

AVIS D'EFFICIENCE

YESCARTA[®] (axicabtagene ciloleucel)

Lymphomes diffus à grandes cellules B (LDGCB) et lymphome médiastinal primitif à grandes cellules B (LMPGCB) réfractaire ou en rechute, après au moins deux lignes de traitement systémique

GILEAD

Date de validation par la CEESP : 15 janvier 2019

Sommaire

1. Avis de la CEESP	4
1.1 Sur le contexte	4
1.2 Sur l'analyse de l'efficience	4
1.2.1 En ce qui concerne la conformité méthodologique	4
1.2.2 En ce qui concerne l'efficience	5
1.3 Sur l'analyse d'impact budgétaire	6
1.3.1 En ce qui concerne la conformité méthodologique	6
1.3.2 En ce qui concerne l'impact budgétaire	6
1.4 Conclusion de la commission	7
1.5 Données complémentaires attendues	8
2. Synthèse des réserves émises par la CEESP	9
3. Annexe 1 – Contexte de la demande	10
3.1 Objet de la demande	10
3.2 Produit et indication concernés par la demande	10
3.2.1 Indication	10
3.2.2 Stratégie thérapeutique	11
3.2.3 Place dans la stratégie thérapeutique	11
3.2.4 Essais cliniques en cours	12
3.3 Historique d'autorisation de mise sur le marché	12
3.4 Historique du remboursement	13
3.5 Population cible	13
3.6 Documents support de l'analyse critique	14
4. Annexe 2 – Synthèse de l'analyse critique	15
4.1 Méthode	15
4.2 Résultats	29
5. Annexe 3 – Analyse critique du modèle d'impact budgétaire	32
5.1 Méthode	32
5.2 Résultats	35
6. Annexe 4 – Présentation détaillée de la méthode d'estimation des courbes de survie	36
6.1 Sources de données et estimation des courbes de survie dans le modèle	36
6.2 Méthodes d'extrapolation des données de survie	39
7. Annexe 5 – Mise en garde quant à l'impact sur l'organisation des soins de l'arrivée des CAR-T	42
7.1 Sur l'organisation des soins et sur les inégalités sociales et territoriales	42
7.2 Sur l'incertitude de la décision	42
8. Annexe 6 – Echange avec l'industriel	43
Bibliographie	49

1. Avis de la CEESP

1.1 Sur le contexte

L'examen de l'évaluation économique de la spécialité YESCARTA® (acicabtagene ciloleucel, Axi-Cel), laboratoire GILEAD, s'inscrit dans le cadre du décret n°2012-1116 du 2 octobre 2012.

L'évaluation, présentée par le laboratoire GILEAD, soutient une demande de première inscription de YESCARTA® (acicabtagene ciloleucel, Axi-Cel) sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics. La demande de remboursement concerne l'indication de l'acicabtagene ciloleucel dans le traitement des patients adultes atteints de lymphomes diffus à grandes cellules B (LDGCB) et de lymphome médiastinal primitif à grandes cellules B (LMPGCB) réfractaire ou en rechute, après au moins deux lignes de traitement systémique.

Dans cette indication, **l'industriel revendique un service médical rendu (SMR) important et une amélioration du service médical rendu importante (ASMR II). Au prix revendiqué par l'industriel, le chiffre d'affaires annuel prévisionnel a été estimé à [REDACTED], après deux années de commercialisation. Le RDCR estimé par l'industriel, au prix revendiqué et selon les hypothèses retenues dans l'analyse de référence soumise, s'élève à 97 015 €/QALY (84 766 €/QALY avant l'échange technique).**

Dans le cadre de ce dossier, les contributions de l'association « France LYMPHOME ESPOIR (FLE) » portant sur l'évaluation de YESCARTA® (Axicabtagene Ciloleucel) et KYMRIAH® (Tisagenlecleucel - CTL019) pour le traitement des lymphomes diffus à grandes cellules B en rechute ou réfractaires ont été transmises à la HAS.

1.2 Sur l'analyse de l'efficience

L'évaluation déposée par l'industriel a pour objectif d'évaluer l'efficience d'Axi-cel dans le traitement des patients adultes atteints de lymphomes diffus à grandes cellules B (LDGCB) et de lymphome médiastinal primitif à grandes cellules B (LMPGCB) réfractaire ou en rechute, après au moins deux lignes de traitement systémique, pour soutenir la demande de primo-inscription d'Axi-cabtagene ciloleucel dans cette indication.

1.2.1 En ce qui concerne la conformité méthodologique

La méthode sur laquelle repose l'analyse coût-résultat d'Axi-cel est acceptable bien qu'elle soulève quatre réserves importantes portant sur :

- L'analyse du score de propension, menée en l'absence d'essai comparatif direct, pour estimer l'efficacité relative d'Axi-cel (SG) par rapport au comparateur : elle présente des biais inhérents à la méthode qui génèrent de l'incertitude sur la quantité d'effet estimée dans le modèle et dont l'impact sur les résultats n'est pas quantifiable.
- Le choix des méthodes d'extrapolation des données de SG et de SSP pour Axi-cel : les deux méthodes testées reposent sur des hypothèses fortes (extrapolation indépendante de la SG et de la SSP et modélisation d'une proportion de patients guéris), les données cliniques disponibles ne permettent pas d'en privilégier une, et l'impact sur les résultats est important.
- Les données d'utilité, calculées à partir d'un effectif de patients restreint (N=34) avec une durée de suivi faible (médiane 5,1 mois) et sur une cohorte différente de celle dont sont issues les données d'efficacité et de tolérance (transposabilité non assurée, en particulier pour le bras comparateur dont le mécanisme d'action diffère). L'impact attendu est *a priori* modéré compte tenu des données disponibles dans la littérature et testées en analyse de sensibilité.

- L'hypothèse de prise en charge de l'hypogammaglobulinémie sur 12 mois uniquement, insuffisamment explorée en l'absence de donnée disponible et compte tenu de son impact en termes de coûts.

L'ensemble des réserves est détaillé dans les annexes.

1.2.2 En ce qui concerne l'efficacité

D'après l'analyse de référence retenue par la CEESP, en considérant un horizon temporel de 20 ans, au prix revendiqué par l'industriel et selon les hypothèses et choix méthodologiques retenus, Axi-cel est associé à un coût supplémentaire de 353 836€ comparativement aux protocoles de chimiothérapies retenus pour un gain de 3,09 années de vies ajustées sur la qualité, soit un RDCR de 114 509 €/QALY.

L'incertitude paramétrique se concentre majoritairement sur les données de survie, en lien avec le suivi très court dans l'essai ZUMA-1 (15,1 mois en médiane) :

- dans l'analyse de sensibilité déterministe, le RDCR varie jusqu'à 188 684€/QALY selon le choix d'extrapolation retenu pour les données de survie globale ;
- dans l'analyse de sensibilité probabiliste, il faut consentir à une disponibilité à payer de 140 000 €/QALY pour avoir une probabilité de 80 % qu'Axi-cel maximise le bénéfice net. Si le surcoût peut être estimé de façon certaine IC_{95%} [346 360€ ; 357 515€], le différentiel de gains de santé est beaucoup plus variable IC_{95%} [1,75QALY ; 4,41QALY]. A ceci s'ajoute l'incertitude des différentes réserves méthodologiques formulées qui se traduisent également en termes d'incertitude sur les résultats de santé.

Par ailleurs, un scénario de modélisation alternatif de la survie globale¹, plus conservateur, aboutit à un RDCR de 164 600€/QALY. L'incertitude sur les résultats de santé reste très importante puisque le RDCR varie jusqu'à 372 081€/ QALY dans l'analyse déterministe.

De nombreux paramètres et hypothèses sont entachés d'une incertitude qui n'est pas quantifiable dans la modélisation proposée en l'absence de donnée disponible. Ces éléments conditionneront l'efficacité d'Axi-cel dans son utilisation en pratique. Il s'agit notamment :

- du profil des patients éligibles et qui seront effectivement traités et de la transposabilité des résultats de la population de l'essai clinique ZUMA-1, dont les critères d'inclusion étaient très sélectifs ;
- de potentiels retraitements par Axi-cel et traitements ultérieurs (y compris pour les patients répondeurs), non modélisés dans l'analyse présentée puisque l'hypothèse d'une guérison est retenue, mais qui ont pu être observés dans l'essai ZUMA-1 (près de 10 % des patients) ;
- du profil de tolérance à long terme d'Axi-cel, compte tenu du suivi restreint dans l'essai. En particulier, une aplasie des cellules B, provoquant une hypogammaglobulinémie, peut survenir chez les patients traités par Axi-cel (11% des patients de l'essai ZUMA-1). Elle peut nécessiter un traitement substitutif par immunoglobulines par voie intraveineuse (IgIV) pour lequel il n'existe pas encore d'information sur la durée moyenne de traitement. Aucun effet sur la qualité de vie n'a été modélisé et, faute d'information, une hypothèse de 12 mois de traitement a été posée pour les coûts de traitement qui ont été estimés à 2 564,55€ par mois.
- de l'impact organisationnel d'Axi-cel : i) sur les inégalités sociales et territoriales (accès aux centres, hébergement y compris pour les familles/aidants...) tant en termes de qualité de vie que de reste à charge, et ii) sur l'organisation hospitalière liée à l'administration et au suivi spécifique aux différentes étapes de traitement des patients par Axi-cel, à ce jour non

¹ considérant que les patients en SSP à partir de 26 mois (temps où les courbes SSP/SG se croisent dans le bras Axi-cel) auront un taux de mortalité équivalent à la population générale (âge, sexe) versus le « mixture cure model » proposé en analyse de référence.

mis en place en routine. Les résultats de la présente évaluation reposent sur des hypothèses de coûts et d'équivalence avec des GHM existants qui pourraient ne pas être vérifiées si une organisation hospitalière spécifique à l'administration et au suivi de ces thérapies devait être mise en place.

- de la capacité de traitement d'une file active de patients dans des conditions proches de l'essai clinique ZUMA-1, c'est-à-dire un maintien des délais de fabrication et de mise à disposition d'Axi-cel permettant de garantir un taux de patients initiant le traitement (leucaphérese) et recevant effectivement l'administration d'Axi-cel environ 30 jours plus tard, proche de ce qui est aujourd'hui observé.

1.3 Sur l'analyse d'impact budgétaire

1.3.1 En ce qui concerne la conformité méthodologique

La méthode sur laquelle repose l'analyse d'impact budgétaire d'Axi-cel est acceptable.

1.3.2 En ce qui concerne l'impact budgétaire

D'après l'analyse de référence retenue par la CEESP, en considérant qu'Axi-cel est le seul représentant des thérapies CAR-T disponible², au prix revendiqué par l'industriel et selon les hypothèses et choix méthodologiques retenus, l'impact budgétaire est estimé à environ [REDACTED] d'euros à 3 ans pour [REDACTED] patients traités par CAR-T. Cela représente un passage d'un montant total des dépenses de prise en charge à 3 ans dans l'indication estimé à 30,6 millions d'euros dans le cas où les CAR-T ne seraient pas disponibles, à un montant de prise en charge de [REDACTED] d'euros dans le cas où ces produits sont disponibles, soit une augmentation de + [REDACTED] %.

L'impact budgétaire est constitué très majoritairement des coûts d'acquisition des CAR-T, à hauteur de 95 % du coût total. Les économies potentielles générées par un moindre recours aux chimiothérapies et une baisse des coûts de fin de vie liée à la baisse de la mortalité modélisés pour les CAR-T ne représentent que 2,4 % de l'impact budgétaire total.

La part de la population rejointe estimée est très faible les premières années ([REDACTED]), représentant, en moyenne, [REDACTED] des patients traités par CAR-T à 3 ans dans l'indication. Ces hypothèses sont étroitement liées au mode de fabrication du produit et à sa mise à disposition dans les centres certifiés.

Dans les analyses de sensibilité conduites par l'industriel, les principaux paramètres susceptibles de modifier ces résultats sont le nombre de patients éligibles (et donc finalement traités par CAR-T) et le prix revendiqué du traitement (pour une baisse de -36 % du prix revendiqué, l'impact budgétaire baisse de -29 %).

Comme pour l'analyse de l'efficience, il existe une incertitude structurelle quant à l'organisation des soins qui sera mise en place pour l'administration et le suivi spécifique des traitements par CAR-T. Les hypothèses de coûts et de ressources consommées formulées dans l'analyse d'impact budgétaire pourraient ne pas être vérifiées.

² Ou bien qu'il représente le marché des CAR-T dans son ensemble et que les thérapies se répartissent entre elles les montants estimés en l'absence de donnée disponible.

1.4 Conclusion de la commission

Compte tenu de ce qui précède, la commission de l'évaluation économique et de santé publique est d'avis que :

- D'après l'analyse de référence, au prix revendiqué par l'industriel, et selon les hypothèses et choix méthodologiques retenus, Axi-cel est associé à un RDCR de 114 509 €/QALY comparativement aux protocoles de chimiothérapies retenus. Dans l'analyse de sensibilité probabiliste, il faut consentir à une disponibilité à payer de 140 000 €/QALY pour avoir une probabilité de 80 % qu'Axi-cel maximise le bénéfice net.
- Le surcoût lié à la prise en charge de ce produit peut être estimé de façon certaine mais présente une forte incertitude en termes de gains de santé. En effet, en fonction des choix méthodologiques retenus pour l'extrapolation de la survie d'Axi-cel, le RDCR peut s'élever jusqu'à 372 081€/ QALY.
- L'impact budgétaire est estimé à [REDACTED] d'euros à 3 ans pour [REDACTED] patients traités par les CAR-T dans l'indication. La part relative de chaque thérapie CAR-T dans ce scénario reste à déterminer. Cet impact budgétaire est susceptible d'augmenter si plus de [REDACTED] de patients sont traités sur trois ans.

La CEESP souhaite attirer l'attention du décideur sur les éléments suivants :

- Le RDCR estimé à 114 000 euros/QALY est très élevé, ce niveau interroge sur l'acceptabilité collective. Même pour un nombre réduit de patients, il est important que le prix accordé à ce médicament tienne compte d'un principe d'équité générale dans la fixation des prix de l'ensemble des médicaments. L'impact budgétaire de [REDACTED] d'euros est la conséquence d'un faible effectif de patients traités ([REDACTED] en année 3). Il est en quasi-totalité imputable au YES-CARTA dont le niveau de prix demandé par Gilead, de [REDACTED] euros par patient est exceptionnellement élevé.
- A ce stade de l'évaluation et des données disponibles, de nombreuses incertitudes demeurent et ne peuvent pas être quantifiées sur le profil des patients éligibles et ceux qui seront effectivement traités, les potentiels retraitements et les traitements ultérieurs (y compris pour les patients répondeurs) et la capacité de traitement d'une file active de patients.
- En outre, les modes d'administration de ce produit, nécessairement en centre spécialisé dans un nombre réduit sur le territoire, soulèvent des questions d'inégalités dans l'accès comme dans les restes à charge pour les patients. Le suivi hospitalier et l'accompagnement ambulatoire pendant les quatre semaines à proximité du centre devraient faire l'objet d'une prise en charge adaptée au risque d'accroître les inégalités sociales et territoriales de santé.
- Il existe une proportion non négligeable de poches produites mais finalement non administrées aux patients. Dans son modèle, l'industriel fait l'hypothèse que l'ensemble des poches, y compris celles non administrées, sont facturées.
- Au cas particulier de YESCARTA, la Commission attire l'attention des pouvoirs publics sur le haut niveau d'incertitude pesant sur ce produit et dont les descriptions ci-dessus rendent compte. Ainsi, le prix, voire le mécanisme de fixation du prix, qui sera retenu doit être adapté à au niveau d'incertitude lié à l'accès précoce de ces thérapeutiques.

1.5 Données complémentaires attendues

Compte tenu des incertitudes sur l'efficacité et la tolérance d'Axi-cel, des données d'utilisation en vie réelle sont attendues sur l'ensemble des patients éligibles au médicament et ceux effectivement traités en France. Ce recueil de données pourrait être issu d'un registre commun aux CAR-T et concernera notamment le taux de réponse complète, la survie sans événement, la survie globale, la tolérance, les traitements ultérieurs, et la qualité de vie.

La CEESP recommande qu'une étude spécifique soit mise en place par l'industriel pour quantifier l'impact organisationnel lié à la mise sur le marché d'Axi-cel en France. Cette étude devra notamment permettre de collecter les consommations de ressources, le reste à charge et les coûts indirects (aidants, perte de productivité...). Cette étude pourrait faire partie des engagements du laboratoire fixés dans la convention avec le CEPS.

2. Synthèse des réserves émises par la CEESP

Les points de critique identifiés dans l'analyse détaillée sont hiérarchisés selon trois niveaux³.

- 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 de l'analyse d'efficacité

Libellé de la réserve	-	+	++
Modélisation			
En l'absence d'essai comparatif direct, analyse du score de propension pour estimer l'efficacité relative d'Axi-cel (SG) par rapport au comparateur : biais qui génèrent de l'incertitude sur la quantité d'effet estimée dans le modèle, l'impact sur les résultats n'est pas quantifiable		+	
Extrapolation des données de SG et de SSP pour Axi-cel : les deux méthodes testées reposent sur des hypothèses fortes (extrapolation indépendante de la SG et de la SSP et modélisation d'une proportion de patients guéris), les données cliniques disponibles ne permettent pas d'en privilégier une, et l'impact sur les résultats est important		+	
Mesure et valorisation des utilités			
Données d'utilité calculées à partir d'un effectif de patients restreint (N=34) avec une durée de suivi faible (médiane 5,1 mois) et sur une cohorte différente de celle dont sont issues les données d'efficacité et de tolérance (transposabilité non assurée, en particulier pour le bras comparateur dont le mécanisme d'action diffère). Impact attendu <i>a priori</i> modéré compte tenu des données disponibles dans la littérature et testées en analyse de sensibilité		+	
Absence de prise en compte d'une désutilité liée au traitement par voie IV de l'hypogammaglobulinémie dont la durée de traitement reste, à ce jour, inconnue.	-		
Mesure et valorisation des coûts			
Hypothèse de prise en charge de l'hypogammaglobulinémie sur 12 mois uniquement insuffisamment explorée en l'absence de donnée disponible et compte tenu de son impact en termes de coûts.		+	

Tableau 2. Synthèse des réserves de l'analyse d'impact budgétaire

Libellé de la réserve	-	+	++
Résultats et analyses de sensibilité			
Paramètres cliniques introduits dans le modèle d'efficacité dont sont issus les paramètres du modèle d'impact budgétaire insuffisamment testés.	-		

³ Cette classification indique l'impact des éléments de méthodologie sur la robustesse des conclusions de l'analyse économique, indépendamment des raisons pour lesquelles un élément est jugé non conforme aux recommandations en vigueur (choix méthodologique non pertinent, manque de justification, non disponibilité des données, etc.).

3. Annexe 1 – Contexte de la demande

3.1 Objet de la demande

L'évaluation présentée par le laboratoire Gilead s'inscrit dans le contexte d'une demande de première inscription YESCARTA (axicabtagene ciloleucel, Axi-cel) sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics.

La demande entre dans le cadre du décret n°2012-116 du 2 octobre 2012 :

- L'industriel revendique un service médical rendu (SMR) important et une amélioration du service médical rendu importante (ASMR II) ;
- Le chiffre d'affaires annuel a été estimé par l'industriel à ■■■■ € TTC la 2^{ème} année pleine de commercialisation.

3.2 Produit et indication concernés par la demande

YESCARTA (axicabtagene ciloleucel, Axi-cel) est un médicament de thérapie innovante, c'est-à-dire ayant un procédé de fabrication avec modification substantielle de la cellule ou du tissu initial dans un objectif curatif. Il est constitué de cellules T autologues génétiquement modifiées dirigées contre la protéine CD19 exprimée sur les cellules de la lignée B.

Les cellules T du patient sont prélevées par leucaphérèse et modifiées génétiquement *ex vivo* par transduction rétrovirale, pour exprimer un récepteur à l'antigène chimérique (CAR), formé d'un fragment variable à chaîne simple (scFv), avec un domaine extracellulaire variable ciblant la protéine CD19, essentielle à l'activation des lymphocytes.

Les lymphocytes T sont ensuite amplifiés avant d'être administrés aux patients, pour cibler spécifiquement la protéine CD19 présente sur les cellules de la lignée B, provoquant ainsi la mort cellulaire. C'est une approche thérapeutique personnalisée.

Une dose unique d'Axi-cel contient 2×10^6 cellules CAR T positives viables par kg, dans une poche de perfusion contenant environ 68 ml de dispersion.

L'administration d'Axi-cel consiste en une perfusion unique de 30 minutes environ. Elle est suivie d'une période de dix jours de suivi dans le centre de soins qualifié afin d'assurer la surveillance et la gestion d'éventuels événements indésirables/ il est demandé aux patients de rester à proximité d'un centre qualifié pendant au moins quatre semaines suivant l'injection d'Axi-cel.

3.2.1 Indication

Axi-cel est indiqué dans « le traitement des patients adultes atteints de lymphomes diffus à grandes cellules B (LDGCB) et de lymphome médiastinal primitif à grande cellules B (LMPGCB) réfractaire ou en rechute, après au moins deux lignes de traitement systémique ». Axi-cel a obtenu une Autorisation de Mise sur le Marché par une décision de la Commission Européenne (CE) du 23 août 2018.

► Le LNH

Le lymphome non hodgkinien (LNH) est un cancer du système lymphatique. Il se caractérise par une prolifération anormale des lymphocytes B (85 % des cas) ou T (15 % des cas), entraînant une baisse globale de l'immunité. Les LNH représentent environ 80 % de l'ensemble des lymphomes. L'âge médian lors du diagnostic varie selon les sous-types histologiques mais il est globalement de 69 ans chez l'homme et de 74 ans chez la femme. L'incidence annuelle du LNH est estimée à 11 600 nouveaux cas en France (2011), le classant ainsi au 5^{ème} rang des cancers les plus fréquents.

Plusieurs sous-types de LNH (liste non exhaustive) :

- **Le LDGCB** est la forme histologique de LNH la plus fréquente (40 % des LNH). Il s'agit d'un LNH agressif, responsable de 4096 nouveaux cas chaque année en France.
- **Le LMPGCB** est un sous-type plus rare (5% des lymphomes à grandes cellules B et 10 % des LDGCB), survenant dans le médiastin antérieur, à partir des cellules B de la zone médullaire thymique.
- **Le lymphome folliculaire (LF)**, est une forme indolente de LNH qui peut se transformer en lymphome agressif diffus à grandes cellules B (LDGCB) ; on parlera **alors de lymphome folliculaire transformé (TFL)**. Si l'historique de la maladie du patient permet d'établir qu'il s'agit d'un TFL, sa présentation clinique est en tout point celle d'un LDGCB auquel il est, de ce fait, assimilé.

Les lymphomes à grandes cellules B sont des maladies graves, caractérisés par leur présentation symptomatique et d'installation rapide (en quelques semaines).

En France 3 700 décès annuels sont imputables aux LDGCB et LF, soit 2,5 % des décès par cancer. La survie relative à 5 ans se situe aux alentours de 50 % pour les LDGCB.

3.2.2 Stratégie thérapeutique

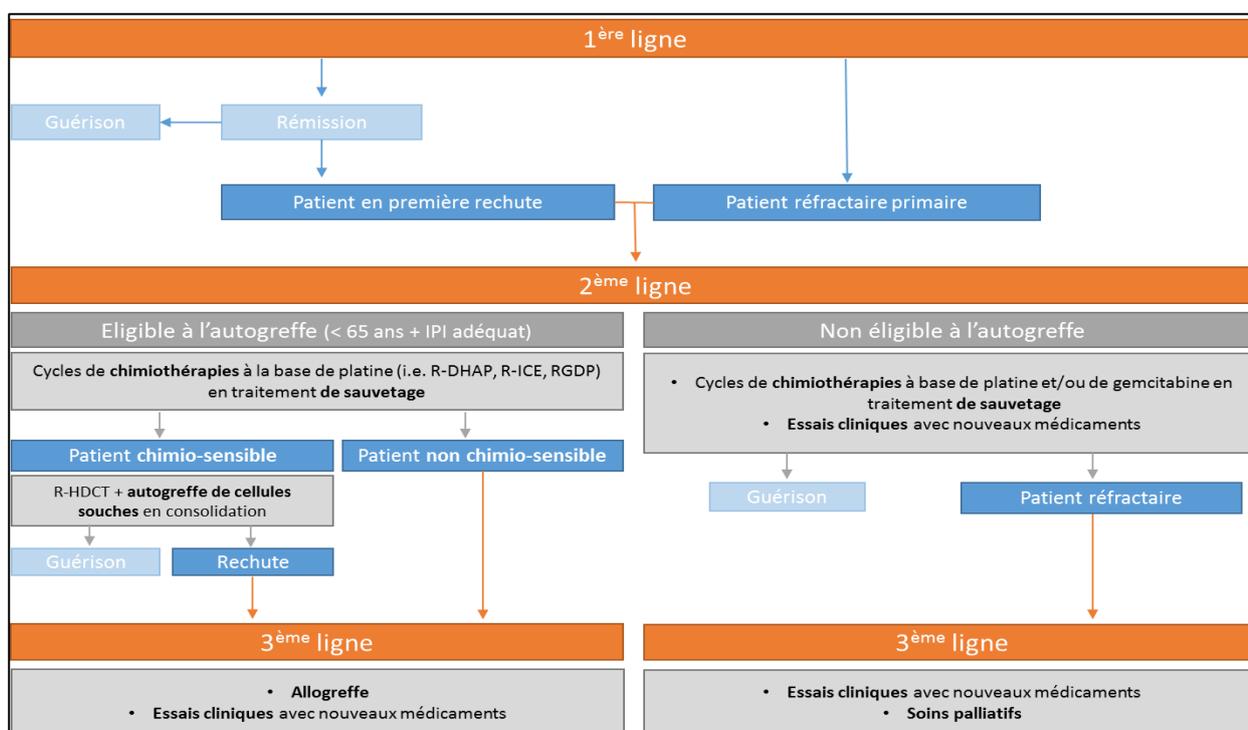


Figure 1. Stratégie de prise en charge du DLBCL (ESMO 2015)

3.2.3 Place dans la stratégie thérapeutique

Axi-cel, médicament d'une nouvelle classe thérapeutique s'adresse aux patients dont la maladie est réfractaire ou qui ont rechuté après au moins deux lignes de traitement systémique, pouvant être constituées de chimiothérapie ou d'une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques.

3.2.4 Essais cliniques en cours

Tableau 3. Développement en cours ou à venir

Nom de l'essai	Indication évaluée et design de l'étude	Date estimée d'AMM européenne (information confidentielle)
ZUMA-7	DLBCL en 2 ^{ème} ligne et plus : Phase III, randomisée, en ouvert, multicentrique, Axi-cel vs traitement standard	██████████
ZUMA-5	Lymphomes Non Hodgkiniens indolents en rechute ou réfractaires Phase II, mono-bras, en ouvert, multicentrique	██████████

3.3 Historique d'autorisation de mise sur le marché

Une demande d'ATU de cohorte, soumise le 21 mars 2018, a été octroyée par l'ANSM le 17/07/2018.

L'AMM européenne centralisée a été obtenue le 23 août 2018, dans l'indication « *patients adultes atteints de lymphome diffus à grandes cellules B et lymphome médiastinal primitif à grandes cellules B réfractaire ou en rechute, après au moins deux lignes de traitement systémique* ».

Au 6 novembre 2018, 14 patients ont été inclus pour recevoir AXI-CEL dans l'ATU de cohorte. Les caractéristiques des patients inclus sont présentées dans le Tableau 4.

Tableau 4. Caractéristiques des patients bénéficiant d'une ATU de cohorte pour AXI-CEL.

Caractéristiques (n=14)	Patients ATU, n (%)
Age moyen, années (min – max)	50,1 (27 – 70)
≥ 65 ans	2 (14)
Homme	9 (64)
ECOG 0-1	14 (100)
Stade de la maladie, III-IV	12 (86)
≥ 3 lignes antérieures	13 (93)
LDGCB	12 (86)
LMPGCB	1 (7)
TFL	1 (7)
Historique d'autogreffe (SCT)	5 (36)
Meilleure réponse au traitement précédent	
Progression	6 (43)
Stable	1 (7)
Réponse partielle	1 (7)
Réponse complète	2 (14)
Traité par Axi-cel	4 (29)

3.4 Historique du remboursement

Au jour de la rédaction de cet avis, YESCARTA est commercialisé aux Etats-Unis.

Il s'agit d'une demande de remboursement en première inscription avec une ASMR revendiquée importante (ASMR II) pour l'indication :

« Patients adultes atteints de lymphome diffus à grande cellules B et lymphome médiastinal primitif à grande cellules réfractaire ou en rechute, après au moins deux lignes de traitement systémique ».

Le laboratoire revendique un prix de ████████ € TTC pour une injection unique.

3.5 Population cible

Selon les données de l'INCa⁴ on estime à 4 096 le nombre de nouveaux cas de LDGCB diagnostiqués en France.

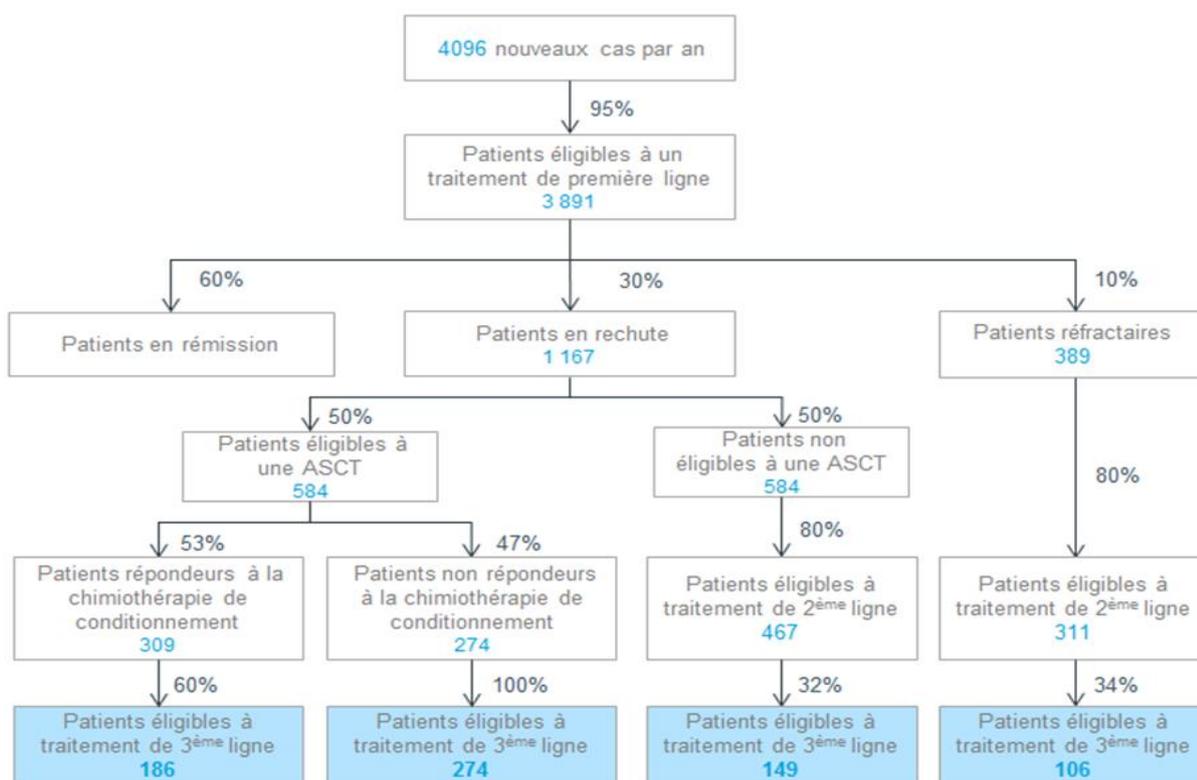


Figure 2. Algorithme pour la détermination de la population cible d'Axi-cel

Selon les données présentées par l'industriel, la population cible d'Axi-cel, en France, peut être estimée à 715 patients par an.

⁴ InCa. Les cancers en France [Internet]. 2017.

3.6 Documents support de l'analyse critique

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

- Un rapport de présentation ;
- Un rapport technique de l'étude d'efficience ;
- Une version électronique du modèle économique au format Excel ;
- Une bibliographie de l'étude d'efficience ;
- Un rapport technique de l'analyse d'impact budgétaire ;
- Une version électronique du modèle d'impact budgétaire au format Excel ;
- Une bibliographie de l'analyse d'impact budgétaire.

Une liste de questions techniques a été adressée à l'industriel. Une réponse écrite a été fournie, et un échange technique entre la HAS et l'industriel a eu lieu. L'analyse critique tient compte de ces réponses.

L'analyse critique évalue la recevabilité de l'évaluation économique au regard du guide méthodologique en vigueur (HAS, 2011).

4. Annexe 2 – Synthèse de l'analyse critique

Contexte : demande d'inscription de l'axicabtagene ciloleucel pour le traitement des patients adultes atteints de lymphome diffus à grande cellules B (LDGCB) et de lymphome médiastinal primitif à grande cellule B (LMPGCB) réfractaire ou en rechute, après au moins deux lignes de traitement systémique. L'industriel revendique un SMR important et une ASMR II.

4.1 Méthode

Evaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP	Réserves CEESP
Objectif		
Evaluer l'efficacité de l'axicabtagene ciloleucel, dans la stratégie thérapeutique, chez des patients adultes atteints de LDGCB et de LMPGCB réfractaire ou en rechute, après au moins deux lignes de traitement systémique.	Conforme	Pas de réserve
Choix structurants		
Type d'analyse : ACU et ACE	Conforme	Pas de réserve
Perspective : financeurs de soins (assurance maladie obligatoire et complémentaire, patients).	Acceptable	Pas de réserve
Horizon temporel : durée déterminée de 34 ans, correspondant à la vie entière. L'industriel justifie l'horizon vie entière sur la base du caractère potentiellement curatif d'Axi-cel suggéré par les données cliniques de l'essai ZUMA-1, mais aussi par rapport à la proportion importante de patients survivants à long terme (13 %) dans l'étude SCHOLAR-1 (11 ans de suivi). La durée de simulation a été déterminée en considérant : <ul style="list-style-type: none"> - L'espérance de vie moyenne en France à partir de l'âge des patients inclus dans les études (ZUMA-1 = 56 ans), l'âge moyen des patients de l'étude SCHOLAR-1 (52,8 ans) et l'espérance de vie moyenne dans la population générale en France, pondérée par la répartition hommes/femmes dans le LDGCB ; - La durée nécessaire pour atteindre une proportion de patients en vie \leq 5 % dans le modèle (sur la base des extrapolations de données de SG) 	Compte tenu des incertitudes liées à l'extrapolation des données de survie globale d'Axi-cel observées dans l'essai ZUMA-1 sur une durée de suivi médian très courte (15,1 mois), le choix d'une durée de simulation de 34 ans est discutable. Lorsque l'horizon temporel est réduit à 20 ans, le RDCR augmente de 22 %. C'est cette durée de simulation qui est retenue par le SEESP. Le choix de 20 ans correspond également au temps « t » où les courbes de SG et SSP d'Axi-cel se croisent avec les méthodes d'extrapolations retenues par l'industriel. Le choix d'une durée de simulation de 20 ans permet de s'affranchir d'une hypothèse supplémentaire (correction du croisement des courbes en considérant que la proportion de patients en SSP est égale à la SG).	Résultats de l'analyse de référence présentés avec le scénario d'un HT à 20 ans
Actualisation : taux annuel de 4 % appliqué aux coûts et aux résultats	Conforme	Pas de réserve
Population d'analyse (analyse de référence) : Patients adultes atteints de LDGCB et de LMPGCB réfractaire ou en rechute, après au moins deux lignes de traitement systémique.	Cohérent avec l'indication de l'AMM	Pas de réserve
Sous-populations d'analyse : aucune en analyse de référence.		

Evaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP	Réerves CEESP
<p>Modélisation</p>		
<p>Population simulée : patients inclus dans l'essai pivot ZUMA-1 phase 1/2 (N=108), population mITT</p> <p>Les caractéristiques des patients de l'essai ZUMA-1 ont été comparées aux caractéristiques des patients de l'essai CORAL (étude randomisée européenne incluse dans SCHOLAR-1) et aux caractéristiques de patients français (publication de Maurer et al, considérés moins comparables car traités en 1ère ligne).</p> <p>Les caractéristiques des patients étaient globalement comparables même si les patients de l'essai ZUMA-1 présentaient un stade plus avancé de la maladie (stade III-IV : 85 %) comparé à ceux de l'étude CORAL (stade III-IV : 67 %). Concernant l'âge, les patients de l'essai ZUMA-1 étaient plus jeunes que la population française générale atteinte de LDGCB potentiellement éligibles à Axi-cel. Cependant l'âge moyen des patients traités dans la cohorte ATU est estimé en moyenne à 50 ans (27 – 70).</p>	<p>Etant données les différences observées sur l'âge et le stade de la maladie entre les caractéristiques de la population simulée et la population qui sera traitée en France, la transposabilité des résultats du modèle à la population française n'est pas assurée.</p>	<p>Pas de réserve</p>
<p>Modèle : modèle de survie de type aire sous la courbe.</p>	<p>Modèle cohérent en oncologie</p>	<p>Pas de réserve</p>
<p>Etats du modèle :</p> <p>3 états de santé :</p> <ul style="list-style-type: none"> - survie sans progression, - survie post progression, - décès. 	<p>Etats cohérents en oncologie</p>	<p>Pas de réserve</p>

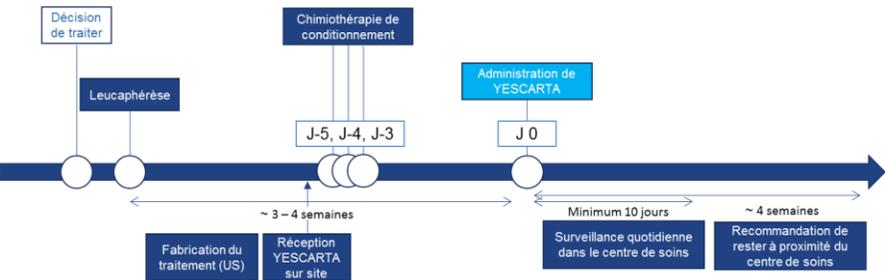
Evaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP	Réserves CEESP
<p>Etats intercurrents</p> <p>- <u>Effets indésirables</u> : pour le bras Axi-cel, les EI de grades 3-4 avec une fréquence de survenue $\geq 5\%$. Deux EI de grade < 3 ont également été intégrés : les événements indésirables de grade 2 associés au syndrome de relargage des cytokines (SRC) et les hypogammaglobulinémies de grade 1-2. En l'absence de données transposables à la population d'analyse, et dans une approche conservatrice, il n'a pas été modélisé d'EI pour le bras comparateur. Analyse principale de la phase II de ZUMA-1 (N=101). Suivi médian de 15,1 mois.</p> <p>- <u>Arrêt de traitement</u> : Le traitement consiste en une injection unique.</p> <p>Pour le bras comparateur, sur avis d'experts, le modèle considère 4 cycles de traitement de 21 jours pour R-DHAP, R-DHAC, R-DHAOx, R-ICE et R-GDP. Et 8 cycles pour R-GEMOX toutes les deux semaines.</p>	<p>De nombreux EI sont écartés d'une quelconque valorisation que ce soit en termes de coûts ou de qualité de vie, sur la base d'avis d'experts et selon les arguments suivants : ce sont des symptômes d'un autre EI (SRC ou encéphalopathie) et/ou n'ont pas de prise en charge spécifique et/ou ont un faible impact sur les coûts et la qualité de vie. Ces arguments sont discutables considérant :</p> <ul style="list-style-type: none"> - la possibilité d'interroger des experts concernant la prise en charge et la possibilité de faire des hypothèses d'équivalence de prise en charge avec des EI pour laquelle elle est documentée à minima ; - la plausibilité d'absence d'impact d'EI de grades 3-4, à fortiori compte tenu de l'état de santé de la population d'analyse. <p>Une discussion sur les différentiels de fréquences observées entre EI écartés (supposés symptomatiques) et EI d'intérêts finalement retenus était attendue.</p> <p>La distribution des différents traitements du bras comparateurs et leur durée est obtenue à partir d'avis d'experts. La durée de ces chimiothérapies conventionnelles, leur efficacité et leur distribution dans SCHOLAR-1 auraient pu être mobilisée, à minima à des fins de validation.</p>	<p>Pas de réserve</p>
<p>Gestion de la dimension temporelle :</p> <ul style="list-style-type: none"> - <u>Durée de simulation</u> : 34 ans (vie entière) - <u>Cycles</u> : 30 jours, concorde avec le rythme de suivi des patients traités avec un protocole de chimiothérapie. 	<p>La durée de simulation de 34 ans est critiquable du fait du suivi très court dans l'essai ZUMA-1 et des incertitudes engendrées par les extrapolations des données de survie qui s'accumulent avec la durée de simulation. L'analyse en scénario avec un HT de 20 est retenue par le SEESP.</p>	<p>Pas de réserve</p>

Evaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP	Réserves CEESP
<p>Méthode d'estimation des courbes de survie (présentée en détails dans l'annexe 4, section 6.1).</p> <p>Sources de données pour Axi-cel : Essai clinique ZUMA-1, de phase I/II, multicentrique, mono-bras et en ouvert (n=108 patients). Les analyses complémentaires à 15,1 mois de suivi médian ont montré :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Un taux de réponse objective estimé à 83 % (IC95% [74 ; 90]) - Un taux de réponse complète de 40 % - Une médiane de SSP estimée à 5,9 mois IC95% [3,4 ; NA] - Médiane de SG : non atteinte IC95% [12,8 ; NA] <p>Sources de données pour les chimiothérapies conventionnelles : En l'absence de bras comparateur dans l'essai ZUMA-1, l'efficacité d'Axi-cel a été mise en perspective avec celles des chimiothérapies conventionnelles rapportées dans l'étude SCHOLAR-1 pour lesquelles les données individuelles ont été poolées. L'analyse par scores de propension suggère un bénéfice d'Axi-cel par rapport aux chimiothérapies conventionnelles avec une :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Amélioration du taux de réponse complète de 46 % (IC95% [26 ; 59]) ; - Une diminution du risque de mortalité de 72 % (HR=0,28 IC95% [0,15 ; 0,40]) <p><u>Intégration des courbes de survie dans le modèle :</u> Dans l'analyse de référence initiale, une comparaison naïve a été proposée par l'industriel pour intégrer les données cliniques de l'essai ZUMA-1 et de SCHOLAR-1 à partir de la population mITT de l'essai ZUMA-1. En réponse à l'échange technique, l'industriel a produit une nouvelle analyse par scores de propension qui constitue la nouvelle analyse de référence, sur un échantillon de patients de l'étude SCHOLAR-1 excluant les patients avec un ECOG indéterminé/manquant (échantillon de n=214 patients, population ITT). La méthode d'analyse par scores de propension retenue en analyse de référence est fondée sur la méthode par pondération des « odds ».</p>	<p>En l'absence d'essai randomisé, toute évaluation du bénéfice clinique en termes de survie globale (SG) et de survie sans progression (SSP) est sujette à de nombreux risques de biais, et ce même en utilisant les techniques plus avancées d'inférence causale de type score de propension. Ces biais, non discutés ni documentés par l'industriel, engendrent de l'incertitude sur la quantité de l'effet d'Axi-cel par rapport à la chimiothérapie conventionnelle. L'impact sur les résultats du modèle, avec une accumulation de cette incertitude sur l'horizon temporel, n'est pas quantifiable.</p> <p>L'analyse du score de propension excluant les ECOG 2-4 et indéterminés/manquants était attendue en analyse de référence, i.e. sur l'échantillon de 181 patients. Néanmoins, l'impact étant faible, et pour privilégier d'autres analyses en scénario, l'analyse proposée par l'industriel, incluant les ECOG 2-4 est considérée acceptable. Le SEESP souhaite souligner que l'utilisation de l'échantillon ITT pour l'intégration des courbes de SG de SCHOLAR-1 versus l'échantillon mITT pour les données de SG et SSP d'Axi-cel est critiquable (cf validation)</p> <p>Acceptable.</p>	<p>Réserve importante</p>

Evaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP	Réserves CEESP																		
<p>Méthode d'extrapolation des courbes de survie (présentée en détails dans l'annexe 4, section 6.2)</p> <p>Le choix de la fonction utilisée en analyse de référence suit les recommandations du NICE DSU TSD 14 pour la modélisation et l'extrapolation des données patientes individuelles.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pour le comparateur SSP : absence de donnée collectée sur la survie sans progression dans l'étude SCHOLAR-1. Plusieurs méthodes sont possibles : appliquer le ratio SSP-SG observé pour chaque cycle dans le bras Axi-cel. <p>SG : ajustement paramétrique, le meilleur ajustement visuel correspond à la fonction Gompertz pour laquelle un plateau de patients en survie à long terme est observé (suivi de 11 ans) comme dans l'étude SCHOLAR-1 (13/14 %). La fonction Gamma est testée en scénario.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pour Axi-cel SSP : fonctions paramétriques usuelles testées. La fonction Gompertz est retenue en analyse de référence sur critère visuel (plateau de SSP observé à 6 mois), la fonction Gamma représente le meilleur ajustement statistique (critères AIC/BIC). <p>SG : aucune des fonctions paramétriques standards ne fournit une extrapolation à long terme cliniquement plausible pour le bras Axi-cel par rapport aux données observées dans ZUMA-1 et par rapport aux données à long terme disponibles dans SCHOLAR-1.</p> <p>Pour pallier les limites observées avec l'extrapolation des données de SG dans le bras Axi-cel, il est proposé d'utiliser</p> <ul style="list-style-type: none"> - un « mixture cure model » (MCM) ; - hypothèse alternative : les patients en SSP à partir de 26 mois (temps où les courbes SSP/SG se croisent dans le bras Axi-cel) auront un taux de mortalité équivalent à la population générale (âge, sexe). <p>Synthèse extrapolation :</p> <table border="1" data-bbox="190 1125 1055 1420"> <thead> <tr> <th>SSP</th> <th>Analyse de référence</th> <th>Scénario</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Axi-cel</td> <td>Gompertz</td> <td>Gamma</td> </tr> <tr> <td>Comparateur</td> <td>Ratio SG/SSP</td> <td>100 % SSP, 100 % progression</td> </tr> <tr> <th>SG</th> <th>Analyse de référence</th> <th>Scénario</th> </tr> <tr> <td>Axi-cel</td> <td>Mixture cure model</td> <td>% patients en SSP à 26 mois = SG population générale</td> </tr> <tr> <td>Comparateur</td> <td>Gompertz</td> <td>Log-logistic</td> </tr> </tbody> </table>	SSP	Analyse de référence	Scénario	Axi-cel	Gompertz	Gamma	Comparateur	Ratio SG/SSP	100 % SSP, 100 % progression	SG	Analyse de référence	Scénario	Axi-cel	Mixture cure model	% patients en SSP à 26 mois = SG population générale	Comparateur	Gompertz	Log-logistic	<p>L'application du ratio SSP/SG est discutable : premièrement, la détermination du coefficient de corrélation SSP/SG n'est faite qu'à partir d'un seul essai (ZUMA-1) ; et deuxièmement, dans la littérature citée, les corrélations obtenues ne sont pas proposées pour reconstruction des courbes de survie. Néanmoins, l'exploration de l'incertitude par l'industriel avec des scénarios extrêmes montrent que la méthode retenue est conservatrice.</p> <p>Le choix d'extrapoler indépendamment la SSP et la SG d'Axi-cel produit des résultats qui ne sont pas plausibles cliniquement.</p> <p>Le choix de la fonction Gompertz fondé sur le plateau qui est observé, sur la base d'un suivi médian dans l'essai ZUMA-1 de 15,1 mois, est discutable. En effet, il existe une incertitude liée à l'imprécision sur le début du plateau observé lié au faible suivi dans ZUMA-1. L'impact de ce choix n'est pas quantifiable dans les analyses de sensibilité présentées par l'industriel (avec le MCM qui introduit une correction de la SSP bornée par la SG).</p> <p>Les deux méthodes testées reposent sur des hypothèses fortes, les données cliniques disponibles ne permettent pas d'en privilégier une, et l'impact sur les résultats est important (+ 41 % d'augmentation du RDCR lors que l'hypothèse alternative est testée).</p>	<p>Pas de réserve</p> <p>Réserve importante</p>
SSP	Analyse de référence	Scénario																		
Axi-cel	Gompertz	Gamma																		
Comparateur	Ratio SG/SSP	100 % SSP, 100 % progression																		
SG	Analyse de référence	Scénario																		
Axi-cel	Mixture cure model	% patients en SSP à 26 mois = SG population générale																		
Comparateur	Gompertz	Log-logistic																		

Evaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP	Réserves CEESP																				
<p>Validation</p> <p>Les résultats cliniques issus du modèle ont été confrontés aux données observées dans les études :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Médiane de SSP : la valeur simulée est proche de la médiane observée dans la population mITT (7 mois versus 5,8 mois) ; - Médiane de SG : la valeur simulée ne peut pas être comparée avec les données observées dans la population mITT car la médiane de SG n'est pas atteinte. <p>Les experts cliniciens du comité scientifique de cette étude ont été sollicités dans le cadre de réunions afin de valider avec eux tous les choix retenus dans cette étude.</p>	<p>Les données présentées par le laboratoire ne permettent pas de juger la validité des extrapolations des données de survie globale d'Axi-cel. L'argument selon lequel la médiane de SG simulée ne peut pas être comparée à la médiane de la population ITT de l'essai ZUMA-1 n'est pas recevable et ce, d'autant plus qu'il a été demandé, lors de l'échange technique, de modéliser la population ITT. Le choix de d'utiliser l'échantillon d'analyse ITT pour les données de SG ajustées de SCHOLAR-1 et mITT pour les données de survie d'Axi-cel est insuffisamment justifié et discuté et entraîne une hétérogénéité dont l'impact, même s'il semble faible, n'est pas réellement quantifié.</p>	<p>Pas de réserve</p>																				
<p>Identification, mesure et valorisation des résultats de santé</p>																						
<p><u>Source données</u> :</p> <p>Issues de la cohorte 3 de l'essai ZUMA-1, sur N=34 patients traités par Axi-cel via le questionnaire EQ-5D-5L. Un algorithme de mapping a été utilisé pour convertir le score EQ-5D-5L en EQ-5D-3L.</p> <p>Pour le bras BSC, il a été fait l'hypothèse que les valeurs d'utilités définies par état de santé à partir des patients traités par YESCARTA® sont transposables</p> <table border="1" data-bbox="190 805 1077 1093"> <thead> <tr> <th colspan="2" data-bbox="190 805 772 914">Etat de santé (nombre de questionnaires)</th> <th colspan="2" data-bbox="772 805 1077 845">Axi-cel</th> </tr> <tr> <th colspan="2"></th> <th data-bbox="772 845 922 914">Valeur d'utilité</th> <th data-bbox="922 845 1077 914">Valeur considéré</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="190 914 414 1023" rowspan="3">Survie sans Progression</td> <td data-bbox="414 914 772 954">Réponse complète (N=25)</td> <td data-bbox="772 914 922 954">0,683</td> <td data-bbox="922 914 1077 1023" rowspan="3">0,673</td> </tr> <tr> <td data-bbox="414 954 772 994">Réponse Partielle (N=11)</td> <td data-bbox="772 954 922 994">0,731</td> </tr> <tr> <td data-bbox="414 994 772 1023">Maladie stable (N=13)</td> <td data-bbox="772 994 922 1023">0,604</td> </tr> <tr> <td data-bbox="190 1023 414 1093">Survie post-progression</td> <td data-bbox="414 1023 772 1093">(N=5)</td> <td data-bbox="772 1023 922 1093">0,602</td> <td data-bbox="922 1023 1077 1093">0,602</td> </tr> </tbody> </table> <p><u>Patients considérés guéris</u> (en SSP après 24 mois) : hypothèse de qualité de vie identique à la population générale (valeurs issues de la littérature, ajustées sur l'âge de la population simulée)</p>	Etat de santé (nombre de questionnaires)		Axi-cel				Valeur d'utilité	Valeur considéré	Survie sans Progression	Réponse complète (N=25)	0,683	0,673	Réponse Partielle (N=11)	0,731	Maladie stable (N=13)	0,604	Survie post-progression	(N=5)	0,602	0,602	<ul style="list-style-type: none"> • Effectif <p>Les données de qualité de vie ont été recueillies sur un effectif de patient très faible (34 patients). Au moment de l'analyse des questionnaires de qualité de vie, la durée de suivi des patients (5,1 mois en médiane [0,3 ; 9,5]) n'était pas suffisante pour que l'ensemble des questionnaires aient été complétés et tous les patients n'ont pas été évalués sur ce critère.</p> <p>Seuls 5 questionnaires ont permis de calculer la valeur de l'état de santé « survie post-progression ».</p> <ul style="list-style-type: none"> • Transposabilité <p>Les patients étant différents de ceux dont sont issues les données d'efficacité et de tolérance, l'adéquation des caractéristiques des patients entre les deux cohortes n'est pas assurée, en particulier, on observe :</p> <ul style="list-style-type: none"> - moins de patients avec un LDGCB dans la cohorte 3 (62% vs 76%), ce qui limite la transposabilité des résultats à la population d'analyse ; - les patients sont à un stade moins avancé (59% de stades III/IV vs 85% dans les cohortes 1 et 2) ce qui surestime potentiellement la qualité de vie. <p>La transposabilité des données recueillies pour les patients traités par Axi-cel au bras BSC est discutable compte tenu du mode d'action spécifique du traitement, du mode d'administration et des EI importants observés les 1ères semaines sous Axi-cel.</p>	<p>Réserve importante</p>
Etat de santé (nombre de questionnaires)		Axi-cel																				
		Valeur d'utilité	Valeur considéré																			
Survie sans Progression	Réponse complète (N=25)	0,683	0,673																			
	Réponse Partielle (N=11)	0,731																				
	Maladie stable (N=13)	0,604																				
Survie post-progression	(N=5)	0,602	0,602																			

Evaluation déposée par l'industriel									Analyse critique SEESP	Réserves CEESP																																																							
<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th colspan="7">Age</th> <th></th> </tr> <tr> <th>Classe d'âge</th> <th>18-24</th> <th>25-34</th> <th>35-44</th> <th>45-54</th> <th>55-64</th> <th>64-74</th> <th>75+</th> <th>Total</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Valeur d'utilité</td> <td>0,948</td> <td>0,946</td> <td>0,913</td> <td>0,922</td> <td>0,853</td> <td>0,810</td> <td>0,735</td> <td>0,892</td> </tr> </tbody> </table> <p><u>Décréments d'utilité</u> considérés pour les EI retenus seulement dans le bras Axi-cel. Les désutilités n'ont pas été prises en compte pour le bras comparateur, faute de données suffisantes disponibles sur la fréquence de ces EI. Source : littérature.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Événements indésirables</th> <th>Durée médiane (jours)</th> <th>Désutilités</th> <th>Sources</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Anémie</td> <td>14</td> <td>-0,12</td> <td>Swinburn et al.,2010</td> </tr> <tr> <td>SRC (Syndrome de relargage cytokinique)</td> <td>8</td> <td>-0,76</td> <td>Hettle R et al. 2017</td> </tr> <tr> <td>Encéphalopathie</td> <td>9</td> <td>-0,15</td> <td>NICE pixantrone</td> </tr> <tr> <td>Neutropénie fébrile</td> <td>6</td> <td>-0,15</td> <td>NICE pixantrone</td> </tr> <tr> <td>Thrombocytopénie/ Diminution des plaquettes</td> <td>50-63</td> <td>-0,11</td> <td>Tolley et al., 2013</td> </tr> <tr> <td>Hypogammaglobulinémie</td> <td>N/D</td> <td>N/D</td> <td>N/D</td> </tr> </tbody> </table>										Age								Classe d'âge	18-24	25-34	35-44	45-54	55-64	64-74	75+	Total	Valeur d'utilité	0,948	0,946	0,913	0,922	0,853	0,810	0,735	0,892	Événements indésirables	Durée médiane (jours)	Désutilités	Sources	Anémie	14	-0,12	Swinburn et al.,2010	SRC (Syndrome de relargage cytokinique)	8	-0,76	Hettle R et al. 2017	Encéphalopathie	9	-0,15	NICE pixantrone	Neutropénie fébrile	6	-0,15	NICE pixantrone	Thrombocytopénie/ Diminution des plaquettes	50-63	-0,11	Tolley et al., 2013	Hypogammaglobulinémie	N/D	N/D	N/D	<ul style="list-style-type: none"> Hypogammaglobulinémie Aucun décrétement d'utilité n'est appliqué pour cet EI ce qui n'est pas suffisamment justifié, d'autant plus qu'il n'existe actuellement aucune information sur la durée de traitement substitutif par immunoglobulines (voie IV) pour la gestion cet EI en vie réelle (une hypothèse de durée de 12 mois a été appliquée sur les coûts). 	Réserve mineure
	Age																																																																
Classe d'âge	18-24	25-34	35-44	45-54	55-64	64-74	75+	Total																																																									
Valeur d'utilité	0,948	0,946	0,913	0,922	0,853	0,810	0,735	0,892																																																									
Événements indésirables	Durée médiane (jours)	Désutilités	Sources																																																														
Anémie	14	-0,12	Swinburn et al.,2010																																																														
SRC (Syndrome de relargage cytokinique)	8	-0,76	Hettle R et al. 2017																																																														
Encéphalopathie	9	-0,15	NICE pixantrone																																																														
Neutropénie fébrile	6	-0,15	NICE pixantrone																																																														
Thrombocytopénie/ Diminution des plaquettes	50-63	-0,11	Tolley et al., 2013																																																														
Hypogammaglobulinémie	N/D	N/D	N/D																																																														
Identification, mesure et valorisation des coûts																																																																	
<p>Coûts d'acquisition des traitements</p> <p>- Axi-cel XXXXXXXXXX € TTC : 1 injection, prix revendiqué – du transport vers le site de production jusqu'au réacheminement vers le site d'administration.</p> <p>- Chimiothérapies conventionnelles Répartition des protocoles de chimiothérapies selon avis d'experts. Posologie, nombre et durée d'administration selon les RCP, référentiels OMÉDIT. Surface corporelle moyenne française utilisée. Seul le rituximab est inscrit sur la liste en sus et impact les coûts de traitements (chimiothérapies prises en charge intra-GHS). Cycle 1 et 2 : 2366,01 €, cycle 3 : 2262,66 €, cycle 4 : 1315,73 €.</p>									Distance considérée pour les coûts de transport du bras YESCAR-TA® incertaine en l'absence du nombre définitif de centre habilités à délivrer le traitement mais dont l'impact attendu est faible au regard des coûts totaux. De façon générale, la méthode de valorisation des coûts d'administration d'Axi-cel, nécessitant une organisation spécifique et à ce jour non mise en place en routine, repose sur des hypothèses d'équivalence avec des GHM existants. Les durées de séjours observées dans l'essai ZUMA-1 pourraient ne pas être transposables à la pratique. Compte tenu de l'impact organisationnel attendu lié à l'administration de ce produit, de l'absence de données permettant de le renseigner et le valoriser et des montants en jeux, y compris le niveau de prix revendiqué en sus des coûts d'administration, une étude de micro-costing aurait par exemple pu être menée afin de																																																								

Evaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP	Réserves CEESP
<p>Coûts de transport</p> <ul style="list-style-type: none"> - Axi-cel <p>█ En l'absence de donnée sur le nombre de centres susceptibles d'administrer Axi-cel, hypothèse █ (de la distance d'accès maximal de recours aux soins en chimiothérapie en 2017 en France – Bonastre J. 2017) des transports du bras « chimiothérapies conventionnelles » pour tenir compte du nombre de centres qualifiés à l'administration d'Axi-cel limité et inconnu à ce jour.</p> <p>S'applique à :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) la leucaphérèse, 2) l'administration de la chimiothérapie de conditionnement 3) l'administration d'Axi-cel - chimiothérapies conventionnelles <p>45,03€</p> <p>Recours à 39% aux transports remboursés (VSL et taxis – source IGAS) + 61% transports non remboursés (distance moyenne domicile-centre de chimiothérapie valorisée au barème kilométrique en vigueur).</p> <p>Coûts d'administration des traitements</p> <ul style="list-style-type: none"> - Axi-cel  <p>Hypothèse : valorisation à partir de GHM existants, valorisation uniquement dans le secteur public.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Leucaphérèse : <p>GHM28Z16Z « aphérèses sanguines en séances » 1 188,90€ + transport x 1,102 (119/108)* = 1 278,96€</p> <p>*coefficient d'ajustement du nombre de patients ayant reçu l'étape précédent l'injection mais n'ayant pas été jusqu'à l'injection du produit tel qu'observé dans ZUMA-1</p> 	<p>venir appuyer et supporter la démonstration de l'efficience et les revendications de l'industriel.</p> <p>L'hypothèse de durée de prise en charge de l'hypogammaglobulinémie de 12 mois n'est pas suffisamment explorée compte tenu de l'incertitude qui l'entoure.</p> <p>Incohérence sur le calcul des coûts de suivi post progression calculés sur 4 cycles (équivalents à un traitement ultérieur par chimiothérapie) mais appliqués sur l'ensemble de la durée post progression et ce alors qu'aucun traitement ultérieur n'est pas considéré dans l'analyse proposée.</p>	<p>Réserves importantes</p>

Evaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP	Réserves CEESP
<ul style="list-style-type: none"> • Chimiothérapie de conditionnement : GHM 17M06 « Chimiothérapie pour autre tumeur » (molécules intra-GHS) + transport x 1,019 (110/108)* = 3 265,93€ • Injection d'Axi-cel : GHM 27Z03Z « Autogreffes de cellules souches hématopoïétiques » (durée moyenne de séjour de 21 jours) = 20 452,11€ + transport • Stockage : Référentiel des actes de biologie hors nomenclature « S009 Stockage » BHN 178 valorisé à 0,27 (avis d'expert – établissement dépendant) soit 48,06€ • Hébergement : Le RCP d'Axi-cel prévoit que les patients devront rester proches d'un établissement de santé qualifié pendant 4 semaines après l'administration. La durée moyenne du GHS 27Z03Z « Autogreffes de cellules souches hématopoïétiques » utilisé pour valoriser l'administration est d'environ 21 jours (ScanSanté année 2017), et le 10ème percentile de la durée de séjour est de 15 jours. L'hypothèse a été faite que le GHS couvrirait 15 jours d'hospitalisation. Un coût d'hébergement supplémentaire de deux semaines dans des hôtels-patients a été supposé pour l'ensemble des patients (la proportion de patients éligibles n'étant pas connue). Cet hébergement a été valorisé à 85€/nuit (rapport HAS de 2015, conventions de l'Institut Gustave-Roussy à Villejuif a avec des hôtels commerciaux proches, hypothèse de prise en charge à 100%), soit 1 275 euros (85 € x 15 nuits). • Formation : Ce coût a été calculé en considérant la formule suivante Coût de formation par patient = Coût de formation par centre/ Nombre de patients traités par centre x Nombre d'années avant une nouvelle formation Le coût de formation par centre a été estimé sur ce qui est réalisé actuellement en présence de Gilead pour la qualification des centres (réunion de démarrage, formation (théorique et une mise en situation), un tour à blanc et un audit ; pour 13 personnes mobilisées : 5,5 médecins, 3 pharmaciens, 3 techniciens, et 1,5 infirmiers ; pour chaque catégorie professionnelle le coût salarial global (incluant les charges patronales et le salaire brut) a été estimé à partir d'une étude de la Direction Générale de l'Offre de Soins de 2014 (Guide pour le suivi de la masse salariale)). Le coût total de formation d'un centre est estimé à [REDACTED] €. En considérant le nombre de patients traités par centre estimé à [REDACTED] patients et le renouvellement de la formation tous les deux ans, le coût de formation par patient est estimé à [REDACTED] €. 		

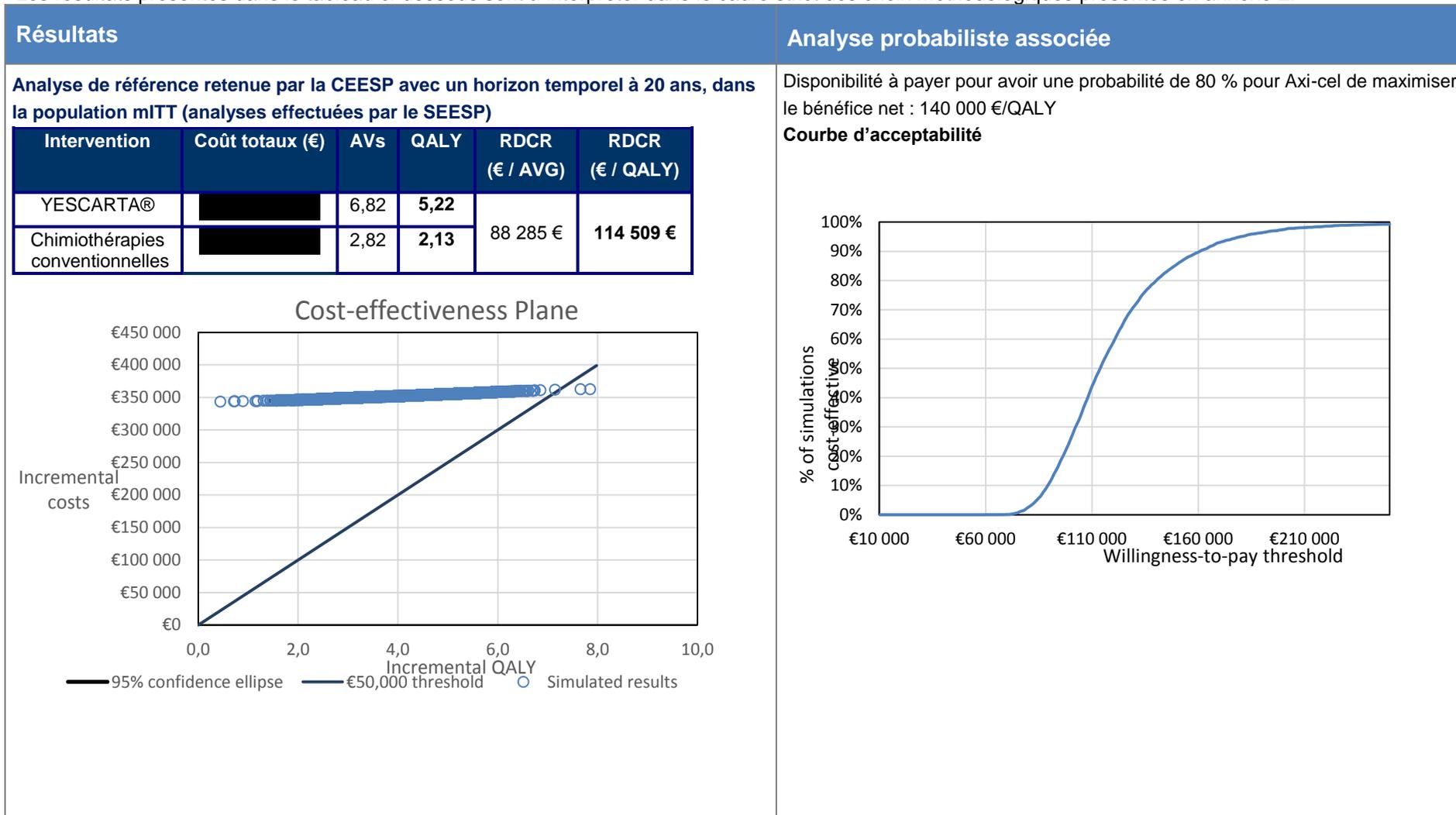
Evaluation déposée par l'industriel				Analyse critique SEESP	Réserves CEESP
Etapes	Libellé du GHM	Coût actualisé (€, 2018)	Coût total ajusté*		
Prélèvement par aphérese	Aphéreses sanguines, en séances	1 188,90 €	1 409,22 €		
	Transport A/R	██████████			
Administration de la chimiothérapie de conditionnement	Chimiothérapie pour autre tumeur	3 116,49 €	3 265,93 €		
	Transport A/R	██████████			
Administration d'Axi-cel	Autogreffes de cellules souches hématopoïétiques	20 452,11 €			
	Coût de stockage	48,06 €			
	Transport A/R	██████████			
Hébergement	Hébergement pendant 15 jours	1 275 €			
Formation	Formation des professionnels de santé	██████████			
<p>Coût total de l'administration d'Axi-cel : 27 092,77€</p> <ul style="list-style-type: none"> - chimiothérapies conventionnelles <p>GHM 28Z07Z « chimiothérapie pour tumeur, en séance », pondéré de la répartition public/privé observé dans le traitement du lymphome à cellules B : 409,54€/administration, ajusté de la fréquence d'administration des chimiothérapies considérées (+coûts de transports). Cycle 1 et 2 : 1 111,82 €, cycle 3 : 1 022,78 €, cycle 4 : 503,78 €</p> <p>Coûts de suivi par état de santé</p> <p>Comprend les consultations, actes techniques et examens biologiques.</p> <p>Mesure des ressources consommées estimée à partir d'avis d'experts. Hypothèse : après 5 ans, les patients en SSP ne font plus l'objet d'un suivi spécifique.</p> <p>La valorisation est effectuée à partir des données de l'assurance maladie.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Survie sans progression <ul style="list-style-type: none"> ▪ Consultations : 82,13€ tous les 3 mois ▪ Imagerie : 116,08€ tous les 6 mois ▪ Biologie : 66,49€ tous les 3 mois <p>Hypothèse : le suivi pré-progression dure 5 ans au maximum, au-delà les patients n'ayant pas progressé sont considérés comme ne recevant plus de suivi particulier</p>					

Evaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP	Réserves CEESP
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Total par cycle : 69,05 € (828,65€ annuels) <p>- Survie post-progression</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Consultations : 82,13€ tous les mois ▪ Imagerie : 116,08€ tous les mois ▪ Biologie : 66,49€ tous les mois <p>Hypothèse : le suivi post-progression dure 4 cycles (l'équivalent d'un traitement ultérieur par chimiothérapie) au maximum</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Total par cycle : 88,57 € (1 062,81€ annuels) <p>Coûts de gestion des EI</p> <p>- Axi-cel</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ En dehors des SRC, les EI sont considérés pris en charge dans les GHM liés à la chimiothérapie de conditionnement et l'injection. ▪ Valorisation de la gestion des SRC de grade 3-4 (12% dans ZUMA-1) : <ul style="list-style-type: none"> - Supplément réanimation : 804,07€ (ATIH) x3jours (avis d'experts) - Supplément soins intensifs : 402,51€ (ATIH) x 5jours (avis d'experts) - Durée : 8 jours en moyenne dans ZUMA-1, répartition selon avis d'experts - Hypothèse de prise en charge en sus du tocilizumab (avis positif CHMP le 28/06) pour le traitement des SRC post CAR-T, poids considéré 71,4kg : 1 535,36€ <p>Coût total : 5 960,21€</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Valorisation de la gestion des SRC de grade 2 (44% dans ZUMA-1) : <ul style="list-style-type: none"> - Hypothèse de prise par tocilizumab uniquement (cf SRC grade 3-4) : 1 535,36€ ▪ Valorisation de la gestion de l'hypogammaglobulinémie de grade 1-2 (11% dans ZUMA-1) : <ul style="list-style-type: none"> - Appliqué à 6% des patients (tel qu'observé dans ZUMA-1) - Hypothèse de durée de traitement en l'absence de données disponibles : 12 mois - Administration : 766,79€ (GHM 28Z17Z) + 64,32€ transport - Traitement : 1 733,44€ (poids moyen 71,4kg) <p>Coût total : 2 564,55 €</p> <ul style="list-style-type: none"> - chimiothérapies conventionnelles <p>En l'absence d'information disponible sur les EI survenant dans ce bras, aucun coût n'est considéré.</p> <p>Coûts liés aux décès (soins palliatifs)</p> <p>Mesure : InVS, valorisation : ENC</p> <p>Coût total : 7 990,65 €</p>		

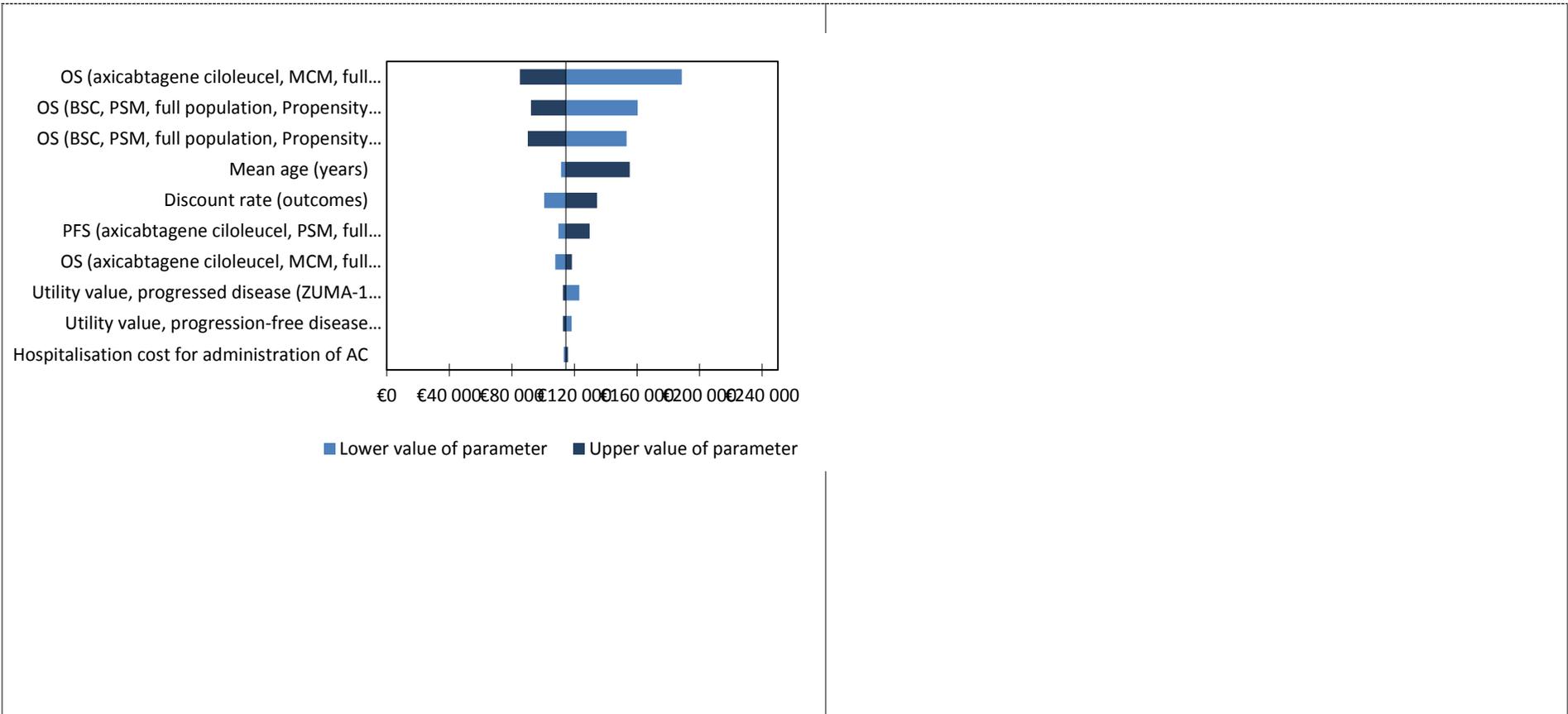
Evaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP	Réerves CEESP
Analyse de l'incertitude		
<p>Analyses en scénario :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Horizon temporel (10 ans et 20 ans) ; - Taux d'actualisation coûts/effets (0 %) ; - Prix d'Axi-cel (+10 %, -10 % et -30 %) ; - Données cliniques (analyse du score de propension incluant uniquement les patients avec un ECOG 0-1 dans SCHOLAR-1, tous les patients de SCHOLAR-1); - Hypothèses de modélisation : extrapolation de la SG d'Axi-cel (% SSP à 26 mois = SG de la population générale, et à 48 mois) ; extrapolation de la SG du bras comparateur (fonction Log-logistic) ; extrapolation de la SSP d'Axi-cel (fonction Gamma) et SSP du bras comparateur (scénario extrêmes). <p>Analyse déterministe sur les paramètres :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Choix de modélisation : actualisation, caractéristiques des patients (poids, surface corporelle moyenne, % de femmes), âge moyen des patients; - Variables d'efficacité : extrapolation à l'aide d'un modèle paramétrique - Variables de tolérance : fréquence des EI inclus dans le modèle (hypo-gammaglobulinémie, SRC) ; - Variables d'utilité : valeurs d'utilités associés aux états de santé (PFS=0,673 et PD=0,602), décrets d'utilité associés aux EI ; - Variable de coût : coût d'hébergement et ensemble des coûts (coefficients multiplicateurs s'appliquant aux postes de coûts). 	<p>Conforme.</p> <p>Les analyses de sensibilité sont présentées pour la population mITT.</p>	<p>Pas de réserve</p>
<p>Analyse probabiliste (distribution utilisée) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Caractéristiques des patients (poids, surface corporelle moyenne) - L'âge moyen des patients : une loi gamma est appliquée ; - Le pourcentage de femme : une loi beta est appliquée ; - Les données sur l'efficacité : distribution multinomiale normale inverse ; - Les données de tolérance (fréquence des EI inclus dans le modèle) : une loi beta est appliquée ; - Les coûts : une loi gamma est appliquée ; - Les utilités : une loi béta pour les états de santé et gamma pour les décrets d'utilités associés aux effets indésirables sont appliquées. 	<p>Conforme</p> <p>Les éléments présentés dans le rapport technique étaient néanmoins peu informatifs et les discussions sur l'interprétation de l'incertitude très limitée. Seule l'incertitude explorée dans les analyses en scénario est discutée.</p>	<p>Pas de réserve</p>

4.2 Résultats

Les résultats présentés dans le tableau ci-dessous sont à interpréter dans le cadre strict des choix méthodologiques présentés en annexe 2.



Analyses de l'incertitude paramétrique					Analyses de sensibilité en scénario					
Paramètres influençant le plus le RDCR					L'analyse ayant le plus d'impact est l'analyse en scénario testant l'hypothèse alternative pour extrapoler les données de survie globale d'Axi-cel.					
Analyse de référence 114 509 €/QALY	Valeurs de la variable		RDCR associé à la		Intervention	Coût totaux (€)	AVs	QALY	RDCR (€ / AVG)	RDCR (€ / QALY)
	Borne basse	Borne haute	Borne basse	Borne haute						
OS (YESCARTA®, MCM, population entière) - weibull,	-0,54	0,58	188 684 €	85 061 €	YESCARTA®	██████████	5,28	4,14	130 055 €	164 600 €
OS (BSC, PSM, population entière, analyse par scores de propension N=214, ECOG disponibles) - gompertz, gamma	-2,13	-1,60	160 426 €	92 221 €	Chimiothérapies conventionnelles	██████████	2,82	1,94		
OS (BSC, PSM, population entière, analyse par scores de propension N=214, ECOG disponibles) - gompertz, constant	-0,12	-0,06	153 384 €	90 224 €						
Age moyen (années)	53	71	111 437 €	155 290 €						
Taux d'actualisation	0,025	0,06	100 647 €	134 322 €						
PFS (YESCARTA®, PSM, population entière) - gompertz, constant	-0,25	-0,10	109 786 €	129 608 €						
OS (YESCARTA®, MCM, population entière) - weibull, constant	-0,61	1,45	107 742 €	118 413 €						
Données d'utilité, Progression (ZUMA-1, population de tolérance)	0,279	0,68	123 027 €	112 626 €						
Données d'utilité, PFS (ZUMA-1, population de tolérance)	0,43	0,81	118 161 €	112 564 €						
Coûts d'hospitalisation pour YES-CARTA®	16362 €	24543 €	113 185 €	115 833 €						



5. Annexe 3 – Analyse critique du modèle d'impact budgétaire

5.1 Méthode

Evaluation déposée	Analyse critique	Réserves proposées
Objectif		
L'analyse d'impact budgétaire (AIB) a pour objectif d'évaluer l'impact budgétaire d'Axi-cel sur les dépenses de santé à 5 ans (de 2018 à 2022) en France, chez les patients adultes atteints de lymphome diffus à grandes cellules B et lymphome médiastinal primitif à grandes cellules B réfractaire ou en rechute, après au moins deux lignes de traitement systémique.	Redéfinition de l'objectif compte tenu du contexte (développement concomitant d'une autre thérapie CAR-T) et des parts de marché considérées : évaluer l'impact budgétaire de l'introduction des thérapies CAR-T en France à un horizon de 3 ans. L'AIB repose sur l'hypothèse que l'ensemble des patients traités par CAR-T sont traités par Axi-cel en l'absence de données plus précises sur les conditions de mise à disposition de l'autre thérapie CAR-T.	Pas de réserve
Choix structurants		
Perspective : Assurance Maladie Obligatoire	Conforme	Pas de réserve
Horizon temporel : 5 ans	Compte tenu de la forte incertitude sur les données cliniques, les données de coûts, l'impact organisationnel et la capacité des centres hospitaliers et de production industriels à traiter la population rejointe, seuls les résultats à 3 ans seront retenus.	Pas de réserve
Taux d'actualisation : pas d'actualisation.	Conforme	Pas de réserve
Population d'analyse :		
Cas incidents de LDGCB : 4096 Patients éligibles à un traitement par CAR-T en 3ème ligne de traitement : 715 patients la 1ère année. Les années suivantes l'hypothèse est faite d'un taux d'augmentation annuel de la population cible de 1% (correspondant à l'évolution du nombre de nouveaux cas de LDGCB observés entre 2015 et 2016 dans une analyse PMSI).	Conforme	Pas de réserve

Evaluation déposée	Analyse critique	Réserves proposées																						
Scénarios d'interventions comparés																								
<p>Deux scénarios sont comparés :</p> <ul style="list-style-type: none"> - <u>Sans CAR-T</u> : correspond à un mix des protocoles de chimiothérapie actuellement utilisés dans l'indication ; - <u>Avec CAR-T</u> : correspond à la prise de parts de marché des CAR-T sur le mix des traitements actuellement utilisés. 		Pas de réserve																						
Parts de marché																								
<p>Sources : Avis d'experts, ESMO, OmédIT, Oncomip et SCHOLAR-1</p>																								
<p>- Parts de marché dans le scénario 1 : sans CAR-T</p>	<p>Le scénario 2 initialement proposé par l'industriel modélisait uniquement l'arrivée d'Axi-cel en l'absence de données sur l'arrivée concomitante d'une autre thérapie CAR-T. Les parts marchés proposées dans ce cadre par l'industriel pour modéliser l'introduction d'Axi-cel tenaient malgré tout compte du fait que [REDACTED] des patients de l'indication éligibles aux CAR-T serait traités par une autre thérapie CAR-T.</p> <p>En conséquence, en analyse de référence sera retenu un scénario avec Axi-cel captant l'ensemble des parts de marché des CAR-T initialement proposé par l'industriel en analyse de sensibilité.</p> <p>Dans ce scénario la pénétration des CAR-T semble faible les premières années au regard des résultats cliniques et de l'absence d'alternative. Cela sera à rapprocher de la capacité de traitements des centres hospitaliers et de la capacité de production des industriels en pratique courante. La part relative de chaque thérapie CAR-T dans ce scénario reste à déterminer.</p>	Pas de réserve, modification de l'analyse de référence retenue																						
<table border="1" data-bbox="188 608 1039 935"> <thead> <tr> <th colspan="2">Proportion de patients en rechute ou réfractaire</th> <th>Traitements</th> <th>Parts de marché pondérées*</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="5">chimiothérapies conventionnelles</td> <td rowspan="4">¼ Age < 65 ans</td> <td>R-DHAP</td> <td rowspan="3">18,75 %</td> </tr> <tr> <td>R-DHAC</td> </tr> <tr> <td>R-DHAOx</td> </tr> <tr> <td>R-ICE</td> <td>6,25 %</td> </tr> <tr> <td>R-GPD</td> <td>0 %</td> </tr> <tr> <td>¾ Age ≥ 65 ans</td> <td>R-GEMOX</td> <td>75 %</td> </tr> </tbody> </table>			Proportion de patients en rechute ou réfractaire		Traitements	Parts de marché pondérées*	chimiothérapies conventionnelles	¼ Age < 65 ans	R-DHAP	18,75 %	R-DHAC	R-DHAOx	R-ICE	6,25 %	R-GPD	0 %	¾ Age ≥ 65 ans	R-GEMOX	75 %					
Proportion de patients en rechute ou réfractaire			Traitements	Parts de marché pondérées*																				
chimiothérapies conventionnelles	¼ Age < 65 ans	R-DHAP	18,75 %																					
		R-DHAC																						
		R-DHAOx																						
		R-ICE	6,25 %																					
	R-GPD	0 %																						
¾ Age ≥ 65 ans	R-GEMOX	75 %																						
<p>* Pondération par la proportion de patients âgés de plus ou moins de 65 ans</p>																								
<p>- Parts de marché dans le scénario 2 : avec introduction des CAR-T</p>																								
<table border="1" data-bbox="188 1007 1039 1294"> <thead> <tr> <th></th> <th>2018</th> <th>2019</th> <th>2020</th> <th>2021</th> <th>2022</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Parts de marché CAR-T</td> <td>[REDACTED]</td> <td>[REDACTED]</td> <td>[REDACTED]</td> <td>[REDACTED]</td> <td>[REDACTED]</td> </tr> <tr> <td>Nombre de patients traités par CAR-T</td> <td>[REDACTED]</td> <td>[REDACTED]</td> <td>[REDACTED]</td> <td>[REDACTED]</td> <td>[REDACTED]</td> </tr> <tr> <td>Part de marché « chimiothérapies conventionnelles »</td> <td>[REDACTED]</td> <td>[REDACTED]</td> <td>[REDACTED]</td> <td>[REDACTED]</td> <td>[REDACTED]</td> </tr> </tbody> </table>		2018	2019	2020	2021	2022	Parts de marché CAR-T	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	Nombre de patients traités par CAR-T	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	Part de marché « chimiothérapies conventionnelles »	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	2018	2019	2020	2021	2022																			
Parts de marché CAR-T	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]																			
Nombre de patients traités par CAR-T	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]																			
Part de marché « chimiothérapies conventionnelles »	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]																			

Evaluation déposée	Analyse critique	Réserves proposées
Coûts		
<ul style="list-style-type: none"> - Le coût total du traitement (coût d'acquisition, coût d'administration) ; - Les coûts de transport ; - Les coûts de l'hébergement à proximité du centre des patients ; - Les coûts de la prise en charge des patients sans progression et après progression ; - Les coûts associés aux évènements indésirables (EI) ; - Les coûts de fin de vie. 	Conforme	Pas de réserve
Analyse de sensibilité		
<p>Analyse déterministes</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hypothèses utilisées pour calculer la population cible ; - Caractéristiques des patients (poids, surface corporelle, moyenne, % femmes) ; - Coefficients multiplicateurs s'appliquant aux postes de coûts (ex : leucaphérèse, chimiothérapie de conditionnement) - Doses des médicaments considérés pour le calcul des coûts. <p>Une variation arbitraire de plus ou moins 20% est appliquée aux paramètres.</p>	<p>Les paramètres cliniques introduits dans le modèle d'efficience dont sont issues les traces de Markov utilisées dans l'AIB n'ont pas été suffisamment explorés en analyse de sensibilité (seul un scénario testant l'échantillon de patients ECOG 0-1 pour le bras chimiothérapies est présenté). L'impact attendu est faible compte tenu de l'impact prépondérant des coûts d'acquisitions des CAR-T sur les résultats d'impact budgétaire et de leur application au premier cycle uniquement, indépendamment des données de survie introduites.</p>	Réserve mineure

5.2 Résultats

Population rejointe dans le scénario où Axi-cel est le seul représentant de la classe des CAR-T disponible.

	2018	2019	2020	2021	2022	Total à 5 ans
CAR-T	████	████	████	████	████	████
Parts de marché	████	████	████	████	████	████
BSC	████	████	████	████	████	████
Total annuel (population cible)	715	722	730	737	744	3 648

Impact budgétaire

	2018	2019	2020	2021	2022	Total à 5 ans
Coûts d'acquisition CAR-T	████████	████████	████████	████████	████████	████████
Coûts d'acquisition BSC	████	████	████	████	████	████
Coûts d'administration	████████	████████	████████	████████	████████	████████
Coûts de suivi	████████	████████	████████	████████	████████	████████
Coûts de gestion des EI	████	████	████	████	████	████
Coûts de fin de vie	████████	████████	████████	████████	████████	████████
Total annuel	████████	████████	████████	████████	████████	████████



6. Annexe 4 – Présentation détaillée de la méthode d'estimation des courbes de survie

6.1 Sources de données et estimation des courbes de survie dans le modèle

Sources de données pour Axi-cel

Les données sont issues de l'essai clinique ZUMA-1⁵, de phase I/II, multicentrique, mono-bras et réalisé en ouvert. L'objectif de la phase 1 était d'évaluer la tolérance d'Axi-cel chez des patients atteints de LDGCB, LMPGCB et LFT réfractaire (8 patients inclus). La phase II (pivot) avait pour objectif principal d'évaluer l'efficacité d'Axi-cel en termes de taux de réponse objective (ORR) – 101 patients inclus. Les principaux critères secondaires étaient la durée de réponse, la survie dans progression évaluée par l'investigateur (définie comme l'intervalle de temps entre l'injection de YESCARTA et la date de la progression de la maladie ou la date de décès (toutes causes confondues) et la survie globale.

A la date du 11/08/17, le suivi médian des 101 patients traités était de 15,1 mois (10,1 à 20,4 mois) et 43 des 101 patients traités étaient décédés (43%).

L'analyse actualisée, avec un suivi médian de 15,1 mois, a montré chez :

- les 101 patients traités par YESCARTA (mITT) : un pourcentage de réponse objective de 83% (84/101) IC95% [74 ; 90] dont 58% de réponse complète et 25% une réponse partielle selon l'évaluation par l'investigateur.
- les 111 patients ayant eu une leucaphérèse (ITT) : un pourcentage de réponse objective de 77% (86/111) IC95% [69 ; 85] dont 55% de réponses complètes et 23% de réponses partielles

La médiane de survie sans progression a été estimée :

- les 101 patients traités par YESCARTA (mITT), à 5,9 mois IC95% [3,3 ; NA] selon l'évaluation par l'investigateur ;
- les 111 patients ayant eu une leucaphérèse (ITT) à de 6,3 mois IC95% [4,0 ; 12,7] selon l'évaluation de l'investigateur et 9,5 mois IC95% [6,1 ; 12,9] selon l'évaluation centralisée.

La médiane de survie globale chez :

- les 101 patients traités par YESCARTA (mITT) n'était pas atteinte IC95% [12,8 ; NA].
- les 111 patients ayant eu une leucaphérèse (ITT) a été de 17,4 mois IC95% [11,6 ; NA].

Sources de données pour les chimiothérapies conventionnelles

En l'absence de bras comparateur dans l'essai ZUMA-1, l'efficacité d'Axi-cel a été mise en perspective avec celles des traitements conventionnels rapportée dans l'étude SCHOLAR-1⁶.

L'étude SCHOLAR-1 est une étude rétrospective de données historiques groupées de patients atteints de LNH (DLBCL, LMPGCB ou TFL) réfractaire agressif avec un suivi médian de 4 ans (allant de 1,5 mois à 14 ans selon les sources de données) utilisant quatre sources de données :

- deux études randomisées de phase III :
 - l'étude LY.12 du Canadian Cancer Trials Group⁷ et
 - l'étude CORAL du LYSARC (Lymphome Academic Research Organization)

⁵ Neelapu SS *et al.* Axicabtagene Ciloleucel CAR T-cell therapy in refractory large b-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2017;377(26):2531-44

⁶ Crump M *et al.* Outcomes in refractory diffuse large B-cell lymphoma: results from the international SCHOLAR-1 study. *Blood* 2017;130, 1800-08

⁷ Crump M. *et al.* Randomized Comparison of Gemcitabine, Dexamethasone, and Cisplatin Versus Dexamethasone, Cytarabine, and Cisplatin Chemotherapy Before Autologous Stem-Cell Transplantation for Relapsed and Refractory Aggressive Lymphomas: NCIC-CTG LY.12, *J Clin Oncol.* 2014; 32:3490-6

- deux bases de données institutionnelles :
 - une cohorte observationnelle du MDACC (MD Anderson Cancer Center)
 - une cohorte observationnelle de la IA/MC (Molecular Epidemiology Resource of the University of Iowa/Mayo Clinic Lymphoma Specialized Program of Research Excellence).

Le taux de survie était estimé à partir des données poolées des patients de l'analyse de survie par la méthode de Kaplan-Meier, afin d'estimer la survie médiane et les taux de survie à 1 et 2 ans.

Afin d'évaluer de façon relative les résultats de l'étude ZUMA-1, différentes méthodes de comparaison indirecte ont été réalisées entre les études SCHOLAR-1 et ZUMA-1.

Estimation de l'efficacité relative d'Axi-cel et des courbes de survie dans le modèle

Dans l'analyse de référence initiale, une comparaison naïve a été proposée par l'industriel pour intégrer les données cliniques de l'essai ZUMA-1 et de SCHOLAR-1 à partir de la population mITT de l'essai ZUMA-1.

En réponse à l'échange technique, une nouvelle analyse par scores de propension a été réalisée remplaçant l'analyse présentée dans la soumission initiale, et constitue la nouvelle analyse de référence. Cette nouvelle analyse a utilisé les covariables suivantes : l'âge, le sexe, le stade de la maladie, l'histologie : PMBCL, DLBCL, TFL, rechute post-autogreffe de cellules souches en excluant les patients dont le score ECOG était indéterminé et ou manquant dans SCHOLAR-1 (N=214). Les données utilisées pour ZUMA-1 sont celles de la population ITT (phases I+II poolées, N=119) et pour SCHOLAR-1 les patients pour lesquels l'ensemble des données patients étaient disponibles pour l'ensemble des co-variables soit 214 patients. Parmi les 521 patients de l'échantillon de SCHOLAR-1, le calcul du score de propension a donc exclu un total de 307 patients en raison de données manquantes (304 pour le stade de la maladie et 298 pour le statut ECOG).

La méthode d'ajustement par scores de propension retenue dans le modèle est basée sur la méthode de pondération dite des odds ou standardized mortality ratio weighting (SMRW).

L'ensemble des patients du bras ZUMA-1 sont affectés d'un poids de 1 et pour chaque patient dans le bras SCHOLAR-1, une pondération par la probabilité inverse d'être dans le bras ZUMA-1 (scores de propension) préalablement calculée à partir des co-variables sélectionnées est réalisée. Les différentes méthodes d'analyse du score de propension testées sont présentées Figure 3.

Cette méthode permet d'estimer l'efficacité relative d'Axi-cel en termes de survie globale par rapport au bras comparateur, en ajustant la SG observée dans SCHOLAR-1 par rapport aux données de ZUMA-1.

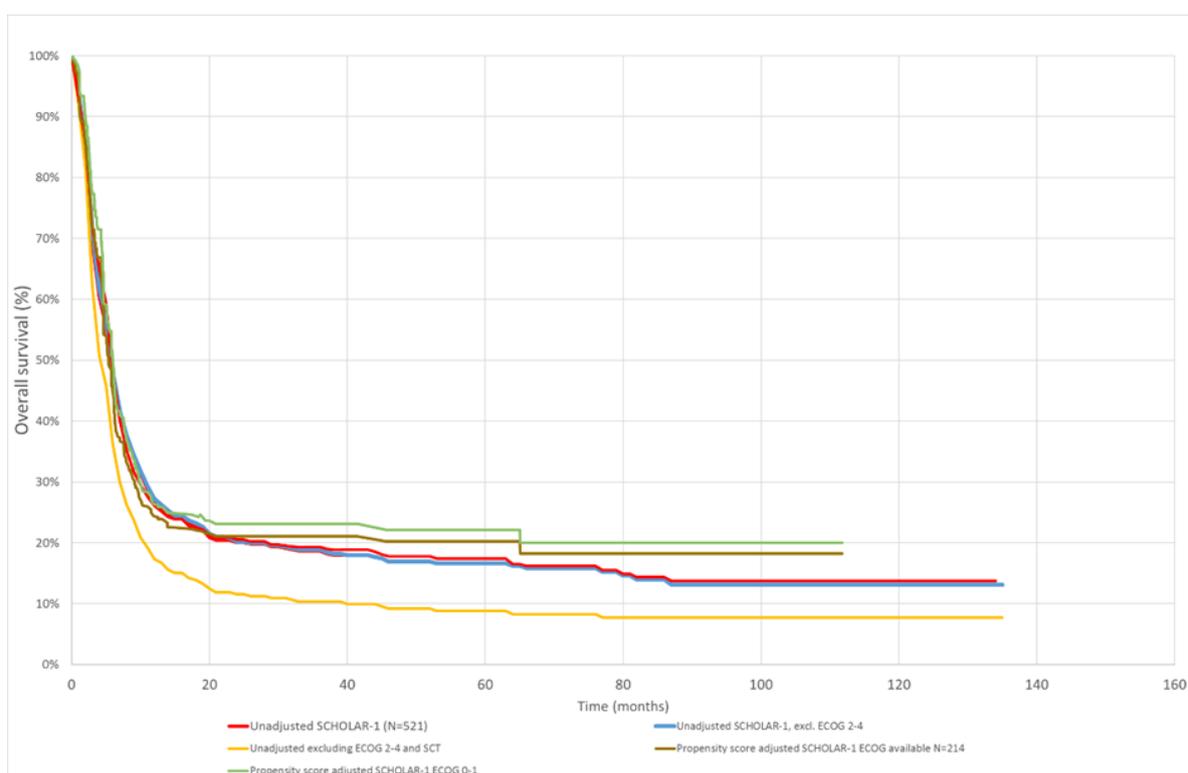


Figure 3. Courbes de survie globale étude SCHOLAR-1 en fonction des méthodes d'ajustement

Analyse de la HAS

En l'absence d'essai randomisé, toute évaluation du bénéfice clinique en termes de survie globale (SG) est sujette à de nombreux risques de biais, et ce même en utilisant les techniques plus avancées d'inférence causale de type score de propension. Ces biais potentiels, non discutés ni documentés par l'industriel, engendrent de l'incertitude sur la quantité d'effet d'Axi-cel par rapport à la chimiothérapie conventionnelle. L'impact sur les résultats du modèle, avec une accumulation de cette incertitude sur l'horizon temporel, n'est pas quantifiable et soulève une réserve importante.

L'analyse du score de propension excluant les ECOG 2-4 et indéterminés/manquants (i.e. échantillon de 181 patients, courbe verte de la figure 3) était attendue en analyse de référence car la plus pertinente en terme de profils de patients qui seront traités. Néanmoins, l'impact étant faible, et pour privilégier d'autres analyses en scénario, l'analyse proposée par l'industriel, incluant les ECOG 2-4 est considérée comme acceptable.

Le SEESP souhaite souligner que l'utilisation de l'échantillon ITT pour l'intégration des données de SG de SCHOLAR-1 versus l'échantillon mITT pour les données de SG et SSP d'Axi-cel est critique et soulève une réserve importante liée à la validation du modèle (cf. annexe 2).

6.2 Méthodes d'extrapolation des données de survie

Le choix de la fonction utilisée en analyse de référence suit les recommandations du NICE DSU TSD 14 pour la modélisation et l'extrapolation des données patientes individuelles. Plusieurs fonctions paramétriques ont été testées, le choix de la fonction pour l'analyse de référence repose sur les critères suivants :

- La qualité de l'ajustement visuel entre la courbe de Kaplan-Meier et les différentes extrapolations fournies par chaque fonction paramétrique ;
- Le critère statistique (AIC/BIC) ;
- La plausibilité clinique.

Pour le comparateur

SSP : en l'absence de donnée collectée sur la survie sans progression dans l'étude SCHOLAR-1, un ratio SSP/SG observé pour chaque cycle dans le bras Axi-cel a été appliqué.

SG : ajustement paramétrique, le meilleur ajustement visuel correspond à la fonction Gompertz pour laquelle un plateau de patients en survie à long terme est observé (suivi de 11 ans) comme dans l'étude SCHOLAR-1 (13/14 %). La fonction Gamma est testée en scénario.

Pour Axi-cel

SSP : les fonctions paramétriques usuelles ont été testées. La fonction Gompertz est retenue en analyse de référence sur critère visuel (plateau de SSP observé à 6 mois), la fonction Gamma qui représente le meilleur ajustement statistique (critères AIC/BIC) est testée en analyse de sensibilité.

SG : les fonctions paramétriques usuelles ont été testées, la fonction log-logistic représente le meilleur ajustement visuel et la fonction exponentielle le meilleur ajustement sur les critères AIC/BIC. Aucune des deux fonctions paramétriques standards ne fournit une extrapolation à long terme cliniquement plausible pour le bras Axi-cel par rapport aux données observées dans ZUMA-1 (les courbes de SSP et SG se croisent, cf. Figure 4) et par rapport aux données à long terme disponibles dans SCHOLAR-1.

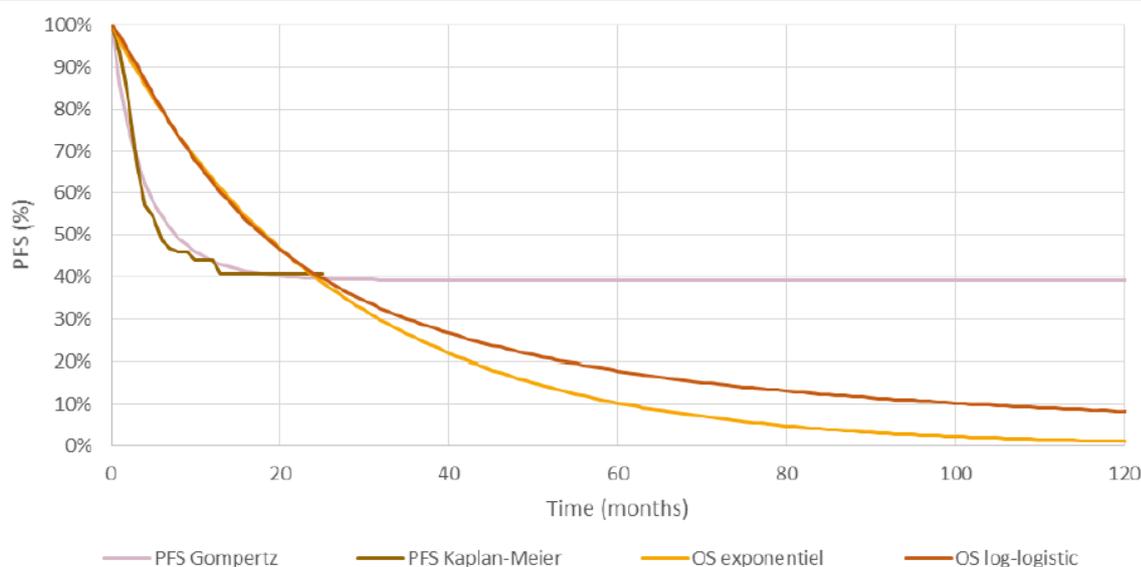


Figure 4. Extrapolation des données de SSP et SG pour Axi-cel (extrapolations indépendantes)

Pour pallier les limites observées avec l'extrapolation des données de SG dans le bras Axi-cel, l'industriel a proposé de retenir en analyse de référence un « mixture cure model ». Ce modèle permet d'estimer une « cure fraction », sur la base des données observées dans l'essai ZUMA-1. Pour cette proportion de patients « guéris », estimée ici à 50 %, Axi-cel a un effet curatif, i.e. que le risque de mortalité rejoint celui de la population générale (par âge et sexe). Pour les patients non guéris, les données de survie globale sont ajustées par une fonction paramétrique simple (Weibull dans le cas présent), ce qui correspond à la mortalité spécifique.

L'utilisation du MCM pour extrapoler la SG d'Axi-cel indépendamment de l'extrapolation de la SSP produit tout de même des résultats incohérents (cf. Figure 5).

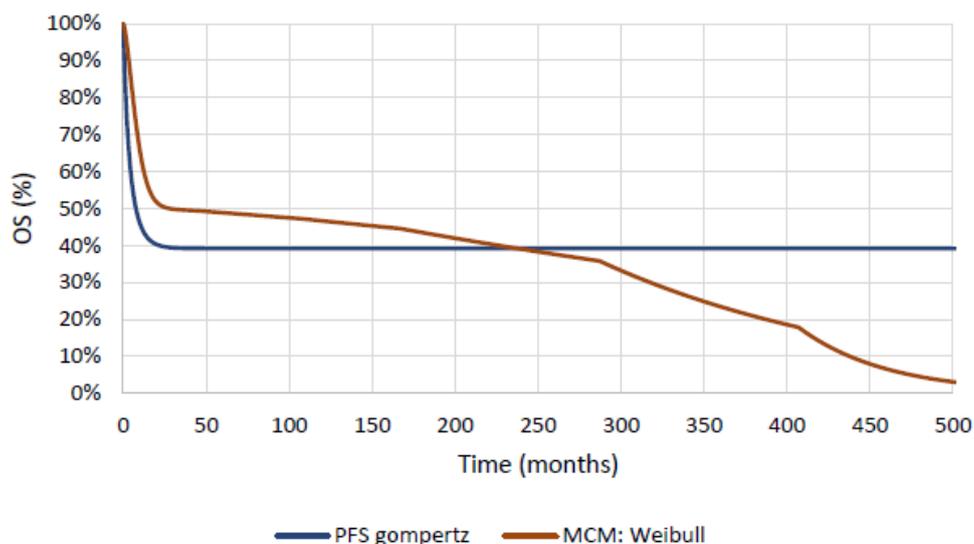


Figure 5. Extrapolation de la SG et SSP du bras Axi-cel (sans correction).

La modélisation proposée en analyse de référence tient compte de ce croisement en considérant que la proportion de patients en SSP est corrigée à partir du croisement pour être égale à la SG (Figure 6).



Figure 6. Extrapolation des données de SSP et SG pour Axi-cel et le comparateur (analyse de référence).

Une hypothèse alternative a été testée en analyse en scénario (Figure 7), considérant que les patients en SSP à partir de 26 mois (temps où les courbes SSP/SG se croisent dans le bras Axi-cel) auront un taux de mortalité équivalent à la population générale (âge, sexe).

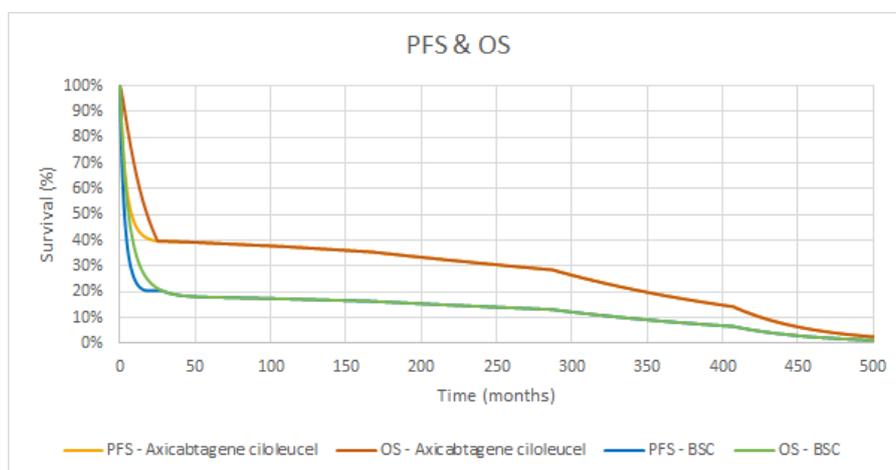


Figure 7 : Extrapolation des données de SSP et SG pour Axi-cel et le comparateur (alternative d'ajustement paramétrique de la SG pour Axi-cel et à 26 mois, les patients en SSP rejoignent la mortalité générale par âge et sexe).

Analyse de la HAS

Concernant l'extrapolation des données de SSP du comparateur, l'application du ratio SSP/SG est discutable. Premièrement, la détermination du coefficient de corrélation SSP/SG n'est faite qu'à partir d'un seul essai (ZUMA-1) ; et deuxièmement, dans la littérature citée, les corrélations obtenues ne sont pas proposées pour une reconstruction des courbes de survie. Néanmoins, les différentes méthodes testées par l'industriel montrent que la méthode retenue en analyse de référence est conservatrice.

Le choix d'extrapoler indépendamment la SSP et la SG d'Axi-cel produit des résultats qui ne sont pas plausibles cliniquement. Le choix de la fonction Gompertz, pour extrapoler la SSP d'Axi-cel, fondé sur le plateau qui est observé, sur la base d'un suivi médian dans l'essai ZUMA-1 de 15,1 mois, est discutable. En effet, il existe une incertitude liée à l'imprécision sur le début du plateau observé lié au faible suivi dans ZUMA-1. L'impact de ce choix n'est pas quantifiable dans les analyses de sensibilité présentées par l'industriel (avec le Mixture Cure Model qui introduit une correction de la SSP bornée par la SG).

Les deux méthodes testées reposent sur des hypothèses fortes, les données cliniques disponibles ne permettent pas d'en privilégier une, et l'impact sur les résultats est important (+ 41 % d'augmentation du RDCR lors que l'hypothèse alternative est testée). Compte tenu de ces éléments, la CEESP considère que la méthode retenue pour extrapoler les données de survie d'Axi-cel soulève une réserve importante.

7. Annexe 5 – Mise en garde quant à l'impact sur l'organisation des soins de l'arrivée des CAR-T

7.1 Sur l'organisation des soins et sur les inégalités sociales et territoriales

La CEESP souhaite souligner plusieurs éléments relatifs à l'impact de l'arrivée de YESCARTA® sur le marché et concernant, notamment, l'organisation des soins et le financement d'un traitement avec ce produit.

Dans cette évaluation, l'industriel ne retient pas l'hypothèse qu'un second traitement par un CAR-T puisse être administré au même patient. Il est pourtant observé dans l'essai ZUMA-1 que certains patients ont reçu une deuxième injection. Cette hypothèse ne peut alors être complètement exclue des futures pratiques. Le prix du traitement par CAR-T étant un paramètre majeur de la modélisation médico-économique, considérer une réinjection de CAR-T pour certains patients est susceptible d'impacter très largement les résultats qu'il s'agisse d'efficience ou d'impact budgétaire.

Certains patients éligibles au traitement par YESCARTA® et leurs aidants devront faire face à des difficultés organisationnelles et budgétaires susceptibles de générer des inégalités sociales et territoriales. Seuls quelques centres seront habilités en France à délivrer ce traitement. Certains patients et leurs aidants devront donc être hébergés à proximité de ces centres pendant toute la durée de l'hospitalisation. De plus, le protocole de traitement impose au patient de rester proche du centre de traitement pendant au minimum quatre semaines, afin d'assurer sa surveillance et une prise en charge rapide en cas d'événement secondaire.

Ces temps d'hospitalisation et de surveillance ont été pris en compte dans le modèle de l'industriel et associés à un coût d'hébergement, en plus de celui considéré dans le GHM pour l'hospitalisation lors de l'injection, à environ 1 275 euros pour 15 nuits dans des hôtels-patients⁸. Cette valorisation reste hypothétique dans la mesure où l'éligibilité et la disponibilité de ce type d'hébergement ne sera pas nécessairement vérifiée en pratique pour l'ensemble des patients qui le nécessiterait. A ces frais d'hébergement s'ajoutent les coûts de transport et d'éventuels autres coûts pour les patients et leurs proches du fait de la modification imposée à l'organisation familiale et/ou professionnelle de l'accompagnant.

Aujourd'hui, les modalités de financement de ces dépenses inévitables et liées aux soins ne sont pas connues. Si ce devait être par les malades et leurs aidants, le montant du reste à charge pourrait être, pour certains, un motif de refus du traitement ou, en cas d'acceptation, une cause d'endettement.

7.2 Sur l'incertitude de la décision

La situation de connaissances partielles n'est pas spécifique à ce dossier mais elle impose une vigilance accrue lorsque, comme dans le cas présent, le mécanisme d'action du produit est nouveau et que les données sont limitées. Il est donc particulièrement nécessaire d'actualiser rapidement cette évaluation pour pouvoir y intégrer les connaissances qui seront acquises non seulement dans des conditions expérimentales mais aussi par les usages de ce produit en « pratique courante ».

Cette source d'information est d'autant plus nécessaire que dans l'essai clinique ZUMA-1 des décès ont été observés chez 3 patients (3 %) dont 2 ont été considérés liés au traitement par YESCARTA® (syndrome hémophagocytaire et lésion cérébrale anoxique, suite à un syndrome de relargage cytokinique).

⁸ Haute Autorité de Santé. Critères d'éligibilité des patients à un hébergement à proximité d'un établissement de santé. 2015.

8. Annexe 6 – Echange 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.

ÉCHANGE TECHNIQUE

Analyse de l'efficacité de YESCARTA® (axicabtagene ciloleucel) chez les patients adultes atteints de lymphome diffus à grandes cellules B et lymphome médiastinal primitif à grandes cellules B réfractaire ou en rechute, après au moins deux lignes de traitements systémiques

L'échange technique est présenté en deux parties distinctes.

*La première partie comporte des questions sur la validité de la méthode d'intégration des données cliniques retenues pour quantifier le bénéfice additionnel de YESCARTA® sur ses comparateurs, notamment en termes de survie globale, laquelle constitue un prérequis à la démonstration de l'efficacité. Il est attendu que des réponses soient apportées à l'ensemble des questions de la partie 1. La seconde partie comporte des questions sur les autres aspects du dossier. **Il n'est attendu une réponse à ces questions que si vous répondez à la première question.***

Partie 1

Données cliniques et extrapolation des données de survie

Sources de données cliniques et estimation des effets traitements

1. Pouvez-vous préciser comment les courbes de Kaplan-Meier de survie globale de YESCARTA® (issue du ZUMA-1) et du bras comparateur « chimiothérapie » (issue de SCHOLAR-1) sont intégrées dans le modèle pour comparer les deux traitements ?

Explication de la question : les courbes extrapolées de survie globale semblent être celle de l'essai ZUMA-1 et celle de l'étude SCHOLAR-1 excluant les patients avec un ECOG >1, dans ce cas, tout l'intérêt des méthodes d'inférence est perdu puisqu'on retourne à une comparaison naïve des deux études.

Il est attendu que la méthode d'ajustement de la comparaison indirecte la plus robuste soit retenue en analyse de référence, *i.e.* l'analyse par appariement du score de propension. Le choix de ne pas retenir en analyse de référence l'appariement du score de propension excluant les ECOG indéterminés/manquant de SCHOLAR-1 doit être justifié, et dans tous les cas, testé en analyse en scénario.

Il est également attendu que vous présentiez les variables intégrées dans le calcul du score de propension en rapportant les effectifs de patients de l'essai ZUMA-1 et de SCHOLAR-1 qui sont conservés via l'appariement sur le score de propension. En effet, l'extrapolation des courbes de survie globale doit être réalisée sur ces populations appariées.

Partie 2

L'ensemble des questions doit être traité. Lorsque des modifications de la modélisation sont réalisées, une mise à jour de l'ensemble des analyses doit être fournie. Un rapport technique et une version du modèle mis à jour sont attendus, permettant un suivi des modifications effectuées (modifications **apparentes** dans le rapport technique).

Analyse de référence actuelle	Modifications proposées	Question
Horizon temporel = vie entière (34 ans)	10 ans	Q3
Données cliniques : comparaison naïve des données de survies	Analyse du score de propension	Partie 1
Données cliniques ZUMA-1 : population mITT	Population ITT	Q6 a)
Extrapolation des données de survie pour YESCARTA® SG : mixture cure model SSP : Gompertz	Méthodes permettant d'aboutir à des extrapolations cohérentes entre les SG et la SSP, et plausibles cliniquement	Q7
Estimation de la SSP pour le bras chimiothérapie : ratio SSP/SG	Tester deux alternatives et conserver la méthode la plus conservatrice	Q9
Coûts non pris en compte : - Traitement avant injection de YES-CARTA® - Traitements prophylactiques - Immunoglobulines à long terme - Traitements ultérieurs	A intégrer sauf justification	Q13
Coûts spécifiques à l'administration de YESCARTA® : inclus partiellement	Intégration et valorisation de postes de coûts spécifiques	Q14

► Contexte clinique

- Il est mentionné p22 et p23 du dossier technique que le PMBL est un sous-groupe des DLBCL (le PMBL représente 10% des DLBCL). Le PMBL est pourtant classé comme une entité distincte dans la classification OMS de 2008, que vous prenez comme référence. Pour plus de clarté, merci d'apporter plus de précisions concernant la classification des lymphomes relevant de l'AMM de YESCARTA®.

► Choix structurants

Horizon temporel

- L'horizon temporel vie entière, correspondant à une durée de simulation de 34 ans dans le modèle, n'est pas justifié au regard des données de survie globale avec les chimiothérapies conventionnelles et de l'incertitude très importante sur les données de survie globale de YESCARTA®. Sauf argumentation contraire, un horizon temporel de 10 ans est attendu en analyse de référence. L'horizon temporel vie entière pourra être proposé en scénario.

Explication de la question : la justification de l'horizon temporel devrait se fonder sur l'espérance de vie des patients de la population d'analyse en France, i.e. traités par les chimiothérapies conventionnelles. Par ailleurs, l'âge moyen simulé dans le modèle est inférieur à l'âge moyen des patients avec un LDGCB (âge médian de 69 ans chez l'homme et 74 ans chez la femme).

Modélisation

Population simulée

4. Représentativité :

- a) Pouvez-vous discuter la représentativité de la population simulée par rapport à la population qui sera traitée en France notamment en termes d'âge, score ECOG, score IPI et catégorie de lymphome (réfractaire 1^{ère} ligne, réfractaire à une seconde ligne, rechute après autogreffe) ? Pouvez-vous comparer les caractéristiques des patients de ZUMA-1 avec des sources de données Françaises (cohorte Gela, registre de Lyon cités dans le rapport technique) plutôt qu'à l'étude CORAL ?
- b) Pouvez-vous intégrer les données des patients traités en ATU ?
- c) Age moyen des patients : il est attendu une discussion de l'impact potentiel de l'âge moyen des patients simulé, inférieur à l'âge des patients de la population cible en France (selon avis d'experts, 75 % des patients qui seront traités par YESCARTA® auront plus de 65 ans).
- d) Poids : pouvez-vous justifier le choix d'utiliser le poids moyen en population générale française par rapport au poids des patients traités pour la pathologie ?

Explication de la question : La valeur de ce paramètre a un impact non négligeable sur un certain nombre de coûts d'acquisition de traitement (rituximab associé aux protocoles de chimiothérapie, tocilizumab et traitement de l'hypogammaglobulinémie). Il est donc attendu que sa valeur soit justifiée et explorée en analyse de sensibilité.

Structure du modèle

5. Pouvez-vous discuter la pertinence d'utiliser un modèle de survie partitionnée avec les trois états SSP, SPP et SG par rapport aux critères cliniques pertinents dans la pathologie et par rapport aux critères de jugement de l'essai ZUMA-1 ?

Explication de la question : la survie sans progression est un critère secondaire de l'essai ZUMA-1 et n'a pas été mesurée dans l'essai SCHOLAR-1. La pertinence de ce critère dans la prise en charge du LDGCB réfractaire ou en rechute après 2 lignes de traitement semble discutable et par conséquent la structure du modèle proposée et l'incertitude qui en résulte.

Données cliniques et extrapolation des données de survie

Sources de données cliniques et estimation des effets traitements

6. Essai ZUMA-1 :

- a) Il est attendu que la population ITT soit prise en compte dans l'analyse de référence. Les analyses sur la population mITT peuvent être présentées en scénario.
- b) Pouvez-vous préciser le nombre de patients inclus dans l'essai et ayant :
 - i. Des antécédents d'autogreffe à l'inclusion (ainsi que le % de rechute),
 - ii. Eu une autre thérapie au cours du suivi de l'essai après le traitement par YESCARTA® en les détaillant notamment en termes de chimiothérapie conventionnelles, protocole de greffes, retraitement par YESCARTA®
- c) Pouvez-vous préciser comment ces différents éléments sont pris en compte dans la modélisation ?

Explication de la question : le libellé du critère de jugement principal précise que l'analyse principale de l'ORR prenait en compte les réponses obtenues après administration de YESCARTA®, avant administration d'une autre thérapie (telle qu'une greffe de cellules souches hématopoïétiques ou un retraitement par YESCARTA®).

Estimation et extrapolation des courbes de survie

7. Extrapolation de la SSP et de la SG pour YESCARTA® : les choix retenus en analyse de référence, (i.e. mixture cure model pour la SG et fonction la Gompertz pour la SSP) entraînent des estimations qui ne sont pas plausibles cliniquement :
 - a. Il est attendu que les méthodes d'extrapolation retenues produisent des estimations de la SSP et de la SG qui ne soient pas déconnectées l'une de l'autre pour assurer la plausibilité clinique des estimations.

Explication de la question : par exemple au temps $t=400$ mois, le pourcentage de patients en SSP est estimé à 40 % (figure 11 du rapport technique) alors qu'au même temps, le pourcentage de patients en SG est estimé à 15 % (figure 14 du rapport technique).

 - b. Si elle n'est pas retenue en analyse de référence, l'alternative proposée faisant l'hypothèse que les patients en SSP à partir d'un instant t auront un taux de mortalité équivalent à celui de la population générale (ajustée par âge et sexe) doit être testée en analyse en scénario, en justifiant les différents temps testés.
 - c. Il est attendu que soient représentées sur une même figure les courbes extrapolées de SSP et SG de YESCARTA® qui seront finalement retenues.
8. Paramètres du « mixture cure model » pour la SG de YESCARTA® : il est fait l'hypothèse que les patients traités par YESCARTA® et en vie à 2 ans rejoignent la mortalité de la population générale en termes de coûts et de qualité de vie. Il est par ailleurs fait l'hypothèse que les patients « guéris » rejoignent la mortalité générale dès l'injection de YESCARTA®. Quels sont les arguments permettant de soutenir ces deux hypothèses ?
9. Estimation de la SSP du bras chimiothérapie : l'application du ratio SSP/SG observé pour YESCARTA® est discutable. Pouvez-vous tester deux alternatives :
 - a. Calculer et appliquer un ratio se basant sur d'autres études évaluant l'effet des chimiothérapies et pour lesquels on dispose des données de SG et de SSP (par ex. : Gisselbrecht et al 2010, Schmirbeck et al 2016)
 - b. Appliquer le HR de la SG de YESCARTA® versus les chimiothérapies estimé dans l'analyse du score de propension à la SSP, en vérifiant que l'hypothèse de proportionnalité des risques est valide.
 - c. Il est attendu que la méthode la plus conservatrice soit retenue en analyse de référence.
 - d. Il est attendu que soient représentées sur une même figure les courbes extrapolées de SSP et SG du bras chimiothérapie selon les méthodes retenues.

Explication de la question : pouvez-vous préciser comment ce facteur de proportionnalité a été calculé (rapport des fonctions cumulées, à quel moment a-t-il été calculé, y-a-t-il des calculs à des temps différentes qui sont ensuite moyennés...) ? Par ailleurs du fait du mécanisme d'action différent entre les deux traitements, on ne peut pas exclure que le facteur de proportionnalité soit différent pour les chimiothérapies.

► Mesure et valorisation des résultats de santé

10. Pouvez-vous présenter la cohorte 3 de l'essai ZUMA-1 qui a servi à récolter les données de qualité de vie (notamment décrire quels sont les patients inclus comparativement aux patients des cohortes 1 et 2, leur suivi, le nombre d'EI observés chez ces patients...) et préciser les différences de nombre d'observations disponibles (106 observations mentionnées page 69 vs dans le tableau 25 page 70 : 87 observations par date, 54 par réponse et 55 par état de santé) ?
11. Pouvez-vous expliquer pourquoi la valeur d'utilité de la réponse partielle (0,731) est supérieure à celle de la réponse complète (0,683), et pourquoi la valeur d'utilité de la maladie stable (0,604) est quasiment égale à la valeur d'utilité en survie post-progression (0,602) dans les tableaux 25 et 26 du rapport technique ? Des éléments permettant de conforter la cohérence des données de qualité de vie sont attendus.

12. Vous indiquez dans la partie 06.8.2 page 68 du rapport technique que les patients de la cohorte 3 de l'essai ZUMA-1, d'où proviennent les données de qualité de vie, ont tous reçu un traitement prophylactique suite à l'injection de YESCARTA®. Pouvez-vous discuter de l'impact de ces traitements sur les données de qualité de vie récoltées ?

► **Mesure et valorisation des coûts**

13. En lien avec la question précédente, pouvez-vous préciser pourquoi les traitements prophylactiques suite à l'injection de YESCARTA® n'ont pas été considérés dans la modélisation proposée ? Par ailleurs, pouvez-vous préciser si les patients recevaient les traitements suivants et si ceux-ci ont été modélisés :
- un traitement entre la leucaphérèse et l'administration de YESCARTA® ;
 - un traitement de l'hypogammaglobulinémie, notamment à long terme (durée de l'EI non rapportée dans le tableau 28) ;
 - un/des traitements ultérieurs suite à la progression, y compris dans le bras comparateur ? Pouvez-vous en particulier indiquer les cas de greffes ultérieures et de retraitements par CAR-T ?

Sauf intégration dans la modélisation, il est attendu que le rationnel de non prise en compte de ces traitements soit présenté de façon détaillé.

14. Pouvez-vous mettre à jour l'analyse de référence en prenant en compte de façon plus spécifique les coûts liés au mode d'administration de YESCARTA® ? En particulier :
- Ajuster la distance ayant servi à calculer les coûts de transport du bras YESCARTA® compte tenu du nombre de centre actuellement susceptibles d'administrer le traitement ;
 - Détailler et valoriser l'hébergement des patients pendant les 4 semaines consécutives à l'administration de YESCARTA® durant lesquelles ils doivent rester à proximité du centre (prenant en compte le nombre de centres actuellement susceptibles d'administrer le traitement) ;
 - Introduire, à minima en analyse de sensibilité, des coûts de formation des professionnels de santé pour l'administration de de YESCARTA®.

► **Analyses de sensibilité et exploration de l'incertitude**

15. Pouvez-vous tester les caractéristiques de la population simulée : âge et poids moyen attendus dans la population cible en France en analyse de sensibilité déterministe et probabiliste ?
16. Pouvez-vous mieux expliciter et justifier les analyses de sensibilité déterministes et probabilistes (choix des lois et variation des coefficients) réalisées sur les variables d'efficacité ?
17. Pouvez-vous augmenter le nombre d'itérations pour les analyses de sensibilité probabilistes (par ex. 5 000) et préciser le pourcentage de simulations dans lesquelles YESCARTA® est dominé, le cas échéant (cf par exemple la figure 36 page 134 du dossier technique initial) ?
18. Pouvez-vous présenter le lien entre le prix revendiqué de YESCARTA® et le RDCR de l'analyse de référence :
- Sous la forme d'un graphique (prix en abscisse et RDCR en ordonnée)
 - Sous la forme d'une équation, $y = ax+b$, (y étant le RDCR, x le prix revendiqué, a et b les constantes issues des choix méthodologiques de l'analyse de référence)

Analyse d'impact budgétaire (AIB)

► Parts de marché

19. Il est estimé que ■■■ patients seront pris en charge par YESCARTA® en 2022. Or la population cible est estimée à 744 (tableau 2 de l'AIB). Pouvez-vous d'avantage étayer cette hypothèse compte tenu de l'absence de traitement alternatif modélisé ?
20. Pourriez-vous intégrer dans le scénario 2 le traitement par Kymriah, également disponible dans l'indication LDGCB, à partir d'hypothèse de prix et d'efficacité le cas échéant ?

► Mesure et valorisation des coûts

21. Pouvez-vous actualiser l'AIB en lien avec les postes de coûts retenus dans l'analyse de l'efficience et les éventuelles modifications apportées, en cohérence avec les perspectives respectives de ces analyses ? En particulier, pouvez-vous précisez comment les coûts de stockage sont pris en compte dans l'AIB ?

► Analyses de sensibilité et exploration de l'incertitude

22. Pouvez-vous introduire dans les analyses de sensibilité une exploration de l'incertitude entourant les paramètres cliniques mobilisés dans l'AIB et en cohérence avec les modifications apportées dans l'analyse d'efficience ?

Bibliographie

HAS. Choix méthodologiques pour l'évaluation économique à la HAS. Saint-Denis la Plaine 2011: HAS.
Disponible sur : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-11/guide_methodo_vf.pdf

~



Toutes les publications de la HAS sont téléchargeables sur
www.has-sante.fr