



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

---

## ÉVALUER

LES TECHNOLOGIES DE SANTÉ

---

AVIS ECONOMIQUE

# Blinicyto (blinatumomab)

Chez les enfants, LAL B exprimant le CD19 Ph- en première rechute à haut risque dans le cadre du traitement de consolidation


Validé par la CEESP le 14 décembre 2021

---

# Sommaire

---

<b>1. Avis de la CEESP relatif aux produits de santé</b>	<b>3</b>
1.1. Avis de la CEESP	3
1.1.1. Sur le contexte	3
1.1.2. Sur l'analyse de l'efficience	4
1.1.3. Sur l'analyse d'impact budgétaire	5
1.1.4. Conclusion de la commission	5
1.1.5. Données complémentaires	6
1.2. Synthèse des réserves émises par la CEESP	6
<b>2. Complément A. Contexte de la demande</b>	<b>8</b>
<b>3. Complément B. Tableaux de synthèse</b>	<b>10</b>
3.1. Étude d'efficience : synthèse de l'analyse critique	10
3.2. Étude d'efficience : synthèse des résultats et de l'analyse de l'incertitude	22
<b>4. Complément C. Analyse critique et résultats de l'étude d'efficience</b>	<b>28</b>
4.1. Présentation et analyse critique de la méthodologie	28
4.1.1. Modélisation	28
4.1.2. Mesure et valorisation des états de santé en utilité	40
4.1.3. Mesure et valorisation des coûts	40
4.1.4. Validation	42
<b>Table des annexes</b>	<b>47</b>
<b>Table des illustrations et des tableaux</b>	<b>54</b>
<b>Références bibliographiques</b>	<b>56</b>
<b>Abréviations et acronymes</b>	<b>57</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 – décembre 2021 – ISBN :

# 1. Avis de la CEESP relatif aux produits de santé

## 1.1. Avis de la CEESP

### 1.1.1. Sur le contexte

#### 1.1.1.1. Informations générales

L'évaluation, présentée par la société Amgen, soutient une demande d'inscription de Blincyto (blinatumomab) sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans le cadre d'une extension d'indication.

La demande de remboursement concerne la population des patients pédiatriques à partir de l'âge de 1 an, présentant une leucémie aigüe lymphoblastique (LAL) à précurseurs B exprimant le CD19 avec chromosome Philadelphie négatif en première rechute à haut risque dans le cadre du traitement de consolidation (après l'induction et 2 blocs de chimiothérapie de consolidation). La demande de remboursement est superposable à l'indication de l'AMM obtenue le 24/06/2021 en procédure centralisée.

L'industriel estime la population cible à 35 patients par an. Cette population représente selon l'industriel 14% de la population totale traitée par le produit.

Au moment du dépôt de la demande, le tarif de responsabilité et le prix limite de vente en vigueur était de 2 102,60 € HT, pour 38,5 µg (J.O. n°0295 du 20/12/2019).

#### 1.1.1.2. Revendications de l'industriel

L'industriel revendique :

- un service médical rendu (SMR) important et une amélioration du service médical rendu important (ASMR II) dans la stratégie thérapeutique;
- un RDCR de 7 392 €/QALY et 6 300 €/AV versus le 3<sup>e</sup> bloc de chimiothérapie intensive conventionnelle de consolidation issues du protocole IntReALL HR 2010 (HC3), au prix de blinatumomab de ████████ € TTC retenu dans la modélisation ;

Le chiffre d'affaires prévisionnel de blinatumomab pour l'ensemble de ses indications est estimé par l'industriel à ████████ d'euros TTC sur la période correspondant à la 2<sup>e</sup> année pleine suivant l'introduction de cette nouvelle indication.

L'industriel revendique une incidence sur l'organisation des soins et les conditions de prise en charge des malades et ne revendique pas d'impact sur les pratiques professionnelles.

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

L'industriel ne mentionne aucune étude en cours susceptible de donner lieu à des extensions d'indication.

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

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

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

L'objectif est d'analyser l'efficience de blinatumomab dans la stratégie thérapeutique de prise en charge des patients pédiatriques à partir de l'âge de 1 an, présentant LAL à précurseurs B exprimant le CD19 avec chromosome Philadelphie négatif en première rechute à haut risque, dans le cadre du traitement de consolidation, en considérant la principale option thérapeutique utilisée en pratique courante en France dans cette situation clinique, à savoir le 3<sup>e</sup> bloc de chimiothérapie intensive conventionnelle de consolidation (HC3) tel que défini dans le protocole de l'essai IntReALL HR 2010.

L'essai 20120215 n'ayant pas été conçu pour dissocier l'effet du traitement de consolidation de l'effet de la greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH), qui a été réalisée chez la majorité des patients dans les 2 bras, la HAS a redéfini l'objectif de l'évaluation, pour évaluer de fait l'efficience de l'ensemble de la prise en charge mise en œuvre au cours de l'essai clinique 20120215 mobilisé pour alimenter la modélisation, et attendue en pratique courante de soins, soit l'évaluation de l'efficience du blinatumomab en tant que 3<sup>e</sup> bloc du traitement de consolidation, suivi de la GCSH par rapport à la prise en charge standard (chimiothérapie HC3) suivi de la GCSH.

### 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 de l'indication est acceptable, bien qu'elle soulève 2 réserves importantes (cf. tableau de synthèse des réserves) portant sur :

- en l'absence de données de qualité de vie collectées dans l'essai 20120215 chez l'enfant, l'utilisation de données issues de populations qui ne sont pas totalement transposables, à savoir dans un sous-groupe réduit de l'essai TOWER chez l'adulte et l'étude ELIANA dans une ligne de traitement plus tardive, génère une incertitude non quantifiable sur le RDCR estimé. Cette incertitude est cependant indirectement explorée dans l'analyse en années de vie gagnées ;
- les données externes présentées ne permettent pas totalement de comparer et valider les données issues de la modélisation avec celles observées sur une population comparable en pratique courante de soins. Aucune donnée ne permet de valider les projections au long cours. Cette limite est cependant recevable dans un contexte de population faible de patients.

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

Sous les hypothèses et choix méthodologiques retenus par l'industriel en analyse de référence, blinatumomab suivi d'une GCSH selon les conditions de l'essai clinique, est associé à un coût supplémentaire de 52 849 € et un bénéfice incrémental de 7,1 QALY par rapport à la chimiothérapie HC3 suivie d'une GCSH, ce qui correspond à un RDCR de 7 392 €/QALY sur un horizon temporel vie entière.

L'essai n'ayant pas été conçu pour dissocier l'effet du traitement de consolidation de l'effet de la greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH) qui a été réalisée chez la majorité des patients dans les 2 bras, ce RDCR s'interprète uniquement dans le cadre d'une prise en charge globale associant le traitement de consolidation, d'une durée de 28 jours, et la GCSH, et dont la pratique est attendue en vie réelle.

D'après les analyses de sensibilité probabilistes, il faudrait consentir à une disposition à payer de 10 400 €/QALY pour atteindre une probabilité de 80% que blinatumomab soit coût-efficace.

Dans l'analyse de sensibilité déterministe, les paramètres des fonctions paramétriques pour l'extrapolation de la survie globale (SG) et le taux de patients greffés sont les plus susceptibles d'avoir un impact sur le RDCR.

Le résultat repose sur trois hypothèses :

- La guérison à long terme des patients vivants à 5 ans, soit 52% des patients du bras HC3 et 82% des patients du bras blinatumomab, à travers la modélisation par le *mixture cure model*. Ces patients subissent la mortalité de la population générale ajustée sur un facteur de surmortalité et rejoignent progressivement la qualité de vie de la population générale sur tout l'horizon temporel. Si une moindre proportion de patients guéris était observée en pratique courante de soin après traitement par blinatumomab, alors le RDCR pourrait être augmenté. Cette hypothèse est explorée et bornée par un scénario maximaliste mais non vraisemblable compte-tenu de la guérison attendue après 5 ans ayant un impact sur les coûts, la qualité de vie et la mortalité : RDCR de 70 156 €/QALY versus HC3 dans le scénario sans extrapolation après 54 mois.
- Si le patient rechute avant de recevoir la greffe, il continue d'avoir une utilité post-événement dégradée pendant les 5 premières années de la modélisation, quelle que soit la réponse à la greffe. Cette utilité moindre s'ajoute au décrement d'utilité temporaire associé à la greffe. Ceci n'est pas en faveur du bras HC3 dans lequel plus de patients ont eu un événement avant de recevoir la greffe (8 patients dans le bras HC3 versus 0 patient pour blinatumomab). Cependant ce choix n'a d'impact que sur la qualité de vie et donc sur les QALY, l'incertitude associée à ce choix est indirectement explorée par l'analyse en coût par années de vie gagnées.
- Enfin, l'analyse soumise ne repose pas sur des données de qualité de vie collectées sur la population d'analyse de l'essai, mais ont été mesurées auprès d'un sous-groupe en 1<sup>e</sup> ligne de l'essai TOWER évaluant le blinatumomab chez l'adulte correspondant à moins de 50% de l'effectif total, et qui présente des différences en termes de mode d'administration du blinatumomab et du profil de tolérance des chimiothérapies, ce qui génère une incertitude non quantifiable sur la transposabilité des données de qualité de vie modélisées à celles de la population susceptible de recevoir le traitement.

L'analyse en années de vie gagnées (AVG) qui conduit à un RDCR de 6 300 €/AV versus HC3, permet d'explorer les incertitudes sur la modélisation des utilités lorsqu'un événement survient avant la greffe, et sur la source de données utilisées pour les utilités.

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

Selon les termes de l'accord cadre du 5 mars 2021 conclu entre le CEPS et le Leem, lorsque le CA prévisionnel en 2<sup>e</sup> année de commercialisation est estimé inférieur à 50 millions d'euros, le choix d'intégrer dans le dossier une analyse d'impact budgétaire est laissé à la libre appréciation de l'industriel. Dans le cadre de ce dossier, aucune analyse d'impact budgétaire n'a été fournie par l'industriel.

### 1.1.4. Conclusion de la commission

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

- sous les hypothèses retenues par l'industriel, blinatumomab est associé à un RDCR de 7 392 € par QALY gagné et 6 300 €/AV versus HC3 sur un horizon temporel vie entière ;
- pour avoir une probabilité de 80% d'être coût-efficace, il faut consentir à une disposition à payer de 10 400 €/QALY ;
- l'incertitude est limitée, et le RCDR présenté par l'industriel est peu élevé au regard des seuils de disposition à payer acceptés dans d'autres pays. Ce ratio est le résultat d'un traitement d'une courte durée qui génère un bénéfice sous la forme de nombreuses années de vie gagnées chez les enfants survivant à la maladie ;
- ce RDCR est conditionné par une hypothèse de guérison à 5 ans, avec une proportion de patients guéris estimée par le *mixture-cure model* de 52% dans le bras HC3 et à 82% dans le bras

blinatumomab, après une durée médiane de suivi dans l'essai clinique de 31,4 mois pour la survie globale. Si une moindre proportion de patients guéris venait à être observée en pratique courante de soin, alors le RDCR pourrait être augmenté.

La CEESP souhaite souligner que plusieurs systèmes génériques de mesure de la qualité de vie ont été développés et validés chez les enfants et adolescents. Avant 16 ans, l'utilisation de systèmes pédiatriques est recommandée. En l'absence de matrice de valorisation des préférences françaises, une matrice étrangère est recevable. Malgré les limites liées à la qualité des données de qualité de vie chez l'enfant et le fait que l'âge médian des enfants dans l'étude 20120215 soit de 5 ans, il aurait été souhaitable d'avoir des données collectées dans la population d'analyse de l'essai.

L'industriel revendique un impact positif du produit lié aux modalités d'administration du traitement à domicile du blinatumomab contrairement aux traitements par chimiothérapie qui nécessitent une hospitalisation complète. Néanmoins, les éléments du dossier ne permettent pas de documenter l'impact sur l'organisation des soins et les conditions de prise en charge des malades revendiqué par l'industriel.

### 1.1.5. Données complémentaires

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

- les données d'efficacité et de tolérance à moyen terme dont la mise à disposition est annoncée en 2023 ;
- les données de qualité de vie chez les enfants atteints de leucémie aigüe lymphoblastique, selon les stades de la maladie et les traitements reçus ;
- les données sur l'impact organisationnel du produit, en particulier pour informer le retour à domicile et le temps de « répit psychologique » avant greffe au domicile du patient.

## 1.2. Synthèse des réserves émises par la CEESP

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

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

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

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

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

Libellé de la réserve	-	+	++
<b>Choix structurants</b>			
Validité limitée de la représentativité de la population simulée à la population française, eu égard au manque de données disponibles dans cette indication, avec un impact inconnu sur le résultat.	-		
<b>Modélisation</b>			
La modélisation ne permet pas une modélisation représentative de l'utilité des patients qui rechutent avant de recevoir la greffe, pour lesquels l'utilité post-événement reste dégradée pendant les 5 premières années de la modélisation, quelle que soit la réponse à la greffe.	-		

### Plausibilité

Libellé de la réserve	-	+	++
<p>Dans un contexte où peu de décès sont observés dans l'essai, et où la médiane de suivi de la survie globale est de seulement 31,4 mois, l'extrapolation des données de survie globale est incertaine, cette incertitude est toutefois limitée du fait qu'une hypothèse de guérison est appliquée dans les 2 bras à 5 ans. Les analyses de sensibilité, notamment l'analyse réalisée avant toute extrapolation permet de borner l'incertitude associée à cette hypothèse.</p>	-		
<b>Validation</b>			
<p>Les données externes présentées ne permettent pas totalement de comparer et valider les données issues de la modélisation avec celles observées sur une population comparable en pratique courante de soins. Aucune donnée ne permet de valider les projections au long cours. Cette limite est cependant recevable dans un contexte de population faible de patients</p>		+	
<b>Mesure et valorisation des états de santé</b>			
<p>En l'absence de données de qualité de vie collectées dans l'essai 20120215 chez l'enfant, l'utilisation de données issues de populations qui ne sont pas totalement transposables, à savoir un sous-groupe réduit de l'essai TOWER chez l'adulte et l'étude ELIANA dans une ligne de traitement plus tardive, génère une incertitude non quantifiable. Celle-ci est cependant explorée indirectement dans l'analyse en coût par année de vie gagnée.</p>		+	

## 2. Complément A. Contexte de la demande

Tableau 2. Contexte administratif\*

Objet	Description
Traitement	Blincyto (blinatumomab) 15 µg/m <sup>2</sup> /jour pendant 28 jours.
Laboratoire	Amgen
Domaine thérapeutique	Onco-hématologie
Motif de l'examen	Extension
Listes concernées	Collectivités et divers services publics (CSP L.5123-2)
Indication de l'AMM	AMM centralisée en date du 24/06/2021  Blincyto est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients pédiatriques à partir de l'âge de 1 an, présentant une Leucémie Aigüe Lymphoblastique (LAL) à précurseurs B exprimant le CD19 avec chromosome Philadelphie négatif en première rechute à haut risque dans le cadre du traitement de consolidation.  Il est également précisé dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP) que « les patients pédiatriques présentant une LAL à précurseurs B en première rechute à haut risque peuvent recevoir 1 cycle de traitement par Blincyto après l'induction et 2 blocs de chimiothérapie de consolidation » dans cette indication.
Indication demandée au remboursement	cf. AMM
SMR revendiqué	Important
ASMR revendiquée	Importante (II)
Statut particulier	Médicament orphelin, 24/07/2009
ATU ou RTU	Sans objet
Prix publié au J.O.	Coût pour une dose de 38,5µg : 2 146,76 € TTC (2 102,60 € HT) Coût de traitement annuel équivalent : ████████ € TTC
Population cible	Population cible : 35 patients par an.
Dépense moyenne/patient	Dépense moyenne : ████████ € TTC
Montant remboursable	CA dans l'indication : ████████ d'euros TTC par an (à 2 ans)
CA annuel	CA toutes indications confondues : ████████ d'euros TTC par an (à 2 ans)
Commercialisation et prise en charge à l'étranger dans l'indication, telle que déclarée par l'industriel	Allemagne : remboursé / commercialisé Espagne : non remboursé / non commercialisé Italie : non remboursé / non commercialisé Royaume-Uni : remboursé / commercialisé

AMM : autorisation de mise sur le marché ; ASMR : amélioration du service médical rendu ; ATU : autorisation temporaire d'utilisation ; CA : chiffre d'affaires ; HT : hors taxe ; SMR : service médical rendu ; TTC : toutes taxes comprises

\* Sauf mention contraire, le tableau porte sur l'indication ou les indications évaluées.



**Tableau 3. Contexte clinique**

Objet	Description (source industrielle)																																																											
Mécanisme d'action du produit évalué	<p>Le principe actif du Blincyto est le blinatumomab.</p> <p>Il s'agit d'un anticorps monoclonal bispécifique anti-CD19 et anti-CD3 (BITE, <i>Bispecific T-cell engager</i>) qui se lie sélectivement au CD19 exprimé à la surface des cellules de lignée B et au CD3 exprimé à la surface des lymphocytes T. Il active les lymphocytes T endogènes en induisant l'élimination spécifique des cellules B saines et malignes exprimant le CD19.</p>																																																											
Pathologie concernée	<p>La leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) est une hémopathie maligne grave caractérisée par une prolifération monoclonale de précurseurs hématopoïétiques lymphoïdes peu différenciés bloqués à un stade précoce et incapables d'achever leur maturation.</p>																																																											
Prise en charge thérapeutique	<p>Chez les enfants en première rechute, le traitement n'est pas standardisé : plusieurs protocoles de polychimiothérapies existent, sans que l'on puisse les hiérarchiser et incluent en général une polychimiothérapie de réinduction suivie d'une nouvelle phase consolidation.</p> <p>Les molécules utilisées en pratique clinique en Europe sont issues de protocoles institutionnels, de protocoles nationaux et/ou de protocoles de groupes d'études internationaux dont les plus utilisés sont les suivants : IntReALL HR 2010 (le plus utilisé en France et en Europe), ALL REZ BFM 2002, ALL R3, COOPRALL et AIEOP ALL REC 2003. Les molécules de chimiothérapie retrouvées dans ces protocoles et utilisées au cours de la phase de consolidation comprennent la L-asparaginase, la daunorubicine, la 6-mercaptopurine, la 6-thioguanine, la vincristine, le méthotrexate, l'idarubicine, la cyclophosphamide, l'ifosfamide, la vindesine, la clofarabine, la cytarabine, l'étoposide et la PEG-asparaginase.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Agent</th> <th>Dosage</th> <th>Application</th> <th>Week 1</th> <th>Week 2</th> <th>Week 3</th> <th>Week 4</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Dexaméthasone<sup>a</sup></td> <td>10 mg/m<sup>2</sup>/d</td> <td>IV</td> <td colspan="7">[Barre grise continue de la semaine 1]</td> </tr> <tr> <td>Vincristine</td> <td>1,5 mg/m<sup>2</sup>/d</td> <td>IV</td> <td>[Barre grise jours 1 et 6]</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Daunorubicin</td> <td>30 mg/m<sup>2</sup></td> <td>IV 24h</td> <td>[Barre grise jour 5]</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Méthotrexate</td> <td>1g/m<sup>2</sup></td> <td>IV 36 h</td> <td>[Barre grise jour 1]</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Ifosfamide</td> <td>800 mg/m<sup>2</sup></td> <td>IV 1 h</td> <td>[Barres grises jours 2, 3, 4, 5]</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>PEG-Asparaginase<sup>b</sup></td> <td>1000 U/m<sup>2</sup></td> <td>IV 2 h / IM</td> <td>[Barre grise jour 6]</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td>Day</td> <td>1 2 3 4 5 6 7</td> <td>1 2 3 4 5 6 7</td> <td>1 2 3 4 5 6 7</td> <td>1 2 3 4 5 6 7</td> </tr> </tbody> </table> <p>HC3 = High -risk consolidation 3 chemotherapy; IV = intravenously  <sup>a</sup> Dexamethasone daily dose of 10 mg/m<sup>2</sup>/d is divided into 2 doses of 5 mg/m<sup>2</sup>.  <sup>b</sup> In case of allergic reaction change to Erwinia-asparaginase, 20 000 units/m<sup>2</sup> every 48 hours for a total of 6 doses.</p> <p>Pour les enfants à haut risque, le protocole issu de l'étude IntReALL HR 2010, et recommandé par la SFCE est celui qui est suivi en pratique en France. Le traitement est à visée curative et repose sur une polychimiothérapie intensive comportant successivement une phase d'induction puis de consolidation incluant 3 blocs (HC1, HC2 et HC3).</p>	Agent	Dosage	Application	Week 1	Week 2	Week 3	Week 4	Dexaméthasone <sup>a</sup>	10 mg/m <sup>2</sup> /d	IV	[Barre grise continue de la semaine 1]							Vincristine	1,5 mg/m <sup>2</sup> /d	IV	[Barre grise jours 1 et 6]				Daunorubicin	30 mg/m <sup>2</sup>	IV 24h	[Barre grise jour 5]				Méthotrexate	1g/m <sup>2</sup>	IV 36 h	[Barre grise jour 1]				Ifosfamide	800 mg/m <sup>2</sup>	IV 1 h	[Barres grises jours 2, 3, 4, 5]				PEG-Asparaginase <sup>b</sup>	1000 U/m <sup>2</sup>	IV 2 h / IM	[Barre grise jour 6]						Day	1 2 3 4 5 6 7	1 2 3 4 5 6 7	1 2 3 4 5 6 7	1 2 3 4 5 6 7
Agent	Dosage	Application	Week 1	Week 2	Week 3	Week 4																																																						
Dexaméthasone <sup>a</sup>	10 mg/m <sup>2</sup> /d	IV	[Barre grise continue de la semaine 1]																																																									
Vincristine	1,5 mg/m <sup>2</sup> /d	IV	[Barre grise jours 1 et 6]																																																									
Daunorubicin	30 mg/m <sup>2</sup>	IV 24h	[Barre grise jour 5]																																																									
Méthotrexate	1g/m <sup>2</sup>	IV 36 h	[Barre grise jour 1]																																																									
Ifosfamide	800 mg/m <sup>2</sup>	IV 1 h	[Barres grises jours 2, 3, 4, 5]																																																									
PEG-Asparaginase <sup>b</sup>	1000 U/m <sup>2</sup>	IV 2 h / IM	[Barre grise jour 6]																																																									
		Day	1 2 3 4 5 6 7	1 2 3 4 5 6 7	1 2 3 4 5 6 7	1 2 3 4 5 6 7																																																						
Place revendiquée dans la stratégie thérapeutique	<p>Traitement de référence chez des patients pédiatriques à partir de l'âge de 1 an, présentant une leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) à précurseurs B exprimant le CD19 avec chromosome Philadelphie négatif en première rechute à haut risque dans le cadre du traitement de consolidation.</p>																																																											

**Tableau 4. Essais cliniques en cours**

--

Aucune étude susceptible de donner lieu à une demande d'extension d'indication dans les prochaines années n'a été déclarée par l'industriel dans le dossier déposé auprès de la CEESP

## 3. Complément B. Tableaux de synthèse

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

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP	Réserve
<b>Objectif</b>		
Analyser l'efficacité de blinatumomab dans la stratégie thérapeutique de prise en charge des patients pédiatriques à partir de l'âge de 1 an, présentant une leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) à précurseurs B exprimant le CD19 avec chromosome Philadelphie négatif en première rechute à haut risque, dans le cadre du traitement de consolidation, par rapport au 3 <sup>e</sup> bloc de chimiothérapie intensive conventionnelle de consolidation (HC3) tel que défini dans le protocole de l'essai IntReALL HR 2010.	<p>L'objectif apparaît cohérent avec l'indication de l'AMM et la demande de remboursement. Toutefois compte tenu du fait que :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– le design de l'essai 20120215 n'a pas été conçu pour dissocier l'effet relatif du 3<sup>e</sup> bloc de consolidation à la greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH) ;</li> <li>– la GCSH a été réalisée chez la majorité des patients dans les 2 bras de l'essai, et qu'on s'attend à observer la même pratique en vie réelle, puisque la visée finale d'un traitement de consolidation est l'accès à la GCSH ;</li> </ul> <p>il convient de redéfinir l'objectif pour évaluer de fait l'efficacité de l'ensemble de la prise en charge mise en œuvre au cours de l'essai clinique mobilisé pour alimenter la modélisation, et attendue en pratique courante de soins, soit l'évaluation de l'efficacité du blinatumomab en tant que 3<sup>e</sup> bloc du traitement de consolidation, suivi de la GCSH par rapport à la prise en charge standard (chimiothérapie HC3), suivi de la GSCH.</p>	Pas de réserve mais reformulation de l'objectif
<b>Choix structurants</b>		
<b>Type d'analyse</b> : ACE + ACU	Conforme	Aucune réserve
<b>Perspective</b> : collective <i>Analyse complémentaire considérant une perspective sociétale (prise en compte des coûts et des désutilités des aidants) : RDCR -6.5%</i>	Conforme	Aucune réserve
<b>Horizon temporel</b> : vie entière jusqu'à épuisement de la cohorte dans les 2 bras (<1% de patients encore en vie) qui correspond à 77 ans (voir également la durée de simulation)	Le choix d'un horizon temporel sur la vie entière est justifié dès lors que le laboratoire revendique pour son produit un effet à long terme sur la mortalité, a fortiori chez des enfants.	Aucune réserve

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP	Réserve
<p>L'industriel fonde son choix sur la base de l'histoire naturelle de la maladie avec la guérison attendue d'une fraction de patients, l'observation dans l'étude 20120215 d'un plateau à partir de 2 ans et l'âge moyen de 7 ans des patients à l'entrée du modèle.</p> <p><i>Analyses de sensibilité : 63 ans correspondant à 80% de patients décédés dans le bras blinatumomab (RDCR +1%), 49 ans correspondant à 50% de patients décédés dans le bras blinatumomab (RDCR +7%)</i></p>		
<p><b>Actualisation</b> : 2,5% jusqu'à 30 ans puis diminution progressive jusqu'à atteindre 1,5%</p> <p><i>Analyses de sensibilité : 0% (RDCR -39%), 4,5% (RDCR +47%), taux constant de 1,5% après 30 ans (RDCR -8,5%).</i></p>	Le choix du taux d'actualisation est conforme au guide méthodologique.	Aucune réserve
<p><b>Population d'analyse</b> : patients pédiatriques à partir de l'âge de 1 an, présentant une LAL à précurseurs B exprimant le CD19 avec chromosome Philadelphie négatif en première rechute à haut risque dans le cadre du traitement de consolidation (3<sup>e</sup> bloc de consolidation)</p> <p><b>Sous-population d'analyse</b> : sans objet</p>	La population d'analyse est acceptable et correspond au périmètre de l'AMM et de la demande de remboursement.	Aucune réserve
<p><b>Options comparées</b></p> <p>Intervention évaluée : blinatumomab comme traitement de 3<sup>e</sup> bloc de consolidation.</p> <p>Comparateurs : 3<sup>e</sup> bloc de chimiothérapie intensive conventionnelle de consolidation (HC3) tel que défini dans le protocole de l'étude IntReALL HR 2010 qui est le protocole de référence en France.</p> <p>Après le traitement de consolidation, la GCSH était prévue uniquement pour les enfants ayant atteint une deuxième rémission complète (CR2) après le traitement de consolidation. A la date d'extraction des données du 2<sup>nd</sup> cut-off, le pourcentage de patients ayant reçu une GCSH dans l'étude était de 94,4% (51/54) dans le groupe blinatumomab et 82,5% (47/54) dans le groupe HC3.</p>	<p>Le comparateur retenu est cohérent avec l'objectif de l'évaluation, et représentatif des traitements utilisés en pratique française.</p> <p>Comme précisé dans l'objectif, les patients pouvant recevoir une GCSH dès la fin du traitement de consolidation s'ils étaient en CR2, et l'essai n'étant pas randomisé sur les patients recevant une GCSH en fonction du traitement reçu, il n'est pas possible de distinguer l'effet du traitement de consolidation de l'effet greffe. De ce fait la comparaison des stratégies proposée par l'industriel porte sur une comparaison de stratégies globales :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Blinatumomab +/- GSCH,</li> <li>- HC3 +/- GSCH.</li> </ul>	Aucune réserve
<b>Modélisation</b>		
<p><b>Population simulée</b> : population de l'essai 20120215 majoritairement européenne (93% des patients inclus dans des centres européens) dont 11 patients français ce qui représente plus de la moitié des 20 patients annuellement traités dans le protocole IntReALL HR 2010 en France en 2019.</p> <p><b>Analyse de la représentativité</b> :</p>	Bien que l'essai 20120215 a inclus la majorité des patients français traités annuellement dans le protocole IntReALL HR 2010, la comparaison des caractéristiques des patients de l'essai 20120215 avec celles des patients français du même essai ne permet qu'une validation partielle de la représentativité de la population simulée. En	Réserve mineure

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP	Réserve
<ul style="list-style-type: none"> <li>– comparaison de la population totale de l'essai à la population de patients français inclus dans l'étude (n=11 patients soit 10% de la population totale) ;</li> <li>– avis d'experts ;</li> </ul> <p>Les patients français dans l'étude 20120215 étaient légèrement plus jeunes (5,6 ans versus 7,0 ans en moyenne, mais avec une médiane d'âge identique à 5 ans) et avaient donc un poids et une surface corporelle moyenne plus faible que la population totale de l'étude. Par ailleurs, le sexe-ratio est inversé mais reste proche d'une répartition 50/50.</p> <p><i>Analyse en scénario : surface corporelle moyenne (0,88 m<sup>2</sup>), âge moyen (5,6 ans) et proportion de garçons (54,5%) des patients français de l'étude 20120215 (RDCR -0,2%)</i></p>	<p>particulier, il subsiste une incertitude chez les patients non inclus dans le protocole IntReALL HR 2010.</p> <p>L'avis des 2 experts sollicités ne permet qu'une validation limitée de la représentativité de la population, ce qui est cependant difficile dans le cadre d'une population cible faible de 35 patients/an.</p>	
<p><b>Modèle :</b> Modèle de survie partitionnée à trois états de santé collectivement exhaustifs et mutuellement exclusifs :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– survie sans événement (SSE) ;</li> <li>– survie post-événement (SPE) ;</li> <li>– décès.</li> </ul> <p>L'industriel fonde son choix sur l'histoire naturelle de la maladie, et les précédents modèles développés dans la LAL pédiatrique.</p>	<p>La typologie du modèle ne semble pas refléter au mieux l'histoire naturelle de la maladie en particulier l'impact de la survenue d'un événement avant la GCSH. L'état de santé post-événement est défini par rapport au critère de jugement de l'essai clinique relatif au traitement de consolidation et suppose qu'un patient qui arrive dans cet état y reçoit une utilité dégradée pendant les 5 premières années de la modélisation, quelle que soit la réponse à la greffe, qui est mise en œuvre après une durée médiane de 1,9 mois. Or en théorie la greffe postérieure à l'évènement pourrait entraîner une amélioration de l'état de santé, et cela malgré la désutilité temporaire associée à la greffe. Ceci n'est pas en faveur du bras HC3 dans lequel plus de patients reçoivent la greffe après la survenue d'un évènement (8 patients dans le bras HC3 et 0 patient dans le bras blinatumomab).</p> <p>Un modèle de Markov distinguant l'effet du traitement de consolidation, de la greffe et la guérison aurait peut-être permis de refléter plus précisément l'histoire naturelle de la maladie.</p> <p>Néanmoins, compte-tenu de la reformulation de l'objectif, de la durée de l'essai, qui permet notamment d'observer la greffe et son effet sur un temps proche du délai de guérison attendu, et du traitement des coûts et des utilités après 5 ans, qui reproduit mathématiquement l'effet d'un état guérison, la modélisation retenue est acceptable.</p>	Réserve mineure
<p><b>Événements intercurrents</b></p> <p>Effets indésirables (EI) : EI de grade <math>\geq 3</math> observés avec une fréquence <math>\geq 5\%</math> dans au moins un des bras de traitement dans l'étude 20120215. Ils ont un impact uniquement sur les coûts</p>	<p>La modélisation des événements intercurrents est acceptable au regard des données utilisées et de la redéfinition de l'objectif de l'évaluation.</p>	Aucune réserve

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP	Réserve
<p>modélisés en une fois au 1<sup>er</sup> cycle du modèle compte tenu de la durée de traitement courte (1 cycle de traitement de 28 jours). La récurrence des EI a été prise en compte.</p> <p>Arrêts de traitement : non pris en compte dans la modélisation compte tenu de la durée de traitement courte.</p> <p>Traitement post-événement : La proportion de patient ayant un traitement post-événement se base sur les données de l'étude 20120215 pour intégrer les coûts de ces traitements dans la modélisation.</p> <p>La GCSH est considérée comme un événement intercurrent, avec application d'une désutilité et d'un coût spécifique. Il est considéré que l'impact de la GSCH sur la survie (SSE et SG) est implicitement déjà pris en compte dans le modèle, car les données de survie utilisées ne sont pas censurées en cas de GCSH. Compte tenu du très faible nombre de patients non greffés dans l'étude 20120215 (ce qui était attendu compte tenu de la prise en charge standard), il n'était pas possible d'estimer la survie chez les patients non greffés de manière fiable et donc de considérer les données de survie censurée en cas de greffe. L'impact de la GCSH sur la survie n'est donc pas modélisé explicitement afin d'éviter un double compte, et seuls les désutilités et les coûts associés à la GSCH sont modélisés de manière explicite.</p>		
<p><b>Gestion de la dimension temporelle</b></p> <p>Durée de simulation : 77 ans</p> <p>Cycles :28 jours, avec correction de demi-cycle</p> <p><b>Hypothèses d'extrapolation :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Hypothèse des risques proportionnels non vérifiée pour la SG et la SSE ce qui a conduit à privilégier une extrapolation indépendante en analyse principale ;</li> <li>- Des fonctions paramétriques classiques et des modèles plus flexibles utilisant des splines et un mixture cure model ont été testés, et leur validité a été évaluée selon la plausibilité clinique.</li> <li>- Les données observées dans l'étude (SSE et SG) ont été extrapolées jusqu'à la fin de la 5<sup>ème</sup> année. Au-delà une hypothèse de guérison est appliquée aux patients vivants. Les patients sont supposés guéris et : <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Suivent la mortalité de la population générale pondérée par un facteur de surmortalité (approche explorée en analyse de sensibilité),</li> <li>2) Rejoignent progressivement la qualité de vie et le score d'utilité de la population générale (approche explorée en analyse de sensibilité)</li> </ol> </li> </ul>	<p>La durée des cycles est conforme à la pathologie et aux cycles de traitements modélisés.</p> <p>La méthode mise en œuvre pour extrapoler les données suit les recommandations et est clairement expliquée pas à pas.</p> <p>Hypothèse de guérison : L'hypothèse est cohérente avec les données disponibles à ce stade de la maladie, y compris pour les traitements historiques. Le seuil de guérison fixé à 5 ans apparaît être un choix conservateur au regard de la légère baisse du RDCR lorsqu'on considère les courbes de KM directement jusqu'à 27 mois ou 54 mois puis qu'on applique l'hypothèse de guérison.</p> <p>L'extrapolation à 5 ans de données observées avec une médiane de suivi à 33,8 mois pour la SSE et 31,4 mois pour la SG (un suivi maximum à 4,5 ans) génère une incertitude résiduelle. Cependant, celle-ci est explorée et bornée par un scénario maximaliste sans extrapolation après 54 mois, mais non vraisemblable compte-tenu de la guérison attendue de la greffe (RDCR de 70 156 €/QALY versus HC3). Dans cette analyse extrême, la quasi-totalité des coûts sont</p>	Aucune réserve

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP	Réserve
<p>Le choix de considérer 5 ans comme point de guérison est considéré comme conservateur par l'industriel compte tenu des courbes de SSE et SG qui laissent voir un plateau à partir de 24 mois dans l'étude 20120215, et correspond à un point de temps théorique, admis dans le traitement de première ligne de la LAL sur la base de :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– l'étude ALL-REZ BFM 87 qui suggère un plateau pour la SSE et la SG entre 3 et 15 ans chez les patients ayant eu une rechute de la moelle osseuse précoce (pouvant être considérée comme une rechute à haut risque) (Einsiedel and al. 2005) ;</li> <li>– l'étude du Children's Cancer Group qui montre un plateau entre 2 et 5 ans, chez les patients en 1<sup>ère</sup> rechute en fonction du moment de la rechute (&lt;18 mois, 18-36 mois, ≥36 mois) et du statut de risque (risque standard, risque élevé) (Nguyen and al. 2008).</li> </ul> <p><b>Modélisation de la mortalité après 5 ans :</b> mortalité de la population générale française ajustée sur l'âge et le sexe sur laquelle est appliquée un coefficient de surmortalité décroissant de manière linéaire sur la base des valeurs estimées par Dixon et al 2020. Le coefficient diminue progressivement de 33,3 en année 0, à 9,2 en année 15, puis à 7,8 en année 25 pour rester constant jusqu'à la fin de la simulation.</p> <p><i>Analyses de sensibilité : arrêt de la simulation à 54 mois sans extrapolation (RDCR+850%), coefficient de surmortalité décroissant par palier (et non de manière linéaire) 33,3 entre les années 0 à 15, 9,2 entre les années 16 à 25 puis 7,8 jusqu'à la fin de la simulation (RDCR +3%) ; coefficient de surmortalité constant de 33,3 sur tout l'horizon temporel (RDCR +26%); coefficient de surmortalité constant de 7,8 sur tout l'horizon temporel (RDCR -2%); sans surmortalité (en appliquant un coefficient de surmortalité constant de 1 sur tout l'horizon temporel (RDCR -18%).</i></p>	<p>considérés (92%) alors que les effets de santé ne sont pris en compte que très partiellement (9%).</p>	
<p><b>Méthodes d'estimation des courbes de survie</b></p> <p>Sources de données : essai 20120215 de phase III, multicentrique, randomisé, contrôlé vs. 3<sup>e</sup> bloc de chimiothérapie intensive conventionnelle de consolidation (HC3), en ouvert, chez les patients pédiatriques (&gt; 28 jours et &lt; 18 ans) atteints de LAL à précurseurs B Ph- après une 1<sup>ère</sup> rechute à haut risque (n=111). Le laboratoire retient les données du 2<sup>nd</sup> cut-off dans la modélisation.</p> <p>Critère de jugement principal : survie sans évènement (SSE) évalué par l'investigateur et défini comme le délai entre la randomisation et la survenue d'un des événements suivants (population ITT) :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– rechute de la maladie ;</li> <li>– moelle de stade M2 après avoir atteinte une rémission complète (RC) ;</li> </ul>	<p>Les sources de données mobilisées et la méthode d'estimation des courbes de survie sont acceptables.</p> <p>La méthode d'extrapolation est conforme, et les nombreuses analyses de sensibilité testées montrent une certaine stabilité des résultats.</p> <p>Il subsiste une incertitude sur l'extrapolation de la SG dans un contexte où seuls 32 décès ont été observés dans l'essai : 9 (16,7%) dans le groupe blinatumomab et 23 (40,4%) dans le groupe HC3. Toutefois compte tenu de la durée de suivi maximal de plus de 54 mois dans l'étude (suivi médian pour la SG de 31,4 mois), et qu'une hypothèse de guérison est considérée au-delà de 5 ans dans les 2 bras avec application d'une mortalité de la population générale</p>	<p>Réserve mineure</p>

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP	Réserve																														
<ul style="list-style-type: none"> <li>– non atteinte d'une RC à la fin du traitement à l'étude ;</li> <li>– diagnostic d'une tumeur secondaire ;</li> <li>– décès toute cause.</li> </ul>	<p>ajustée sur un surrisque de mortalité, l'incertitude sur l'extrapolation des données de survie est limitée.</p> <p>Le modèle repose par ailleurs sur des données de mortalité collectées comme un critère de jugement secondaire non hiérarchisé.</p>																															
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 20%;">1er cut-off (17/07/2019)</th> <th style="width: 40%;">Blinatumomab (n=54)</th> <th style="width: 40%;">HC3 (n=54)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Suivi médian SSE</td> <td colspan="2">22,4 mois</td> </tr> <tr> <td>Évènement (%)</td> <td>18 (33,3)</td> <td>31 (57,4)</td> </tr> <tr> <td>Médiane SSE (IC95%)</td> <td>NA (24,4 ; NE)</td> <td>7,6 (4,5 ; 12,7)</td> </tr> <tr> <td>HR SSE (IC95%)</td> <td colspan="2">0,33 (0,18 ; 0,61), p&lt;0,001</td> </tr> <tr> <th>2nd cut-off (14/09/2020)</th> <th>Blinatumomab (n=54)</th> <th>HC3 (n=57)</th> </tr> <tr> <td>Suivi médian SSE</td> <td colspan="2">33,8 mois</td> </tr> <tr> <td>Évènement (%)</td> <td>21 (38,87%)</td> <td>36 (63,2%)</td> </tr> <tr> <td>Médiane SSE (IC95%)</td> <td>NA</td> <td>Non renseignée</td> </tr> <tr> <td>HR SSE (IC95%)</td> <td colspan="2">0,33 (0,19 ; 0,59), p&lt;0,001</td> </tr> </tbody> </table>	1er cut-off (17/07/2019)	Blinatumomab (n=54)	HC3 (n=54)	Suivi médian SSE	22,4 mois		Évènement (%)	18 (33,3)	31 (57,4)	Médiane SSE (IC95%)	NA (24,4 ; NE)	7,6 (4,5 ; 12,7)	HR SSE (IC95%)	0,33 (0,18 ; 0,61), p<0,001		2nd cut-off (14/09/2020)	Blinatumomab (n=54)	HC3 (n=57)	Suivi médian SSE	33,8 mois		Évènement (%)	21 (38,87%)	36 (63,2%)	Médiane SSE (IC95%)	NA	Non renseignée	HR SSE (IC95%)	0,33 (0,19 ; 0,59), p<0,001			
1er cut-off (17/07/2019)	Blinatumomab (n=54)	HC3 (n=54)																														
Suivi médian SSE	22,4 mois																															
Évènement (%)	18 (33,3)	31 (57,4)																														
Médiane SSE (IC95%)	NA (24,4 ; NE)	7,6 (4,5 ; 12,7)																														
HR SSE (IC95%)	0,33 (0,18 ; 0,61), p<0,001																															
2nd cut-off (14/09/2020)	Blinatumomab (n=54)	HC3 (n=57)																														
Suivi médian SSE	33,8 mois																															
Évènement (%)	21 (38,87%)	36 (63,2%)																														
Médiane SSE (IC95%)	NA	Non renseignée																														
HR SSE (IC95%)	0,33 (0,19 ; 0,59), p<0,001																															
<p>La survie globale (SG) était un critère de jugement secondaire non hiérarchisé. Aucun ajustement du risque alpha n'a été appliqué, ce qui rend la p value et les résultats observés sur la mortalité non interprétables statistiquement.</p>																																
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 20%;">1er cut-off (17/07/2019)</th> <th style="width: 40%;">Blinatumomab (n=54)</th> <th style="width: 40%;">HC3 (n=54)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Suivi médian SG</td> <td colspan="2">19,5 mois</td> </tr> <tr> <td>Décès toute cause, n (%)</td> <td>8 (14,8)</td> <td>16 (29,6)</td> </tr> <tr> <td>Médiane SG (IC95%)</td> <td>NA (NE ; NE)</td> <td>NA (15,7 ; NE)</td> </tr> <tr> <td>HR SG (IC95%)</td> <td colspan="2">0,43 (0,18 ; 1,01), p=0,047</td> </tr> <tr> <th>2nd cut-off (14/09/2020)</th> <th>Blinatumomab (n=54)</th> <th>HC3 (n=57)</th> </tr> <tr> <td>Suivi médian SG</td> <td colspan="2">31,4</td> </tr> <tr> <td>Décès toute cause, n (%)</td> <td>9 (16,7%)</td> <td>23 (40,4%)</td> </tr> <tr> <td>Médiane SG (IC95%)</td> <td>NA (NE ; NE)</td> <td>NA (17,5 ; NE)</td> </tr> <tr> <td>HR SG (IC95%)</td> <td colspan="2">0,33 (0,15 ; 0,72), p&lt;0,003</td> </tr> </tbody> </table>	1er cut-off (17/07/2019)	Blinatumomab (n=54)	HC3 (n=54)	Suivi médian SG	19,5 mois		Décès toute cause, n (%)	8 (14,8)	16 (29,6)	Médiane SG (IC95%)	NA (NE ; NE)	NA (15,7 ; NE)	HR SG (IC95%)	0,43 (0,18 ; 1,01), p=0,047		2nd cut-off (14/09/2020)	Blinatumomab (n=54)	HC3 (n=57)	Suivi médian SG	31,4		Décès toute cause, n (%)	9 (16,7%)	23 (40,4%)	Médiane SG (IC95%)	NA (NE ; NE)	NA (17,5 ; NE)	HR SG (IC95%)	0,33 (0,15 ; 0,72), p<0,003			
1er cut-off (17/07/2019)	Blinatumomab (n=54)	HC3 (n=54)																														
Suivi médian SG	19,5 mois																															
Décès toute cause, n (%)	8 (14,8)	16 (29,6)																														
Médiane SG (IC95%)	NA (NE ; NE)	NA (15,7 ; NE)																														
HR SG (IC95%)	0,43 (0,18 ; 1,01), p=0,047																															
2nd cut-off (14/09/2020)	Blinatumomab (n=54)	HC3 (n=57)																														
Suivi médian SG	31,4																															
Décès toute cause, n (%)	9 (16,7%)	23 (40,4%)																														
Médiane SG (IC95%)	NA (NE ; NE)	NA (17,5 ; NE)																														
HR SG (IC95%)	0,33 (0,15 ; 0,72), p<0,003																															
<p>Le crossover était permis entre le 1<sup>er</sup> et le 2<sup>nd</sup> cut-off, et 13 patients du groupe HC3 ayant rechuté ont été traités par blinatumomab en traitement de rattrapage.</p>																																
<p>Aucune analyse statistique n'était prévue au protocole pour mesurer l'impact de la GSCH sur la SG et la SSE dans l'étude 20120215, du fait que la greffe reste le standard de prise en charge de ces patients après le traitement de consolidation.</p>																																

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP	Réserve														
<p><b>Intégration des courbes de survie dans le modèle :</b> données cliniques (SSE et SG) issues de l'étude 20120215.</p> <p><b>Méthode d'extrapolation des courbes de survie :</b> extrapolation des courbes individuelles de survie de SSE et de SG du bras blinatumomab et HC3. Une distribution paramétrique a été appliquée à chacune de ces 2 courbes afin de les extrapoler au-delà de la période d'observation.</p> <p>La sélection de la distribution paramétrique pour l'analyse de référence a été effectuée avec une approche pas à pas :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Vérification de l'hypothèse de proportionnalité des risques ;</li> <li>– Critère statistique (AIC/BIC) : plus la valeur du critère statistique est basse, meilleure est la qualité de l'ajustement. Le critère BIC est utilisé comme critère principal d'ajustement statistique car il pénalise les modèles trop complexes ;</li> <li>– Qualité de l'ajustement visuel entre la courbe de Kaplan-Meier de l'essai et les différentes extrapolations fournies par chaque fonction paramétrique ;</li> <li>– Plausibilité clinique des extrapolations à long terme.</li> </ul> <p>Si les modèles standards ne permettaient pas un bon ajustement des courbes, un modèle utilisant des splines ou un mixture cure model pouvait être testé.</p> <p>Le choix des fonctions pouvait être différent entre la SG et la SSE mais identique entre les 2 bras de traitement pour un même critère.</p> <p>Les fonctions classiques ne permettant pas de fournir des extrapolations à long terme de la SG cliniquement plausibles pour le bras HC3, un mixture cure modèle a donc été appliqué pour la SG, et par homogénéité des méthodes pour la SSE. Des analyses en scénario ont été conduites faisant varier la fonction paramétrique. Le détail est présenté en complément C.</p> <table border="1" data-bbox="147 1066 1093 1315"> <thead> <tr> <th colspan="2">Analyse de référence</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="2"><b>SG</b></td> </tr> <tr> <td><b>Blinatumomab</b></td> <td>Mixture-cure modèle SF avec fonction Weibull</td> </tr> <tr> <td><b>HC3</b></td> <td>Mixture-cure modèle SF avec fonction Weibull</td> </tr> <tr> <td colspan="2"><b>SSE</b></td> </tr> <tr> <td><b>Blinatumomab</b></td> <td>Mixture-cure modèle SF avec fonction Exponentielle</td> </tr> <tr> <td><b>HC3</b></td> <td>Mixture-cure modèle SF avec fonction Exponentielle</td> </tr> </tbody> </table> <p><i>Analyses de sensibilité :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– SSE : Modèle de guérison standard SF avec fonction Gompertz et SG : Mixture-cure modèle SF avec fonction Weibull (RDCR +0,3%) ;</li> </ul>	Analyse de référence		<b>SG</b>		<b>Blinatumomab</b>	Mixture-cure modèle SF avec fonction Weibull	<b>HC3</b>	Mixture-cure modèle SF avec fonction Weibull	<b>SSE</b>		<b>Blinatumomab</b>	Mixture-cure modèle SF avec fonction Exponentielle	<b>HC3</b>	Mixture-cure modèle SF avec fonction Exponentielle		
Analyse de référence																
<b>SG</b>																
<b>Blinatumomab</b>	Mixture-cure modèle SF avec fonction Weibull															
<b>HC3</b>	Mixture-cure modèle SF avec fonction Weibull															
<b>SSE</b>																
<b>Blinatumomab</b>	Mixture-cure modèle SF avec fonction Exponentielle															
<b>HC3</b>	Mixture-cure modèle SF avec fonction Exponentielle															



Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP	Réserve
<ul style="list-style-type: none"> <li>- SSE : Modèle de guérison standard SF avec fonction Gompertz SG : Modèle de guérison standard SF avec fonction Gompertz (RDCR -16%) ;</li> <li>- SE et SG : Mixture-cure modèle SF avec fonction Weibull (RDCR +0,1%) ;</li> <li>- SE et SG : Mixture-cure modèle SF avec fonction Exponentielle (RDCR -12%) ;</li> <li>- SSE : Spline SF à paramètre d'échelle de type Log-normale et SG : spline SF à paramètre d'échelle de type log logistique (RDCR -30%) ;</li> <li>- SSE et SG : KM jusqu'à 27 mois (soit 2,25 ans) puis application de l'hypothèse de guérison (RDCR-1,5%) ;</li> <li>- SSE et SG : KM jusqu'à 54 mois (soit 2,25 ans) puis application de l'hypothèse de guérison (RDCR-0,4%).</li> </ul>		
<p><b>Méthodes d'estimation des événements intercurrents</b></p> <p><b>Traitements post-événement</b> : estimation à partir de l'essai 20120215 (données au 2<sup>ème</sup> cut-off), valorisation par un séjour d'hospitalisation complète pour LAL quel que soit le traitement reçu. L'impact du traitement ultérieur sur la SG est considéré comme déjà pris en compte dans les courbes de survie, aucune censure n'étant opérée en cas de traitement ultérieur. Le coût est appliqué dès le premier cycle post-événement.</p> <p><i>Analyses de sensibilité</i> : 100% des patients reçoivent un traitement ultérieur (RDCR -1,4%), valorisation des traitements ultérieurs inscrits sur la liste en sus (RDCR -24,9%)</p> <p><b>Évènements indésirables (EI)</b> : prise en compte des EI de grade <math>\geq 3</math> et de fréquence <math>\geq 5\%</math> dans au moins un bras de l'étude 20120215 et valorisation des coûts (cf. Complément C Tableau 14). L'impact sur le résultat de santé est considéré comme déjà pris en compte dans les courbes de KM. Il est fait l'hypothèse que les désutilités liées aux EI est prise en compte dans les valeurs d'utilité utilisées (cf. section sur les utilités)</p> <p><b>Durée de traitement</b> : la durée de traitement n'est pas prise en compte compte-tenu de la durée limitée de la consolidation à 28 jours dans les 2 bras. L'impact sur les résultats de santé est considéré comme déjà pris en compte dans les courbes de Kaplan-Meier (KM) puisqu'aucune censure n'est opérée en cas d'arrêt de traitement dans l'essai clinique.</p> <p><b>Grefe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH)</b> : il a été appliqué le coût et les désutilités associés à la greffe 1,9 mois après le 1<sup>er</sup> cycle correspondant au temps médian pour être greffé dans les 2 bras. La réaction du greffon contre l'hôte post-grefe (3 patients dans le bras blinatumomab de grade 1 ou 2 et aucun patient dans le bras HC3), a également été considérée dans le modèle en termes de coûts et de désutilités.</p>	<p>La non prise en compte des coûts d'acquisition des lignes ultérieures dans les coûts pris en compte génère une hétérogénéité entre les coûts et l'efficacité puisque cette dernière est prise en compte (les données ne sont pas censurées en cas de traitement ultérieur). Cette approche est cependant acceptable car une partie du coût de traitement est prise en compte -hospitalisation notamment- et inclure le coût d'acquisition ultérieur de blinatumomab pour les patients en recevant serait défavorable au bras HC3 selon les données au 1<sup>er</sup> cut-off. Le détail des données au second cut-off ne sont pas détaillées mais il n'est pas attendu d'observation différente susceptible d'avoir un fort impact sur l'analyse. Elle est en outre explorée en analyse de sensibilité.</p> <p>Le choix de ne pas ajuster les coûts en fonction de la durée de traitement effectivement observée est acceptable compte-tenu de la faible durée de traitement et du coût plus élevé du blinatumomab par rapport au traitement HC3 et donc de l'impact attendu de ce choix défavorable au blinatumomab.</p>	Aucune réserve

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP	Réserve
<i>Analyses de sensibilité : l'application d'une proportion identique de 88,5% de patients (moyenne de 94,4 % et 82,5%) concernés par une GSCH aux deux bras de traitement est présentée (RDCR -22,2%).</i>		

### Validation

Validation interne : vérification des données d'entrée, des calculs intermédiaires, de la programmation du modèle, ainsi que l'évaluation de la validité des résultats prédits.

Validation externe : comparaison des données de survie modélisées du bras blinatumomab avec les observations de l'étude AALL1331 incluant des patients de 1 à 30 ans atteints de LAL B en 1<sup>e</sup> rechute à haut risque ou à risque standard, mettant en évidence une meilleure survie dans la modélisation, qui pourrait s'expliquer par une différence dans les populations. Selon les experts, la survie dans l'étude 20120215 est attendue supérieure à celle observée dans l'essai AALL1331 car seuls les patients n'ayant pas eu d'événements avant le 3<sup>e</sup> bloc de consolidation étaient randomisés dans l'étude 20120215, versus avant le 2<sup>e</sup> bloc dans AALL1331 (Brown and al.2021).

Taux de survie	Modèle –blina-tumomab	Etude 20120215 – blinatumomab (N=54)	AALL1331– Patients ayant eu une 1 <sup>ère</sup> rechute à haut risque – bras blinatumomab (N=69)
SSE			
A 1 an	75%	71%	51%
A 2 ans	65%	65%	43%
A 3 ans	60%	62%	43%
SG			
A 1 an	86%	88%	71%
A 2 ans	82%	82%	64%
A 3 ans	82%	82%	59%

Comparaison des données de survie modélisées du bras HC3 avec 5 sources externes pour lesquelles des données à différentes échéances sont disponibles, mettant en évidence une meilleure survie dans la modélisation, qui pourrait s'expliquer par une différence sur la date d'origine de la SSE/SG (à la rémission, la 1<sup>e</sup> rechute, le 1<sup>er</sup> bloc de consolidation ou le 2<sup>nd</sup> bloc de consolidation)

De plus, l'arrivée ces dernières années, de nouvelles options pour les patients en 2<sup>nd</sup> rechute (CAR T) a certainement amélioré la survie post-événement et la SG des patients de l'étude 20120215 par rapport aux données de la littérature plus anciennes.

Les données externes présentées ne permettent pas totalement de comparer et valider les données issues de la modélisation avec des données comparables observées en pratique courante de soins du fait des différences sur les populations, les traitements évalués et le moment où survient la randomisation dans les essais.

Aucune donnée ne permet de valider les projections au long cours, cette limite est toutefois recevable dans un contexte de population faible de patients.

Réserve importante

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP	Réserve
<p>Le détail de la validation interne des simulations du bras HC3 est présenté dans le complément C.</p> <p>Validation croisée : le laboratoire mentionne qu'aucune étude ne permet de réaliser une validation croisée.</p>		

### Estimation de l'utilité

**Sources de données** : la qualité de vie n'ayant pas été collectée dans l'étude 20120215, les données de l'essai de phase III TOWER comparant blinatumomab au traitement standard (chimiothérapie conventionnelle) chez les adultes atteints de LAL B Ph- en rechute ou réfractaire, en considérant uniquement la sous-population des patients en 1<sup>e</sup> rechute, ont été utilisées. L'essai a employé le questionnaire EORTC QLQ-C30 (mesurée aux jours 1, 8, 15 et 29 de chaque cycle) et dont les réponses ont ensuite été converties en scores d'utilité EQ-5D-3L et en considérant les préférences françaises.

Les p-value du test de Wilcoxon testant une différence en faveur du bras blinatumomab sont significatives à 5% pour la SSE et la SPE (p=0,03922 et p=0,01483, respectivement). En analyse de référence, il a été appliqué un score différent selon le traitement reçu en SSE uniquement lors du 1<sup>er</sup> cycle (soit pendant 28 jours, ce qui correspond à la durée de traitement). Au-delà du 1<sup>er</sup> cycle, la même utilité (celle de blinatumomab) a été considérée dans l'état de santé SSE pour les deux bras de traitement. Pour la survie post-événement (SPE) en l'absence d'éléments cliniques permettant de justifier cette différence significative entre les deux bras de traitement, l'utilité moyenne des deux bras de traitement dans l'état SPE a été prise en compte.

#### Scores d'utilité introduits dans le modèle

État de santé (TOWER)	Blinatumomab	HC3
SSE au 1 <sup>er</sup> cycle	0,77	0,66
SSE > 1 <sup>er</sup> cycle	0,77	0,77
SPE	0,59 (moyenne de 0,64 et 0,53)	0,59 (moyenne de 0,64 et 0,53)

Les scores EQ-5D-3L de l'essai non comparatif ELIANA évaluant le tisagenlecleucel chez les enfants et jeunes adultes jusqu'à 25 ans atteints de LAL B réfractaire, en rechute après greffe ou après la deuxième rechute ou plus ont été testés en scénario indépendamment du traitement reçu et sans différence entre le 1<sup>er</sup> cycle et >1<sup>er</sup> cycle en SSE (SSE : 0,76, SPE 0,58).

Le recours à des données de qualité de vie chez l'adulte pour estimer les scores d'utilité chez l'enfant n'est pas conforme aux recommandations méthodologiques. Il existe des systèmes génériques de mesure de qualité de vie validés chez les enfants et adolescents. Il aurait été souhaitable d'avoir des données collectées dans la population d'analyse, malgré l'âge médian des enfants dans l'étude 20120215 de 5 ans.

En l'absence de données de qualité de vie collectées dans l'essai 20120215 chez l'enfant, l'utilisation de données de l'essai TOWER comporte des limites en termes de transposabilité et de qualité des données, avec un impact inconnu sur le résultat. Les limites sont les suivantes :

- données mesurées auprès d'une population adulte dans TOWER versus pédiatrique dans l'essai 20120215 ;
- données mesurées auprès d'un sous-groupe réduit de patients en 1<sup>e</sup> rechute et qui représente seulement 47% de l'effectif total de TOWER ;
- profil de tolérance des chimiothérapies et du blinatumomab plus défavorable dans l'essai TOWER (91,7% et 86,5% d'EI de grade > 3, respectivement) par rapport à l'étude 20120215 (82,4% et 57,4%, respectivement) ;
- différences sur le rythme et le lieu d'administration du blinatumomab entre les essais ;
- administration du blinatumomab pendant au moins 2 cycles avec une période de repos de 2 semaines entre les cycles alors que dans l'étude 20120215 il est administré uniquement

Réserve importante

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP	Réserve								
<p>Hypothèse de guérison : au-delà de 5 ans à un horizon temporel de 25 ans, les patients considérés comme « guéris » ont une qualité de vie qui rejoint progressivement celle de la population générale (Szende and al), ajusté par la valeur relative entre l'utilité de la population considérée comme guérie après le traitement (0,85) et l'utilité de la population générale (0,92) (Furlong and al.). Au-delà d'un horizon temporel de 25 ans, les patients guéris ont le même niveau de qualité de vie que la population générale.</p> <table border="1" data-bbox="147 416 1120 544"> <thead> <tr> <th>Horizon temporel</th> <th>Multiplicateur</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>5-15 ans</td> <td>92,4% (rapport entre 0,85 / 0,92)</td> </tr> <tr> <td>15-25 ans</td> <td>96,2% (moyenne entre 92,4% et 100%)</td> </tr> <tr> <td>Au-delà de 25 ans</td> <td>100%</td> </tr> </tbody> </table> <p>Application d'une désutilité associée à la GCSH sur les périodes &lt;1 an (-0,32), 1-2 ans (-0,06), 3-5 ans (-0,02) et &gt; 5ans (0,0) post-greffe dont les valeurs se fondent sur une source (Kurosawa and al) mesurant l'utilité chez des patients japonais atteints de leucémie aigüe myéloïde à risque cytogénétique intermédiaire et greffés sans réaction du greffon contre l'hôte suite à la greffe (GVHD).</p> <p>Les données d'utilité étant spécifique au traitement, aucune désutilité n'est considérée pour les EI afin d'éviter un double compte. Par contre, un décrement d'utilité lié au GVHD de -0,12 a été ajouté pour les 3 patients du bras blinatumomab ayant développé cette réaction (Kurosawa and al. 2016), et cela jusqu'à un horizon temporel de 5 ans, date à partir de laquelle les patients sont considérés guéris.</p> <p><i>Analyses de sensibilité : score issus de l'essai TOWER et appliqué par bras de traitement pour la SSE et utilité moyenne pour SPE jusqu'à 5 ans (RDCR -2,5%), score issus de l'essai TOWER et appliqué par bras de traitement pour la SSE et la SPE (RDCR :-4 %) ; utilités issues de l'essai ELIANA (SSE : 0,76, SPE 0,58) (RDCR +0,4%), les patients guéris au-delà de 5 ans rejoignent directement la qualité de vie de la population générale (-3%) ou restent avec une qualité de vie égale à 92,4% de celle de la population générale (RDCR +4 %).</i></p>	Horizon temporel	Multiplicateur	5-15 ans	92,4% (rapport entre 0,85 / 0,92)	15-25 ans	96,2% (moyenne entre 92,4% et 100%)	Au-delà de 25 ans	100%	<p>pendant un cycle de 28 jours. De plus dans l'étude 20120215 les patients étaient hospitalisés uniquement les 3 premiers jours, alors que cette durée était plus longue dans TOWER (9 premiers jours du 1<sup>er</sup> cycle et les 2 premiers jours du 2<sup>e</sup> cycle).</p> <p>De la même façon l'utilisation en scénario des données de l'essai ELIANA dans une ligne de traitement plus retardée, ne permet pas d'en assurer la représentativité.</p> <p>Toutefois, l'utilité par traitement étant appliquée uniquement lors du 1er cycle, puis par état de santé jusqu'à 5 ans, l'impact attendu est limité.</p>	
Horizon temporel	Multiplicateur									
5-15 ans	92,4% (rapport entre 0,85 / 0,92)									
15-25 ans	96,2% (moyenne entre 92,4% et 100%)									
Au-delà de 25 ans	100%									
<p><b>Estimation des coûts</b></p> <p>Les postes de coûts considérés dans le modèle sont les suivants :</p> <p><b>Coûts liés au traitement :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Coûts d'acquisition des traitements (source : Base de Données des Médicaments BdM_IT) ;</li> <li>- Coûts d'administration des traitements (source : ENC MCO 2018 ou étude PMSI 2018) ;</li> </ul>	<p>L'identification, la mesure et la valorisation des coûts intégrés dans le modèle sont conformes.</p>	<p>Aucune réserve</p>								

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP	Réserve
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Coûts associés à la greffe comprenant la collecte des cellules souches, la greffe et la réaction du greffon contre l'hôte (source : étude PMSI 2018) ;</li> <li>- Coûts de prise en charge des événements indésirables (source : étude PMSI 2018 pour le GVHD et ENC MCO 2018 pour les autres EI) ;</li> </ul> <p><b>Non liés au traitement :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Coûts de suivi de la pathologie durant la phase de consolidation (source : calendrier de suivi IntReALL), le suivi post-allogreffe (source : recommandations de la Société Française de Greffe de Moelle et de Thérapie Cellulaire) et le suivi lors de la rechute qui est considéré identiques à ceux de la première rechute. La valorisation se fonde sur les bases de données de l'assurance maladie ;</li> <li>- Coûts des soins palliatifs (source : ENC MCO 2018) ;</li> <li>- Coûts de transport (source : Rapport cours des comptes 2019).</li> </ul> <p>Le détail des coûts est présenté dans le Complément C.</p>		

#### Analyse de l'incertitude

**Choix structurants :** horizon temporel (63 ans et 49 ans), taux d'actualisation (0%, 4,5% et taux constant de 1,5% après 30 ans), caractéristiques de la population simulée.

**Hypothèses et choix méthodologiques de modélisation :** modélisation de la SSE et de la SG, coefficient de surmortalité, source de données d'utilité et ajustement de la qualité de vie des patients guéris, traitements ultérieurs, GCSH.

**Analyse déterministe sur les paramètres :** bornes arbitraires (+/- 20%) ou bornes des IC95%. Variables testées : partage de dose, dose blinatumomab en mg/jour, nombre de jours avec une poche de blinatumomab, taux de patients recevant des traitements ultérieurs, taux de patients greffés, délai en mois jusqu'à la greffe, coefficient de surmortalité par tranche d'âge, score d'utilité associés aux états de santé, utilité de la population générale par tranche d'âge, multiplicateur d'ajustement de l'utilité par tranche d'âge, décrets d'utilité post-greffe et GHVD, % GHVD, taux de patients en suivi post-GSCH, coûts, paramètres des fonctions paramétriques .

**Analyse probabiliste (liste des variables incluses) :**

- Caractéristiques des patients : distribution Normale pour le poids, l'âge et la surface corporelle, Beta pour la part d'hommes ;
- Données de l'essai (part des patients greffés ; part des patients recevant des traitements ultérieurs) : distribution Beta ;
- Délai en mois jusqu'à la greffe : distribution Normale ;

L'incertitude est convenablement explorée.

Dans l'analyse déterministe, la variation du paramètre  $\theta$  du mixture-cure modèle modélisant la SG de HC3 et de blinatumomab fait fortement varier le RDCR de respectivement -28% à +75% et -18% à +63%.

Aucune réserve.

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP	Réserve
<ul style="list-style-type: none"> <li>Paramètres des fonctions paramétriques : distribution normale multivariée ;</li> <li>Coefficient de surmortalité année : distribution Gamma</li> <li>Données de tolérance : distribution Beta ;</li> <li>Scores d'utilité et multiplicateur d'ajustement : distribution Beta ;</li> <li>Décréments d'utilité : distribution Beta ;</li> <li>Coûts : distribution Gamma.</li> </ul> <p>Une analyse complémentaire prend en compte dans une perspective sociétale les désutilités et les coûts des aidants.</p>		

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

Résultats de l'analyse de référence						Analyse probabiliste associée	
<b>Résultats</b>						Blinatumomab a une probabilité de 80% d'être efficace pour une disposition à payer de 10 400 €/QALY. Elle est maximale (99%) à partir d'un seuil de disposition à payer d'environ 25 500 €/QALY.	
Stratégie	Coûts (€)	QALYs	AV	RDCR (€/AV)	RDCR (€/QALY)	<b>Courbe d'acceptabilité</b> 	
Blinatumomab	154 673 €	19,77	23,80	6 300 €/AV	7 392 €/QALY		
HC3	101 824 €	12,62	15,41				
<b>Coûts totaux par poste</b>							
Coûts	Blinatumomab	HC3	Différentiel				
Acquisition des traitements (SSE)	██████████	0 €	██████████				
Administration des traitements (SSE)	██████████	10 268 €	██████████				
Événements indésirables (SSE)	3 001 €	6 029 €	-3 028 €				
GSCH (SSE)	94 021 €	76 453 €	+17 568 €				
Traitements ultérieurs (SPE)	1 475 €	3 092 €	-1 616 €				
Acquisition des traitements	0 €	0 €	0 €				
Administration des traitements	1 475 €	3 092 €	-1 616 €				
Suivi et gestion de la maladie (SSE + SPE)	1 832 €	2 193 €	-362 €				
						Le RDCR moyen probabiliste est de 7 457 €/QALY et est donc presque identique au RDCR moyen déterministe de l'analyse de référence avec 7 392 €/QALY. Près de 99,7% des itérations indiquent que blinatumomab est à la fois plus cher et plus efficace qu'HC3.	
						<b>Plan coût-efficacité du RDCR de Blinatumomab vs HC3</b>	

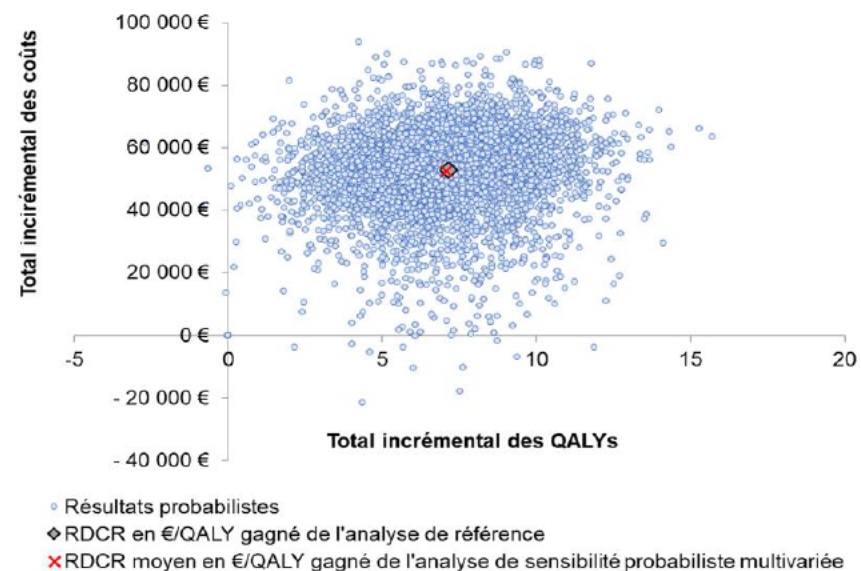
Survie sans événement	1 323 €	1 280 €	+43 €
Survie post-événement	508 €	913 €	-405 €
Fin de vie (SPE)	2 744 €	3 789 €	- 1 045 €
<b>Total de l'état de santé en SSE</b>	<b>149 945 €</b>	<b>94 030 €</b>	<b>+55 915 €</b>
<b>Total de l'état de santé en SPE</b>	<b>4 728 €</b>	<b>7 794 €</b>	<b>-3 066 €</b>
<b>Total</b>	<b>154 673 €</b>	<b>101 824 €</b>	<b>+52 849 €</b>

#### Résultats sur les critères de santé en QALYs

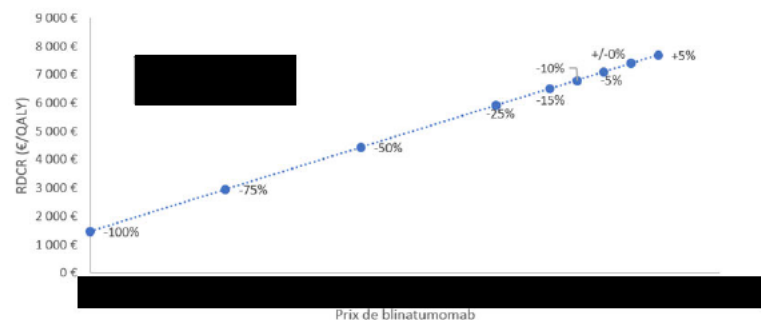
QALYs	Blinatumomab	HC3	Différentiel
Sans événement	13,99	6,91	+7,07
– Sans événement	14,40	7,20	+7,20
– GCSH	-0,41	-0,29	-0,13
Post-événement	5,78	5,71	+0,08
– Traitements ultérieurs	0,01	0,01	0,00
– Soins de support	5,78	5,69	0,08
<b>Total QALY</b>	<b>19,77</b>	<b>12,62</b>	<b>+7,15</b>

#### Résultats sur les critères de santé en AVs

Années de vie gagnées	Blinatumomab	HC3	Différentiel
Survie sans événement	16,89	8,47	+8,41
Survie post-événement	6,92	6,94	-0,02
Traitements ultérieurs	0,01	0,02	-0,01
Soins de support*	6,91	6,92	-0,01
<b>Total AVs</b>	<b>23,80</b>	<b>15,41</b>	<b>+8,39</b>



## Variation du RDCR en fonction du prix



Evolution théorique du prix du blinatumomab	-100%	-75%	-50%	-25%	-15%	-10%	-5%	0%	+5%
Delta de coût	10 487 €	21 077 €	31 668 €	42 258 €	46 494 €	48 613 €	50 731 €	52 849 €	54 967 €

## Baisse de prix et variation du RDCR

Baisse de prix de blinatumomab	Prix	RDCR (€/QALY) blinatumomab vs HC3	Variation vs analyse de référence
█%	█ €	6 503 €/QALY	-12,0%
█%	█ €	6 799 €/QALY	-8,0%
█%	█ €	7 096 €/QALY	-4,0%

## Analyse de l'incertitude

### Principales hypothèses sources d'incertitude

	RDCR (€/QALY) blinatumomab vs HC3	Variation vs analyse de référence
<b>Analyse de référence</b>	7 392 €/QALY	
<b>AS1A – SSE : Modèle de guérison standard SF avec fonction Gompertz ; SG : Mixture-cure modèle SF avec fonction Weibull</b>	7 414 €/QALY	+0,3%
<b>AS1B – SSE : Modèle de guérison standard SF avec fonction Gompertz ; SG : Modèle de guérison standard SF avec fonction Gompertz</b>	6 230 €/QALY	-15,7%
<b>AS1C –SSE et SG : KM jusqu'à 27 mois (soit 2,25 ans) puis application de l'hypothèse de guérison</b>	7 284 €/QALY	-1,5%
<b>AS1D -SSE et SG : KM jusqu'à 54 mois et arrêt de la simulation (soit 4,5 ans)</b>	70 156 €/QALY	+ 849,1%
<b>AS1E-SE:Mixture-cure modèle SF avec fonction Weibull ; SG : Mixture-cure modèle SF avec fonction Weibull</b>	7 397 €/QALY	+0,1%
<b>AS1F -SSE : Mixture-cure modèle SF avec fonction Exponentielle ; SG : Mixture-cure modèle SF avec fonction Exponentielle</b>	6 487 €/QALY	-12,2%



<b>AS1G -Modèle sans guérison après 5 ans, spline SF à paramètre d'échelle de type Log-normale pour la SSE et spline SF à paramètre d'échelle de type log logistique pour la SG</b>	5 213 €/QALY	-29,5%
<b>AS1H – utilisation des KM jusqu'à 54 mois (soit 4,5 ans) puis application de l'hypothèse de guérison</b>	7 363 €/QALY	-0,4%
<b>AS2A - 1er cut-off : extraction des données au 17 juillet 2019</b>	7 317 €/QALY	-1,0%
<b>AS3A - Taux constant de 1,5% après 30 ans</b>	6 765 €/QALY	-8,5%
<b>AS4A – décroissant par pallier sur la base des valeurs estimées par Dixon et al,</b>	7 626 €/QALY	+3,2%
<b>AS4B – Coefficient de surmortalité constant : 33,3</b>	9 339 €/QALY	+26,3%
<b>AS4C – Coefficient de surmortalité constant : 7,8</b>	7 212 €/QALY	-2,4%
<b>AS4D – Coefficient de surmortalité constant : 1</b>	6 036 €/QALY	-18,3%
<b>AS5A – Scores d'utilité de TOWER appliqués par bras de traitement (blinatumomab, ou HC3) pour les deux états de santé (SSE et SPE)</b>	7 098 €/QALY	-4,0%
<b>AS5B – Scores d'utilité d'ELIANA différents selon l'état de santé (SSE et SPE) mais appliqués indifféremment aux deux bras de traitement (blinatumomab, ou HC3)</b>	7 423 €/QALY	+0,4%
<b>AS5E - Scores EQ-5D-3L (TOWER) différents selon le traitement reçu (blinatumomab, ou HC3) pour l'état de santé « survie sans évènement » uniquement et utilité moyenne pour l'état de santé « survie post-évènement »</b>	7 208 €/QALY	-2,5%
<b>AS5C – utilité de la population générale après 5 ans</b>	7 169 €/QALY	-3,0%
<b>AS5D – 92,4% de l'utilité de la population générale après 5 ans</b>	7 691 €/QALY	+4,0%
<b>AS6A – Horizon temporel- 63 années correspondant à environ 80% de patients décédés dans le bras blinatumomab</b>	7 460 €/QALY	+0,9%
<b>AS6B – Horizon temporel - 49 années correspondant à environ 50% de patients décédés dans le bras blinatumomab</b>	7 930 €/QALY	+7,3%
<b>AS7A – 100% des patients dans chaque bras de traitement reçoivent des traitements ultérieurs</b>	7 289 €/QALY	-1,4%
<b>AS7B – valorisation des traitements sur la liste en sus en plus d'un coût d'hospitalisation complète pour la LAL</b>	5 550 €/QALY	-24,9%
<b>AS8A – proportion identique de patients ayant reçu une GSCH dans les bras blinatumomab et HC3 (moyenne des proportions respectives)</b>	5 754 €/QALY	-22,2%
<b>AS8B – décrétement d'utilité lié à la greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH) - Sung et al, &lt;1 an : -0,57 / &gt;1 an : 0,00</b>	7 384 €/QALY	-0,1%
<b>AS8C - Décrétement d'utilité lié à la greffe de cellules souches hématopoïétiques : Kurosawa &lt;1 an : -0,17 / 1-2 ans : -0,01 / 3-5 ans : -0,02 / &gt; 5 ans : 0,00</b>	7 336 €/QALY	-0,8%

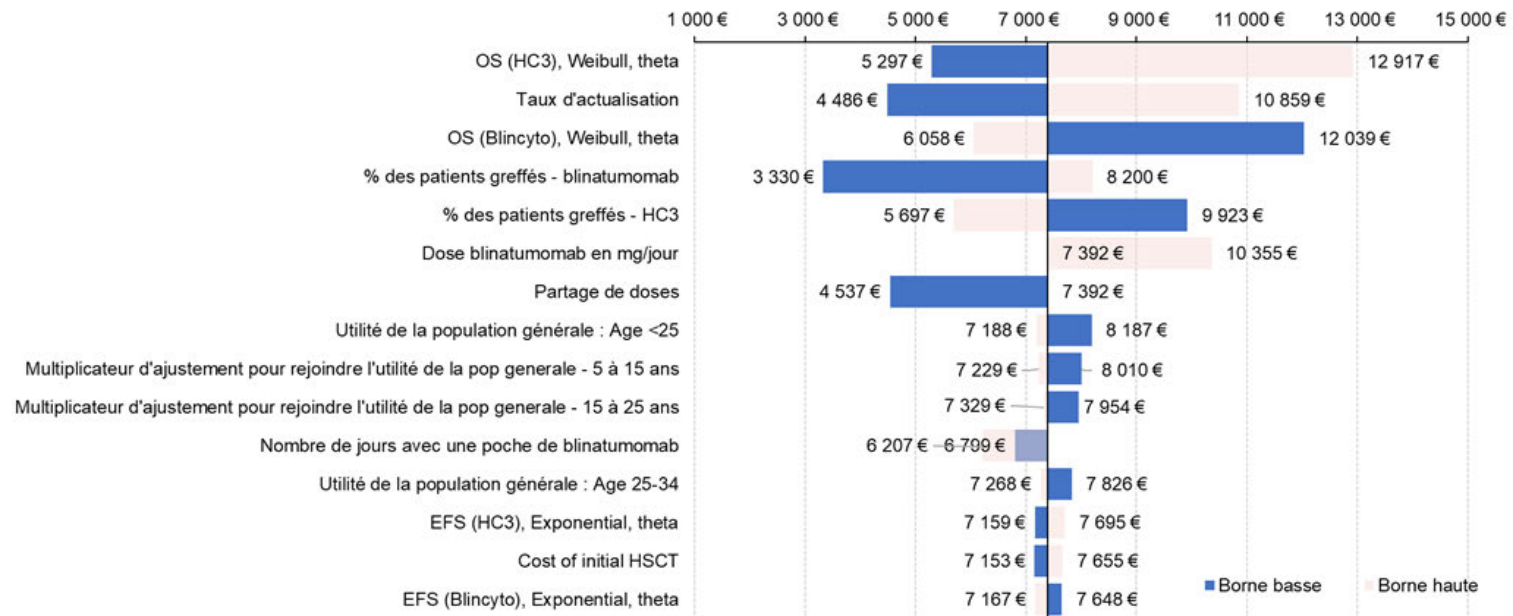
## Analyses complémentaires

	RDCR (€/QALY) blinatumomab vs HC3	Variation vs analyse de référence
Analyse de référence	7 392 €/QALY	
Approche de modélisation standards pour la SSE uniquement	7 414 €/QALY	+0,3%
Approche de modélisation standards pour la SSE et la SG	6 230 €/QALY	-15,7%
Prise en compte des aidants dans une perspective sociétale	6 914 €/QALY	-6,5%

## Principales variables sources d'incertitude statistique

Analyse principale 7 392 €/QALY	Valeur de référence	Variation		RDCR associé à la		Pourcentage de variation du RDCR	
		Borne basse	Borne haute	Valeur basse	Valeur haute	Min	Max
OS (HC3), Weibull, theta	0,064	-0,523	0,652	5 297 €/QALY	12 917 €/QALY	-28%	+75%
Taux d'actualisation	2,5% jusqu'à 30 ans et décroissance jusqu'à 1,5% au-delà	0%	4,5%	4 486 €/QALY	10 859 €/QALY	-39%	+47%
OS (Blincyto), Weibull, theta	1,521	0,796	2,246	12 039 €/QALY	6 058 €/QALY	+63%	-18%
% des patients greffés - blinatumomab	0,94	0,66	1	3 330 €/QALY	8 200 €/QALY	-55%	+11%
% des patients greffés - HC3	0,83	0,66	0,95	9 923 €/QALY	5 697 €/QALY	+34%	-23%
Dose blinatumomab en mg/jour	14,25	13,2	28	7 392 €/QALY	10 355 €/QALY	0%	+40%
Partage de doses	Non	Oui	-	4 537 €/QALY	7 392 €/QALY	-39%	0%
Utilité de la population générale : Age <25	0,92	0,66	1,00	8 187 €/QALY	7 188 €/QALY	+11%	-3%
Multiplicateur d'ajustement pour rejoindre l'utilité de la pop générale - 5 à 15 ans	0,92	0,66	1,00	8 010 €/QALY	7 229 €/QALY	+8%	-2%
Multiplicateur d'ajustement pour rejoindre l'utilité de la pop générale - 15 à 25 ans	0,96	0,65	1,00	7 954 €/QALY	7 329 €/QALY	8%	-1%

### RDCR en €/QALY gagné



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

### 4.1. Présentation et analyse critique de la méthodologie

#### 4.1.1. Modélisation

##### 4.1.1.1. Population simulée

#### Description de la population simulée

La population simulée correspond à la population totale (N=111) de l'étude 20120215. Le tableau suivant présente les principales caractéristiques de la population de l'étude 20120215.

Tableau 5. Caractéristiques des patients de l'étude 20120215 (par bras de traitement et population totale)

Caractéristiques	Etude 20120215		
	HC3(N=57)	Blinatumomab (N=54)	Total(N=111)
Garçons	23 (40,4)	30 (55,6)	53 (47,7)
Filles	34 (59,6)	24 (44,4)	64 (57,7)
Age (années)			
Moyenne (SD)	6,6 (4,3)	7,3 (4,4)	7,0 (4,4)
Médiane	5	6	5
Min – Max	1-17	1-17	1-17
Poids (kg)			
Moyenne (SD)	25,3 (13,2)	29,5 (15,8)	27,3 (14,6)
Médiane	21	23,6	22,2
Min – Max	6,6-58,3	11,4-75,7	6,6-75,7
Surface corporelle (m <sup>2</sup> )			
Moyenne (SD)	0,91 (0,33)	1 (0,37)	0,95 (0,35)

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

Le tableau suivant compare les caractéristiques de la population de l'étude 20120215 avec celles de la population française de l'étude 20120215.

**Tableau 6 : Caractéristiques des patients de l'étude 20120215 (population totale et française, tous bras confondus)**

Caractéristiques	Population totale(N=111)	Population française(N=11)
Garçons	53 (47,7)	6 (54,5)
Filles	64 (57,7)	5 (45,5)
Age (années)		
Moyenne (SD)	7,0 (4,4)	5,6 (3,3)
Médiane	5	5
Min – Max	1-17	2-12
Poids (kg)		
Moyenne (SD)	27,3 (14,6)	23,9 (12,6)
Médiane	22,2	22,3
Min – Max	6,6-75,7	11-57,2
Surface corporelle (m <sup>2</sup> )		
Moyenne (SD)	0,95 (0,35)	0,88 (0,30)

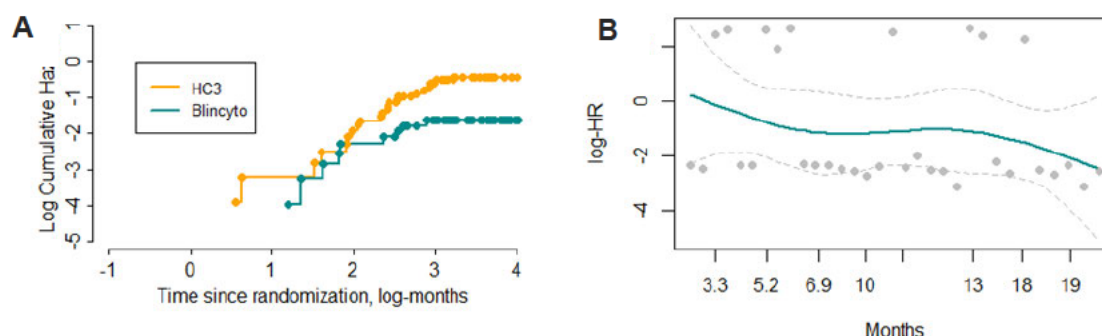
#### 4.1.1.2. Intégration des données cliniques dans le modèle

##### Extrapolation de la SG

##### a) Hypothèse des risques proportionnels

Les courbes de Kaplan-Meier de blinatumomab et de HC3 démontrent une divergence dès le début du traitement, et cet écart se maintient pendant la durée du suivi. Le graphique du logarithme des risques cumulés (Figure 1. – A) suggère que la proportionnalité des risques ne peut être acceptée. De ce fait, même si les résultats des tests des résidus de Schoenfeld (Figure 1 – B) montrent que la valeur p n'est pas significative ( $p=0,19$ ), ce qui indique que les pentes dans le temps ne sont pas significativement différentes de zéro, l'hypothèse de proportionnalité des risques de la SG de l'étude 20120215 est considérée comme non valide. Une extrapolation indépendante est donc privilégiée (SF).

**Figure 1. SG – Graphiques de diagnostic de l'effet traitement**



HC3 : 3ème bloc de consolidation

Figure A : logarithme des risques cumulés ; Figure B : test des résidus de Schoenfeld

##### b) Modèles standards

D'après l'inspection visuelle, aucun modèle standard ne semble permettre un ajustement satisfaisant pour le bras HC3. En effet, le modèle standard SF Gompertz pourrait être considéré comme étant le modèle permettant le meilleur ajustement mais il sous-estime l'effet de HC3 la 1<sup>ère</sup> année, puis le surestime pour enfin le re-sous-estimer avec un plateau observé bien en-dessous de la courbe de Kaplan-Meier de la SG du bras HC3.

Figure 2 : Modèles standards SF pour la SG du bras HC3

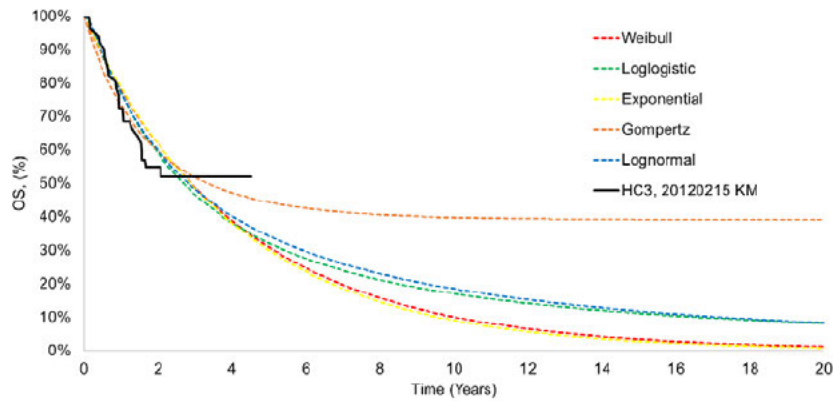


Figure 3 : Modèles standards SF pour la SG du bras blinatumomab

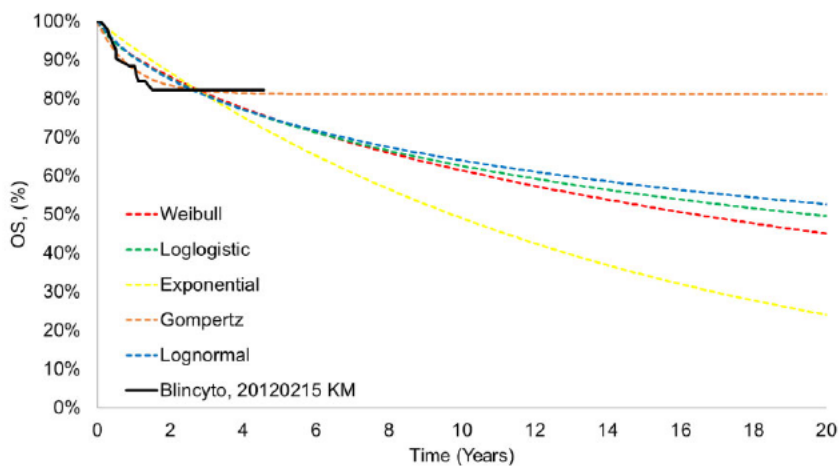


Tableau 7 : Critères AIC/BIC des modèles standards SF pour la SG

Modèles standards SF – SG	AIC	BIC
Gompertz	334,9	345,8
Exponentielle	340,0	345,9
Log-normale	336,2	347,1
Log-logistique	339,2	350,0
Weibull	342,6	353,4
Plus faible valeur	Gompertz	Gompertz

Le modèle de guérison standard SF avec fonction Gompertz (approche standard basée sur une fonction de survie paramétrique de type Gompertz et hypothèse de guérison au-delà de 5

ans) n'a pas été retenu en analyse de référence, car il ne permet pas de modéliser de manière appropriée la SG du bras HC3.

Afin de contrer cette limite, des approches de modélisation non standards telles que des splines ou des mixture-cure modèles ont été analysées pour extrapoler la SG

### c) Modèles non standards

D'après l'inspection visuelle et les critères AIC/BIC, les mixture-cure modèles SF avec la fonction Weibull et avec la fonction Gompertz semblent être les modèles qui procurent le meilleur ajustement.

Figure 4 : Modèles SF non standards pour la SG du bras HC3

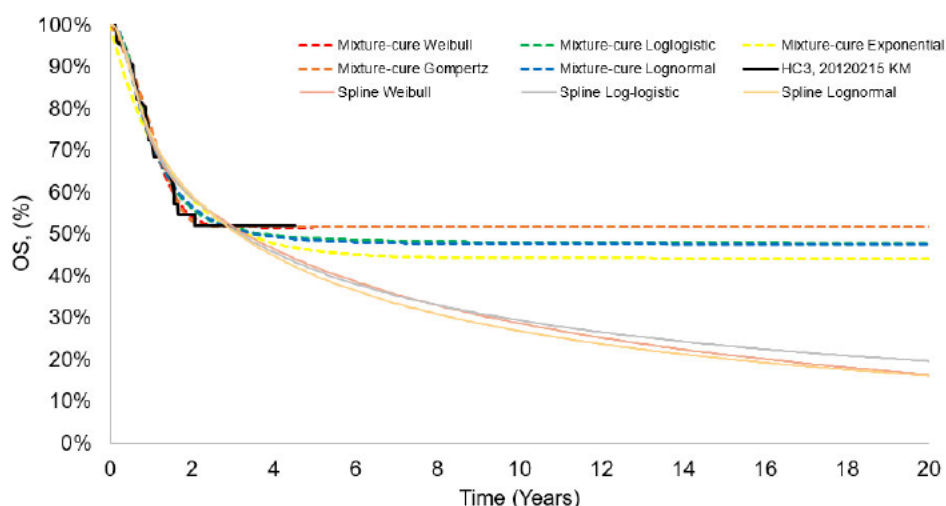


Figure 5 : Modèles SF non standards pour la SG du bras blinatumomab

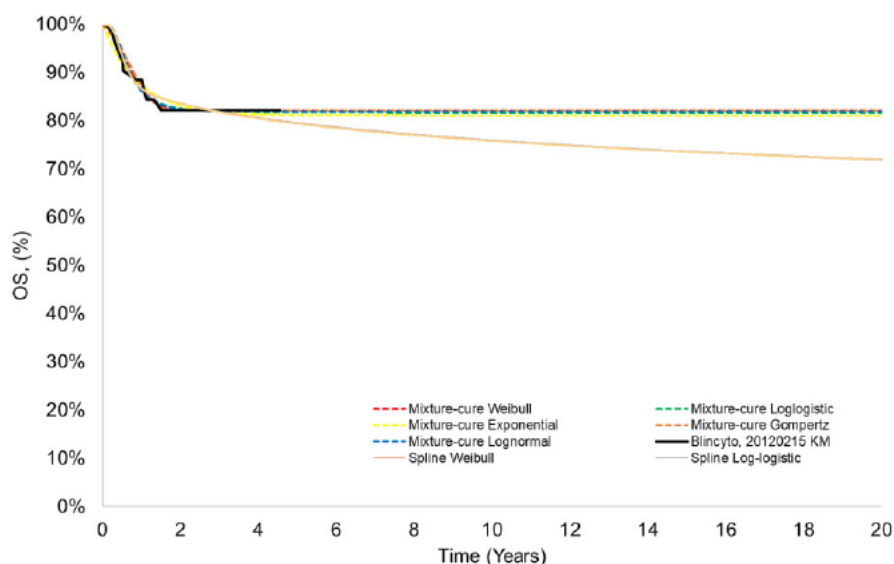


Tableau 8 : Critères AIC/BIC des modèles non standards SF pour la SG

Modèles non standards SF – SG	AIC	BIC
Mixture-cure modèle SF – Weibull	324,7	340,9

Mixture-cure modèle SF – Gompertz	326,0	342,2
Mixture-cure modèle SF – Log-logistique	326,8	343,0
Mixture-cure modèle SF – Log-normale	327,2	343,4
Mixture-cure modèle SF – Exponentielle	333,8	344,7
Spline – Log-logistique	332,1	348,4
Spline – Weibull	332,2	348,5
Spline – Log-normale	332,4	348,6
Plus faible valeur	Mixture-cure modèle SF –Weibull	Mixture-cure modèle SF – Weibull

Les 5 mixture-cure modèles SF ont été comparés pour ce qui est de la modélisation des taux de SG à long terme dans le Tableau 9. Les prédictions à long terme des 5 mixture-cure modèles SF sont similaires. Une faible variation des taux de SG à 10 et 20 ans est observée. En effet, les taux de SG sont identiques à 10 ans (80%) et identiques à 20 ans (77%) pour blinatumomab, et entre 45% et 50% à 10 ans et 43% et 49% à 20 ans pour HC3.

**Tableau 9 : Taux de patients en vie estimés pour les 5 modèles SF non standards retenus jusqu'à présent**

Modèles	Blinatumomab			HC3		
	5 ans	10 ans	20 ans	5 ans	10 ans	20 ans
<b>Modélisation</b>						
Mixture-cure modèle SF –Weibull	81%	80%	77%	51%	50%	48%
Mixture-cure modèle SF –Gompertz	81%	80%	77%	51%	50%	49%
Mixture-cure modèle SF –Log-logistique	81%	80%	77%	49%	48%	46%
Mixture-cure modèle SF –Log-normale	81%	80%	77%	49%	48%	46%
Mixture-cure modèle SF –Exponentielle	81%	80%	77%	46%	45%	43%

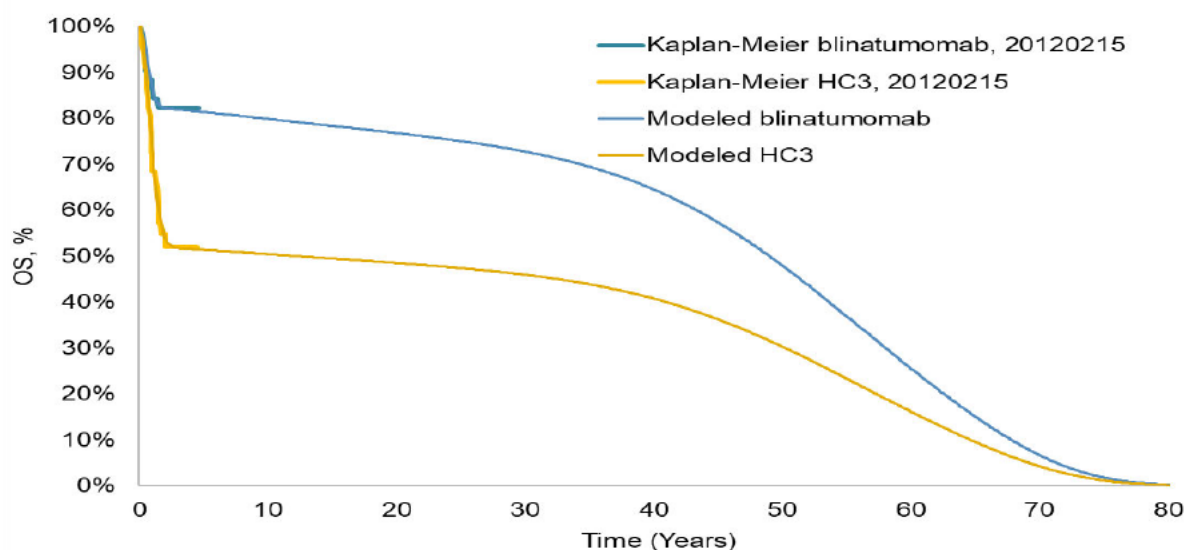
**Tableau 10. Comparaison des taux de SG du modèle retenu avec ceux de l'étude 20120215**

Modèles	Blinatumomab			HC3		
	1 an	2 ans	3 ans	1 an	2 ans	3 ans
<b>Modélisation</b>						
Mixture-cure modèle SF avec fonction Weibull	86%	82%	82%	74%	54%	52%
<b>Validation</b>						
Etude 20120215	88%	82%	82%	73%	55%	52%

Les courbes de SG extrapolées retenues en analyse de référence sont présentées dans la Figure 6



**Figure 6 : Courbes de SG extrapolées vie entière pour les bras blinatumomab et HC3 en fonction du mix-ture-cure modèle SF avec fonction Weibull (analyse de référence)**



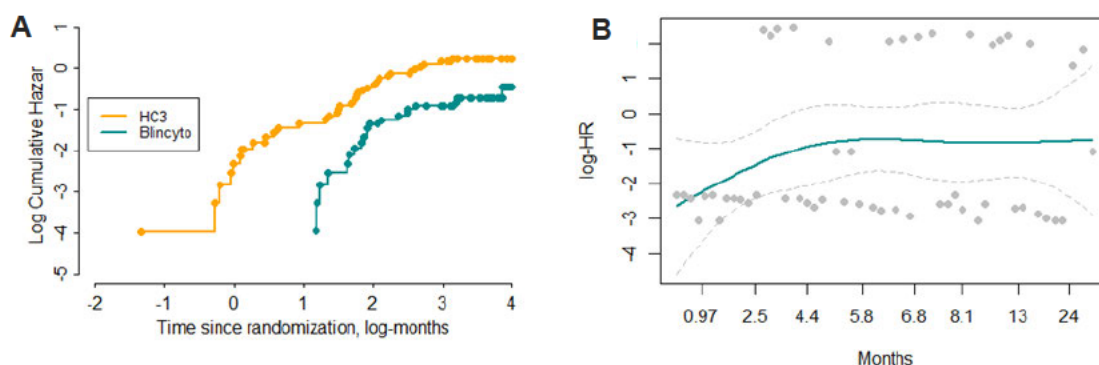
OS: overall survival = survie globale ; HC3 : 3ème bloc de consolidation ; SF : separately fitted = ajusté indépendamment

## Extrapolation de la SSE

### a) Hypothèse des risques proportionnels

Les courbes de Kaplan-Meier de SSE du bras HC3 et du bras blinatumomab divergent clairement dès le début du traitement et cet écart se maintient pendant la durée du suivi. Le graphique du logarithme des risques cumulés (Figure 7- A) suggère que la proportionnalité des risques ne peut pas être acceptée. De ce fait, même si les résultats des tests des résidus de Schoenfeld (Figure 7- B) montrent que la valeur p n'est pas significative ( $p=0,17$ ), ce qui indique que les pentes dans le temps ne sont pas significativement différentes de zéro, l'hypothèse de proportionnalité des risques de la SSE de l'étude 2012021523 est considérée comme non valide. Une extrapolation indépendante est donc privilégiée (SF).

**Figure 7 : SSE – Graphiques de diagnostic de l'effet traitement**



HC3 : 3ème bloc de consolidation

Figure A : logarithme des risques cumulés ; Figure B : test des résidus de Schoenfeld

### b) Modèles standards et non standards

Comme nous venons de le voir pour les données de survie globale, les modèles standards ne procurent pas un ajustement satisfaisant pour extrapoler ces données. De ce fait, il a été décidé de considérer un mixture cure modèle en analyse de référence pour les données de SG. Afin de rester cohérent entre les approches de modélisation utilisées pour la SG et la SSE, il a été décidé de privilégier également un mixture cure modèle pour la SSE. Toutefois, afin de vérifier s'il s'agit du choix le plus cohérent, l'analyse des approches de modélisation a été réalisée de manière générale, sans se focaliser uniquement sur les mixture-cure modèles.

Figure 8 : Modèles SF pour la SSE du bras HC3

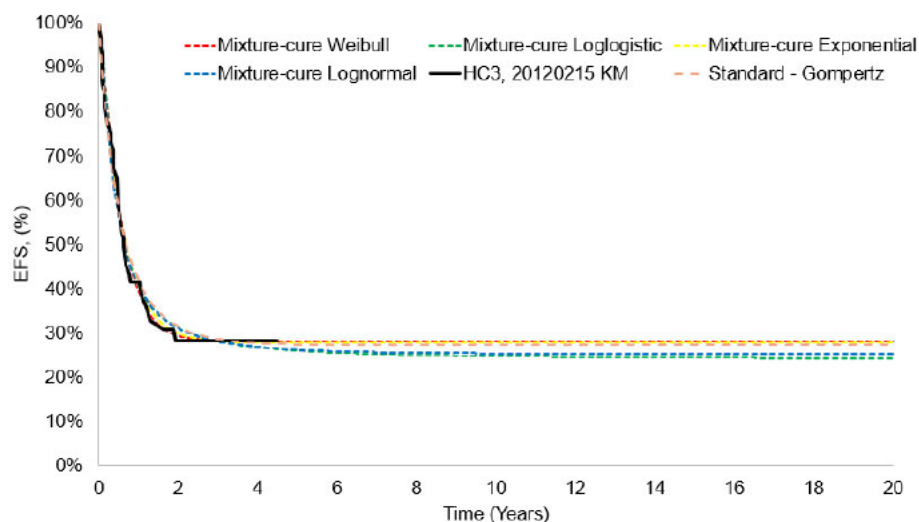


Figure 9 : Modèles SF pour la SSE du bras blinatumomab

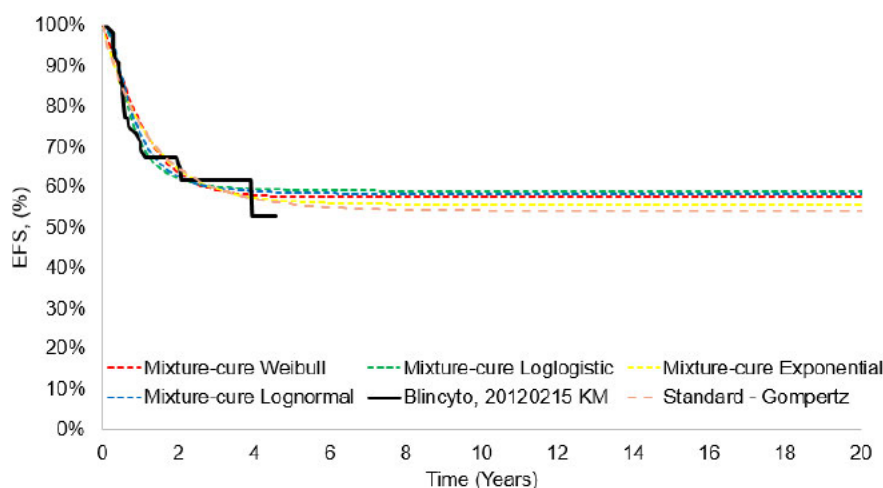


Tableau 11 : Critères AIC/BIC des modèles SF pour la SSE

Modèles SF – SSE	AIC	BIC
Mixture-cure modèle SF –Exponentielle	473,7	484,6
Modèle Standard SF – Gompertz	475,2	486,0
Mixture-cure modèle SF –Log-normale	470,2	486,5
Mixture-cure modèle SF –Log-logistique	471,1	487,3

Mixture-cure modèle SF –Weibull	475,8	492,0
Plus faible valeur	Mixture-cure modèle SF – Log-normale	Mixture-cure modèle SF – Exponentielle

D'après l'inspection visuelle et le critère BIC, le mixture-cure modèle SF avec la fonction exponentielle semble permettre un meilleur ajustement que les autres modèles car il reflète plus fidèlement la forme des courbes de Kaplan-Meier.

Les 5 modèles SF retenus ont été comparés pour ce qui est de la modélisation des taux de SSE à long terme dans le Tableau 12. Les prédictions à long terme des 5 modèles SF sont similaires. Une faible variation des taux de SSE à 10 et 20 ans est observée. En effet, les taux de SSE se situent entre 55% et 58% à 10 ans et entre 53% et 56% à 20 ans pour blinatumomab, et entre 26% et 28% à 10 ans et entre 25% et 27% à 20 ans pour HC3.

Tableau 12. Taux de patients en vie sans événement estimés pour les 5 modèles SF retenus jusqu'à présent

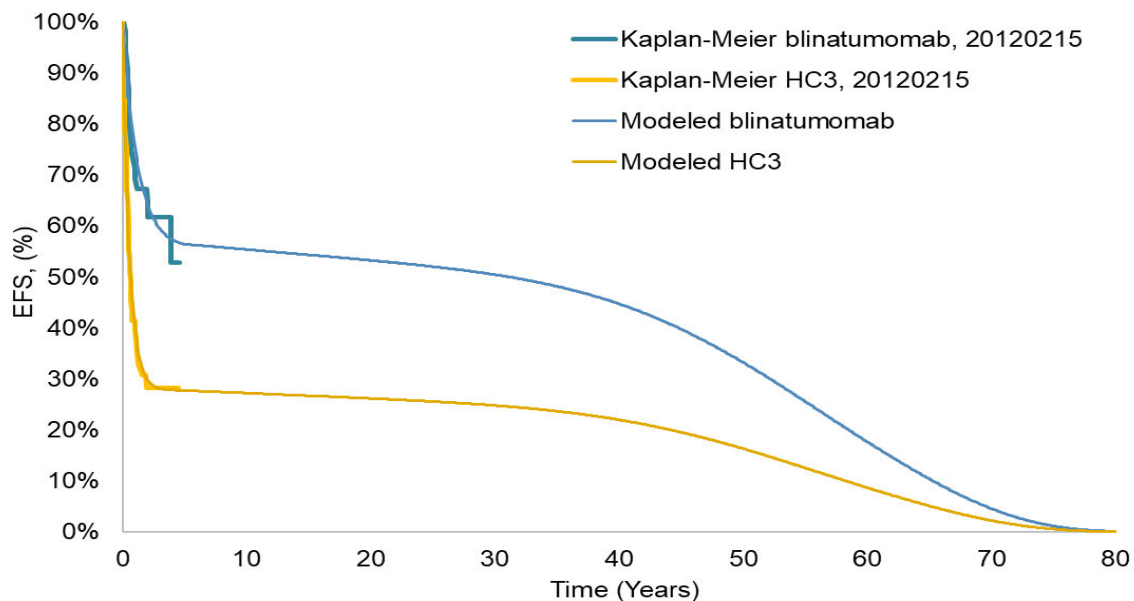
Modèles	Blinatumomab			HC3		
	5 ans	10 ans	20 ans	5 ans	10 ans	20 ans
<b>Modélisation</b>						
Mixture-cure modèle SF –Exponentielle	56%	55%	53%	28%	27%	26%
Modèle Standard SF – Gompertz	56%	55%	53%	27%	27%	26%
Mixture-cure modèle SF –Log-normale	59%	57%	55%	26%	26%	25%
Mixture-cure modèle SF –Log-logistique	59%	58%	56%	26%	26%	25%
Mixture-cure modèle SF –Weibull	58%	57%	54%	28%	28%	27%

Tableau 13. Comparaison des taux de patients en vie sans événement du modèle retenu avec ceux de l'étude 20120215

Modèles	Blinatumomab			HC3		
	1 an	2 ans	3 ans	1 an	2 ans	3 ans
<b>Modélisation</b>						
Mixture-cure modèle SF –Exponentielle	75%	65%	60%	40%	30%	28%
<b>Validation</b>						
Etude 20120215	71%	65%	62%	42%	28%	28%

Les courbes de SSE retenues en analyse de référence et extrapolées sur l'horizon temporel vie entière sont présentées dans la Figure 10.

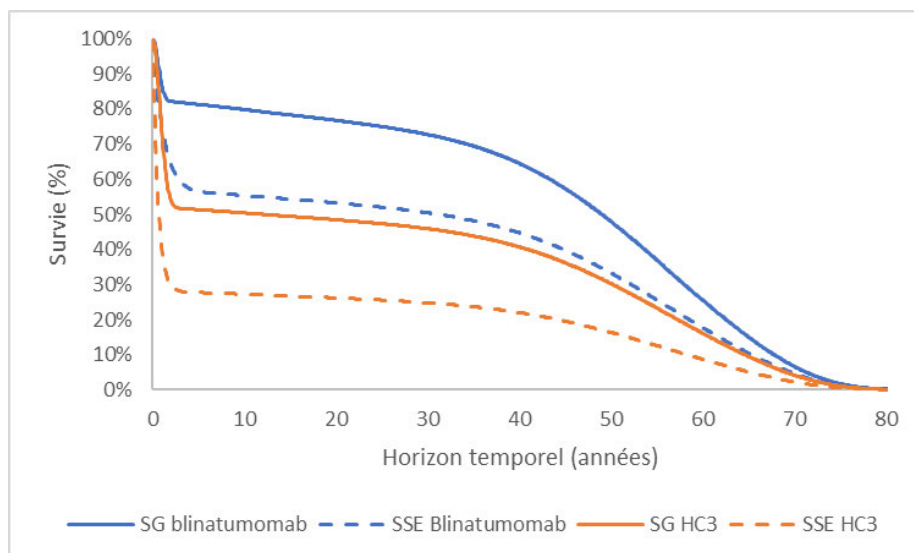
Figure 10. Courbes de SSE extrapolées vie entière pour les bras blinatumomab et HC3 en fonction du mixture-cure modèle SF avec fonction exponentielle (analyse de référence)



EFS: event-free survival = survie sans évènement ; HC3 : 3ème bloc de consolidation ; SF: separately fitted = ajusté indépendamment

Pour chaque bras de traitement, les courbes de SSE sont bien inférieures aux courbes de SG en tout point de temps, ce qui permet de valider la cohérence interne.

Figure 11. Vérification de la cohérence interne des extrapolations entre SSE et SG



#### 4.1.1.3. Estimation d'occurrence des événements intercurrents

##### Événements indésirables

Le tableau suivant résume les EI et leur récurrence associée pris en compte dans la modélisation. Dans le modèle, EI de grade  $\geq 3$  sont pris en compte, avec une fréquence  $\geq 5\%$  dans au moins un des bras de traitement de l'étude 20120215.

Deux types d'EI de grade  $\leq 2$  ont été analysés avec attention : le syndrome de relargage des cytokines et l'hypogammaglobulinémie. D'après les deux experts interrogés il n'est pas attendu de prise en charge spécifique pour le syndrome de relargage des cytokines de grade  $\leq 2$  rapporté dans l'étude 20120215 (1 dans le bras HC3 et 2 dans le bras blinatumomab). Concernant l'hypogammaglobulinémie, d'après les experts cet EI est principalement lié à la greffe, et non pas au traitement. De plus, seuls les nourrissons de moins d'un an (0 patients dans l'étude 2012021523) et les patients atteints de trisomie 21 seraient supplémentés systématiquement, ce qui n'est pas le cas dans l'étude 20120215. Compte tenu de ces éléments, ces deux types d'EI de grade  $\leq 2$  ne sont pas considérés dans le modèle.

L'ensemble des EI sont modélisés en fonction de leur récurrence (un patient pouvant présenter plusieurs fois le même EI), qui est appliquée durant le premier cycle de la simulation pour chacun des deux bras de traitement, compte tenu de la durée de traitement courte (1 cycle de traitement de 28 jours). Il est fait l'hypothèse que l'impact potentiel des EI sur la survie (SSE et SG) est implicitement déjà pris en compte dans le modèle, car les données de survie utilisées ne sont pas censurées en cas d'EI. Par conséquent, l'impact des EI sur la survie n'est donc pas modélisé explicitement afin d'éviter un double comptage, et seul un impact sur les coûts associés aux EI est modélisé. Les éventuelles désutilités liées aux événements indésirables ne sont pas prises en compte car le recueil des données d'utilité dans l'étude TOWER a été effectué régulièrement avec des taux de complétion élevés, les données d'utilité recueillies étaient spécifiques au traitement reçu et les EIs observés dans l'étude TOWER et 20120215 semblent similaires. Par conséquent, il est fait l'hypothèse que les scores d'utilités utilisés intègrent déjà les éventuelles désutilités en lien avec les EI.

Tableau 14. Événements indésirables d'intérêt par patient intégrés dans la modélisation

Événements indésirables de grade $\geq 3$ avec une fréquence $\geq 5\%$	HC3	Blinatumomab
Anémie	65%	19%
Neutropénie	35%	15%
Stomatite	35%	6%
Thrombocytopénie	27%	17%
Neutropénie fébrile	27%	4%
Diminution du nombre de plaquettes	24%	15%
Augmentation de l'alanine aminotransférase	12%	2%
Hypertransaminasémie	12%	0%
Leucopénie	10%	0%
Diminution du nombre de neutrophiles	8%	13%
Diminution du nombre de globules blancs	8%	13%

Aplasia	8%	4%
Hépatotoxicité	6%	0%
Epistaxis	6%	0%
Inflammation des muqueuses	0%	13%
Pyrexie	0%	7%
Diminution du nombre de lymphocytes	0%	6%
Augmentation des enzymes pancréatiques	0%	6%

### Instauration d'un traitement post-événement

Les patients entrant dans l'état de santé « survie post-événement » peuvent recevoir des traitements anti-leucémiques ultérieurs, dans le cadre de la prise en charge d'une nouvelle rechute. Les traitements ultérieurs possibles sont variés et ne sont pas attendus être significativement différents entre les deux bras de traitement. La seule différence notable dans l'étude 20120215 concerne le traitement ultérieur par blinatumomab chez les patients ayant eu un événement qui est attendu plus important dans le bras HC3 (32,3% lors du 1<sup>er</sup> cut-off) que dans le bras blinatumomab (12,5% lors du 1<sup>er</sup> cut-off). Il est néanmoins proposé, par souci de simplification, de considérer en analyse de référence un coût pour les traitements ultérieurs équivalent au coût d'une hospitalisation complète pour LAL (incluant le coût d'acquisition des chimiothérapies conventionnelles de rattrapage, financées en intra-GHS), de manière indifférenciée pour les deux bras de traitement. Ce choix est conservateur car inclure le coût d'acquisition de blinatumomab pour les patients en recevant en traitement ultérieur serait défavorable au bras HC3. Lors de l'analyse du 1<sup>er</sup> cut-off (du 17/07/2019), 51,6% des patients du bras HC3 ayant eu un événement ont reçu un traitement ultérieur contre 47,1% des patients pour le bras blinatumomab et lors de l'analyse du 2<sup>nd</sup> cut-off (14/09/2020), ce sont 58,3% des patients du groupe HC3 qui ont reçu un traitement ultérieur contre 50% dans le bras blinatumomab. De ce fait, un coût de traitement ultérieur relativement peu élevé (ex : coût d'une hospitalisation complète pour LAL) est favorable au bras HC3. La description des traitements ultérieurs reçus dans l'étude 20120215 et inscrits sur la liste en sus est présentée dans le Tableau 15.

Tableau 15 : Description des traitements ultérieurs inscrits sur la liste en sus

Traitements ultérieurs	HC3	Blinatumomab
1 <sup>er</sup> cut-off	N=54	N=54
Nombre de patients ayant eu un événement	31	18
Nombre de patients ayant reçu un traitement ultérieur	16	8
Traitements ultérieurs inscrits sur la liste en sus		
Blinatumomab	10	1
Bortézomib	1	2
Tisagenlecleucel	4	2

2 <sup>nd</sup> cut-off	N=57	N=54
Nombre de patients ayant eu un évènement	36	21
Nombre de patients ayant reçu un traitement ultérieur	21	10

NB : un même patient peut recevoir plusieurs traitements ultérieurs

Au regard de l'urgence médicale que représentent une rechute ou un échec thérapeutique, il est fait l'hypothèse que les patients débutent leurs traitements ultérieurs dès lors qu'ils passent dans l'état de santé « survie post-évènement » (SPE) afin de ne pas avoir de période sans traitement. Ainsi, les coûts de ces traitements ultérieurs sont appliqués sur le premier cycle dans l'état de santé « SPE ».

Il est fait l'hypothèse que l'impact des traitements ultérieurs sur la SG est déjà pris en compte de manière appropriée par les estimations de survie effectuées, car les données de survie utilisées ne sont pas censurées en cas de traitement ultérieur. Par conséquent, l'impact des traitements ultérieurs sur la SG n'est pas modélisé explicitement pour chacun des traitements afin d'éviter un double comptage, et seul un impact sur les coûts d'acquisition et d'administration est modélisé.

Afin d'évaluer l'incertitude autour des traitements ultérieurs, deux analyses en scénario sont proposées :

- La considération que 100% des patients dans chaque bras de traitement reçoivent des traitements ultérieurs ;
- La prise en compte d'une valorisation des traitements ultérieurs inscrits sur la liste en sus, en plus d'un coût d'hospitalisation complète pour la LAL basée sur la répartition du 1<sup>er</sup> cut-off.

## La GCSH

La greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH), proposée après le traitement par blinatumomab ou par HC3 dans l'étude 20120215, est considérée comme un évènement intercurrent dans le modèle. La proportion de patients ayant reçu une GCSH provient du 2<sup>nd</sup> cut-off de l'étude 20120215 et est de 99,4% pour blinatumomab et de 82,5% pour HC3. Le temps moyen pour être greffés était de 1,9 mois dans les deux bras de traitement. Cette durée a été prise en compte dans le modèle en appliquant le coût et les désutilités associés à la greffe 1,9 mois après le 1<sup>er</sup> cycle. La réaction du greffon contre l'hôte, suite à la greffe, rapportée dans l'étude 20120215, a également été considérée dans le modèle en termes de coûts et de désutilités. Il convient de noter que trois patients dans le bras blinatumomab ont eu une réaction du greffon contre l'hôte (GVHD) de grade 1 ou 2 et aucun patient dans le bras HC3.

Il est considéré que l'impact de la GCSH sur la survie (SSE et SG) est implicitement déjà pris en compte dans le modèle, car les données de survie utilisées ne sont pas censurées en cas de GCSH. En effet, compte tenu du très faible nombre de patients non greffés dans l'étude 20120215 (ce qui était attendu compte tenu de la prise en charge standard), il n'était pas possible d'estimer la survie chez les patients non greffés de manière fiable et donc de considérer les données de survie censurée en cas de greffe. L'impact de la GCSH sur la survie n'est donc pas modélisé explicitement afin d'éviter un double comptage, et seul un impact sur les désutilités et les coûts associés à la GCSH est modélisé de manière explicite.

Afin d'apprécier l'incertitude liée à la différence de proportion de patients concernés par une GCSH dans les deux bras de traitement, une analyse en scénario considérant l'application d'une proportion identique de 88,5% de patients (moyenne de 94,4 % et 82,5%) concernés par une GCSH aux deux bras de traitement est présentée.

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

Tableau 16. Scores d'utilité par état de santé dépendants du traitement reçu uniquement pour le 1er cycle dans l'état « survie sans événement » - TOWER – Analyse de référence

Traitement	Blinatumomab	HC3
Survie sans événement – 1er cycle	0,77	0,66
Survie sans événement – cycles 2+	0,77	0,77
Survie post-événement	0,59 (moyenne de 0,64 et 0,53)	0,59 (moyenne de 0,64 et 0,53)

Tableau 17. Scores d'utilité par état de santé dépendants du traitement reçu pour les deux états de santé « survie sans événement » et « survie post-événement » - TOWER – Analyse de sensibilité

Traitement	Blinatumomab	HC3
Survie sans événement	0,77	0,66
Survie post-événement	0,64	0,53

Tableau 18. Scores d'utilité par état de santé indépendants du traitement reçu - ELIANA (préférences françaises) – Analyse de sensibilité

Traitement	Blinatumomab	HC3
Survie sans événement	0,76	0,76
Survie post-événement	0,58	0,58

Tableau 19. Scores d'utilité par état de santé dépendants du traitement reçu uniquement pour l'état « survie sans événement » - TOWER – Analyse de sensibilité

Traitement	Blinatumomab	HC3
Survie sans événement	0,77	0,66
Survie post-événement	0,59 (moyenne de 0,64 et 0,53)	0,59 (moyenne de 0,64 et 0,53)

#### 4.1.3. Mesure et valorisation des coûts

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

Tous les coûts sont valorisés en Euros<sub>2021</sub>.

Tableau 20. Ressources consommées, coûts unitaires et coûts par cycle

Ressource	Volume/fréquence	Coût unitaire/ Coût par cycle, en €2021	Sources
<b>Coût d'acquisition</b>			
Blinatumomab	15 µg/m <sup>2</sup> /j pendant 28 jours	██████ € par cycle	Volume : RCP Valorisation : ██████████ ████████████████████



HC3	Dexaméthasone : 10mg/m2/jour (7J) Vincristine : 1,5mg/ m2/jour (2J) Daunorubicin : 30 mg/m2 pendant 24h Methotrexate : 1g/m2 pendant 36h Ifosfamide : 800 mg/m2 pendant 1h (5J) PEG-Asparaginase : 1000U/m2 (1 J)	Inclus dans le GHS	Volume : RCP
-----	--	--------------------	--------------

#### Coût d'administration

Blinatumomab	3 jours d'hospitalisation complète + changement de poche tous les 3 jours en hospitalisation de jour (HDJ)	████████	Volume : PMSI 2018 public/privé Valorisation de l'hospitalisation : ENCC2018 (GHM 17M081 et 17M082) Valorisation changement de poche en HDJ : Etude PMSI 2018
HC3	Hospitalisation complète pendant la durée du cycle	10 622 €	Volume : Etude PMSI 2018 Valorisation : Etude PMSI 2018
Transport	1 aller/retour par administration de traitement, lors de la greffe et lors de la prise en charge des EI	135 €	Rapport cours des comptes 2019 chapitre VI p.257

#### Coût de la greffe

Prélèvement des cellules souches	1 fois à 1,9 mois pour les patients ayant reçu une greffe	1 744 €	Volume : Etude PMSI 2018 Valorisation : Etude PMSI 2018
Allogreffe	1 fois à 1,9 mois pour les patients ayant reçu une greffe	73 361 €	Volume : Etude PMSI 2018 Valorisation : Etude PMSI 2018
Réaction du greffon contre l'hôte	1 fois à 1,9 mois pour les patients ayant reçu une greffe et eu une réaction du greffon contre l'hôte	12 188 €	Volume : Etude PMSI 2018 Valorisation : Etude PMSI 2018

#### Coûts de suivi

Consultation	En fonction de l'année pour le suivi de l'allogreffe. 1 consultation en début/fin de traitement du 3 <sup>e</sup> bloc de consolidation.	Coût unitaire en fonction de la nature de la consultation : Min : 26,20 € ; Max :85,47 €	Volume : avis expert + source <sup>1</sup> Valorisation : Ameli statistiques, activité et honoraire spécialiste
Tests biologiques	Suivi allogreffe : En fonction de l'année. Suivi rechute : 12 tests. Suivi traitement : 7 tests en début/fin de la Bloc 3.	Coût unitaire en fonction de la nature du test : Min :5,48€ ; Max :315,9 €	Volume : Avis d'experts Valorisation : NABM pour les cotations, tarifs conventionnels pour les valeurs des B, TB et RIHN pour les actes hors nomenclature.
Actes techniques	Suivi allogreffe : En fonction de l'année. Suivi rechute : 0 acte	Coût unitaire en fonction de la nature de l'acte : Min :13,5 € ; Max : 190,54 €	Volume : Avis d'experts Valorisation : CCAM

	Suivi traitement : 5 actes en début/fin du bloc 3.		
--	--	--	--

#### Coût des traitements ultérieurs

Chimiothérapie (analyse de référence)	1 fois à l'entrée de l'état post progression	10 577 €	Valorisation : Etude PMSI 2018
---------------------------------------	--	----------	--------------------------------

#### Coûts liés aux événements indésirables

Blinatumomab	1 fois au cycle 1	2 857 €	Fréquence : Etude 20120215 Valorisation : ENCC, 2018
HC3	1 fois au cycle 1	5 935 €	Fréquence : Etude 20120215 Valorisation : ENCC, 2018
Fin de vie	1 fois au moment du décès	5 717,5 €	Valorisation : ENCC, 2018 (23Z02T/Z)

### 4.1.4. Validation

#### Validation externe du bras HC3

Pour la validation externe de la modélisation de la survie du bras HC3, cinq publications ont été considérées :

- L'étude AALL1331 (SEER, 2018),
- L'étude ALL-REZ-BFM 87 (Einsiedel and al. 2005),
- L'étude de Nguyen et al.,
- L'étude d'Irving et al.,
- L'étude d'Oskarsson et al.

L'étude ALL-REZ BFM 87 a inclus 208 enfants et adolescents en Allemagne et en Autriche, âgés de 18 ans ou moins ayant subi une première rechute, dont 56 ayant eu une rechute précoce de la moelle osseuse. Ce sous-groupe représente la population la plus proche de l'étude 20120215 car ces patients sont considérés comme des patients en 1<sup>ère</sup> rechute à haut risque. Des données de SSE et de SG à 15 ans chez des patients pédiatriques atteints de LAL B en 1<sup>ère</sup> rechute, sont disponibles dans cette étude. Les traitements considérés dans cette étude sont des polychimiothérapies.

L'étude de Nguyen et al., est une analyse rétrospective des données de l'essai du Children's Cancer Group sur 1 961 patients atteints de LAL à précurseurs B ou à cellules T en première rechute. Des courbes de SG jusqu'à 11 ans sont disponibles dans cette étude en fonction du type de rechute. Les 3 groupes de patients ayant eu une rechute précoce correspondent à la population de l'étude 20120215.

L'étude d'Irving et al., est une analyse rétrospective des données de 427 enfants atteints de LAL-B en rechute et traités dans l'essai international ALLR3. Parmi ces patients, 32 ont eu une rechute jugée à haut risque. Des données de survie sans progression et de survie globale sont disponibles à 5 ans.

L'étude d'Oskarsson et al., est une analyse rétrospective des données de 516 enfants atteints de LAL-B en rechute et traités selon le protocole de la Nordic Society of Paediatric

Haematology and Oncology. Des données de survie globale à 5 ans sont disponibles chez 50 patients ayant eu une rechute extramédullaire isolée précoce (rechute pouvant être considérée comme une rechute à haut risque).

Dans ces différentes études, pour celles rapportant des données de SSE, les types d'évènements considérés sont identiques mais la différence entre ces études provient de la date d'origine de la SSE qui varie entre la rémission, la 1<sup>ère</sup> rechute, le 1<sup>er</sup> bloc de consolidation et le 2<sup>nd</sup> bloc de consolidation.

**Tableau 21 : Définition du critère de jugement « SSE » dans les études utilisées en validation externe**

Nom de l'étude	Date de début de la SSE	Type d'évènements considérés
Etude 20120215	Après le 2 <sup>ème</sup> bloc de consolidation	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Rechute</li> <li>- Echec du traitement</li> <li>- Cancer secondaire</li> <li>- Décès</li> </ul>
AALL1331	Après le 1 <sup>er</sup> bloc de consolidation	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Rechute</li> <li>- Echec du traitement</li> <li>- Cancer secondaire</li> <li>- Décès</li> </ul>
ALL-REZ-BFM 87	Après la rémission	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Rechute</li> <li>- Echec du traitement</li> <li>- Cancer secondaire</li> <li>- Décès</li> </ul>
Irving et al.	Après la 1 <sup>ère</sup> rechute	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Rechute</li> <li>- Echec du traitement</li> <li>- Cancer secondaire</li> <li>- Décès</li> </ul>

Les taux de survie sans évènement (SSE) et de survie globale (SG) sont présentés dans le Tableau 22 et le Tableau 23 respectivement, et sont comparés à ceux modélisés et à ceux de l'étude 20120215.

**Tableau 22 : Comparaison des taux de survie sans évènement (SSE)**

Survie sans évènement (SSE)	Modèle – bras HC3	Etude 20120215 – bras HC3 (N=57)	AALL1331 Patients ayant eu une 1 <sup>ère</sup> rechute à haut risque – bras HC2/HC3 (N=69)i	ALL-REZ-BFM 87 Patients ayant eu une 1 <sup>ère</sup> rechute de la moelle osseuse précoce (N=56)ii	Irving et al. Patients ayant eu 1 <sup>ère</sup> rechute à haut risque (N=32)iii
A 2 ans	30%	28%	23%	≈22%	NA
A 3 ans	28%	28%	23%	≈19%	NA
A 5 ans	28%	NA	NA	18%	18%
A 10 ans	27%	NA	NA	18%	NA
A 15 ans	27%	NA	NA	18%	NA

≈ taux estimé grâce à la digitalisation des courbes de Kaplan-Meier

i : L'âge médian peu importe le niveau de risque associée à la rechute, est de 9 ans. Dans cette étude, 38% de patients peu importe le niveau de risque associé à la rechute avaient reçu une greffe suivant le protocole. Toutefois la donnée sur la greffe est incomplète. De plus, comme les patients pouvaient être inclus au 2<sup>ème</sup> bloc de consolidation, il se peut que certains n'aient pas eu le temps de recevoir la greffe car ils ont pu décéder entre temps (avant le 3<sup>ème</sup> bloc de consolidation, par exemple). Cela rejoint la limite énoncée dans la réponse à la question 37, concernant la différence du moment de la randomisation. Plus de patients ont pu être greffés dans l'étude 20120215 car tous les patients avaient survécu suite au 2<sup>ème</sup> bloc de consolidation. Il est donc attendu d'observer une survie moins bonne dans l'étude ALL1331 que dans l'étude 215.

ii : L'âge médian de ces patients au moment de la rechute est entre 5 et 9 ans. Dans cette étude, 23% des patients ont reçu une greffe comme traitement après rémission complète suite à la rechute et 27% n'avaient pas atteint la rémission complète et ne pouvaient donc pas recevoir la greffe. Une nouvelle fois, la différence concernant le pourcentage de patients greffés est liée au moment de la randomisation.

iii : L'âge des patients en 1<sup>ère</sup> rechute à haut risque est indiqué au moment de la rechute. L'âge médian au moment de la rechute de ces patients est entre 1 et 9 ans. D'après cette publication, 41% des patients avaient reçu une greffe et 24% n'avaient pas atteint la rémission complète et ne pouvaient donc pas recevoir la greffe. Comme pour les études précédentes, la différence concernant le pourcentage de patients greffés est liée au moment de la randomisation.

Tableau 23 : Comparaison des taux de survie globale (SG)

Survie globale	Modèle – bras HC3	Etude 20120215 – bras HC3 (N=57)	AALL1331 Patients ayant eu une 1 <sup>ère</sup> rechute à haut risque – bras HC2/HC3 (N=69)	ALL-REZ-BFM 87 Patients ayant eu une 1 <sup>ère</sup> rechute de la moelle osseuse précoce (N=56)	Nguyen et al. Patients ayant eu une 1 <sup>ère</sup> rechute extramédullaire isolée précoce (N=412)	Nguyen et al. Patients ayant eu une 1 <sup>ère</sup> rechute de la moelle osseuse combinée précoce (N=86)	Nguyen et al. Patients ayant eu une 1 <sup>ère</sup> rechute de la moelle osseuse isolée précoce (N=175)	Irving et al. Patients ayant eu une 1 <sup>ère</sup> rechute à haut risque (N=32)	Oskarsson et al. Patients ayant eu une 1 <sup>ère</sup> rechute extramédullaire isolée précoce (N=50)
A 2 ans	54%	55%	44%	≈25%	≈15,0%	≈15,3%	≈60,9%	NA	NA
A 3 ans	52%	52%	44%	≈21%	≈11,8%	≈14,6%	≈51,7%	NA	NA
A 5 ans	51%	NA	NA	20%	11,5%	11,6%	43,5%	22%	22%
A 10 ans	50%	NA	NA	20%	≈11,0%	NA	≈39,1%	NA	NA
A 15 ans	49%	NA	NA	20%	NA	NA	NA	NA	NA

≈ taux estimé grâce à la digitalisation des courbes de Kaplan-Meier

Toutes les études présentées renseignent des données de survie chez les patients pédiatriques atteints de LAL B en 1<sup>ère</sup> rechute jugée à haut risque. Ces études considèrent toutes le même type d'évènement pour définir la SSE. Toutefois, il convient de noter que dans l'étude 20120215, la randomisation se faisait après le 2<sup>ème</sup> bloc de consolidation du traitement de la 1<sup>ère</sup> rechute. De ce fait, d'après les experts, la survie dans l'étude 20120215 est attendue supérieure à celle observée dans les études provenant de la littérature car seuls les patients n'ayant pas eu d'évènements avant le 3<sup>ème</sup> bloc de consolidation étaient inclus dans l'étude 20120215, alors que dans la littérature les patients ayant eu un évènement avant le 3<sup>ème</sup> bloc de consolidation étaient inclus et ces patients ont une survie sans évènement (SSE) et une survie globale (SG) plus faible. Dans l'étude AALL1331, la survie est attendue être située entre les données de survie retrouvées dans la littérature chez les patients pédiatriques en 1<sup>ère</sup> rechute à haut risque et entre celles de l'étude 20120215, car seuls les patients n'ayant pas eu d'évènement avant de recevoir le 2<sup>ème</sup> bloc de consolidation étaient inclus.

# Table des annexes

---

Annexe 1. Documents supports

Annexe 2. Échange technique avec l'industriel

## Annexe 1. Documents supports

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

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

- a) Rapport de présentation en vue d'une soumission à la CEESP (dépôt le 07/07/2021, mise à jour le 28/10/2021) ;
- b) Rapport technique de l'analyse d'efficience (version du 07/07/2021, mise à jour le 28/10/2021) ;
- c) Version électronique du modèle économique au format Excel (version du 07/07/2021)
- d) Réponses aux questions techniques adressées le 29/10/2021.

Des documents complémentaires ont également été fournis dans le dossier :

- e) Bibliographies du rapport de présentation et du rapport technique.
- f) Documents supports (Annexes).



## Annexe 2. Échange technique avec l'industriel

La liste de questions techniques ci-dessous a été adressée à l'industriel. L'industriel a adressé des réponses écrites à la HAS et a sollicité un échange lors du groupe technique du 23/11/2021.

### Analyse d'efficience

---

#### CONTEXTE

1. Compte tenu de la formulation dans le Résumé des caractéristiques du produit (RCP) dans la section 4.2 « Paediatric patients with high-risk first relapsed B-precursor ALL **may receive** 1 cycle of BLINCYTO treatment after induction and 2 blocks of consolidation chemotherapy. A single cycle of treatment is 28 days (4 weeks) of continuous infusion. See table 2 for the recommended daily dose by patient weight for paediatric patients. », pouvez-vous nous indiquer si un traitement en 1er ou 2e bloc de consolidation est envisageable ?
  2. Pouvez-vous préciser le positionnement du blinatumomab par rapport à la greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH) ? Et discuter de l'effet attendu du blinatumomab par rapport à l'effet de la GCSH (sur la survie et la qualité de vie) ?
- 

#### CHOIX STRUCTURANTS DE L'ÉVALUATION

##### Horizon temporel et actualisation

3. Vous indiquez que le taux d'actualisation est de 2,5% pendant 30 ans puis diminue progressivement pour atteindre un plancher à 1,5%. Pouvez-vous préciser à quel horizon le taux d'actualisation de 1,5% est atteint ?
  4. Pouvez-vous nous fournir et discuter une analyse avant extrapolation (analyse AS3C censurée à 54 mois) ?
- 

#### CHOIX DE MODELISATION

##### Population simulée

5. Il est attendu une comparaison des caractéristiques démographiques et cliniques de la population de l'étude 20120215 (âge moyen, surface corporelle moyenne, analyse de la moelle, anomalie génétique, temps entre le diagnostic et la rechute...) avec les patients inclus dans le protocole IntReALL HR 2010 ou a minima une discussion de la transposabilité de la population de l'essai à la population susceptible de recevoir le traitement en France ou en Europe. Le cas échéant, le registre National des Hémopathies malignes de l'Enfant (RNHE) ou une base médico-administrative pourraient être utilisés comme population de comparaison.
  6. La figure 2 du rapport technique semble indiquer que d'autres protocoles de chimiothérapies étaient autorisés en alternatives dans l'étude IntReALL HR 2010. Pouvez-vous nous indiquer combien de patients avaient reçu chaque type de chimiothérapie envisageable ?
  7. Le tableau 10 du RCP ([https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/blincyto-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/blincyto-epar-product-information_en.pdf), page 26) indique des déséquilibres entre les deux groupes pour certaines caractéristiques de la population de l'essai. Pouvez-vous discuter du potentiel effet sur la réponse au traitement de ces caractéristiques ?
-

8. Pouvez-vous discuter la transposabilité de l'accès à la greffe dans l'étude 20120215 par rapport aux pratiques en France ?

### Choix du modèle

D'une façon générale, la structure du modèle doit être la plus proche possible de l'histoire naturelle de la maladie et de l'effet attendu du traitement.

9. Pouvez-vous justifier le choix d'un modèle dans lequel l'effet relatif du traitement du 3e bloc de consolidation se maintient tout au long de l'horizon temporel ? En particulier, une justification d'un effet traitement au-delà de la guérison et indépendant de la greffe est attendue.
10. La greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH) est considérée comme un évènement intercurrent (avec un impact uniquement transitoire sur les coûts et les désutilités) et non comme un état de santé spécifique, ce qui revient à considérer que la vie des patients (durée de vie et utilité) après traitement est uniquement déterminée par la réponse au traitement du 3e bloc de consolidation et pas par la greffe, dans une situation où 88,9% des patients dans le bras blinatumomab et 85,2% des patients dans le bras HC3 reçoivent une GCSH. Pouvez-vous justifier le choix de ne pas retenir un modèle dans lequel la greffe serait un état de santé déterminant les coûts et les utilités à moyen et long terme, notamment au regard de l'histoire naturelle de la maladie, de l'effet curatif de la greffe, et discuter l'impact attendu de ce choix.
11. Vous faites l'hypothèse que les patients encore vivants à 5 ans sont guéris, pourquoi ne pas avoir considéré un état de santé « guérison » dans le modèle ?

### Evènements intercurrents

12. En lien avec la question 10, des analyses mesurant l'impact de la GCSH sur la survie globale (SG) et la survie sans évènement (SSE) ont-elles été menées dans l'étude ? Si non, pourquoi ? Si oui, pouvez-vous fournir les données de survie censurées en cas de GCSH, analyser les courbes obtenues (durée d'observation du plateau, hauteur du plateau) et discuter ces résultats au regard des données non censurées ?
13. Il est dit dans le rapport « [...] d'autant plus que ces enfants se destinent à recevoir une allo-greffe de CSH ; ce mode d'administration a un impact psychologique potentiellement positif et présente l'avantage de faire bénéficier les enfants et leur famille d'un temps de répit avant la procédure d'allogreffe ». Pouvez-vous préciser la notion de « temps de répit » au regard de ce qui a été observé dans l'essai (« le délai médian avant l'allogreffe de CSH était similaire entre les groupes (1,9 mois) ») et indiquer l'effet bénéfique attendu du traitement versus HC3 avant la GCSH en dehors de ce temps de répit ?

### Sources des données d'efficacité

14. Pourriez-vous fournir et discuter des analyses exploratoires de survie du sous-groupe de patients ayant eu ou non une greffe de cellules souches hématopoïétiques (Coubes de Kaplan Meier, HR, p-value et intervalle de confiance) ? Et analyser ces courbes comparativement à celle de la population totale. Si cette analyse n'a pas pu être menée, merci d'expliquer pourquoi.
15. Pouvez-vous préciser la nature de l'évènement survenu à 48 mois dans le bras blinatumomab ?
16. Pouvez-vous nous fournir et discuter une analyse de l'efficacité fondée sur les données cliniques au 1er cut-off (une discussion de la validité de l'hypothèse des risques proportionnels est notamment attendue) ?

## Hypothèses et extrapolations

Les méthodes de modélisation de l'effet relatif du traitement et de l'extrapolation des effets traitement dans le temps, autant pour la SG que pour la SSE, doivent être sélectionnées en fonction des connaissances sur les effets attendus et des données disponibles. Il est attendu une telle démarche sur l'ensemble de la modélisation (structure, effet relatif des traitements, extrapolation) avec une description et une justification précise des choix envisagés et des approches finalement retenues. En particulier :

**17. Il est attendu que l'approche pour modéliser la courbe de SSE et SG soit clairement explicitée et respecte la démarche et les standards rappelés ci-dessous :**

- a. Test de la proportionnalité des risques pour justifier le choix d'une modélisation par les risques proportionnels ou une modélisation paramétrique ajustées de manière indépendante (cf question 18 et 19).
- b. Si modélisation paramétrique, recours à une même fonction (sauf argumentation contraire) paramétrée indépendamment.
- c. En plus de la présentation des critères AIC/BIC, explicitation détaillée des taux de survie simulés pour chacune des fonctions standards testées (présentation et analyse sur une même figure de toutes les fonctions testées), avec mise en regard des données disponibles si possible (registre, essais, cohorte).
- d. Dans le cas où les fonctions paramétriques standards ne fourniraient pas des résultats plausibles cliniquement, recours à des approches alternatives avec justification (mixture cure model, spline, hypothèse de guérison à x temps) et arbitrage de l'approche la plus adaptée.

## Hypothèse des risques proportionnels

- 18. Compte tenu du fait que les courbes de Kaplan-Meier de la SG se croisent à 7 mois (figure 20 p50 du rapport technique), sur quels arguments pouvez-vous valider l'hypothèse de la proportionnalité des risques, d'autant que le graphique du logarithme des risques cumulées (figure 11 p 51) confirme que les courbes sont difficilement parallèles. Une justification robuste du choix méthodologique est attendue, et le cas échéant une modification de l'approche de modélisation de la SG en analyse de référence.**
- 19. L'hypothèse de proportionnalité des risques semble également discutable pour la SSE (figure 13 p41 où les courbes ne semblent pas être parallèles). Pouvez-vous apporter des arguments supplémentaires pour justifier le choix méthodologique ou modifier le cas échéant l'approche de modélisation de la SSE en analyse de référence ?**
20. Pouvez-vous interpréter l'évolution des HR de la SSE (figure 18) et de la SG (figure 26) entre 1 et 5 ans en particulier sous l'hypothèse des risques proportionnels ?

## Hypothèse de guérison des patients

- 21. Pouvez-vous nous confirmer que le terme de « guérison » (appliqué par hypothèse à 5 ans) correspond à un maintien des patients dans leur état (survie sans évènement ou survie post-évènement) et qu'après 5 ans, les patients ont le même taux de mortalité quel que soit leur état et leur bras de traitement, mais ont des utilités différentes dans l'état SSE et des coûts ne variant que selon la greffe, dans l'analyse principale ?**

- 22. Pouvez-vous expliquer l'application simultanée d'une hypothèse de guérison à 5 ans pour tous les patients vivants et d'un mixture-cure model qui simule une cohorte de patients « guéris » (présentant le même risque de décès que la population générale française avec l'application d'un coefficient de surmortalité) et une cohorte de patients « non guéris » (pour laquelle ce risque est défini par une fonction paramétrique standard) ?**
23. Pouvez-vous expliquer pourquoi dans la figure 11, la courbe de SG avec extrapolation (courbe orange) suit la courbe avec hypothèse de guérison à 5 ans (courbe verte) ?

### Mixture cure model

24. Vous justifiez l'approche par mixture cure model sur des arguments a priori théoriques pour des raisons biologiques et cliniques. Pouvez-vous justifier de finalement retenir un cure model pour modéliser la SG, mais le modèle standard pour modéliser la SSE ? Si une guérison est attendue, il serait logique, sur un plan théorique et conceptuel d'utiliser un cure model dans les deux situations.
- 25. Pouvez-vous présenter les arguments cliniques qui soutiendraient de recourir préférentiellement au mixture-cure model 1 (sans effet traitement pour les patients non-guéris) ou au mixture-cure model 2 (effet traitement chez les patients non-guéris) ?**
26. Pourriez-vous présenter et discuter la proportion de patients « guéris » dans chaque bras de traitement estimée avec le mixture cure model pour la SG selon les fonctions d'extrapolation testées ?
- 27. Pouvez-vous nous fournir une analyse dans laquelle il n'y a plus aucun effet relatif du traitement (mortalité, coût et utilité) au-delà de la guérison (5 ans) ?**

---

## IDENTIFICATION, MESURE ET VALORISATION DES UTILITES

### Sources de données

- 28. Pouvez-vous préciser la justification clinique pour appliquer en analyse de référence une utilité dans l'état SSE (dépendante du traitement reçu 0,77 pour blinatumomab vs 0,66 pour HC3) au-delà de la GCSH et jusqu'à la survenue d'un événement, ou pendant toute la vie si aucun évènement ne survient, alors même que la durée de traitement est de seulement 28 jours ? Une justification robuste est attendue sur cet aspect, notamment l'impact de la greffe sur la qualité de vie ou, le cas échéant, une analyse cohérente avec l'histoire naturelle de la maladie ou une analyse ne favorisant pas blinatumomab.**
29. L'étude 20120215 n'ayant pas recueilli des données de qualité de vie, l'analyse principale intègre les données d'utilité EQ-5D-3L provenant de la sous-population des patients en 1<sup>e</sup> rechute de l'étude TOWER. Pouvez-vous présenter la proportion de patients recevant une GSCH parmi les patients en 1<sup>e</sup> rechute dans les 2 bras de l'étude TOWER et discuter de ces données au regard de l'étude 20120215 ?
30. Pouvez-vous discuter des modalités d'administration du blinatumomab dans l'étude TOWER (perfusion intraveineuse continue pendant 4 semaines puis une période de repos de 2 semaines) et l'impact éventuel sur la transposabilité des données de qualité de vie à celles de l'étude 20120215 ? Ainsi que discuter la comparabilité des chimiothérapies évaluées dans l'essai TOWER avec le 3<sup>e</sup> bloc de consolidation de l'étude 20120215 ?
31. Pouvez-vous discuter l'opportunité et l'impact sur les résultats, de l'utilisation des données d'utilité recueillies chez une population adulte dans la modélisation en pédiatrie ?

32. Aucun décrement d'utilité lié à la réaction du greffon contre l'hôte n'a été pris en compte en analyse de référence, car jugé déjà pris en compte dans la publication de Kurosawa et al. utilisée pour renseigner la désutilité associée à la GCSH. Or cette source étant appliquée dans les deux bras, et comme 3 patients dans le bras blinatumomab ont eu une réaction du greffon contre l'hôte (GVHD) de grade 1 ou 2 et aucun patient dans le bras HC3, il est attendu une analyse intégrant un décrement d'utilité lié au rejet du greffon cohérent avec les rejets observés dans l'essai.
- 

## IDENTIFICATION, MESURE ET VALORISATION DES COÛTS

33. Pouvez-vous confirmer que la part observée pour blinatumomab des patients recevant un traitement ultérieur dans l'essai clinique est appliquée pour les 2 bras dans l'analyse principale ?
34. Pouvez-vous nous indiquer si la part de patients recevant un traitement ultérieur est désormais disponible pour le 2nd cut-off et le cas échéant mettre l'évaluation à jour sur la base de ces données ?
35. En accord avec le guide HAS, veuillez appliquer l'Indice annuel des prix à la consommation des biens et services de santé (et non le 06 : Santé), disponibles sur le site de l'INSEE ou de justifier que le changement de source n'a pas d'impact attendu.
36. En accord avec le guide HAS, pouvez-vous valoriser les actes d'IRM en ajoutant le montant du forfait technique ou justifier que le changement de source n'a pas d'impact attendu.
- 

## VALIDATION

37. Dans le tableau 42 (validation externe), veuillez préciser le critère de jugement notifié dans les études citées ainsi que sa définition. Si des différences sont observées avec la définition dans l'essai 20120215, merci d'apporter des éléments de discussion sur la validation externe.
38. Dans le tableau 42, pourriez-vous préciser, l'âge médian des patients et la proportion de patients recevant une greffe dans les études présentées ?

# Table des illustrations et des tableaux

---

## Table des figures

Figure 1. SG – Graphiques de diagnostic de l'effet traitement	29
Figure 2 : Modèles standards SF pour la SG du bras HC3	30
Figure 3 : Modèles standards SF pour la SG du bras blinatumomab	30
Figure 4 : Modèles SF non standards pour la SG du bras HC3	31
Figure 5 : Modèles SF non standards pour la SG du bras blinatumomab	31
Figure 6 : Courbes de SG extrapolées vie entière pour les bras blinatumomab et HC3 en fonction du mixture-cure modèle SF avec fonction Weibull (analyse de référence)	33
Figure 7 : SSE – Graphiques de diagnostic de l'effet traitement	33
Figure 8 : Modèles SF pour la SSE du bras HC3	34
Figure 9 : Modèles SF pour la SSE du bras blinatumomab	34
Figure 10. Courbes de SSE extrapolées vie entière pour les bras blinatumomab et HC3 en fonction du mixture-cure modèle SF avec fonction exponentielle (analyse de référence)	36
Figure 11. Vérification de la cohérence interne des extrapolations entre SSE et SG	36

## Table des tableaux

Tableau 1. Synthèse des réserves sur l'étude d'efficience	6
Tableau 2. Contexte administratif*	8
Tableau 3. Contexte clinique	9
Tableau 4. Essais cliniques en cours	9
Tableau 5. Caractéristiques des patients de l'étude 20120215 (par bras de traitement et population totale)	28
Tableau 6 : Caractéristiques des patients de l'étude 20120215 (population totale et française, tous bras confondus)	29
Tableau 7 : Critères AIC/BIC des modèles standards SF pour la SG	30
Tableau 8 : Critères AIC/BIC des modèles non standards SF pour la SG	31
Tableau 9 : Taux de patients en vie estimés pour les 5 modèles SF non standards retenus jusqu'à présent	32
Tableau 10. Comparaison des taux de SG du modèle retenu avec ceux de l'étude 20120215	32
Tableau 11 : Critères AIC/BIC des modèles SF pour la SSE	34
Tableau 12. Taux de patients en vie sans événement estimés pour les 5 modèles SF retenus jusqu'à présent	35
Tableau 13. Comparaison des taux de patients en vie sans événement du modèle retenu avec ceux de l'étude 20120215	35
Tableau 14. Événements indésirables d'intérêt par patient intégrés dans la modélisation	37

Tableau 15 : Description des traitements ultérieurs inscrits sur la liste en sus	38
Tableau 16. Scores d'utilité par état de santé dépendants du traitement reçu uniquement pour le 1er cycle dans l'état « survie sans événement » - TOWER – Analyse de référence	40
Tableau 17. Scores d'utilité par état de santé dépendants du traitement reçu pour les deux états de santé « survie sans événement » et « survie post-événement » - TOWER– Analyse de sensibilité	40
Tableau 18. Scores d'utilité par état de santé indépendants du traitement reçu - ELIANA (préférences françaises) – Analyse de sensibilité	40
Tableau 19. Scores d'utilité par état de santé dépendants du traitement reçu uniquement pour l'état « survie sans événement » - TOWER – Analyse de sensibilité	40
Tableau 20. Ressources consommés, coûts unitaires et coûts par cycle	40
Tableau 21 : Définition du critère de jugement « SSE » dans les études utilisées en validation externe	43
Tableau 22 : Comparaison des taux de survie sans évènement (SSE)	44
Tableau 23 : Comparaison des taux de survie globale (SG)	45

# Références bibliographiques

---

Brown PA, Ji L, Xu X, et al. Effect of Postreinduction Therapy Consolidation With Blinatumomab vs Chemotherapy on Disease-Free Survival in Children, Adolescents, and Young Adults With First Relapse of B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2021;325(9):833-842. Doi:10.1001/jama.2021.0669

Dixon SB, Chen Y, Yasui Y, et al. Reduced Morbidity and Mortality in Survivors of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: A Report From the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol*. 2020;38:3418-3429.

Einsiedel HG, von Stackelberg A, Hartmann R, Fengler R, Schrappe M, Janka-Schaub G, et al. Long-term outcome in children with relapsed ALL by risk-stratified salvage therapy: results of trial acute lymphoblastic leukemia-relapse study of the Berlin-Frankfurt-Munster Group 87. *J Clin Oncol*. 2005 Nov 1;23(31):7942-50

Furlong W, Rae C, Feeny D, et al. Health-related quality of life among children with acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer*. 2012;59:717-724.

Irving JA, Enshaei A, Parker CA, et al. Integration of genetic and clinical risk factors improves prognostication in relapsed childhood B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2016;128(7):911-922. doi:10.1182/blood-2016-03-704973

Kurosawa, Saiko, et al. "Decision analysis of postremission therapy in cytogenetically intermediate-risk acute myeloid leukemia: the impact of FLT3 internal tandem duplication, nucleophosmin, and CCAAT/enhancer binding protein alpha." *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 22.6 (2016): 1125-1132

Nguyen K, Devidas M, Cheng SC, La M, Raetz EA, Carroll WL, et al. Factors influencing survival after relapse from acute lymphoblastic leukemia: a Children's Oncology Group study. *Leukemia*. 2008 Dec;22(12):2142-50.

Oskarsson T, Söderhäll S, Arvidson J, et al. Relapsed childhood acute lymphoblastic leukemia in the Nordic countries: prognostic factors, treatment and outcome. *Haematologica*. 2016;101(1):68-76. doi:10.3324/haematol.2015.131680

SEER Cancer Stat Facts: Acute Lymphocytic Leukemia. Disponible en ligne : <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/aly1.html> (Consulté le 06 juillet 2018).

Sung, Lillian, et al. "Treatment options for patients with acute myeloid leukemia with a matched sibling donor: a decision analysis." *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society* 97.3 (2003): 592-600.

Szende, Agota, Bas Janssen, and Juan Cabases. Self-reported population health: an international perspective based on EQ-5D. Springer Nature, 2014.



# Abréviations et acronymes

---

<b>ASMR</b>	Amélioration du service médical rendu (SMR)
<b>AV</b>	Année de vie
<b>CA</b>	Chiffre d'affaires
<b>CEESP</b>	Commission d'évaluation économique et de santé publique
<b>CR1</b>	Durée de rémission complète après la fin du traitement de première ligne
<b>CR2</b>	Durée de rémission complète après la fin du traitement de la première rechute
<b>ENCC/ENC</b>	Étude nationale des coûts
<b>EORTC QLQ-C30</b>	European Organization for Research and Treatment of Cancer quality of life questionnaire
<b>EQ-5D</b>	EuroQol-5 Dimension
<b>GHM</b>	Groupe homogène de malades
<b>GVHD</b>	Réaction du greffon contre l'hôte suite à la greffe
<b>HAS</b>	Haute Autorité de santé
<b>HC3</b>	3 <sup>e</sup> bloc de chimiothérapie intensive conventionnelle de consolidation
<b>ITT</b>	Intention to treat
<b>JF</b>	Jointly fitted
<b>KM</b>	Kaplan-Meier
<b>QALY</b>	Quality-adjusted life year (i.e. année de vie pondérée par la qualité)
<b>LAL-B</b>	Leucémie aiguë lymphoblastique à précurseurs B
<b>MRD</b>	Maladie résiduelle minimale
<b>R/R</b>	Rechute ou réfractaire
<b>RC</b>	Rémission complète
<b>RCP</b>	Résumé des caractéristiques du produit
<b>RDCR</b>	Ratio différentiel coût-résultat
<b>SEESP</b>	Service évaluation économique et santé publique
<b>SF</b>	Separately fitted
<b>SG</b>	Survie Globale
<b>SMR</b>	Service médical rendu
<b>SPP</b>	Survie post événement
<b>SSE</b>	Survie sans événement
<b>GCSH</b>	Greffe de cellules souches hématopoïétiques

---

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

