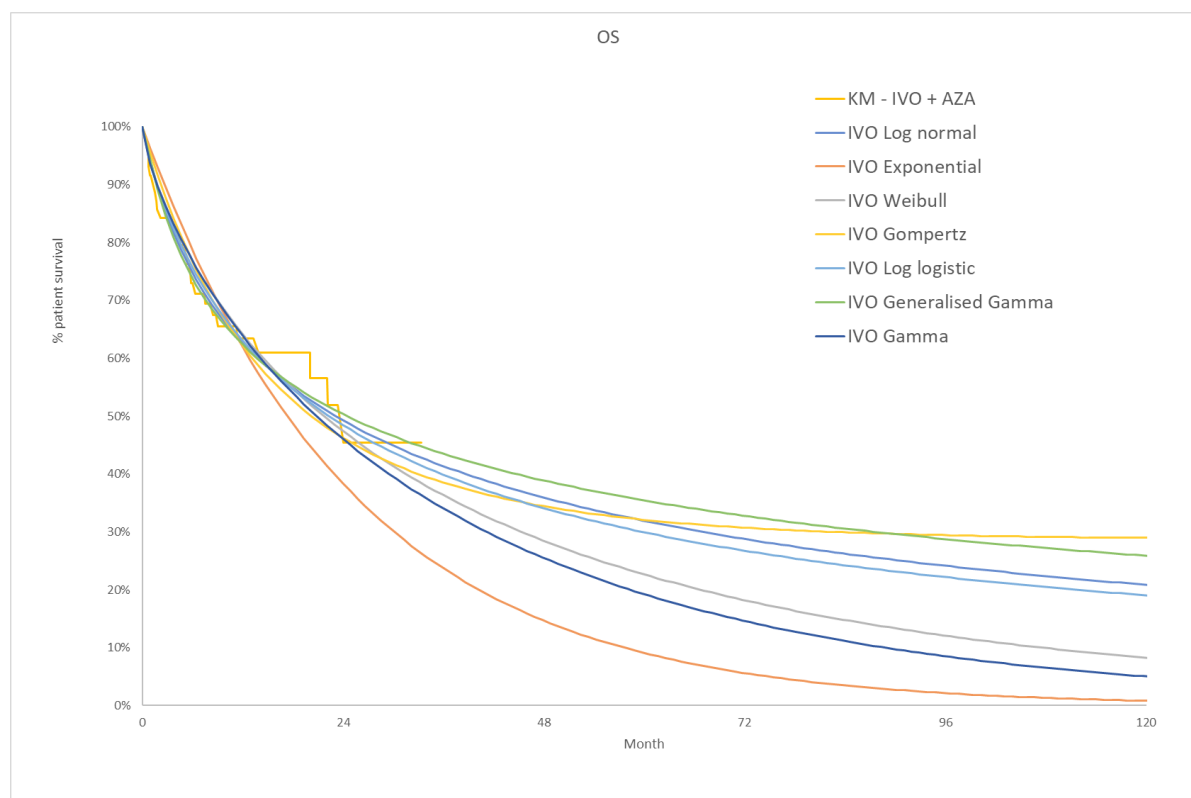
##### Méthode d'estimation

- Pour la survie globale

##### Extrapolation de la survie globale (SG) de TIBSOVO + azacitidine

Les projections au-delà de la durée de suivi de l'essai AGILE pour la SG des patients traités par TIBSOVO + azacitidine sont présentés **Figure 9**. Les critères statistiques AIC et BIC sont présentés dans le **Tableau 15**.

**Figure 9 : Fonctions d'extrapolation pour la survie globale – TIBSOVO + azacitidine - [source : rapport technique de l'industriel – novembre 2023]**



**Tableau 15 : Critères AIC/BIC pour l'extrapolation de la survie globale (SG) des patients traités par TIBSOVO + azacitidine - [source : rapport technique de l'industriel – novembre 2023]**

Modèle	AIC	Rang	BIC	Rang
Exponentielle	246	4	248	2
Gamma	244	2	249	3

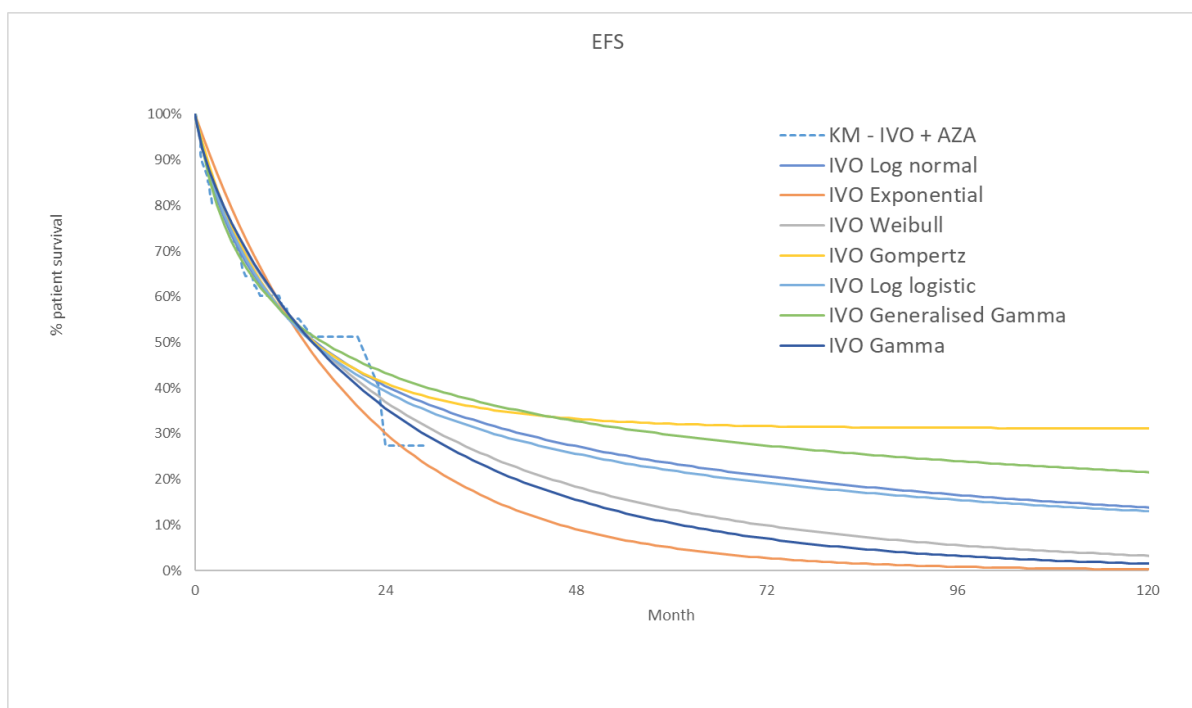
<b>Gamma Généralisée</b>	244	2	251	5
<b>Gompertz</b>	245	3	250	4
<b>log-Logistic</b>	244	2	248	2
<b>log-Normal</b>	243	1	247	1
<b>Weibull</b>	244	2	249	3
<b>AIC : Akaike Information Criterion; BIC : Bayesian Information Criterion</b>				

- Pour la survie sans évènement

### Extrapolation de la survie sans évènement, TIBSOVO + azacitidine

Les projections au-delà de la durée de suivi de l'essai AGILE pour la SSE des patients traités par TIBSOVO + azacitidine sont présentées Figure 10. Les critères statistiques AIC et BIC sont présentés dans le **Tableau 16**.

**Figure 10 : Fonctions d'extrapolation pour la SSE pour les patients traités par TIBSOVO + azacitidine- [source : rapport technique de l'industriel – novembre 2023]**



**Tableau 16 : critères AIC/BIC et principaux résultats de survie pour l'extrapolation de la SSE des patients traités par TIBSOVO + azacitidine- [source : rapport technique de l'industriel – novembre 2023]**

Modèle	AIC	Rang	BIC	Rang
<b>Exponentielle</b>	235	4	237	2
<b>Gamma</b>	235	4	239	4
<b>Gamma Généralisée</b>	233	2	240	5
<b>Gompertz</b>	234	3	239	4
<b>log-Logistic</b>	233	2	238	3



log-Normal	232	1	236	1
Weibull	234	3	239	4
AIC : Akaike Information Criterion; BIC : Bayesian Information Criterion; Gamma Gen : Gamma Généralisée				

### Données introduites dans le modèle

Figure 11 : Courbes extrapolées de la survie sans événement- [source : rapport technique de l'industriel – novembre 2023]

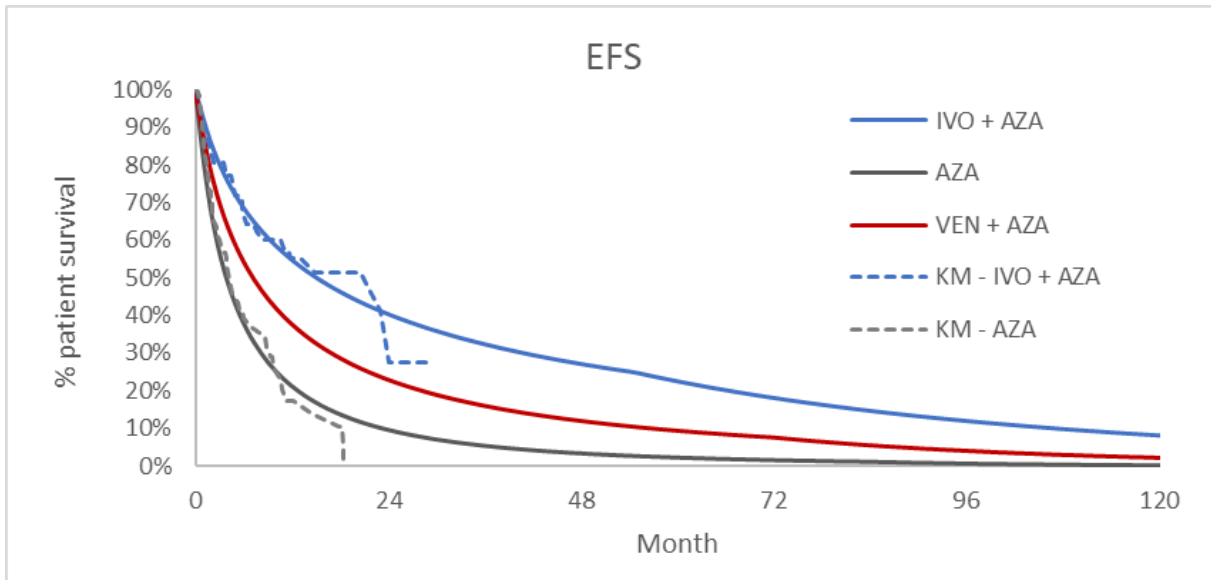
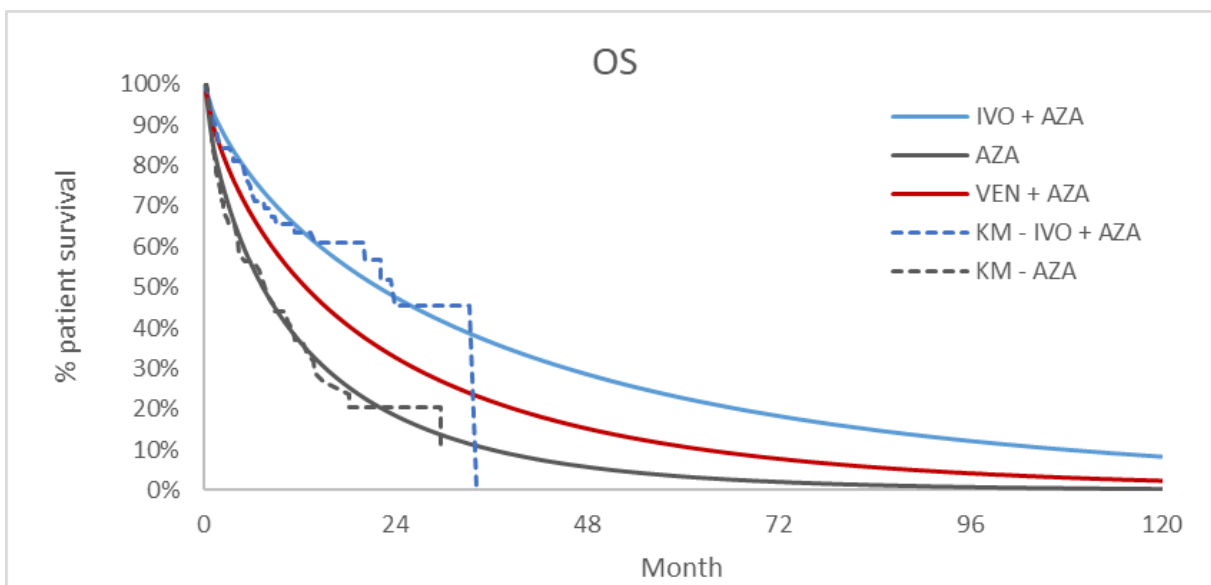


Figure 12 : Courbes extrapolées de la survie globale - [source : rapport technique de l'industriel – novembre 2023]



Le Tableau 17 ci-dessous résume les principales hypothèses et choix méthodologiques concernant la modélisation.

Tableau 17. Synthèse des hypothèses et choix méthodologiques concernant la modélisation - [source : rapport technique de l'industriel – novembre 2023]

Libellé	Hypothèses	Justification/référence	Analyse de sensibilité
---------	------------	-------------------------	------------------------

Choix structurants

Horizon temporel (HT)	7 ans	Histoire naturelle de la maladie Espérance de vie des patients / de la population générale Comparaison à l'HT présenté dans l'avis économique de VENCLYXTO Nombre de patients encore en vie à la fin de l'HT dans le modèle	5 ans
Taux d'actualisation	2,5%	Recommandation HAS.	0% 4,5%

Population simulée

Caractéristiques de la population simulée	Caractéristiques à l'inclusion des patients de l'essai AGILE	Essai pivot	Non
---	--	-------------	-----

Gestion de la dimension temporelle

Durée des cycles	28 jours	Cohérent avec le suivi et l'administration des traitements	Non
Extrapolation de l'effet traitement	Maintien de l'effet traitement sur l'horizon temporel		Effet de traitement relatif décroissant après 34 mois, correspondant au suivi maximum observé au cours de l'essai AGILE pour la survie globale. Effet de traitement relatif nul après 34 mois, correspondant au suivi maximum observé au cours de l'essai AGILE pour la survie globale. Effet de traitement relatif nul après 12 mois, correspondant au suivi médian observé au cours de l'essai AGILE pour la survie sans événement.

Intégration des données cliniques dans le modèle

Extrapolation de la survie globale (SG)	TIBSOVO + azacitidine : Extrapolation de la courbe de KM de l'essai AGILE. Fonction Weibull Tous les autres traitements Utilisation du HR de la NMA appliquée à la courbe extrapolée de TIBSOVO + azacitidine	Hypothèse des risques proportionnels vérifiés entre TIBSOVO + azacitidine et azacitidine en monothérapie et VENCLYXTO + azacitidine	TIBSOVO + azacitidine : Extrapolation de la courbe de KM de l'essai AGILE. Fonction Weibull Tous les autres traitements Utilisation du HR de la NMA appliquée à la courbe extrapolée de TIBSOVO + azacitidine
---	---	---	---

Extrapolation de la survie sans évènement (SSE)	TIBSOVO + azacitidine : Extrapolation de la courbe de KM de l'essai AGILE. Fonction log-normale Tous les autres traitements Utilisation du HR de la NMA appliquée à la courbe extrapolée de TIBSOVO + azacitidine	Hypothèse des risques proportionnels vérifiés entre TIBSOVO + azacitidine et azacitidine en monothérapie et VENCLYXTO + azacitidine	TIBSOVO + azacitidine : Extrapolation de la courbe de KM de l'essai AGILE. Fonction log-normale Tous les autres traitements Utilisation du HR de la NMA appliquée à la courbe extrapolée de TIBSOVO + azacitidine
Prise en compte des évènements indésirables (EI) dans le modèle	EI de grades 3-5 survenus chez au moins 3% des patients quel que soit le traitement. Prise en compte de la récurrence.		Non prise en compte des EI

### 4.1.3. Mesure et valorisation des états de santé en utilité

#### 4.1.3.1. Sources de données

La qualité de vie des patients traités par TIBSOVO + azacitidine et azacitidine en monothérapie a été mesurée dans l'étude AGILE à l'aide du questionnaire EQ-5D-5L.

#### 4.1.3.2. Méthode d'estimation

Une analyse multivariée à partir d'un modèle linéaire mixte à mesures répétées a été réalisée afin d'estimer l'impact du statut RC/RCi et de la survenue d'un évènement sur les scores d'utilité par rapport aux scores à l'inclusion.

Les covariables retenues dans le modèle sont le statut de SSE, le statut RC/RCi, l'arrêt du traitement. L'analyse ainsi menée permet de calculer des scores d'utilité spécifiques aux différents états de santé du modèle. Le nombre de questionnaires EQ-5D-5L disponibles pour chacune des modalités des covariables utilisées dans le modèle est présenté dans les tableaux ci-dessous.

**Tableau 18 : Nombre de questionnaires enregistrés en fonction de l'état de santé. - [source : rapport technique de l'industriel – novembre 2023]**

	TIBSOVO + azacitidine n = 512	Azacitidine n = 378	Total n = 890
Inclusion	68	66	134
Survie sans évènement (SSE)	385	258	643
Survie post-évènement	59	54	113

**Tableau 19 : Nombre de questionnaires enregistrés en fonction du statut « RC/RCi » - [source : rapport technique de l'industriel – novembre 2023]**

	TIBSOVO + azacitidine n = 385	Azacitidine n = 258	Total n = 643
RC/RCi	298	94	392

Sans RC/RCi	87	164	251
-------------	----	-----	-----

Les résultats du modèle mixte sont présentés dans le Tableau 20 ci-dessous.

**Tableau 20 : Résultats du modèle mixte (analyse de référence) - [source : rapport technique de l'industriel – novembre 2023]**

Variable	Value	$\beta$	95% CI	t	p-value
Intercept	--	0,891	(0,844, 0,937)	37,586	<0,001
Statut SSE	Survie post-événement	-0,033	(-0,072 ; 0,006)	-1,674	0,094
Best response	Sans RC/RCi	-0,107	(-0,167 ; -0,048)	-3,537	<0,001
Statut de traitement	Arrêt du traitement	-0,050	(-0,099 ; -0,002)	-2,054	0,040

En analyse de référence les données d'utilité valorisées par Andrade et al.(9) seront utilisées.

Une synthèse des valeurs utilisées est présentée dans le Tableau 21.

**Tableau 21 : Données d'utilité utilisées dans le modèle- [source : rapport technique de l'industriel – novembre 2023]**

	Scores d'utilité (Andrade et al.) (9)	Source
Survie sans événement « RC/RCi »	0,866 (0,030)	Essai AGILE
Survie sans événement « sans RC/RCi »	0,759 (0,042)	
Survie post-événement	0,763 (0,041)	

Les désutilités retenues dans le modèle sont issues de la littérature. Pour les événements indésirables de grade 3/4 pour lesquels aucune désutilité n'a été identifiée, une hypothèse a été réalisée. Les désutilités sont présentées dans le Tableau 22.

**Tableau 22 : Désutilités liées aux EI- [source : rapport technique de l'industriel – novembre 2023]**

Événement indésirable	Désutilité	Source
Anémie	-0,090	Beusterien et al 2010 (référence non rapportée dans le rapport technique)
Perte d'appétit	0	Hypothèse
Diarrhée	-0,176	Wehler et al 2018 (référence non rapportée dans le rapport technique)
Syndrome de différentiation	-0,218	Hypothèse d'équivalence avec les infections
Dyspnée	-0,027	NICE TA423
Syndrome du QT long (ECG)	0	Wehler et al 2018(référence non rapportée dans le rapport technique)
Neutropénie fébrile	-0,090	Nafees et al 2008 (référence non rapportée dans le rapport technique)
Hypokaliémie	0	Hypothèse
Hyponatrémie	0	Hypothèse

<b>Hypotension</b>	-0,020	ICER 2017 (64)
<b>Infections (pneumonie exclue)</b>	-0,218	Wehler et al 2018 (référence non rapportée dans le rapport technique)
<b>Leucopénie</b>	-0,090	Nafees et al 2008 (référence non rapportée dans le rapport technique)
<b>Neutropénie</b>	-0,090	Nafees et al 2008 (référence non rapportée dans le rapport technique)
<b>Diminution des neutrophiles</b>	-0,090	Hypothèse d'équivalence avec la neutropénie
<b>Diminution des plaquettes</b>	-0,090	Hypothèse d'équivalence avec la leucopénie
<b>Pneumonie</b>	-0,218	Wehler et al 2018 (référence non rapportée dans le rapport technique)
<b>Embolie pulmonaire</b>	-0,218	Wehler et al 2018 (référence non rapportée dans le rapport technique)
<b>Sepsis</b>	-0,218	Wehler et al 2018 (référence non rapportée dans le rapport technique)
<b>Thrombocytopénie</b>	-0,090	Nafees et al 2008 (référence non rapportée dans le rapport technique)
<b>Asthénie</b>	-0,115	Lloyd et al. 2006 (référence non rapportée dans le rapport technique)
<b>Nausée</b>	-0,021	NICE TA423
<b>Diminution des globules blancs</b>	-0,115	Hypothèse de moyenne des désutilités
<b>Arythmie</b>	-0,115	Hypothèse de moyenne des désutilités
<b>Hypertension</b>	-0,025	Sullivan et al. 2006 (11)
<b>Hyperglycémie</b>	-0,090	Hart et al. 2005 (12)
<b>Détérioration de l'état de santé général</b>	-0,115	Hypothèse de moyenne des désutilités
<b>Perte de poids</b>	0	Hypothèse

Une synthèse des hypothèses et des choix méthodologiques concernant la mesure et la valorisation de la qualité de vie est présentée dans le Tableau 23 ci-dessous.

**Tableau 23. Hypothèses et analyses de sensibilité spécifiques à l'évaluation de la qualité de vie - [source : rapport technique de l'industriel – novembre 2023]**

<b>Libellé</b>	<b>Hypothèse</b>	<b>Justification/référence</b>	<b>Analyses de sensibilité</b>
Scores d'utilité associés aux états de santé	Utilités (EQ-5D-5L) issues de l'essai AGILE valorisées pour la France à l'aide de la matrice de Andrade et al.(9) et calculées à partir d'un modèle mixte à mesures répétées (MMMR).	Etude pivot avec collecte des questionnaires EQ-5D-5L	Utilités (EQ-5D-5L) issues de l'essai AGILE valorisées pour la France à l'aide de la matrice de van Hout et al. et calculées à partir d'un modèle mixte à mesures répétées (MMMR).  Utilisation des données d'utilité présentées dans l'avis économique de VENCLYXTO (7).

## 4.1.4. Mesure et valorisation des coûts

### 4.1.4.1. Coûts pris en compte

Les postes de consommation de ressources envisagés sont les suivants :

- Coûts d’acquisition des traitements (SSE, SPP, traitements concomitants)
- Coûts d’administration des traitements
- Coût de test IDH1
- Coûts de prise en charge de la maladie (consultations médicales, actes de biologie médicale, actes techniques)
- Coûts de prise en charge des EI
- Coûts de fin de vie
- Coûts liés au transport en lien avec l’administration, la prise en charge des EI et la fin de vie

### 4.1.4.2. Mesure, valorisation et calcul des coûts

Tous les coûts sont valorisés en Euros<sub>2022</sub>.

#### Coût d’acquisition et d’administration des traitements

Les traitements pris en compte et valorisés dans l’état SSE sont TIBSOVO + azacitidine, VENCLYXTO + azacitidine et l’azacitidine en monothérapie.

Tableau 24 : Posologie des interventions comparées dans le modèle - [source : rapport technique de l’industriel – novembre 2023]

Traitement	Dose par prise	Cycles
<b>TIBSOVO + azacitidine</b>		
<b>TIBSOVO</b>	500mg	Tous les jours jusqu’à progression
<b>Azacitidine</b>	75 mg/m <sup>2</sup>	Jour 1 à 7 d’un cycle de 28 jours jusqu’à progression
<b>Azacitidine en monothérapie</b>	75 mg/m <sup>2</sup>	Jour 1 à 7 d’un cycle de 28 jours jusqu’à progression
<b>VENCLYXTO + azacitidine</b>		
<b>VENCLYXTO</b>	400mg	Tous les jours jusqu’à progression
<b>Azacitidine</b>	75 mg/m <sup>2</sup>	Jour 1 à 7 d’un cycle de 28 jours jusqu’à progression

La notion de dose relative est prise en compte dans l’analyse de référence, permettant de tenir compte des retards ou interruptions d’administration. Les données sont issues de l’essai clinique AGILE. Pour l’association VENCLYXTO + azacitidine, une hypothèse d’équivalence avec l’association TIBSOVO + azacitidine est appliquée.

Les doses relatives pour chaque traitement sont présentées dans le Tableau 25.

Tableau 25 : Doses relatives pour chaque traitement - [source : rapport technique de l'industriel – novembre 2023]

Traitement	Dose relative
<b>Bras TIBSOVO + azacitidine</b>	
TIBSOVO	89,2%
Azacitidine	85,9%
<b>Bras azacitidine</b>	
Azacitidine	88,7%
<b>Bras VENCLYXTO + azacitidine</b>	
VENCLYXTO	89,2%
Azacitidine	85,9%

Les coûts d'acquisition des traitements sont issus de la base des médicaments et informations tarifaires de l'Assurance Maladie et sont calculés à partir des coûts par dose.

Tableau 26 : Coûts d'acquisition des différents traitements de comparaison - [source : rapport technique de l'industriel – novembre 2023]

Traitement	Voie d'administration	Conditionnement	Mode de financement	PPTTC
TIBSOVO	Orale	Boîte de 60 comprimés	En ville	██████ €
VENCLYXTO	Orale	Boîte de 112 comprimés	En ville	5 070,44 €
Azacitidine 25mg/mL	IV	Intra GHS		

Coûts extraits en janvier 2023

Tableau 27 : Coûts d'acquisition des différents traitements concomitants- [source : rapport technique de l'industriel – novembre 2023]

Traitement	Voie d'administration	Conditionnement	Mode de financement	PPTTC
Ondansetron	Orale	Boîte de 4 comprimés	En ville	10,85 €
Meropenem	IV	Boîte de 10 flacons de 30mL	En ville	146,87 €
Piperacillin/tazobactam	IV	Boîte de 1, poudre pour perfusion	En ville	10,37 €
Paracetamol	Orale	Boîte de 16 comprimés	En ville	2,69 €
Lactulose	Orale	Boîte de 20 sachets de 15mL	En ville	4,01 €
Levofloxacin	Orale	Boîte de 5 comprimés	En ville	10,26 €
Furosemide	Orale	Boîte de 30 comprimés	En ville	2,79 €
Allopurinol	Orale	Boîte de 28 comprimés	En ville	2,70 €
Hydroxycarbamide	Orale	Boîte de 20 gélules	En ville	5,43 €

Coûts extraits en janvier 2023

Le coût d'administration des traitements regroupe le coût associé à l'administration du traitement et au transport sanitaire.

## Hospitalisation de jour

Tableau 28 : Coût d'administration en séance correspondant au GHM 28Z07Z- [source : rapport technique de l'industriel – novembre 2023]

GHM		28Z07Z
PUBLIC	Nombre de séjours (ScanSanté 2021)	2 284 892
	Coût GHM	1 273,53 €
	Coût spécialités pharmaceutiques en sus	829,54 €
	Coût GHM sans les spécialités pharmaceutiques en sus	444,00 €
PRIVE	Nombre de séjours (ScanSanté 2021)	816 731
	Coût GHM	1 042,09 €
	Coût spécialités pharmaceutiques en sus	799,50 €
	Coût GHM sans les spécialités pharmaceutiques en sus	242,59
<b>Coût total GHM pondéré</b>		<b>390,96 €</b>
<b>Coût total GHM actualisé pondéré</b>		<b>389,93 €</b>
<b>Coût total GHM actualisé pondéré + transports</b>		<b>505,58 €</b>

## Hospitalisation complète

Dans le modèle Excel, le coût est considéré par administration. Ainsi, pour l'implémentation, le coût de l'hospitalisation complète a été divisé par 7 pour obtenir un coût par administration journalière.

Tableau 29 : Coût moyen d'une hospitalisation complète pour administration- [source : rapport technique de l'industriel – novembre 2023]

	Séjours MCO 2021, Public	Coût GHM, Public	Séjours MCO 2021, Privé	Coût privé GHM,	Coût moyen agrégé
17M051 Chimiothérapie pour leucémie aigüe, niveau 1	5837	3 547,35 €	58	-	9 079,03 €
17M052 Chimiothérapie pour leucémie aigüe, niveau 2	1 471	5 489,55 €	24	3 813,77 €	
17M053 Chimiothérapie pour leucémie aigüe, niveau 3	566	7 119,43 €	16	-	
17M054 Chimiothérapie pour leucémie aigüe, niveau 4	2 473	24 750,54 €	33	10 543,81 €	
<b>Coût moyen agrégé actualisé</b>	9 055,08 €				



**Coût moyen agrégé actualisé avec transport aller-retour €2022** 9 170,73 €

Note : aucun séjour n'a été identifié en 2021 en établissement privé

## Coût des traitements ultérieurs

Tableau 30 : Traitements ultérieurs- [source : rapport technique de l'industriel – novembre 2023]

Traitements médicamenteux reçus dans l'état « Survie post-événement »	Traitements médicamenteux reçus dans l'état « Survie post-événement »			Greffe de cellules souches
	Azacitidine	Cytarabine	VENCLYXTO	
Traitement reçu dans l'état « Survie sans événement »				
TIBSOVO + azacitidine	13,3%	11,1%	8,9%	5,6%
Azacitidine	9,8%	8,2%	11,5%	1,4%
VENCLYXTO + azacitidine	13,3%	11,1%	8,9%	5,6%

## Prélèvement de cellules souches hématopoïétique

Tableau 31 : Coût du prélèvement des cellules souches hématopoïétique pour l'allogreffe- [source : rapport technique de l'industriel – novembre 2023]

GHM	N séjours ATIH 2021, Public	Coût complet hors structure, ENCC Public €2019
16M071 Donneurs de moelle, niveau 1	742	1 614,71 €
Coût actualisé €2022	1 567,16 €	
Coûts avec transports €2022	1 682,80€	

Note : aucun séjour n'a été identifié en 2021 pour les GHM 16M072, 16M073 et 16M074 ; aucun séjour n'a été retrouvé en établissement privé

## Allogreffe

Tableau 32 : Coût de l'allogreffe- [source : rapport technique de l'industriel – novembre 2023]

GHM	N séjours ATIH 2021, Public	Coût complet hors structure, ENCC Public €2019
27Z022, Allogreffes de cellules souches hématopoïétiques, niveau 2	430	36 349,07 €
27Z023, Allogreffes de cellules souches hématopoïétiques, niveau 3	382	61 777,38 €
27Z024, Allogreffes de cellules souches hématopoïétiques, niveau 4	1 286	78 510,31 €
Coût moyen agrégé €2018	66 822,36 €	
Coût actualisé €2021	64 854,58 €	

<b>Coûts avec transports €2021</b>	64 970,22 €
------------------------------------	-------------

Note : aucun séjour n'a été identifié en 2021 pour les GHM 27Z021 ; aucun séjour n'a été retrouvé en établissement privé

## Coût de suivi de la pathologie

Tableau 33 : Ressources mensuelles consommées par les patients pour la prise en charge et le suivi de la LAM- [source : rapport technique de l'industriel – novembre 2023]

Ressource	Fréquence mensuelle d'utilisation de la ressource		
	Patients « RC/RCi »	Patients « sans RC/RCi »	Patients « Survie post-événements »
Médecin généraliste	1	1	1
Hématologue	1	1	1
Ponction de moelle osseuse	0,33	0,33	0,33
Hémogramme	1	4	4
Ionogramme complet	2	4	4
Urée	2	4	4
Créatine	2	4	4
Transaminase	2	4	4
CRP (Protéine C Réactive)	2	4	4
Recherche d'Agglutinines Irrégulières (RAI)	1	4	4

## Coût de prise en charge des effets indésirables

Les coûts des EI modélisés sont présentés dans le Tableau 34 ci-dessous. Le coût des EI est appliqué au premier cycle du modèle.

Tableau 34 : Valorisation des événements indésirables- [source : rapport technique de l'industriel – novembre 2023]

Événement indésirable	CIM-10	Coût (sans transport) en € 2022	Coût (avec transport) en € 2022
Anémie	D649	1 828,90 €	1 944,55 €
Perte d'appétit	R53+0	1 661,67 €	1 777,31 €
Diarrhée	A099	1 805,48 €	1 921,13 €
Syndrome de différenciation	C959	2 555,96 €	2 671,61 €
Dyspnée	R060	1 250,63 €	1 366,28 €
Syndrome du QT long (ECG)	I456	2 840,11 €	2 955,75 €
Neutropénie fébrile	D70	3 300,67 €	3 416,32 €
Hypokaliémie	E8760	2 568,52 €	2 684,17 €
Hyponatrémie	E8710	3 664,68 €	3 780,33 €
Hypotension	I959	1 711,55 €	1 827,19 €

Autres infections (pneumonie exclue)	A499	4 436,11 €	4 551,75 €
Leucopénie	D70	3 300,67 €	3 416,32 €
Neutropénie	D70	3 300,67 €	3 416,32 €
Diminution des neutrophiles	D70	3 300,67 €	3 416,32 €
Diminution des plaquettes	D696	2 821,00 €	2 936,64 €
Pneumonie	J189	3 282,22 €	3 397,87 €
Embolie pulmonaire	I269	3 709,07 €	3 824,71 €
Sepsis	A419	4 528,12 €	4 643,77 €
Thrombocytopénie	D696	2 821,00 €	2 936,64 €
Asthénie	R53+2	1 322,52 €	1 438,17 €
Nausée	R11	1 179,04 €	1 294,69 €
Diminution des globules blancs	D70	3 300,67 €	3 416,32 €
Arythmie	I499	1 262,53 €	1 378,18 €
Hypertension	I10	1 947,97 €	2 063,61 €
Hyperglycémie	R739	1 583,04 €	1 698,69 €
Détérioration de l'état de santé général	R53+0	1 661,67 €	1 777,31 €
Perte de poids	R634	2 081,31 €	2 196,96 €

## Coût de soins de fin de vie

Le coût actualisé associé aux soins en fin de vie a été estimé à 5 701,40 € (en tenant compte d'un coût de transport aller). Le détail du calcul est présenté dans le Tableau 35.

Tableau 35 : Calcul des coûts liés à la fin de vie- [source : rapport technique de l'industriel – novembre 2023]

	Séjours MCO 2021, Public	Séjours MCO 2021, Privé	Coût complet hors structure, Public (€2019)	Coût complet hors structure, Privé (€2019)
23Z02Z Soins Palliatifs, avec ou sans acte	66 385	20 573	6 379,45 €	5 437,40 €
23Z02T Soins Palliatifs, avec ou sans acte, très courte durée	6 926	1 520	559,99 €	395,94 €
Coût moyen agrégé €2019	5 686,50 €			
Coût moyen agrégé actualisé €2022	5 643,58 €			
Coût moyen agrégé actualisé avec transport aller-simple €2022	5 701,40 €			

## Coût de transport

Le coût d'un transport sanitaire est présenté dans le Tableau 36.

**Tableau 36 : Coût de transport- [source : rapport technique de l'industriel – novembre 2023]**

Nombre de transports effectués en 2017	Montants remboursés en 2017	Coût moyen d'un trajet en €2017	Coût actualisé en €2022	Coût aller-retour €2022
87 000 000	5 000 000 000 €	57,47 €	57,82 €	115,64 €

Remarque : Il est à noter qu'il ne s'agit pas d'un coût spécifique aux patients de l'indication.

Les coûts considérés dans le modèle sont présentés dans le Tableau 37.

**Tableau 37 : Ressources consommées et coûts unitaires - [source : rapport technique de l'industriel – novembre 2023]**

Ressource	Volume/fréquence	Coût unitaire	Sources
Coûts associés aux traitements			
Coût d'acquisition de TIBSOVO	500 mg par jour jusqu'à progression	██████ € par boîte, soit ██████ € par cycle (tenant compte de la dose relative)	BDM IT
Coût d'acquisition de VENCLYXTO	400 mg par jour jusqu'à progression	5 070,44 € par boîte, soit 4 523,34 € par cycle (tenant compte de la dose relative)	BDM IT
Coût de l'administration en HDJ (azacitidine)	1 par jour pendant 7 jours puis une pause de 21 jours sur des cycles de 28 jours	505,58 €, soit 6 354,90 € par cycle (avec la pondération HDJ/hospitalisation complète)	ATIH
Coût de l'administration en hospitalisation complète (azacitidine)		1 310,10 €, soit 6 354,90 € par cycle (avec la pondération HDJ/hospitalisation complète)	ATIH
Traitements concomitants			
Bras TIBSOVO + azacitidine	Fréquence issue de l'essai AGILE	349,59 € au premier cycle +3,48 € par cycle	BDM IT
Bras azacitidine en monothérapie		383,78 € au premier cycle +4,65 € par cycle	BDM IT
Bras VENCLYXTO + azacitidine	Hypothèse d'équivalence avec TIBSOVO + azacitidine	349,59 € au premier cycle +3,48 € par cycle	BDM IT

Traitements ultérieurs

Bras TIBSOVO + azacitidine	Observés dans l'essai AGILE	Acquisition : 451,27 € par cycle Administration : 2 291,79 € par cycle	BDM IT, ATIH
Bras azacitidine en monothérapie		Acquisition : 583,10 € par cycle Administration : 2 389,37 € par cycle	BDM IT, ATIH
Bras VENCLYXTO + azacitidine	Hypothèse d'équivalence avec TIBSOVO + azacitidine	Acquisition : 451,27 € par cycle Administration : 2 291,79 € par cycle	BDM IT, ATIH
Prise en charge de la maladie			
SSE, avec RC/RCi	Fréquence de suivi renseignées par les experts	158,47 € par cycle	Ameli.fr, CCAM
SSE, sans RC/RCi		246,65 € par cycle	Ameli.fr, CCAM
Post-événement		246,65 € par cycle	Ameli.fr, CCAM
Coût sous traitement par TIBSOVO + azacitidine (ECG)	Issu de l'essai clinique	13,12 € par cycle	CCAM
Evénements indésirables			
Bras TIBSOVO + azacitidine	Observés dans l'essai AGILE	7 159,33 € au premier cycle	ATIH
Bras azacitidine en monothérapie	Observés dans l'essai AGILE	8 077,21 € au premier cycle	ATIH
Bras VENCLYXTO + azacitidine	Issus de l'avis économique de VENCLYXTO	8 511,00 € au premier cycle	ATIH
Fin de vie			
Fin de vie	Selon les données de survie globale extrapolées	5 701,40 €	ATIH

#### 4.1.5. Validation

##### Vérification technique

La vérification technique du modèle adapté à la France a également été réalisée par une personne non impliquée dans le processus d'adaptation.

##### Validation interne

La validité interne du modèle a été étudiée en comparant les données prédites par le modèle à celles de l'essai AGILE à différents temps (**Tableau 38**).

**Tableau 38. Validité interne, comparaisons des résultats du modèle à ceux de l'étude- [source : rapport technique de l'industriel – novembre 2023]**

Intervention	Source des données	12 mois	24 mois	36 mois	48 mois
SSE					
TIBSOVO + azacitidine	SSE prédite dans le modèle	55,0%	40,5%	32,5%	27,3%
	SSE dans l'essai AGILE	55%	27%	-	-
Azacitidine en monothérapie	SSE prédite dans le modèle	21,5%	9,8%	5,6%	3,6%
	SSE dans l'essai AGILE	17%	-	-	-
SG					
TIBSOVO + azacitidine	SG prédite dans le modèle	64,2%	47,5%	36,4%	28,6%
	SG dans l'essai AGILE	63%	45%	-	-
	SG dans l'essai AGILE (cut-off du 30/06/2022)	63%	52%	40%	36%
Azacitidine en monothérapie	SG prédite dans le modèle	36,5%	18,4%	10,6%	5,8%
	SG dans l'essai AGILE	37%	21%	-	-
	SG dans l'essai AGILE (cut-off du 30/06/2022)	38%	15%	12%	-

## Validation externe

Une revue de la littérature a été menée afin d'identifier, entre autres, des évaluations économiques publiées chez les patients de l'indication présentée au remboursement.

### Azacitidine en monothérapie

L'avis économique de VENCLYXTO, publié en 2021 présente les résultats de l'essai VIALE-A pour l'azacitidine en monothérapie.

Le **Tableau 39** ci-dessous présente les résultats des extrapolations de la SSE et de la SG du bras azacitidine en monothérapie de l'essai AGILE à différent point dans le temps, comparées aux données de survie des sources externes.

**Tableau 39 : Comparaison des données de SSE et de la SG pour l'azacitidine en monothérapie- [source : rapport technique de l'industriel – novembre 2023]**

	12 mois	24 mois	36 mois	48 mois
SSE				
Avis économique de VENCLYXTO (7)	31,27%	-	-	-
AGILE	17%	-	-	-
Extrapolations AGILE	21,5%	9,8%	5,6%	3,6%
SG				
Avis économique de VENCLYXTO (7)	43,8%	-	-	-

Dombret et al. 2015 (1)	46,5%	15%	10%	-
Craddock et al. 2017 (3)	40%	-	-	-
AGILE	37%	21%	-	-
Extrapolations AGILE	36,5%	18,4%	10,6%	5,8%

\*En fonction du taux de blastes.

## VENCLYXTO + azacitidine

Le **Tableau 40** ci-dessous présente les résultats des extrapolations de la SSE et de la SG du bras azacitidine en monothérapie de l'essai AGILE à différent point dans le temps, comparées aux données de survie des sources externes (avis économique de VENCLYXTO, publié en 2021).

**Tableau 40 : Comparaison des données de SSE et de la SG pour VENCLYXTO + azacitidine- [source : rapport technique de l'industriel – novembre 2023]**

	12 mois	24 mois	36 mois	48 mois
<b>SSE</b>				
Avis économique de VENCLYXTO (7)	44,96%	23,82%	-	-
Survie modélisée	38%	23%	16%	12%
<b>SG</b>				
Avis économique de VENCLYXTO (7)	53,91%	36,51%	-	-
Survie modélisée	51%	33%	22%	15%

## Validation croisée

Une revue de la littérature a été menée afin d'identifier, entre autres, des évaluations économiques publiées (en langue anglaise) chez les patients de l'indication présentée au remboursement. Le résumé des principaux éléments des publications est présenté dans le tableau ci-dessous.

**Tableau 41. Résumé des évaluations économiques publiées - [source : rapport technique de l'industriel – novembre 2023]**

Référence (Traitement évalué)	Pays	Type de modèle	Horizon temporel	Population(s) simulée(s)	Comparateurs	Résultat
Batty et al. 2013 (16)	US	Semi-Markov	1 an	Patients de plus de 60 ans atteints de LAM suivant une thérapie d'induction	Decitabine + Cytarabine daunorubicine	170 506 \$/QALY vs cytarabine + daunorubicine
Jacob et al. 2015 (15)	Inde	NR	NR	Patients âgés atteints de LAM nouvellement diagnostiquée non éligibles à une chimiothérapie intensive	Decitabine LDAC	NR

Patel et al. 2021 (13)	US	Modèle de survie partitionnée : - Survie sans événement (SSE) - Survie post-progression - Décès	Vie entière	Patients atteints de LAM non précédemment traitée et non éligibles à une chimiothérapie intensive	VÉNÉTOCLAX + azacitidine Azacitidine monothérapie	260 343 \$/QALY vs azacitidine en monothérapie
Hu et al. 2021 (14)	Canada	Modèle de survie partitionnée : - Survie sans progression (SSP) intégrant 2 sous-états avec et sans rémission - Survie post-progression (SPP) - Décès	5 ans	Patients de plus de 75 ans atteints de LAM nouvellement diagnostiquée et non éligible à une chimiothérapie intensive	Glasdegib + LDAC LDAC Azacitidine	177 065 \$/QALY (glasdegib + LDAC vs LDAC en monothérapie)
Avis économique de VENCLYXTO (7)	France	Modèle de survie partitionnée : - Survie sans événement (SSE) intégrant 2 sous-états avec et sans RC/RCi - Survie post-événement (SPE) - Décès	5 ans	Patients atteints de LAM nouvellement diagnostiquée et non éligibles à une chimiothérapie intensive	VÉNÉTOCLAX + azacitidine Azacitidine monothérapie	161 780 €/ QALY vs azacitidine en monothérapie

Acronymes : LDAC : Low Dose Cytarabin ; NR : non renseigné

## 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

Les résultats actualisés en termes de QALYs et d'années de vie passées sont présentés dans le Tableau 57.

**Tableau 42: Résultats actualisés de l'analyse de référence en années de vie gagnées et QALY - [source : réponse à l'échange technique de l'industriel – novembre 2023]**

	TIBSOVO + azacitidine	VENCLYXTO + azacitidine	Azacitidine en monothérapie
<b>Années de vie</b>	2,24	1,63	1,08
<b>SSE avec RC/RCi</b>	1,09	0,56	0,12



SSE sans RC/RCi	0,92	0,73	0,61
Progression	0,22	0,34	0,35
Patients guéris ayant eu une greffe de cellules souches	0,00	0,00	0,00
Années de vie incrémentales		0,60	1,16
Qualité de vie (QALYs)	1,80	1,28	0,81
SSE avec RC/RCi	0,95	0,48	0,10
SSE sans RC/RCi	0,70	0,55	0,46
Progression	0,17	0,26	0,27
Patients guéris ayant eu une greffe de cellules souches	0,00	0,00	0,00
Désutilités liées aux EI	-0,02	-0,03	-0,03
QALY incrémental		0,52	0,99

Les résultats actualisés en termes de coûts et décomposés par poste selon le bras traitement et pour l'indication d'intérêt sont présentés dans le tableau suivant.

Tableau 43. Coûts par poste sur la durée totale de la simulation- [source : rapport technique de l'industriel – novembre 2023]

Poste de coût	TIBSOVO + azacitidine	VENCLYXTO + azacitidine	Azacitidine en monothérapie
Coût d'acquisition	██████	██████	0 €
Coût d'administration	██████	██████ €	63 561 €
Coût des traitements concomitants	13 609 €	13 575 €	14 976 €
Coûts des traitements post-progression	8 023 €	12 418 €	13 684 €
Coûts de prise en charge des EI	7 159 €	8 511 €	8 077 €
Coût de suivi de la maladie en SSE	5 581 €	3 496 €	2 204 €
Coût de suivi de la maladie après progression	722 €	1 110 €	1 142 €
Coûts de test IDH1	854 €	0 €	0 €
Coût de fin de vie	4 276 €	4 967 €	5 421 €
COÛT TOTAL	529 850 €	232 540 €	109 057 €

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

### 4.2.2.1. Analyse de l'incertitude liée aux paramètres

#### Analyse déterministe

Tableau 44. Principaux résultats de l'analyse de sensibilité déterministe sur les variables du modèle- [source : réponse à l'échange technique- novembre 2023]

Analyse principale – RDCR 572 886 €/QALY			RDCR associé à la		% variation du RDCR	
Paramètre	Valeur de référence	Variation	Borne basse	Borne haute	Min	Max
OR pour le taux de RC/RCi, VEN + AZACITIDINE vs IVO + AZA	0,80	0,32 – 1,94	535 258 €	676 042 €	-6,6%	18,0%
HR pour la SSE, VEN + AZACITIDINE vs IVO + AZA	1,62	0,94 – 2,79	515 639 €	671 050 €	-10,0%	17,1%
Intensité de dose pour TIBSOVO	89,21%	71,37% - 100%	450 090 €	647 148 €	-21,4%	13,0%
Utilité, SSE avec RC/RCi	0,8660	0,8072 – 0,9248	609 809 €	540 179 €	6,4%	-5,7%
Coût d'acquisition de VENCLYXTO	5 070 €		603 086 €	542 687 €	5,3%	-5,3%
Utilité, SSE sans RC/RCi	0,7590	0,6767 – 0,8413	591 179 €	555 692 €	3,2%	-3,0%
Coût de l'hospitalisation complète	1 310 €	1 048 € – 1 572 €	555 952 €	589 820 €	-3,0%	3,0%
Utilité post-événement	0,7630	0,6826 – 0,8434	562 363 €	583 811 €	-1,8%	1,9%
Coût de l'hospitalisation de jour	506 €	404 € - 607 €	567 749 €	578 023 €	-0,9%	0,9%
Fréquence des EI	Issue d'AGILE	+/-10%	574 197 €	571 579 €	0,2%	-0,2%

#### Analyse probabiliste

Les paramètres uniquement d'efficacité et de durées de traitement dans l'analyse de sensibilité probabiliste sont présentés dans le tableau ci-dessous.

Tableau 45. Loïs de distribution pour l'analyse de sensibilité probabiliste [source : réponse à l'échange technique- novembre 2023]

Paramètres	Loi	Paramètre 1	Paramètre 2
------------	-----	-------------	-------------

% de RC/RCi TIBSOVO + azacitidine	Beta	45,29166667	38,32371795
% de RC/RCi azacitidine	Beta	83,62162162	432,045045
OR entre TIBSOVO + azacitidine et VENCLYXTO + azacitidine pour le taux de RC/RCi	Log-normale	-0,267931781	0,299293265
Paramètres d'extrapolation de la SSE – TIBSOVO + azacitidine	Normale multivariée	P1 : 0,31 P2 : 0,073017692	P1 : 0 P2 : 0,123433167
Paramètres d'extrapolation de la SG – TIBSOVO + azacitidine	Normale multivariée	P1 : 0,16 P2 : -0,154365532	P1 : 0 P2 : 0,251144804
Paramètres d'extrapolation de la ToT – TIBSOVO + azacitidine (ToT = SSE)	Normale multivariée	P1 : 0,31 P2 : 0,073017692	P1 : 0 P2 : 0,123433167
HR pour la SSE - azacitidine	Log-normale	0,910941276	0,25676691
HR pour la SSE – VENCLYXTO + azacitidine	Log-normale	0,44169723	0,285408197
HR pour la SG - azacitidine	Log-normale	0,787071361	0,260419627
HR pour la SG – VENCLYXTO + azacitidine	Log-normale	0,362095015	0,294516869

#### 4.2.2.2. Analyse de l'incertitude via des scénarios alternatifs

##### Résultats de l'analyse en scénario

Hypothèse	Analyse de sensibilité	RDCR Coût/QALY	Variation du RDCR
RDCR de l'analyse de référence : 572 886 € vs. VENCLYXTO + azacitidine			
Horizon temporel	7 ans	529 504 €	-7,6%
Actualisation	0%	566 828 €	-1,1%
	4,5%	577 712 €	+0,8%
Extrapolation de la survie sans événement	Loi d'extrapolation alternative : log-logistique	563 391 €	-1,7%
	Loi d'extrapolation alternative : exponentielle	456 641 €	-20,3%
	Loi d'extrapolation alternative : gamma	507 449 €	-11,4%
Répartition au sein des sous-états avec et sans RC/RCi	Répartition dépendante du temps	549 898 €	-4,0%

Extrapolation de la survie globale	Loi d'extrapolation alternative : log-logistique	558 297 €	-2,5%
	Loi d'extrapolation alternative : log-normale	554 639 €	-3,2%
	Loi d'extrapolation alternative : gamma	572 077 €	-0,1%
Extrapolation de la durée de traitement	Utilisation des durées de traitement extrapolées de l'essai AGILE pour TIBSOVO + azacitidine et azacitidine en monothérapie et de la SSE issue de la NMA pour VENCLYXTO + azacitidine	307 561 €	-46,3%
	Application du HR observé entre la SSE de TIBSOVO + azacitidine et VENCLYXTO + azacitidine à la ToT de TIBSOVO + azacitidine	441 858 €	-22,9%
	Extrapolation de la durée de traitement présentée dans l'avis économique de VENCLYXTO	397 206 €	-30,7%
Perte d'effet traitement	Effet de traitement relatif décroissant après 34 mois	599 065 €	+4,6%
	Effet de traitement relatif nul après 34 mois	667 539 €	+16,5%
	Effet de traitement relatif nul après 12 mois	3 924 961 €	+585,1%
Utilités	EQ-5D-5L de l'essai AGILE valorisé par van Hout et al. (mapping)	753 606 €	+31,5%
	Utilités issues de l'avis économique de VENCLYXTO	553 318 €	-3,4%
Traitements ultérieurs	Pas de prise en compte des traitements ultérieurs	580 915 €	+1,4%
	Pour le bras VENCLYXTO + azacitidine : répartition des traitements issue de l'avis économique de VENCLYXTO	591 170 €	+3,2%
Événements indésirables	Pas de prise en compte des EI (coût et désutilité)	575 491 €	+0,5%
Coûts d'administration	100% des patients pris en charge en hospitalisation de jour	520 891 €	-9,1%
	100% des patients pris en charge en hospitalisation complète	624 881 €	+9,1%
Coûts de suivi	Non prise en compte des coûts de suivi	569 632 €	-0,6%
	Répartition des ressources consommées selon l'avis économique de VENCLYXTO	571 937 €	-0,2%
Intensité de dose	Intensité de dose à 100% pour tous les traitements	628 884 €	+9,8%

# 5. Complément D. Présentation de la méthodologie et des résultats de l'analyse d'impact budgétaire

## 5.1. Présentation de la méthodologie

### 5.1.1. Objectif de l'analyse proposée

L'analyse d'impact budgétaire a pour objectif d'évaluer les conséquences financières annuelles, et en cumulé sur la totalité de l'horizon temporel, de l'introduction dans le panier de soins remboursables de TIBSOVO dans le traitement des patients adultes atteints de leucémie aigüe myéloïde (LAM) nouvellement diagnostiquée avec une mutation IDH1, qui ne sont pas éligibles pour recevoir une chimiothérapie d'induction intensive.

### 5.1.2. Choix structurants de l'analyse d'impact budgétaire

#### Population d'analyse et population cible

La population cible de TIBSOVO (ivosidénib), en association à l'azacitidine, correspond aux patients adultes ayant une leucémie aiguë myéloïde (LAM) nouvellement diagnostiquée avec une mutation IDH1 R132, qui ne sont pas éligibles pour recevoir une chimiothérapie d'induction standard.

En 2018, le nombre de nouveaux cas de LAM a été estimé à 3 428 en France (INCa)<sup>1</sup>.

Un taux de croissance annuel moyen observé sur la période 2014-2018 a été appliqué pour définir la population cible. Le nombre de nouveaux cas de LAM est estimé à 3 952 en 2024 (année prévisionnelle du lancement de TIBSOVO [ivosidénib]).

Une étude rétrospective dénommée REAL-IDH (Sponsor Groupe Servier, sous-traitance IQVIA) a été réalisée sur le registre DATAML (centres hospitaliers universitaires de Bordeaux et de Toulouse, représentant environ 10% de la population traitée annuellement en France) sur la période 2017-2021. Il est à noter que les données de l'année 2021 et leur extrapolation à la population à traiter en France doivent être considérées avec précaution compte-tenu que seules les données du centre de Bordeaux ont pu être intégrées à l'analyse réalisée (les données du centre de Toulouse n'étaient pas disponibles à la date de réalisation de l'analyse).

Parmi les patients nouvellement diagnostiqués pour une LAM, les effectifs des sous-populations suivantes ont été décrits dans le registre DATAML sur la période 2017-2021 :

- patients nouvellement diagnostiqués pour une LAM
- patients nouvellement diagnostiqués pour une LAM et non éligibles à une chimiothérapie intensive (patients recevant des chimiothérapies non intensives ou recevant des soins de support)

<sup>1</sup> INCa – Survie des personnes atteintes de cancer en France métropolitaine 1989 – 2018 : leucémies aiguës myéloïdes. Disponible en ligne : <https://www.santepubliquefrance.fr/docs/survie-des-personnes-atteintes-de-cancer-en-france-metropolitaine-1989-2018-leucemies-aigues-myeloïdes>

- patients nouvellement diagnostiqués pour une LAM, non éligibles à une chimiothérapie intensive et testés pour la mutation IDH1 R132
- patients nouvellement diagnostiqués pour une LAM, non éligibles à une chimiothérapie intensive, testés pour la mutation IDH1 R132 et ayant une mutation IDH1 R132

En ce qui concerne la mutation IDH1 R132, le taux de recherche de la mutation d'IDH1 au diagnostic augmente progressivement avec un taux de 45,9% en 2017, de 74,3% en 2019 et de 89,8% (centre de Bordeaux uniquement) en 2021.

Après avis d'experts, il a été décidé de pas considérer les proportions de patients sur les années 2017 et 2020 pour les raisons suivantes :

- la réalisation du test diagnostique de la mutation IDH1 en 2017 n'était pas encore réalisé en routine et correspondait au début de mise à disposition en accès dérogatoire (autorisation temporaire d'utilisation nominative) d'ivosidénib.
- l'année 2020 correspond à la pandémie de COVID-19 qui a induit une perturbation majeure dans la pratique de soins et d'exécution des tests de biologie médicale (détournement des méthodes diagnostiques par PCR dans le cadre de la pandémie COVID-19) au sein des établissements hospitaliers.

De plus, le nombre de patients ayant une mutation IDH1 R132 sur ces 2 années considérées individuellement ne peut être communiqué car celui-ci est inférieur à n=10.

Dans ce contexte, l'analyse par période a été réalisée sur la période 2018-2021 en excluant l'année 2020 ainsi que sur les années 2018, 2019 et 2021 considérées individuellement. Il est à noter que les données de l'année 2021 sont uniquement issues du centre de Bordeaux.

Ainsi,

- sur la période 2018-2021 (excluant l'année 2020), la proportion de patients inéligibles à la chimiothérapie intensive est de 54,2%. Parmi ceux-ci, 73,9% ont été testés pour la mutation IDH1 R132 et 12,7% d'entre eux avaient une mutation IDH1 R132.
- sur l'année 2018, la proportion de patients inéligibles à la chimiothérapie intensive est de 51,2%. Parmi ceux-ci, 61,9% ont été testés pour la mutation IDH1 R132 et 12,8% d'entre eux avaient une mutation IDH1 R132.
- sur l'année 2019, la proportion de patients inéligibles à la chimiothérapie intensive est de 54,0%. Parmi ceux-ci, 74,3% ont été testés pour la mutation IDH1 R132 et 13,6% d'entre eux avaient une mutation IDH1 R132.
- sur l'année 2021 (centre de Bordeaux uniquement), la proportion de patients inéligibles à la chimiothérapie intensive est de 59,5%. Parmi ceux-ci, 89,8% ont été testés pour la mutation IDH1 R132 et 11,3% d'entre eux avaient une mutation IDH1 R132.

En ce qui concerne la proportion de patients non éligibles à une chimiothérapie intensive en France, les résultats d'une analyse antérieurement réalisée sur le DATAML sur une période plus longue portant de 2007 à 2019 (Avis CT VENCLYXTO, 2021) peuvent être également pris en compte pour renforcer la robustesse des résultats. Dans cette analyse, environ 55% des patients n'avaient pas été traités par une chimiothérapie intensive en première ligne.

En considérant que ces proportions sont similaires à la population à traiter en France, la population cible de TIBSOVO (ivosidénib) pour l'année 2024 (année prévisionnelle du lancement) peut être estimée sur les chiffres suivants :

- 3 952 patients ayant une LAM nouvellement diagnostiquée ;
- environ 55% de ces patients ne seront pas traités par une chimiothérapie intensive ;

- taux estimé de patient muté IDH1 : 13,6 %.

Ainsi, la population cible de TIBSOVO (ivosidénib) a été estimée pour 2024 (année prévisionnelle du lancement) à environ 300 patients.

Tableau 46 : Population cible modélisée - [source : rapport technique de l'industriel post-échange technique - novembre 2023]

	Année 1	Année 2	Année 3	Année 4	Année 5
Analyse principale	296	303	310	317	325
Analyses de sensibilité (51,2% patients inéligibles à une chimiothérapie d'induction standard)	275	282	289	295	303
Analyse de sensibilité (59,5% patients inéligibles à une chimiothérapie d'induction standard)	320	327	335	343	352

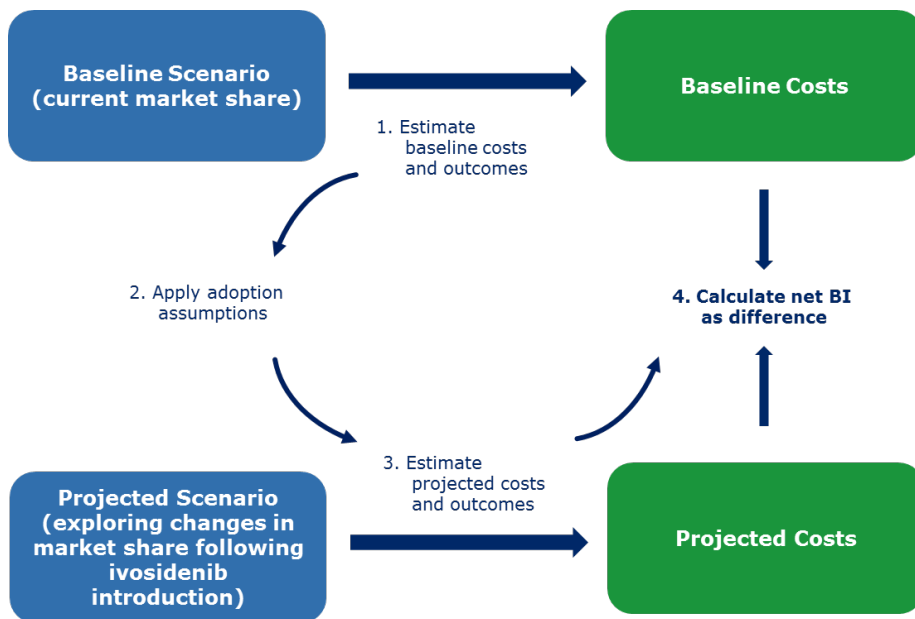
### 5.1.3. Méthode et hypothèses

#### Description générale du modèle

Le modèle, développé sous MS Excel, est un modèle d'impact budgétaire comparant deux scénarios de répartition de parts de marché des traitements au sein de la population de patients éligibles à TIBSOVO dans son indication :

- Un scénario sans TIBSOVO dans la prise en charge des patients relevant de l'indication évaluée ;
- Un scénario avec TIBSOVO dans la prise en charge des patients relevant de l'indication évaluée.

Figure 7 : Structure du modèle d'impact budgétaire de TIBSOVO - [Source : rapport technique post-échange technique - novembre 2023]



## Parts de marché

L'identification des comparateurs a été réalisée sur la base des recommandations et de la pratique réelle, les comparateurs pris en compte dans le modèle d'impact budgétaire sont identiques à ceux de l'analyse d'efficacité, à savoir :

- **Azacitidine en association au vénétoclax**
- **Azacitidine en monothérapie**

L'étude de marché a été réalisée pour déterminer la pratique clinique en France dans la prise en charge des patients ayant une LAM nouvellement diagnostiquée et non éligibles à la chimiothérapie intensive. Cette étude a été menée chez 60 hématologues et onco-hématologues et a permis d'inclure 108 patients en France entre juillet et août 2022. L'étude a été menée indépendamment du statut mutationnel des patients.

Tableau 47 : Résultats de l'étude de marché - [source : rapport technique post-échange technique - novembre 2023]

Option thérapeutiques	Taux d'utilisation en France	Taux d'utilisation sans l'association TIBSOVO + azacitidine
TIBSOVO + azacitidine	Utilisation dans le cadre de l'accès compassionnel très précoce 6%	-
Vénétoclax + agent hypométhylant (azacitidine ou decitabine)	Utilisation prépondérante 62%	66%
Agent hypométhylant en monothérapie Azacitidine ou decitabine	Utilisation importante 16%	17%
LDAC (Low dose cytarabine)	Utilisation faible	3%



	3%	
Inhibiteurs FLT3 (midostaurine, gilteritinib) +/- autres traitements	9%	10%
Fludarabine (Fludara)	3%	3%
Gemtuzumab ozogamacine (Mylotarg)	0%	0%
Glasdegib +/- autres traitements	1%	1%
Autres	2%	2%

Les parts de marché par année dans le scénario sans et avec TIBSOVO sont présentées dans les tableaux ci-dessous :

**Tableau 48 : Parts de marché du scénario sans TIBSOVO - [source : rapport technique post-échange technique - novembre 2023]**

Traitements	Année 1	Année 2	Année 3	Année 4	Année 5
Vénétoclax + Azacitidine	62%	67%	72%	74%	75%
Azacitidine	38%	33%	28%	26%	25%

**Tableau 49 : Parts de marché du scénario avec TIBSOVO- [source : rapport technique post-échange technique - novembre 2023]**

Traitements	Année 1	Année 2	Année 3	Année 4	Année 5
TIBSOVO + Azacitidine	■	■	■	■	■
Vénétoclax + Azacitidine	■	■	■	■	■
Azacitidine	■	■	■	■	■

## Mesure et valorisation des coûts

Les ressources consommées et les coûts unitaires permettant de les valoriser correspondent à ceux estimés dans le cadre de l'analyse d'efficacité.

Plusieurs hypothèses supplémentaires sont posées (le cas échéant).

Les postes de consommation de ressources envisagés sont les suivants :

- Coûts d'acquisition des traitements (SSE, SPP, traitements concomitants)
- Coûts d'administration des traitements
- Coûts liés au test IDH1
- Coûts de prise en charge de la maladie (consultations médicales, actes de biologie médicale, actes techniques)

- Coûts de prise en charge des EI
- Coûts liés au transport en lien avec l'administration, la prise en charge des EI

Les coûts de traitements post-progression et coûts de fin de vie ne sont pas pris en compte dans le modèle d'impact budgétaire.

Tableau 50 : Coûts d'acquisition des différents traitements de comparaison [source : rapport technique de l'industriel - novembre 2023]

Traitement	Voie d'administration	Conditionnement	Mode de financement	PPTTC
TIBSOVO 250 mg	Orale	Boîte de 60 comprimés	En ville	
VENCLYXTO 100mg	Orale	Boîte de 112 comprimés	En ville	5 070,44 €
Azacitidine	IV	Intra GHS		

### Coûts liés au test IDH1

Dans le modèle, il est fait l'hypothèse qu'à partir du moment où le praticien souhaite traiter un patient par TIBSOVO, il doit vérifier son statut IDH1. Pour cela, un certain nombre de patients seront testés dont seule une proportion sera mutée IDH1 R132. Ce sont ces patients uniquement qui recevront le traitement et sont pris en compte dans le modèle d'impact budgétaire, les autres ne sont finalement pas inclus dans la population cible de TIBSOVO. Le coût du test effectué par les patients négatifs a cependant été pris en compte. En effet, ces coûts sont supportés par l'assurance maladie et n'existeraient pas si TIBSOVO n'était pas mis à disposition. **Ces coûts ont donc été pris en compte pour tous les patients dans le scénario « avec TIBSOVO » quel que soit le traitement reçu.**

Ainsi, le coût de test IDH1 a été appliqué à la totalité des patients atteints de LAM, à hauteur de 116,10 €.

## 5.2. Présentation des résultats et exploration de l'incertitude

### 5.2.1. Résultats de l'analyse d'impact budgétaire

#### Populations rejointes simulées par le modèle

Tableau 51 : Effectifs des populations [source : rapport technique de l'industriel - novembre 2023]

	Traitement	Année 1 (patients)	Année 2 (patients)	Année 3 (patients)	Année 4 (patients)	Année 5 (patients)
Population cible		296	303	310	317	325
Scénario SANS TIBSOVO						
Population rejointe	Azacitidine en monothérapie	112	100	87	82	81
	VENCLYXTO + azacitidine	184	203	223	235	244
Scénario AVEC TIBSOVO						

Population re- jointe	TIBSOVO + azacitidine	■	■	■	■	■
	Azacitidine en monothérapie	■	■	■	■	■
	VENCLYXTO + azacitidine	■	■	■	■	■

## Coûts totaux et désagrégés par poste

Tableau 52 : Coûts (en €) décomposés par postes de coûts et par traitement dans le scénario sans TIBSOVO [source : rapport technique de l'industriel - novembre 2023]

Années	Année 1	Année 2	Année 3	Année 4	Année 5	Cumul
<b>SCENARIO SANS TIBSOVO</b>						
<b>Azacitidine en monothérapie</b>						
Coûts d'acquisition (€)	0	0	0	0	0	0
Coûts d'administration (€)	7 749 323	6 888 823	5 980 097	5 678 336	5 597 729	31 894 308
Coûts des traitements concomitants (€)	1 805 727	1 605 216	1 393 467	1 323 151	1 304 368	7 431 928
Coûts de suivi de la maladie (€)	251 953	315 989	309 829	297 769	290 744	1 466 284
Coûts des EI (€)	879 303	781 664	678 552	644 312	635 165	3 618 995
<b>TOTAL azacitidine en monothérapie (€)</b>	<b>10 686 306</b>	<b>9 591 691</b>	<b>8 361 944</b>	<b>7 943 567</b>	<b>7 828 006</b>	<b>44 411 515</b>
<b>VENCLYXTO + azacitidine</b>						
Coûts d'acquisition (€)	■	■	■	■	■	■
Coûts d'administration (€)	15 022 138	22 155 465	24 396 266	25 937 043	27 031 065	114 541 976
Coûts des traitements concomitants (€)	2 672 864	4 331 646	5 478 979	6 234 911	6 757 318	25 475 717
Coûts de suivi de la maladie (€)	411 081	666 198	842 656	958 917	1 039 262	3 918 114
Coûts des EI (€)	1 491 706	1 650 127	1 814 237	1 906 737	1 981 274	8 844 082
<b>TOTAL VENCLYXTO + azacitidine (€)</b>	<b>■</b>	<b>■</b>	<b>■</b>	<b>■</b>	<b>■</b>	<b>■</b>
<b>Tous traitements</b>						
Coûts d'acquisition (€)	■	■	■	■	■	■

Années	Année 1	Année 2	Année 3	Année 4	Année 5	Cumul
Coûts d'administration (€)	22 771 461	29 044 288	30 376 362	31 615 379	32 628 794	146 436 284
Coûts des traitements concomitants (€)	4 478 591	5 936 862	6 872 446	7 558 062	8 061 686	32 907 646
Coûts de suivi de la maladie (€)	663 034	982 187	1 152 485	1 256 686	1 330 005	5 384 398
Coûts des EI (€)	2 371 009	2 431 791	2 492 789	2 551 049	2 616 439	12 463 077
Coûts de test (€)	0	0	0	0	0	0
TOTAL (€)						

Tableau 53 : Coûts (en €) décomposés par postes de coûts et par traitement dans le scénario avec TIBSOVO [source : rapport technique de l'industriel - novembre 2023]

Années	Année 1	Année 2	Année 3	Année 4	Année 5	Cumul
<b>SCENARIO AVEC TIBSOVO</b>						
<b>TIBSOVO + azacitidine</b>						
Coûts d'acquisition (€)						
Coûts d'administration (€)	18 898 819	34 455 061	46 226 621	50 702 719	52 658 873	202 942 093
Coûts des traitements concomitants (€)	3 378 980	6 160 331	8 265 006	9 713 531	10 754 712	38 272 560
Coûts de suivi de la maladie (€)	556 675	989 528	1 315 387	1 538 228	1 698 885	6 098 703
Coûts des EI (€)	1 573 730	1 858 784	2 007 378	2 052 706	2 104 509	9 597 106
TOTAL TIBSOVO + azacitidine (€)						
<b>Azacitidine en monothérapie</b>						
Coûts d'acquisition (€)	0	0	0	0	0	0
Coûts d'administration (€)	815 718	0	0	0	0	815 718
Coûts des traitements concomitants (€)	190 077	0	0	0	0	190 077
Coûts de suivi de la maladie (€)	26 521	9 686	3 537	1 292	472	41 508
Coûts des EI (€)	92 558	0	0	0	0	92 558

Années	Année 1	Année 2	Année 3	Année 4	Année 5	Cumul
<b>TOTAL azacitidine en monothérapie (€)</b>	1 124 874	9 686	3 537	1 292	472	1 139 861
<b>VENCLYXTO + azacitidine</b>						
Coûts d'acquisition (€)	████████	████████	████████	████████	████████	████████
Coûts d'administration (€)	4 361 266	4 486 843	2 409 913	1 881 168	1 927 092	15 066 282
Coûts des traitements concomitants (€)	775 993	939 490	828 901	763 001	726 518	4 033 902
Coûts de suivi de la maladie (€)	119 346	144 492	127 483	117 348	111 737	620 406
Coûts des EI (€)	433 076	246 288	125 989	128 834	132 085	1 066 271
<b>TOTAL VENCLYXTO + azacitidine (€)</b>	████████	████████	████████	████████	████████	████████
<b>Tous traitements</b>						
Coûts d'acquisition (€)	████████	████████	████████	████████	████████	████████
Coûts d'administration (€)	24 075 803	38 941 904	48 636 534	52 583 888	54 585 965	218 824 093
Coûts des traitements concomitants (€)	4 345 050	7 099 820	9 093 907	10 476 532	11 481 231	42 496 539
Coûts de suivi de la maladie (€)	702 542	1 143 705	1 446 408	1 656 868	1 811 094	6 760 617
Coûts des EI (€)	2 099 364	2 105 072	2 133 366	2 181 539	2 236 594	10 755 935
Coûts de test (€)	252 401	258 439	264 592	270 977	277 479	1 323 888
<b>TOTAL (€)</b>	████████	████████	████████	████████	████████	████████

## Impact budgétaire

Tableau 54 : Résultats de l'impact budgétaire de l'analyse de référence [source rapport technique de l'industriel - novembre 2023]

Postes de coûts	Année 1	Année 2	Année 3	Année 4	Année 5	Cumul
Coûts d'acquisition (€)	████████	████████	████████	████████	████████	████████
Coûts d'administration (€)	1 304 342	9 897 616	18 260 171	20 968 509	21 957 171	72 387 809

Postes de coûts	Année 1	Année 2	Année 3	Année 4	Année 5	Cumul
Coûts des traitements concomitants (€)	-133 541	1 162 959	2 221 461	2 918 470	3 419 545	9 588 893
Coûts de suivi de la maladie (€)	39 508	161 518	293 922	400 182	481 089	1 376 219
Coûts des EI (€)	-271 646	-326 719	-359 423	-369 510	-379 845	-1 707 142
Coûts de test (€)	252 401	258 439	264 592	270 977	277 479	1 323 888
TOTAL (€)						

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

### 5.2.2.1. Analyses de sensibilité sur les hypothèses de modélisation

Tableau 55 : Résultats des analyses de sensibilité [source : rapport technique de l'industriel - novembre 2023]

Paramètre	Analyse de référence	Analyse de sensibilité	Impact budgétaire	Variation de l'impact budgétaire
Impact budgétaire de l'analyse de référence = [REDACTED]				
Horizon temporel	5 ans	3 ans	[REDACTED]	-53,2%
Extrapolation de la survie sans événement	Loi log-normale	Loi d'extrapolation alternative : log-logistique	[REDACTED]	+0,5%
		Loi d'extrapolation alternative : gamma	[REDACTED]	-12,3%
Extrapolation de la survie globale	Loi Weibull	Loi d'extrapolation alternative : log-logistique	[REDACTED] €	-1,3%
		Loi d'extrapolation alternative : gamma	[REDACTED]	-0,4%
Extrapolation de la durée de traitement	Utilisation de la SSE	Utilisation des durées de traitement extrapolées de l'essai AGILE pour TIBSOVO + azacitidine et azacitidine en monothérapie et de la SSE issue de la NMA pour VENCLYXTO + azacitidine	[REDACTED]	-9,9%

Paramètre	Analyse de référence	Analyse de sensibilité	Impact budgétaire	Variation de l'impact budgétaire
Impact budgétaire de l'analyse de référence = ██████████				
<b>Coût de test IDH1</b>	Prise en compte du coût de test pour la totalité des patients atteints de LAM	Prise en compte du coût de test uniquement pour les patients traités par TIBSOVO	██████████ €	-0,3%
<b>Événements indésirables</b>	Prise en compte des EI	Pas de prise en compte des EI	██████████ €	+0,4%
<b>Intensité de dose</b>	Issue de l'essai AGILE	Intensité de dose à 100% pour tous les traitements	██████████ €	+9,5%
<b>Parts de marché</b>	Année 1 : █████% (pour TIBSOVO)	█████% pour TIBSOVO	██████████ €	-4,6%
	Année 2 : █████% Année 3 : █████% Année 4 : █████% Année 5 : █████%	█████% pour TIBSOVO	██████████ €	+4,6%
<b>Population cible</b>		Année 1 : 275 Année 2 : 282 Année 3 : 289 Année 4 : 295 Année 5 : 303	██████████ €	-6,9%
		Année 1 : 320 Année 2 : 327 Année 3 : 335 Année 4 : 343 Année 5 : 352	██████████ €	+8,1%
		Prise en compte d'un taux de mutation IDH1 à 12,7% : Année 1 : 276 Année 2 : 283 Année 3 : 289 Année 4 : 296 Année 5 : 304	██████████ €	-6,6%

### 5.2.2.2. Analyses sur le prix de TIBSOVO

Tableau 56 : Résultats des analyses de sensibilité sur le prix de TIBSOVO

	PPTC	Impact budgétaire	Variation de l'impact budgétaire
<b>Analyse de référence</b>	██████████ €	██████████ €	-

Diminution de █%	██████ €	██████ €	-4,9%
Diminution de █%	██████ €	██████ €	-9,7%
Diminution de █%	██████ €	██████ €	-14,6%

Tableau 57 : Résultats des analyses de sensibilité sur le prix de TIBSOVO par année

	PPTTC	Impact budgétaire				
		Année 1	Année 2	Année 3	Année 4	Année 5
Analyse de référence						
Diminution de 5%						
Diminution de 10%						
Diminution de 15%						

### 5.2.2.3. Analyse de sensibilité déterministe

Tableau 58 : Résultats de l'analyse de sensibilité déterministe [source : rapport technique de l'industriel - novembre 2023]

Paramètres	Variation	Impact budgétaire		Variation en %	
		Borne basse	Borne haute	Borne basse	Borne haute
<b>Impact budgétaire en analyse de référence = ████████ €</b>					
Durée de traitement TIBSOVO	31,44 mois – 47,16 mois	██████	██████ €	-6,4%	+3,4%
Coût d'acquisition de VENCLYXTO	██████ €	██████	██████ €	+3,6%	-3,6%
Coût d'administration – hospitalisation complète	999,98 € - 1 499,97 €	██████	██████ €	-2,6%	+2,6%
Durée de traitement azacitidine en monothérapie	8,08 mois – 12,12 mois	██████	██████ €	+1,6%	-2,3%
Durée de traitement VENCLYXTO	16,48 mois – 24,72 mois	██████	██████ €	+1,9%	-1,6%
Coût d'administration – HDJ	434,31 € - 651,47 €	██████	██████ €	-1,6%	1,6%
Coût des EI – infection	3 520,86 € - 5 281,28 €	██████	██████ €	+0,04%	-0,04%
Coût des EI – neutropénie fébrile	3 520,86 € - 5 281,28 €	██████	██████ €	+0,03%	-0,03%
Coût des EI – thrombocytopénie	1 811,70 € - 2 717,54 €	██████	██████ €	+0,02%	-0,02%



Coût des EI – leucopénie	2 780,76 €	-				
	4 171,14 €				€	+0,02%   -0,02%

OWSA - Budget Impact

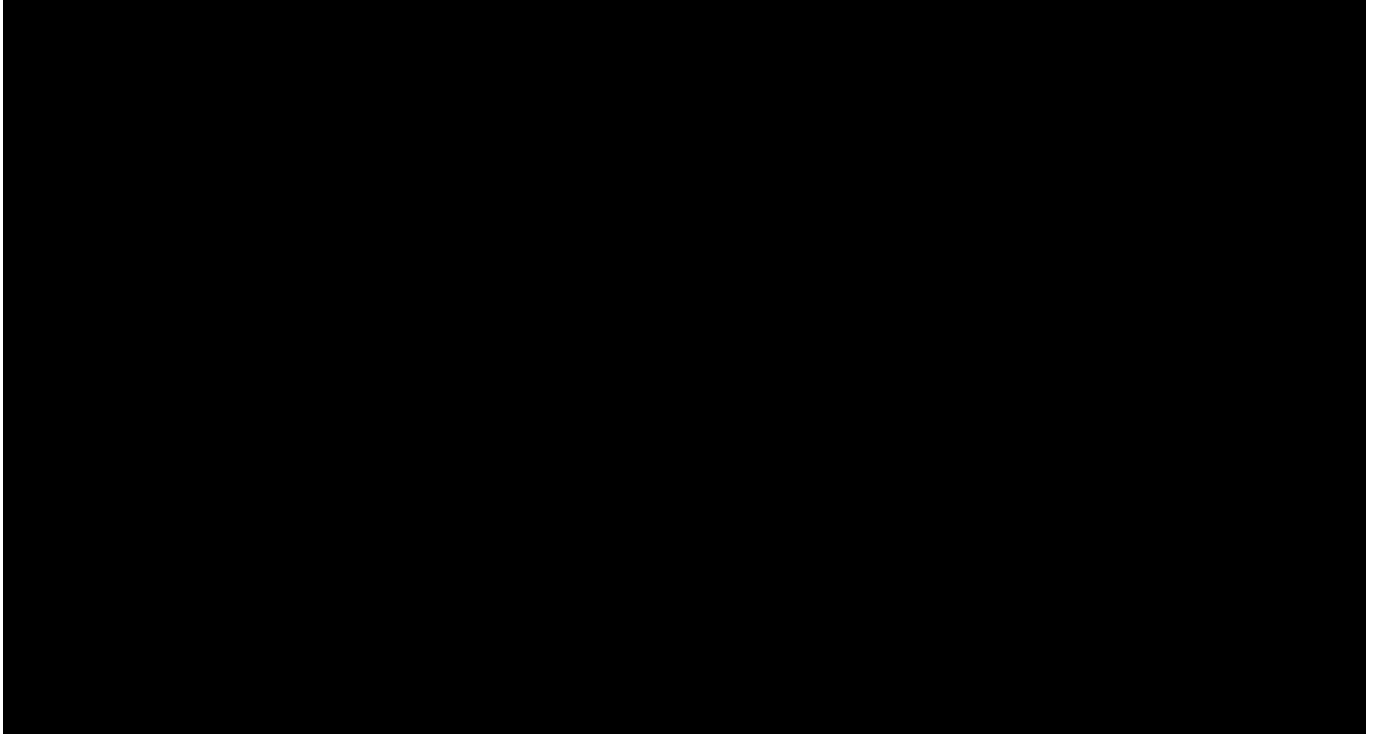


Figure 11 : Diagramme de Tornado de l'analyse de référence [source : rapport technique de l'industriel - novembre 2023]

# Table des annexes

---

Annexe 1.	Documents supports	75
Annexe 2.	Échange technique avec l'industriel	76

## Annexe 1. Documents supports

L'analyse critique évalue la recevabilité de l'évaluation économique au regard du guide méthodologique en vigueur (HAS, 2020) (6).

L'analyse critique est fondée sur les documents transmis par l'industriel à la HAS :

- Rapport de présentation en vue d'une soumission à la CEESP (dépôt le 2 juin 2023) ;
- Rapport technique de l'analyse de l'efficacité « Rapport technique de l'analyse d'efficacité de TIBSOVO » (version mise à jour le 16 novembre 2023) ;

Version électronique du modèle économique au format Excel (version mise à jour le 16 novembre 2023)

- Rapport technique de l'analyse d'impact budgétaire « Rapport technique de l'analyse d'impact budgétaire de TIBSOVO » (version mise à jour le 16 novembre 2023) ;

Version électronique du modèle économique au format Excel (version mise à jour le 16 novembre 2023) ;

- Réponses aux questions techniques adressées le 16 novembre 2023.

Des documents complémentaires ont également été fournis dans le dossier :

- Bibliographies du rapport de présentation et du rapport technique.
- Documents supports

## **Annexe 2. Échange technique avec l'industriel**

La liste de questions techniques ci-dessous a été adressée à l'industriel. L'industriel a adressé des réponses écrites aux questions de l'échange techniques à la HAS le 16 novembre 2023 et ses observations lors de la phase contradictoire le 26 janvier 2024.

## ECHANGE TECHNIQUE

### TIBSOVO (ivosidénib)

---

#### Avertissements

L'échange technique est à l'initiative du SEM et n'a pas vocation à être systématique. Il a pour objectif de questionner certains choix méthodologiques retenus par l'industriel, sans visée d'exhaustivité à ce stade de l'expertise.

Ce point d'étape du processus d'expertise du dossier par le service n'a pas valeur de validation des choix et hypothèses retenus par l'industriel.

Les approches recommandées par la CEESP sont développées dans les guides méthodologiques dédiés à l'évaluation économique et à l'analyse d'impact budgétaire.

Les éléments en gras doivent être traités en priorité. Lorsque des modifications de l'analyse principale sont recommandées dans le modèle d'efficience ou les modèles d'impact budgétaire, l'ensemble des analyses de sensibilité doivent être mises à jour.

Le(s) rapport(s) technique(s) et le(s) modèle(s) mis à jour suite à l'échange technique doive(nt) être fourni(s). Le rapport technique est mis à jour en identifiant clairement les éléments modifiés.

Tout dossier incomplet entraînera sa suspension.

---

### Analyse d'efficience

---

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

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

Certaines analyses de sensibilité supplémentaires pourraient améliorer l'exploration de l'incertitude au regard de l'évaluation déposée initialement. Les questions posées peuvent amener l'industriel à proposer d'autres analyses de sensibilité que celles proposées, s'il le juge pertinent.

---

## CHOIX STRUCTURANTS DE L'EVALUATION

### Horizon temporel

1) Compte tenu de :

- de l'espérance de vie courte des patients de l'indication concernée (des données de survie de vie réelle dans la pathologie pourront être apportées au dossier) ;
- des hypothèses formulées dans l'indication et de l'incertitude générée par les extrapolations des données d'efficacité à long terme ;

Un horizon temporel de 5 ans semble plus approprié en analyse de référence. Des analyses de sensibilité en scénario sur l'horizon temporel sont attendues.

---

## CHOIX DE MODELISATION

## Sous-population

2) Pouvez-vous argumenter (littérature, données de vie réelle) davantage le choix de pas recourir à une modélisation en sous-population selon le taux de blastes et d'en discuter l'impact sur les résultats ?

Explication : étant donné que l'azacitidine a obtenu un SMR insuffisant pour justifier une prise en charge par la solidarité nationale dans l'extension d'indication de l'AMM, c'est-à-dire chez des adultes inéligibles à une greffe de cellules souches hématopoïétiques et ayant une LAM avec > 30% de blastes médullaires selon la classification de l'OMS, il ne peut être considéré comme comparateur cliniquement pertinent dans une partie de l'indication d'ivosidenib.

## Choix et structure du modèle

3) Il est attendu une justification plus approfondie du choix du sous-état rassemblant la RC et la RCi au regard des données cliniques (en complément de la discussion déjà apportée sur les coûts et de la qualité de vie). L'approche doit être en cohérence avec les données disponibles, et ne pas favoriser le produit évalué (cf explication ci-dessous). Pouvez-vous également fournir le tableau 15 du rapport technique avec les détails par RC et RCi ? De manière générale, toutes données devront être référencées dans le rapport technique et les sources associées devront être transmises.

- Explication : il n'est pas exclu que le choix de regrouper ces deux critères dans un seul et même état soit peu pertinent cliniquement et non conservateur au regard des éléments suivants : la différence d'efficacité RC/RCi semble portée essentiellement par les résultats de la proportion de RC. De plus, une différence numérique est observée concernant la RCi ne pouvant exclure un biais interprétation quant à l'efficacité relative ce critère composite (RC+RCi) (cf Pau Montesinos et al 2022 (4), Table 2) ;
- les résultats de la comparaison indirecte suggèrent une supériorité du vénétoclax + azacitidine en termes de RC ;
- de la différence d'utilité estimée importante entre le sous-état RC/RCi et non RC/RCi de -0,107 ;
- l'hypothèse d'une répartition constante entre les sous-états de santé « RC/RCi » et « sans RC/RCi » est utilisée tout au long de l'horizon temporel.

4) Il semble que le schéma du modèle ne corresponde pas à ce qui est décrit : « Survie post-événement » (SPE) n'est pas totalement transposable à « PD / relapse » (cf figure 5 du rapport technique). Il est attendu que le modèle soit cohérent avec les résultats qui l'alimentent, ceci est également valable pour les comparateurs intégrés dans la modélisation.

Explication : si la SSE émane de l'analyse de sensibilité de l'analyse post-hoc issue de la publication de Pau Montesinos et al 2022 (4) (cf question 8) de cet échange technique alors la SSE est définie comme le temps écoulé entre la randomisation et l'apparition d'une maladie progressive, la rechute à partir de la RC ou de la CRi, l'échec du traitement ou le décès, quelle qu'en soit la cause (source : Supplementary Appendix Pau Montesinos et al 2022). NB : dans la partie du rapport technique « type du modèle retenu » un état de santé se nomme « Survie post-événement » et une autre partie « discussion et conclusions », l'état de santé est appelé « survie post-progression ».

## Événements intercurrents

5) La courbe de survie sans évènement a été retenue comme proxy pour modéliser la durée de traitement. Pouvez-vous discuter de la plausibilité de cette hypothèse pour le bras vénétoclax + azacitidine ? Il est attendu que l'hypothèse retenue en analyse de référence soit la plus pertinente cliniquement et conservatrice.

Explication : il semble que la durée de traitement pour le bras vénétoclax+azacitidine soit surestimée par l'approche proposée d'un proxy avec le critère de SSE uniquement, sans considérer la toxicité. En effet, il est indiqué dans le RCP que « Vénétoclax en association avec un agent hypométhylant doit être poursuivi jusqu'à progression de la maladie ou toxicité inacceptable ». La pertinence clinique des hypothèses qui sont avancées dans la modélisation doivent également être discutées au regard des données cliniques de l'étude VIALE-A dont la durée médiane d'exposition rapportée a été de 7,6 mois pour 20,5 mois de suivi médian et de la proportion de patients ayant un arrêt définitif faisant suite à un EI a été de 24%.

6) Pouvez-vous fournir les courbes de durée de traitement des traitements sur une même figure (selon la réponse à la question précédente) ?

7) Concernant les traitements ultérieurs, pouvez-vous :

a) nous confirmer que la distribution utilisée des traitements reçus ultérieurement est correctement estimée ?

b) expliquer dans quelle mesure il est plausible cliniquement de retenir une hypothèse d'équivalence pour les traitements ultérieurs entre les bras ivosidénib+azacitidine et vénétoclax+azacitidine ?

8) Afin de justifier l'application des EI en une seule fois au premier cycle, pouvez-vous décrire les délais d'apparition et de résolution des EI pour les bras de traitement ?

Explication : La distribution utilisée des traitements reçus ultérieurement, observée dans l'essai clinique AGILE est celle des « patients ayant progressé » (comme indiqué dans le rapport technique) ou alors les proportions utilisées ont été calculées à partir de la population totale de l'essai clinique (tableau 33 page 80 du rapport technique), le CSR de l'étude est attendu afin d'évaluer la cohérence des estimations présentées.

## **Estimation des données d'efficacité**

### **Source de données d'efficacité**

9) Pouvez-vous fournir le CSR de l'essai clinique AGILE et les analyses post-hoc le cas échéant ?

10) Pouvez-vous nous confirmer que la source d'utilisée pour définir la différence de SSE de ivosidénib + azacitidine versus azacitidine seule provient de la publication Pau Montesinos et al 2022 (4) et est de ce fait issue d'une analyse de sensibilité post-hoc ?

11) Pouvez-vous présenter les différences de définitions d'un « événement » dans le critère de jugement SSE entre les différentes sources permettant de documenter l'efficacité pour la comparaison indirecte, et en discuter l'impact sur les résultats ?

## Méta-analyse en réseau

12) Il est précisé qu'une « évaluation complète de la faisabilité a été réalisée pour vérifier l'hypothèse de transitivité ». Pouvez-vous expliquer et documenter comment cette hypothèse de transitivité a-t-elle été évaluée ? Des tests d'intégration ont-ils été réalisés pour identifier l'impact des variables sur l'effet traitement ? Le cas échéant, quelles sont les variables sélectionnées pour tester cette hypothèse ?

13) Pouvez-vous discuter de la méthode de sélection des potentielles variables modificatrices de l'effet traitement ?

Explication : Il est indiqué que la méthode de sélection des modificateurs de l'effet traitement sont issues de « MAIC publiée (42) et un STC (43) des thérapies dans l'indication concernée qui ont été réalisées » mais quand est-il de la méthode de sélection réalisée dans ces études, repose-t-elle sur une revue systématique de la littérature ?

14) Considérant que :

- Le statut IDH1 semble avoir été retenu comme variable pronostique / modificateur de l'effet traitement (cf page 48 du rapport technique de la comparaison indirecte) ;
- L'essai clinique VIALE-A, les résultats de RC/RCi et de survie globale semblent meilleures pour la sous-population IDH1/IDH2 versus la population générale de l'étude (cf avis CT de VENCLYXTO du 30 juin 2021) ;
- La NMA a été réalisée indépendamment du statut IDH1 ;

Pouvez-vous discuter de la transposabilité des populations entre les études retenues pour les comparaisons indirectes et de la portée des résultats associés ? Il est attendu une discussion sur l'impact de la mutation IDH1/IDH2 sur les résultats. Les analyses de sensibilité en scénario jugées pertinentes pourront être versées au dossier.

15) Pouvez-vous expliquer le lien entre le critère d'indépendance transfusionnelle rapportée dans le rapport technique de la comparaison indirecte et le modèle ?

16) Pouvez-vous préciser dans quelle mesure des analyses de sensibilité ont-elles été menées dans la méta-analyse en réseau ?

17) Dans le rapport technique de la comparaison indirecte, une MAIC a également été réalisée, pouvez-vous :

- a) justifier le lien entre la méta-analyse en réseau et la MAIC ?
- b) expliquer le rationnel de cette seconde approche proposée ?

## Extrapolation des données

18) Il est précisé que, l'hypothèse des risques proportionnels pour l'association vénétoclax + azacitidine versus ivosidénib + azacitidine est vérifiée. Pouvez-vous nous fournir le diagnostic de cette hypothèse, les tests et résultats associés permettant de conclure à ce qui est présenté dans le rapport technique ?



19) Pouvez-vous fournir les courbes de HR(t) pour les traitements de l'essai clinique AGILE ?

20) Pouvez-vous expliquer la raison pour laquelle le bras ivosidénib+azacitidine a été privilégié comme courbe de référence ? Sauf argumentation convaincante, il est attendu que le bras azacitidine + placebo pour l'extrapolation des données de survie (SSE et SG) soit utilisé comme référence, auquel est appliqué les HR versus ivosidénib+ azacitidine et vénétoclax + azacitidine (sous réserve de la vérification de l'hypothèse des risques) ?

21) Il est attendu que les fonctions de distribution avec les meilleurs critères AIC/BIC pour extrapoler la SSP et la SG non retenues en analyse de référence soient explorées en analyse de sensibilité.

22) Il est attendu des éléments de justification afin de soutenir l'hypothèse d'une répartition constante entre les sous-états de santé « RC/RCi » et « sans RC/RCi » tout au long de l'horizon temporel.

---

## IDENTIFICATION, MESURE ET VALORISATION DES UTILITES

23) Pouvez-vous apporter une justification clinique et statistique solide relative à :

a) la spécification du modèle choisi dans l'analyse de référence ;

b) l'intégration de certaines covariables dans ce modèle mixte à mesures répétées, en l'absence de significativité pour certaines covariables (cf tableau 21 page 70 du rapport technique, i.e « progression/rechute ») ?

24) Concernant la méthode d'intégration des scores d'utilité dans le modèle, pouvez-vous :

a) documenter la méthode de calcul des scores d'utilité intégrés dans le modèle à partir du modèle mixte ?

b) Justifier et discuter de la pertinence clinique d'un score d'utilité d'un patient ayant progressé (« survie post-progression ») plus élevée que celui d'un patient n'ayant pas progressé mais sans rémission complète (« survie sans évènement sans RC/RCi ») ?

---

## IDENTIFICATION, MESURE ET VALORISATION DES COUTS

25) Quelle est la source des ressources mensuelles consommées par les patients pour la prise en charge et le suivi de la LAM ?

26) Pour le coût d'administration d'azacitidine, pouvez-vous préciser et justifier la proportion retenue entre l'hospitalisation de jour et l'hospitalisation complète ?

---

## VALIDATION

- 27) Disposez-vous de données d'efficacité sur la SSE issue de la date de point du 30/06/2022 afin de compléter la validation interne ?
- 28) Concernant la validation interne, il est attendu une mise à jour de la section validation suivant les éléments modifiés suite aux questions de l'échange technique.
- 29) Concernant la validation externe du bras azacitidine seule, pouvez-vous :
- discuter des taux de survie modélisés versus ceux observés ?
  - préciser la section dans laquelle sont rapportées les données dans l'avis économique VENCLYXTO ?
- 30) Pouvez-vous expliquer pourquoi le registre de Toulouse DATAML n'est pas utilisé ?

---

## **ANALYSES DE SENSIBILITE**

### **Analyse de sensibilité probabiliste**

- 31) Pouvez-vous montrer, par exemple, à l'aide d'un graphique que le nombre de simulations retenues (1000 itérations) permet de stabiliser l'estimation probabiliste du RDCR ? Si ce n'est pas le cas, pouvez-vous modifier le nombre d'itérations afin qu'il puisse garantir une stabilisation (ou une convergence) de l'estimation probabiliste des résultats du modèle ?
- 32) Dans le tableau 52 page 104 du rapport technique, la section sur les analyses de sensibilité probabilistes est manquante. Pouvez-vous la compléter (i.e description des distributions et le calcul des paramètres de ces distributions) ?
- 33) Pouvez-vous confirmer que les paramètres de durée de traitement et d'efficacité sont intégrés dans l'analyse de sensibilité probabiliste, et les présenter ?
- 34) Une interprétation relative à la courbe d'acceptabilité multi-options obtenue dans l'analyse probabiliste est attendue

---

## **Analyses d'impact budgétaire**

---

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

- 1) Disposez-vous du nombre de patients ayant bénéficié de l'accès précoce depuis son octroi ?

### **Horizon temporel**

- 2) Pouvez-vous fournir une analyse de sensibilité en scénario avec un horizon temporel de 3 ans ?

Population cible

- 3) Concernant l'estimation de la population cible, pouvez-vous
- a) apporter davantage de détails (sous forme de tableau) sur le calcul de la population cible à partir de l'INCa ?
  - b) proposer une estimation des nouveaux cas de LAM à partir d'une régression utilisant les données de 1990-2018 (INCa) ?
  - c) justifier le choix du taux de 13,6% (en prenant un taux de réalisation du test de la mutation ISH1 de 74,3%) de patients mutés IDH1 de l'année 2019 en analyse de référence ?

### Modèle de l'AIB

- 4) Pouvez-vous préciser et justifier le type de modèle de l'impact budgétaire retenu dans l'analyse de référence ? Pouvez-vous décrire comment la mortalité a-t-elle été intégrée dans ce modèle ?

#### Parts de marché

- 5) Pouvez-vous discuter et modifier le cas échéant les taux d'utilisation « sans l'association ivosidénib + azacitidine » (cf tableau 4 page 19 de l'AIB) au regard de la cohérence clinique ?

Précision : Il est fait l'hypothèse que l'utilisation dans le cadre de l'accès compassionnel d'ivosidénib est répartie dans différentes options thérapeutiques or il est attendu que cette hypothèse soit cohérente avec la population de l'accès compassionnel à savoir avec un risque infectieux majeur ou un risque de neutropénie fébrile les rendant inéligibles aux autres alternatives disponibles.

- 6) Pouvez-vous étayer davantage l'argumentaire concernant la proportion de patients traités par vénétoclax+azacitidine en augmentation jusqu'à un seuil de 75% sachant que cette association a une extension d'AMM depuis 2021 ?

### Estimation des coûts

- 7) Concernant la prise en compte du coût du test de la mutation IDH1, dans le « scénario sans ivosidénib », pouvez-vous :

a) Présenter de manière détaillée (avec les sources associées) la pratique clinique actuelle du recours au test de la mutation IDH1 ? Dans quelle mesure ce test est-il un facteur de décision dans la prise en charge thérapeutique dans cette indication à ce jour ?

b) En lien avec la question précédente, expliquer et justifier à quels patients sont appliqués ce coût de test (« scénario sans ivosidénib » versus « scénario avec ivosidénib ») ? En effet, selon le modèle Excel, la prise en compte du le coût du test IDH (cellule N13, N13, N14 onglet « cost ») n'est pas explicite.

Toutes analyses de sensibilité en scénario permettant d'explorer l'incertitude sur les hypothèses autour de la prise en compte du test de la mutation IDH1 seront fournies.

- 8) Concernant la prise en compte du coût du test de la mutation IDH1, dans le « scénario avec ivosidénib », pouvez-vous :

a) Expliquer plus précisément le calcul appliqué pour prendre en compte le fait que des patients soient testés mais non mutés ?

b) Justifier la raison pour laquelle il n'a pas été retenu quasiment 100% des patients seront testés pour la mutation IDH dans le « scénario avec ivosidénib » ?

Toutes analyses de sensibilité en scénario permettant d'explorer l'incertitude sur les hypothèses autour de la prise en compte du test de la mutation IDH1 seront fournies.

9) Pouvez-vous fournir un tableau présentant le coût du test IDH par année dans le « scénario sans ivosidénib » versus « scénario avec ivosidénib » permettant de documenter l'impact du coût du test de la mutation IDH1 sur les dépenses d'Assurance maladie ?

10) Pouvez-vous expliquer la différence importante de coût d'administration entre le bras vénétoclax + azacitidine et ivosidénib + azacitidine dans le « monde avec ivosidénib » ?

### **Analyses de sensibilité**

11) Pouvez-vous fournir a minima dans une analyse de sensibilité en scénario une analyse retenant un horizon temporel de 3 ans ?

# Table des illustrations et des tableaux

---

## Table des figures

Figure 1 : Structure du modèle à 3 états de santé [source : rapport technique de l'industriel – novembre 2023]	13
Figure 2 : Courbe d'acceptabilité multi-options - [source réponse à l'échange technique – novembre 2023]	21
Figure 3 : RDCR en fonction de la variation du prix - [source : réponse à l'échange technique– novembre 2023]	22
Figure 4 : Diagramme de Tornado de l'analyse de référence (versus vénétoclax+azacitidine) - [source : réponse à l'échange technique – novembre 2023]	22
Figure 5 : Diagramme de Tornado de l'analyse de référence [source : rapport technique de l'industriel – novembre 2023]	29
Figure 6 : Vérification de l'hypothèse des risques proportionnels pour la SSE et de la SG pour l'essai clinique AGILE- [source : rapport technique de l'industriel – novembre 2023]	36
Figure 7 : Vérification de l'hypothèse des risques proportionnels pour la SSE et de la SG pour l'essai clinique VIALE-A - [source : rapport technique de l'industriel – novembre 2023]	37
Figure 8 : Vérification de l'hypothèse des risques proportionnels pour la SSE et de la SG pour l'essai clinique VIALE-A (dernière date de point) - [source : rapport technique de l'industriel – novembre 2023]	38
Figure 9 : Fonctions d'extrapolation pour la survie globale – TIBSOVO + azacitidine - [source : rapport technique de l'industriel – novembre 2023]	39
Figure 10 : Fonctions d'extrapolation pour la SSE pour les patients traités par TIBSOVO + azacitidine- [source : rapport technique de l'industriel – novembre 2023]	40
Figure 11 : Diagramme de Tornado de l'analyse de référence [source : rapport technique de l'industriel - novembre 2023]	73

## Table des tableaux

Tableau 1 : études en cours dans l'indication – [source : rapport technique de l'industriel, novembre 2023]	5
Tableau 2 : études en cours dans d'autres indications– [source : rapport technique de l'industriel, novembre 2023]	5
Tableau 3. Synthèse des réserves sur l'étude d'efficience	7
Tableau 4. Synthèse des réserves sur l'étude d'impact budgétaire	8
Tableau 5. Contexte administratif*	9
Tableau 6. Contexte clinique	10
Tableau 7 : scores d'utilité intégrés dans le modèle	18

<b>Tableau 8. Principaux résultats de l'analyse de sensibilité déterministe sur les variables du modèle- [source : réponse à l'échange technique– novembre 2023]</b>	<b>22</b>
<b>Tableau 9. Principaux résultats de l'analyse de l'incertitude - [source : réponse à l'échange technique – novembre 2023]</b>	<b>23</b>
<b>Tableau 10 : Résultats de l'étude de marché du laboratoire SERVIER - [source : rapport technique de l'industriel – novembre 2023]</b>	<b>32</b>
<b>Tableau 11. Présentation des comparateurs retenus pour l'analyse médico-économique - [source : rapport technique de l'industriel – novembre 2023]</b>	<b>33</b>
<b>Tableau 12 : Caractéristiques des patients inclus dans l'essai AGILE- [source : rapport technique de l'industriel – novembre 2023]</b>	<b>34</b>
<b>Tableau 13 : Synthèse des EI retenus par bras de traitement - [source : rapport technique de l'industriel – novembre 2023]</b>	<b>34</b>
<b>Tableau 14 : Répartition dans les sous-états « RC/RCi » et « sans RC/RCi » selon le traitement- [source : rapport technique de l'industriel – novembre 2023]</b>	<b>36</b>
<b>Tableau 15 : Critères AIC/BIC pour l'extrapolation de la survie globale (SG) des patients traités par TIBSOVO + azacitidine - [source : rapport technique de l'industriel – novembre 2023]</b>	<b>39</b>
<b>Tableau 16 : critères AIC/BIC et principaux résultats de survie pour l'extrapolation de la SSE des patients traités par TIBSOVO + azacitidine- [source : rapport technique de l'industriel – novembre 2023]</b>	<b>40</b>
<b>Tableau 17. Synthèse des hypothèses et choix méthodologiques concernant la modélisation - [source : rapport technique de l'industriel – novembre 2023]</b>	<b>41</b>
<b>Tableau 18 : Nombre de questionnaires enregistrés en fonction de l'état de santé. - [source : rapport technique de l'industriel – novembre 2023]</b>	<b>43</b>
<b>Tableau 19 : Nombre de questionnaires enregistrés en fonction du statut « RC/RCi » - [source : rapport technique de l'industriel – novembre 2023]</b>	<b>43</b>
<b>Tableau 20 : Résultats du modèle mixte (analyse de référence) - [source : rapport technique de l'industriel – novembre 2023]</b>	<b>44</b>
<b>Tableau 21 : Données d'utilité utilisées dans le modèle- [source : rapport technique de l'industriel – novembre 2023]</b>	<b>44</b>
<b>Tableau 22 : Désutilités liées aux EI- [source : rapport technique de l'industriel – novembre 2023]</b>	<b>44</b>
<b>Tableau 23. Hypothèses et analyses de sensibilité spécifiques à l'évaluation de la qualité de vie - [source : rapport technique de l'industriel – novembre 2023]</b>	<b>45</b>
<b>Tableau 24 : Posologie des interventions comparées dans le modèle - [source : rapport technique de l'industriel – novembre 2023]</b>	<b>46</b>
<b>Tableau 25 : Doses relatives pour chaque traitement - [source : rapport technique de l'industriel – novembre 2023]</b>	<b>47</b>
<b>Tableau 26 : Coûts d'acquisition des différents traitements de comparaison - [source : rapport technique de l'industriel – novembre 2023]</b>	<b>47</b>

<b>Tableau 27 : Coûts d'acquisition des différents traitements concomitants- [source : rapport technique de l'industriel – novembre 2023]</b>	<b>47</b>
<b>Tableau 28 : Coût d'administration en séance correspondant au GHM 28Z07Z- [source : rapport technique de l'industriel – novembre 2023]</b>	<b>48</b>
<b>Tableau 29 : Coût moyen d'une hospitalisation complète pour administration- [source : rapport technique de l'industriel – novembre 2023]</b>	<b>48</b>
<b>Tableau 30 : Traitements ultérieurs- [source : rapport technique de l'industriel – novembre 2023]</b>	<b>49</b>
<b>Tableau 31 : Coût du prélèvement des cellules souches hématopoïétique pour l'allogreffe- [source : rapport technique de l'industriel – novembre 2023]</b>	<b>49</b>
<b>Tableau 32 : Coût de l'allogreffe- [source : rapport technique de l'industriel – novembre 2023]</b>	<b>49</b>
<b>Tableau 33 : Ressources mensuelles consommées par les patients pour la prise en charge et le suivi de la LAM- [source : rapport technique de l'industriel – novembre 2023]</b>	<b>50</b>
<b>Tableau 34 : Valorisation des événements indésirables- [source : rapport technique de l'industriel – novembre 2023]</b>	<b>50</b>
<b>Tableau 35 : Calcul des coûts liés à la fin de vie- [source : rapport technique de l'industriel – novembre 2023]</b>	<b>51</b>
<b>Tableau 36 : Coût de transport- [source : rapport technique de l'industriel – novembre 2023]</b>	<b>52</b>
<b>Tableau 37 : Ressources consommées et coûts unitaires - [source : rapport technique de l'industriel – novembre 2023]</b>	<b>52</b>
<b>Tableau 38. Validité interne, comparaisons des résultats du modèle à ceux de l'étude- [source : rapport technique de l'industriel – novembre 2023]</b>	<b>54</b>
<b>Tableau 39 : Comparaison des données de SSE et de la SG pour l'azacitidine en monothérapie- [source : rapport technique de l'industriel – novembre 2023]</b>	<b>54</b>
<b>Tableau 40 : Comparaison des données de SSE et de la SG pour VENCLYXTO + azacitidine- [source : rapport technique de l'industriel – novembre 2023]</b>	<b>55</b>
<b>Tableau 41. Résumé des évaluations économiques publiées - [source : rapport technique de l'industriel – novembre 2023]</b>	<b>55</b>
<b>Tableau 42: Résultats actualisés de l'analyse de référence en années de vie gagnées et QALY - [source : rapport technique de l'industriel – novembre 2023]</b>	<b>56</b>
<b>Tableau 43. Coûts par poste sur la durée totale de la simulation- [source : rapport technique de l'industriel – novembre 2023]</b>	<b>57</b>
<b>Tableau 44. Principaux résultats de l'analyse de sensibilité déterministe sur les variables du modèle- [source : réponse à l'échange technique– novembre 2023]</b>	<b>58</b>
<b>Tableau 45. Lois de distribution pour l'analyse de sensibilité probabiliste [source : réponse à l'échange technique– novembre 2023]</b>	<b>58</b>
<b>Tableau 46 : Population cible modélisée - [source : rapport technique de l'industriel post-échange technique - novembre 2023]</b>	<b>63</b>

<b>Tableau 47 : Résultats de l'étude de marché - [source : rapport technique post-échange technique - novembre 2023]</b>	<b>64</b>
<b>Tableau 48 : Parts de marché du scénario sans TIBSOVO - [source : rapport technique post-échange technique - novembre 2023]</b>	<b>65</b>
<b>Tableau 49 : Parts de marché du scénario avec TIBSOVO- [source : rapport technique post-échange technique - novembre 2023]</b>	<b>65</b>
<b>Tableau 50 : Coûts d'acquisition des différents traitements de comparaison [source : rapport technique de l'industriel - novembre 2023]</b>	<b>66</b>
<b>Tableau 51 : Effectifs des populations [source : rapport technique de l'industriel - novembre 2023]</b>	<b>66</b>
<b>Tableau 52 : Coûts (en €) décomposés par postes de coûts et par traitement dans le scénario sans TIBSOVO [source : rapport technique de l'industriel - novembre 2023]</b>	<b>67</b>
<b>Tableau 53 : Coûts (en €) décomposés par postes de coûts et par traitement dans le scénario avec TIBSOVO [source : rapport technique de l'industriel - novembre 2023]</b>	<b>68</b>
<b>Tableau 54 : Résultats de l'impact budgétaire de l'analyse de référence [source rapport de l'industriel - novembre 2023]</b>	<b>69</b>
<b>Tableau 55 : Résultats des analyses de sensibilité [source : rapport technique de l'industriel - novembre 2023]</b>	<b>70</b>
<b>Tableau 56 : Résultats des analyses de sensibilité sur le prix de TIBSOVO</b>	<b>71</b>
<b>Tableau 57 : Résultats des analyses de sensibilité sur le prix de TIBSOVO par année</b>	<b>72</b>
<b>Tableau 58 : Résultats de l'analyse de sensibilité déterministe [source : rapport technique de l'industriel - novembre 2023]</b>	<b>72</b>



# Références bibliographiques

---

- 1) Dombret H, Seymour JF, Butrym A, Wierzbowska A, Selleslag D, Jang JH, et al. International phase 3 study of azacitidine vs conventional care regimens in older patients with newly diagnosed AML with >30% blasts. *Blood*. 16 juill 2015;126(3):291-9.
- 2) CT-18983\_VENCLYXTO\_PIC\_EI\_AvisDef\_CT18983.pdf [Internet]. [cité 28 oct 2022]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18983\\_VENCLYXTO\\_PIC\\_EI\\_AvisDef\\_CT18983.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18983_VENCLYXTO_PIC_EI_AvisDef_CT18983.pdf)
- 3) Craddock CF, Houlton AE, Quek LS, Ferguson P, Gbandi E, Roberts C, et al. Outcome of Azacitidine Therapy in Acute Myeloid Leukemia Is not Improved by Concurrent Vorinostat Therapy but Is Predicted by a Diagnostic Molecular Signature. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 1 nov 2017;23(21):6430-40.
- 4) Montesinos P, Recher C, Vives S, Zarzycka E, Wang J, Bertani G, et al. Ivosidenib and Azacitidine in IDH1-Mutated Acute Myeloid Leukemia. *N Engl J Med*. 21 avr 2022;386(16):1519-31.
- 5) SPF. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018 - Tumeurs solides : Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim [Internet]. [cité 1 juin 2023]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/import/estimations-nationales-de-l-incidence-et-de-la-mortalite-par-cancer-en-france-metropolitaine-entre-1990-et-2018-tumeurs-solides-etude-a-partir-des-registres-des-cancers-du-reseau-Francim>
- 6) 2020 - Choix méthodologiques pour l'évaluation économique.pdf [Internet]. [cité 18 janv 2023]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-07/guide\\_methodologique\\_evaluation\\_economique\\_has\\_2020\\_vf.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-07/guide_methodologique_evaluation_economique_has_2020_vf.pdf)
- 7) vencylxto\_280921\_avis\_economique.pdf [Internet]. [cité 22 nov 2022]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-11/venclyxto\\_280921\\_avis\\_economique.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-11/venclyxto_280921_avis_economique.pdf)
- 8) DiNardo CD, Jonas BA, Pullarkat V, Thirman MJ, Garcia JS, Wei AH, et al. Azacitidine and Venetoclax in Previously Untreated Acute Myeloid Leukemia. *N Engl J Med*. 13 août 2020;383(7):617-29.
- 9) Andrade LF, Ludwig K, Goni JMR, Oppe M, de Pouvourville G. A French Value Set for the EQ-5D-5L. *PharmacoEconomics*. avr 2020;38(4):413-25.
- 10) van Hout B, Janssen MF, Feng YS, Kohlmann T, Busschbach J, Golicki D, et al. Interim scoring for the EQ-5D-5L: mapping the EQ-5D-5L to EQ-5D-3L value sets. *Value Health J Int Soc Pharmacoeconomics Outcomes Res*. 2012;15(5):708-15.
- 11) Sullivan PW, Ghushchyan V. Preference-Based EQ-5D Index Scores for Chronic Conditions in the United States. *Med Decis Mak Int J Soc Med Decis Mak*. 2006;26(4):410-20.
- 12) Hart HE, Redekop WK, Berg M, Bilo HJG, Meyboom-de Jong B. Factors that predicted change in health-related quality of life were identified in a cohort of diabetes mellitus type 1 patients. *J Clin Epidemiol*. nov 2005;58(11):1158-64.
- 13) Patel KK, Zeidan AM, Shallis RM, Prebet T, Podoltsev N, Huntington SF. Cost-effectiveness of azacitidine and venetoclax in unfit patients with previously untreated acute myeloid leukemia. *Blood Adv*. 16 févr 2021;5(4):994-1002.

- 14) Hu Y, Charaan M, van Oostrum I, Heeg B, Bell T. The cost-effectiveness of glasdegib in combination with low-dose cytarabine, for the treatment of newly diagnosed acute myeloid leukemia in adult patients who are not eligible to receive intensive induction chemotherapy in Canada. *J Med Econ.* 2021;24(1):150-61.
- 15) Jacob LA, Aparna S, Lakshmaiah KC, Lokanatha D, Babu G, Babu S, et al. Decitabine Compared with Low-Dose Cytarabine for the Treatment of Older Patients with Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia: A Pilot Study of Safety, Efficacy, and Cost-Effectiveness. *Adv Hematol.* 2015;2015:167029.
- 16) Batty N, Wiles S, Kabalan M, Sharma R, Shatzel J, Pang J, et al. Decitabine Is More Cost Effective Than Standard Conventional Induction Therapy In Elderly Acute Myeloid Leukemia Patients. *Blood.* 15 nov 2013;122(21):2699.

# Abréviations et acronymes

---

<b>AV</b>	Année de vie
<b>CEESP</b>	Commission d'évaluation économique et de santé publique
<b>ENC</b>	Etude nationale des coûts
<b>GHS</b>	Groupe homogène de séjour
<b>HAS</b>	Haute Autorité de santé
<b>HC</b>	Hospitalisation complète
<b>HDJ</b>	Hospitalisation de jour
<b>NMA</b>	<i>Network Meta-Analysis</i>
<b>MAR</b>	Méta-analyse en réseau
<b>QALY</b>	Quality-adjusted life year (i.e. année de vie pondérée par la qualité)
<b>RDCR</b>	Ratio différentiel coût-résultat
<b>SEM</b>	Service évaluation des médicaments
<b>SG</b>	Survie globale
<b>SSE</b>	Survie sans évènement

---

Retrouvez tous nos travaux sur  
[www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)

---

