



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

ÉVALUER

LES TECHNOLOGIES DE SANTÉ

AVIS ECONOMIQUE

CARVYKTI (ciltacabtagene autoleucel)

Myélome multiple en rechute et réfractaire ayant reçu au moins trois traitements antérieurs, incluant un agent immunomodulateur, un inhibiteur de protéasome et un anticorps anti CD38

Validé par la CEESP le 13 décembre 2022

Sommaire

1. Avis de la CEESP relatif aux produits de santé	4
1.1. Avis de la CEESP	4
1.1.1. Sur le contexte	4
1.1.2. Sur l'analyse de l'efficience	5
1.1.3. Sur l'analyse d'impact budgétaire	5
1.1.4. Conclusion de la commission	6
1.1.5. Données complémentaires	6
1.2. Synthèse des réserves émises par la CEESP	6
2. Contexte de la demande	8
3. Tableaux de synthèse	11
3.1. Étude d'efficience : synthèse de l'analyse critique	11
3.2. Étude d'efficience : synthèse des résultats et de l'analyse de l'incertitude	24
3.3. Analyse d'impact budgétaire : synthèse de l'analyse critique	27
3.4. Analyse d'impact budgétaire : synthèse des résultats et de l'analyse de l'incertitude	32
4. Compléments sur l'étude d'efficience	35
4.1. Modélisation	35
4.1.1. Structure du modèle	35
4.1.2. Estimation des courbes de survies	35
4.1.3. Estimation d'occurrence des événements intercurrents	38
4.2. Mesure et valorisation des états de santé en utilité	40
4.3. Mesure et valorisation des coûts	41
4.4. Validation	46
4.5. Présentation des résultats et exploration de l'incertitude	48
4.5.1. Analyse de l'incertitude dans l'analyse de référence	48
5. Compléments sur l'analyse d'impact budgétaire	53
5.1. Présentation et analyse critique de la méthodologie	53
5.2. Présentation des résultats et exploration de l'incertitude	53
5.2.1. Analyses de sensibilité de l'analyse d'impact budgétaire	53
Table des annexes	57
Table des illustrations et des tableaux	60
Références bibliographiques	62
Abréviations et acronymes	63

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 
Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle
Haute Autorité de santé – Service communication et information
5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00
© Haute Autorité de santé – décembre 2022 – ISBN :

1. Avis de la CEESP relatif aux produits de santé

1.1. Avis de la CEESP

1.1.1. Sur le contexte

1.1.1.1. Informations générales

L'évaluation, présentée par la société Janssen-Cilag, soutient une demande de première inscription de CARVYKTI (ciltacabtagene autoleucel) cilta-cel sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics.

La demande de remboursement concerne la population des patients adultes atteints d'un myélome multiple en rechute et réfractaire, ayant reçu au moins trois traitements antérieurs, incluant un agent immunomodulateur, un inhibiteur du protéasome et un anticorps anti-CD38 et dont la maladie a progressé pendant le dernier traitement. La demande de remboursement est superposable à l'indication de l'AMM obtenue le 25/05/2022 en procédure centralisée.

L'industriel estime la population cible à 740 patients maximum par an.

1.1.1.2. Revendications de l'industriel

L'industriel revendique :

- un service médical rendu important et une amélioration du service médical rendu modéré (ASMR III) dans la prise en charge ;
- un RDCR de 151 312 €/QALY et de 131 616 €/AV invalidé par la CEESP par rapport à un traitement usuel, au prix retenu dans la modélisation et sur un horizon temporel de 10 ans ;
- un impact budgétaire de [REDACTED] d'euros sur trois ans au prix retenu dans la modélisation invalidé par la CEESP.

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

L'industriel revendique une incidence sur l'organisation des soins, les pratiques professionnelles ou les conditions de prise en charge des malades, du fait des modalités de traitement par prélèvement puis injection unique et du suivi des patients après traitement.

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

L'industriel mentionne deux études en cours et susceptibles de donner lieu à des extensions d'indication (cf. Tableau 5. Essais cliniques en cours).

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

Dans le cadre de ce dossier, la contribution de l'Association Française des Malades du Myélome Multiple (AF3M) a été transmise à la HAS. Cette contribution met en avant :

- les symptômes de la maladie, notamment la fatigue, accentués chez les patients ayant reçu plusieurs lignes de traitement ;

- les évènements indésirables associés aux traitements (neuropathies, troubles gastriques et problèmes de mémoire notamment) ;
- l'absence de traitement curatif ;
- l'impact psychologique du risque de rechute ;
- l'impact de la maladie sur l'entourage des malades.

La contribution met en avant l'attente forte des malades d'un traitement concentré sur une période de temps courte et susceptible d'avoir un impact important sur la survie (de type guérison fonctionnelle) et la qualité de vie.

1.1.2. Sur l'analyse de l'efficience

L'objectif de l'évaluation médico-économique est d'établir la frontière d'efficience en considérant toutes les stratégies thérapeutiques pertinentes dans la population éligible à cilta-cel dans son indication d'AMM.

1.1.2.1. En ce qui concerne la conformité méthodologique

La méthode sur laquelle repose l'analyse coût-résultat du produit dans la population analysée soulève une réserve majeure portant sur la méthodologie de la comparaison indirecte qui n'est pas jugée recevable. De plus, quatre réserves importantes relatives à la représentativité de la population simulée, à l'effet traitement maintenu dans le temps, à la validation interne et à la valorisation des coûts de traitement ainsi que cinq réserves mineures ont été identifiées (cf. tableau de synthèse des réserves).

La faible qualité du dossier, notamment le manque de justification et de cohérence méthodologique, est soulignée.

1.1.2.2. En ce qui concerne l'efficience

En raison de la réserve méthodologique majeure portant sur la méthodologie de la comparaison indirecte qui n'est pas recevable, l'analyse de référence proposée par l'industriel ne permet pas de démontrer l'efficience de cilta-cel dans la population concernée par la demande de remboursement.

1.1.3. Sur l'analyse d'impact budgétaire

L'objectif de l'analyse est de documenter l'impact budgétaire de l'arrivée de cilta-cel sur les dépenses de l'assurance maladie dans son indication d'AMM.

1.1.3.1. En ce qui concerne la conformité méthodologique

La méthode sur laquelle repose l'évaluation de l'impact budgétaire de cilta-cel n'est pas acceptable. Elle soulève une réserve majeure qui porte sur la modélisation. Les données d'efficacité retenues pour conduire cette analyse d'impact budgétaire sont celles retenues dans le modèle d'efficience qui a été invalidé. De plus une réserve importante relative à la valorisation des coûts de traitement et une réserve mineure ont été identifiées (cf. tableau de synthèse).

1.1.3.2. En ce qui concerne l'impact budgétaire

Au prix retenu dans la modélisation de cilta-cel, et selon les parts de marchés prévisionnelles envisagées par l'industriel, l'estimation de l'impact budgétaire lié à l'introduction de cilta-cel sur 3 ans est invalidée par la réserve méthodologique majeure concernant la comparaison indirecte réalisée pour estimer les données d'efficacité relatives, identifiée également dans l'analyse de l'efficience.

1.1.4. Conclusion de la commission

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

- L'efficacité du produit n'est pas démontrée en raison de la réserve majeure qui invalide les résultats de l'évaluation économique. En effet, la méthode de la comparaison indirecte n'est méthodologiquement pas conforme.
- L'impact budgétaire estimé par l'industriel est fragilisé par les données utilisées dans le dossier au même titre que l'efficacité. L'analyse d'impact budgétaire ne permet pas de fournir une estimation robuste des dépenses de santé de l'assurance maladie générées par l'introduction du cilta-cel.
- Au regard de l'augmentation rapide de l'arsenal thérapeutique mis à disposition des prescripteurs, et afin d'aider le CEPS dans la fixation du prix, il devient essentiel de hiérarchiser l'ensemble des traitements sur un critère d'efficacité, à partir de données d'efficacité et de tolérance robustes et se basant sur la pratique clinique courante. De plus, les patients atteints d'un myélome multiple reçoivent plusieurs lignes de traitement, ce qui pose la question de l'évaluation de l'efficacité des séquences de traitement.

1.1.5. Données complémentaires

Compte tenu des incertitudes sur l'efficacité et la tolérance de cilta-cel, des données d'utilisation en pratique courante sont attendues sur l'ensemble des patients éligibles au médicament et ceux effectivement traités en France. Ce recueil de données pourrait être issu du registre commun aux CAR-T (DESCAR-T) et devrait concerner, notamment, la survie sans progression, la survie globale, la tolérance, les traitements ultérieurs (dont les retraitements par CAR-T) et la qualité de vie.

1.2. Synthèse des réserves émises par la CEESP

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

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

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

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

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

Libellé de la réserve	-	+	++
Modélisation			
Absence d'analyse de la représentativité, malgré la disponibilité de 2 études en pratique clinique courante.		+	
Choix d'un modèle d'aire sous la courbe en présence de données de survie immatures	-		
Hypothèse d'un effet traitement relatif maintenu sur l'ensemble de l'horizon temporel (120 mois) non suffisamment justifié au regard de la durée médiane de suivi de l'essai CARTITUDE (28 mois)		+	
Méthodologie de la comparaison indirecte non recevable			++
Présentation des événements indésirables (EI) insuffisante et qui ne permet pas de garantir la bonne représentativité du profil de tolérance dans un contexte où il est attendu qu'il y ait plus d'EI avec les CAR-T.	-		

Incertitude quant à la proportion de patients retraités par un CAR-T	-		
Hypothèse d'un traitement post-progression pour 52,6% des patients non discutée.	-		

Validation

Aucune validation interne pour le bras « Ide-cel » n'a été présentée malgré des données disponibles sans que ce soit discuté par l'industriel : la validation interne ne peut être complètement assurée.		+	
--	--	---	--

Mesure et valorisation des états de santé

Présentation des données d'utilité incomplète et confuse.	-		
---	---	--	--

Mesure et valorisation des coûts

Une cohérence entre les données d'efficacité et de coût doit être assurée pour l'ensemble des coûts de traitement (coûts d'acquisition des traitements usuels, coûts des traitements d'attente et coûts des traitements post-progression).		+	
--	--	---	--

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

Libellé de la réserve	-	+	++
-----------------------	---	---	----

Choix structurants

Hypothèse d'une population stable en analyse de référence peu cohérente avec l'évolution de la prise en charge, mais explorée en analyse de sensibilité et l'impact sur le résultat est limité (+4,6%).	-		
---	---	--	--

Modélisation

Méthodologie de la comparaison indirecte non recevable.			++
Une cohérence entre les données d'efficacité et de coût doit être assurée pour l'ensemble des coûts de traitements (coûts d'acquisition des traitements usuels, coûts des traitements d'attente et coûts des traitements post-progression).		+	

2. Contexte de la demande

Tableau 3. Contexte administratif*

Objet	Description
Traitement	CARVYKTI (ciltacabtagene autoleucel) $3,2 \times 10^6$ - $1,0 \times 10^8$ cellules dispersion pour perfusion.
Laboratoire	Janssen-Cilag
Domaine thérapeutique	Onco-hématologie
Motif de l'examen	Primo-inscription
Listes concernées	Collectivités et divers services publics (CSP L.5123-2)
Indication de l'AMM	AMM centralisée en date du 25/05/2022 Traitement des patients adultes atteints d'un myélome multiple en rechute et réfractaire, ayant reçu au moins trois traitements antérieurs (incluant un agent immunomodulateur, un inhibiteur du protéasome et un anticorps anti-CD38) et dont la maladie a progressé pendant le dernier traitement
Indication demandée au remboursement	Identique au libellé de l'AMM
SMR revendiqué	Important
ASMR revendiquée	Modérée (III)
Statut particulier	Médicament orphelin, 28/02/2020
Accès dérogatoire	Décision portant autorisation d'accès précoce le 23 juin 2022 dans l'indication : « traitement des patients adultes atteints d'un myélome multiple en rechute et réfractaire, ayant reçu au moins 3 traitements antérieurs incluant un agent immunomodulateur, un inhibiteur du protéasome et un anticorps anti-CD38 et dont la maladie a progressé pendant le dernier traitement, uniquement lorsque toutes les options thérapeutiques ont été épuisées, sur l'avis d'une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) ».
Prix revendiqué	Coût pour une dose unique : ████████ TTC ($0,75 \times 10^6$ cellules T viables CAR-positives/kg)
Population cible	Population cible : 740 patients maximum par an.
Dépense moyenne/patient	Dépense moyenne : ████████ € TTC pour une dose unique de traitement
Montant remboursable	CA dans l'indication : ████████ d'euros TTC par an (à 2 ans)
CA annuel	CA toutes indications confondues : sans objet
Commercialisation et prise en charge à l'étranger dans l'indication, telle que déclarée par l'industriel	Allemagne : non commercialisé Espagne : non commercialisé Italie : non commercialisé Royaume-Uni : non commercialisé

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

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

Tableau 4. Contexte clinique

Objet	Description (source industrielle)
-------	-----------------------------------

Mécanisme d'action du produit évalué	Le principe actif du Carvykti est le ciltacabtagene autoleucel. CARVYKTI est une immunothérapie par lymphocytes T autologues, génétiquement modifiés, dirigés contre le BCMA (antigène de maturation des lymphocytes B), qui implique la reprogrammation des propres lymphocytes T d'un patient avec un transgène codant un récepteur antigénique chimérique (CAR) qui identifie et élimine les cellules qui expriment le BCMA. Le BCMA est principalement exprimé à la surface des cellules de la lignée B du myélome multiple malin, ainsi que des lymphocytes B et des plasmocytes à un stade avancé de leur développement. La protéine CAR de CARVYKTI présente deux anticorps à domaine unique ciblant le BCMA conçus pour conférer une grande spécificité contre le BCMA humain, un domaine de costimulation 4-1BB et un domaine cytoplasmique de signalisation CD3-zeta (CD3ζ). En se liant aux cellules exprimant le BCMA, le CAR favorise l'activation des lymphocytes T, leur expansion et l'élimination des cellules cibles.
Pathologie concernée	Myélome multiple
Prise en charge thérapeutique	L'arsenal thérapeutique disponible dans la prise en charge du myélome multiple est très large, et comporte notamment : – Les alkylants, utilisés en particulier lors de l'autogreffe – Les inhibiteurs du protéasome (IP) : bortézomib, ixazomib, carfilzomib – Les immunomodulateurs (IMiD) : thalidomide, lénalidomide, pomalidomide – Les anticorps anti-CD38 : daratumumab, isatuxumab Chez les patients symptomatiques, le traitement de 1ère ligne est fonction de l'éligibilité ou non à une chimiothérapie intensive associée à une autogreffe de cellules souches du sang périphérique (ACSP). La 1ère ligne de traitement est bien codifiée et associe daratumumab, anticorps anti-CD38 + IMiD +/- IP. Le melphalan (agent alkylant) et l'autogreffe de cellules souches peuvent ensuite être proposées aux patients éligibles. En cas de rechute ou de progression après la 1ère ligne, la décision thérapeutique dépend de l'âge, des traitements antérieurs, de la durée de la première rémission et des circonstances de la rechute, de la disponibilité de CSP, de l'état général et des comorbidités. Les traitements de deuxième ligne et plus reposent sur des protocoles associant IMiD +/- IP +/- anticorps anti-CD38 et dexaméthasone. Pour les patients lourdement prétraités, plusieurs options thérapeutiques existent : – Chez les patients en rechute et réfractaire ayant reçu au moins trois traitements antérieurs, incluant un agent immunomodulateur, un inhibiteur de protéasome et un anticorps anti CD38, et dont la maladie a progressé pendant le dernier traitement, idecabtagene vicleucel, (CAR-T) dispose d'une AMM. – Chez les patients ayant reçu au moins 4 traitements antérieurs et dont la maladie est réfractaire à au moins un inhibiteur du protéasome, un agent immunomodulateur et un anticorps monoclonal antiCD38, et dont la maladie a progressé lors du dernier traitement, le belantamab mafodotin a obtenu une AMM. La Commission de la Transparence a considéré qu'il s'agissait d'un traitement de recours, lorsque toutes les options thérapeutiques ont été épuisées, après avis d'une réunion de concertation pluridisciplinaire. – Chez les patients ayant reçu au moins quatre traitements antérieurs et dont la maladie est réfractaire à au moins deux inhibiteurs du protéasome, deux immunomodulateurs et un anticorps monoclonal anti-CD38, et chez qui la maladie a progressé lors du dernier traitement, le sélinexor dispose d'une AMM. Chez les patients adultes en rechute et réfractaires après avoir reçu au moins 3 traitements antérieurs, dont un inhibiteur du protéasome, un agent immunomodulateur et un anticorps monoclonal anti-CD38, le besoin est actuellement partiellement couvert par les alternatives disponibles. Cependant, la survie globale médiane chez ces patients reste basse, estimée à 9,2 mois dans une étude américaine. Il persiste donc un besoin médical à disposer de médicaments permettant d'améliorer la survie globale et la qualité de vie de ces patients.
Place revendiquée dans la stratégie thérapeutique	CARVYKTI est le traitement à privilégier dès la 4^e ligne de traitement chez les patients adultes atteints d'un myélome multiple en rechute et réfractaire, ayant reçu au moins trois traitements antérieurs, incluant un agent immunomodulateur, un inhibiteur du protéasome et un anticorps anti-CD38 et dont la

maladie a progressé pendant le dernier traitement, qui ont un état général et une espérance de vie compatible avec les délais d'administration des cellules CAR-T.

Tableau 5. Essais cliniques en cours

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
Patients atteints de MM ayant reçu 1 à 3 lignes antérieures de traitement incluant un IP et un IMiD et réfractaires au lénalidomide		
CARTITUDE-4 (NCT04181827)	Etude de phase III, contrôlée, randomisée, en ouvert comparant l'efficacité de CARVYKTI par rapport à un traitement standard PVD ou DPd (choix de l'investigateur) en termes de survie sans progression (critère de jugement principal).	Résultats attendus Q4 2022
Patients atteints de MM nouvellement diagnostiqué chez qui la greffe n'est pas prévue comme traitement de première intention		
CARTITUDE-5 (NCT04923893)	Etude de phase III, contrôlée, randomisée, en ouvert comparant l'efficacité de CARVYKTI par rapport à un traitement standard VRd (suivi de Rd en traitement d'entretien) en termes de survie sans progression (critère de jugement principal).	Résultats attendus Q1 2025

3. Tableaux de synthèse

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

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
Objectif		
Établir la frontière d'efficience en considérant toutes les stratégies thérapeutiques pertinentes dans la population éligible selon l'AMM, soit les patients dont l'état général est compatible avec la procédure de production et d'administration d'un CAR-T correspondant aux patients inclus dans l'essai CARTITUDE-1.	L'objectif est cohérent avec la demande de remboursement.	Aucune
Choix structurants		
Type d'analyse : ACE + ACU	Le choix d'une analyse coût-utilité est justifié par l'impact attendu des traitements sur la qualité de vie. L'analyse coût-efficacité en années de vie gagnées est conforme au guide méthodologique.	Aucune
Perspective : collective tous payeurs, incluant la sphère sanitaire et la sphère domestique. Les secteurs social et médico-social ne sont pas pris en compte.	La perspective retenue est acceptable.	Aucune
Horizon temporel : 10 ans L'industriel justifie l'horizon temporel en se fondant sur : – L'histoire naturelle de la maladie – L'âge moyen des patients – Les données disponibles <i>Analyses de sensibilité : 8 ans (RDCR +13,7%), 13 ans (RDCR -10,3%), 15 ans (RDCR -14,0%)</i>	L'horizon temporel est justifié au regard de l'histoire naturelle de la maladie et des données disponibles. Compte-tenu de la maturité des données disponibles, une analyse de sensibilité à 5 ans aurait contribué à une exploration plus complète de l'incertitude.	Aucune
Actualisation : 2,5% <i>Analyses de sensibilité : 0% (RDCR -10,4%), 4,5% (RDCR +8,9%)</i>	Le taux d'actualisation est conforme aux recommandations. Les analyses de sensibilité explorent correctement l'incertitude entourant la préférence pour le présent.	Aucune

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
Population d'analyse : population de l'indication, qui correspond à la demande de remboursement et d'ASMR III, soit les patients adultes atteints d'un myélome multiple (MM) en rechute et réfractaire, ayant reçu au moins trois traitements antérieurs (incluant un agent immunomodulateur (IMiD), un inhibiteur du protéasome (IP) et un anticorps anti-CD38 (anti-CD38)) et dont la maladie a progressé pendant le dernier traitement. Le traitement est limité aux patients dont l'état général permet la production et l'administration d'un CAR-T. Sous-population d'analyse : sans objet.	La population d'analyse est cohérente avec l'objectif de l'évaluation.	Aucune
Options comparées Intervention évaluée : ciltacabtagene autoleucel (Carvykti, cilta-cel) Comparateurs : – idecabtagene vicleucel (Abecma, ide-cel) – traitements usuels, regroupés dans un comparateur unique	Concernant les comparateurs cliniquement pertinents : – le laboratoire justifie la non prise en compte de belantamab mafodotin (Blenrep) par l'arrêt de commercialisation du produit par le laboratoire pour de nouveaux patients. Cet argument est recevable et ce choix n'est pas susceptible d'avoir un impact significatif sur le résultat de l'analyse ; – le laboratoire justifie la non prise en compte de selinexor (Nexpovio) par son évaluation en cours et l'absence de prix disponible. Cet argument est recevable mais conduit à limiter la portée de l'analyse, dont les conclusions pourraient évoluer après la mise à disposition d'une nouvelle alternative thérapeutique. Concernant les traitements usuels, le recours à un regroupement de traitements est recevable dès lors que l'efficacité peut être mesurée à partir d'une source unique correspondant au regroupement défini (voir également les paragraphes relatifs à l'intégration des données d'efficacité et à l'estimation des coûts).	Aucune
Modélisation		
Population simulée : population ITT de l'étude CARTITUDE-1, incluant 97 patients. L'âge médian de patients ayant reçu une perfusion de cilta-cel était de 61 ans. Analyse de la représentativité : - <i>Analyses de sensibilité : Poids 70 kg (RDCR +1,8%)</i>	Population simulée : La définition de la population simulée est cohérente avec l'objectif de l'analyse. Analyse de la représentativité : Aucune analyse de la représentativité n'a été présentée par l'industriel. Or, il disposait de 2 études en pratique clinique courante française : – L'étude EMMY, étude française observationnelle rétrospective qui se proposait d'évaluer l'usage en vie réelle des traitements du MM dans 71 centres IFM	Réserve importante

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
	(Intergroupe Francophone du Myélome) experts de la prise en charge du MM de 2017 à 2022. – L'étude MYLORD, étude de cohorte observationnelle française rétrospective incluant les patients atteints d'un MM entre 2014 et 2019, à partir de données extraites du SNDS. Certains éléments du rapport technique présentent des différences importantes entre la population simulée et la population traitée attendue en pratique courante. En effet, il apparaît que les patients de l'essai CARTITUDE ont un âge médian en 4^e ligne de traitement de 61,7 ans alors que les patients de l'étude MYLORD ont un âge moyen de 70 ans pour des patients triple exposées. Cette différence n'est pas discutée par l'industriel. En l'état, la représentativité de la population simulée ne peut être démontrée et l'incertitude associée aux caractéristiques (autres que le poids du patient) de la population n'a pas été explorée.	
Modèle : Le modèle comprend un arbre de décision suivi d'un modèle de survie partitionnée à 3 états de santé (survie sans progression, survie post-progression et décès). L'utilisation de l'arbre de décision permet de tenir compte de la spécificité des CAR-T et de calculer les coûts entre l'initiation du traitement (l'aphérèse) et l'administration du CAR-T. L'arbre de décision permet de distinguer les patients ayant réellement reçu les CAR-T parmi ceux ayant seulement subi une aphérèse. Etats du modèle : survie sans progression, survie post-progression et décès La structure du modèle est présentée dans la Figure 1. Structure du modèle en complément.	Structure et type de modèle Les médianes de survie globales des bras de traitement ne sont pas atteintes, ainsi la réalisation d'un modèle de survie partitionnée implique de faire l'hypothèse d'une mortalité exclusivement spécifique à la maladie, sans prise en compte de la mortalité pour d'autres causes.	Réserve mineure
Gestion de la dimension temporelle Durée de simulation : 10 ans Cycles : 1 semaine avec correction de demi-cycle Hypothèses d'extrapolation : – Extrapolation individuelle des données d'efficacité au-delà de la durée des essais pour l'ensemble des traitements, fondée sur des fonctions paramétriques pour la SSP et la SG ; – L'effet traitement relatif est supposé maintenu dans le temps ; L'industriel justifie ce choix au regard de la persistance attendue de l'effet traitement	Compte-tenu de l'horizon temporel et de la durée des cycles, la correction de demi-cycle n'est pas nécessaire. Néanmoins, il n'est pas attendu d'impact significatif de ce choix méthodologique. Intégration de l'effet traitement dans le temps Au regard de la durée médiane de suivi de l'essai clinique CARTITUDE (28 mois), le maintien de l'effet traitement sur toute la durée de l'horizon temporel (120 mois) est une source d'incertitude. En l'absence de données disponibles un choix conservateur est à privilégier en analyse de référence.	Réserve importante

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
– Les scores d'utilité sont liés aux états de santé et sont invariants dans le temps ; Les coûts de traitement sont appliqués selon la durée de la SSP et sont constants au cours du temps. Les coûts de suivi sont également supposés constants au cours du temps.		
Méthodes d'estimation des courbes de survie Sources de données d'efficacité : Cilta-cel : Etude CARTITUDE-1 de phase Ib/II, non comparative. Au cut-off de janvier 2022 (28 mois de suivi) : 113 patients ont été inclus et ont fait l'objet d'une aphérèse (population ITT), et 97 ont été traités par cilta-cel (population ITTm). Le critère de jugement principal était le taux de réponse globale. Les autres critères secondaires (SG et SSP) sont exploratoires. Ide-cel : Etude KarMMa de phase II, non comparative. Au cut-off d'avril 2020 : 140 patients ont été inclus et ont fait l'objet d'une aphérèse (population ITT), et 128 ont été traités par ide-cel (population ITTm). Le critère de jugement principal était le taux de réponse globale. Les autres critères secondaires (SG et SSP) sont exploratoires. Seules les données de la population ITTm sont disponibles et publiées (Munshi et al.) Traitements usuels : Etude européenne LocoMMotion, prospective, non interventionnelle conduite chez des patients dont les critères d'inclusion étaient identiques à ceux de l'étude CARTITUDE-1 visant à documenter l'utilisation, l'efficacité et la tolérance des traitements utilisés en vie réelle. Elle a été conçue comme un « bras comparateur externe » de CARTITUDE-1 afin de permettre une comparaison indirecte entre LocoMMotion et CARTITUDE-1. En l'absence de données spécifiques à chaque protocole thérapeutique, le modèle suppose une efficacité moyenne entre les différentes chimiothérapies (Mateos et al.) Intégration des courbes de survie dans le modèle : En l'absence de données comparatives disponibles, une comparaison indirecte a été réalisée permettant d'estimer l'efficacité relative d'Ide-cel et des traitements usuels par rapport à Cilta-cel. Traitements usuels : l'efficacité relative entre le bras « traitements usuels » (données issues de l'étude LocoMMotion) et cilta-cel (données issues de l'étude CARTITUDE-1) est obtenue par une comparaison indirecte basée sur la pondération des sujets par des probabilités inverses (IPW). Dans cette estimation, les patients de CARTITUDE-1	Sources de données d'efficacité – L'essai CARTITUDE-1 est un essai non comparatif dont l'analyse de référence de l'efficacité est basée sur la population ITTm, induisant un biais de sélection lié à l'analyse des seuls cas traités. Cependant, le modèle repose sur la population ITT pour l'ensemble des comparateurs. L'intégration dans la modélisation de critères de jugement (SSP / SG) secondaires non contrôlés sur le risque alpha est discutable et source d'incertitude non quantifiable. Comparaison indirecte De manière générale, la présentation de la comparaison indirecte est peu lisible et manque de cohérence méthodologique entre ce qui est présenté et ce qui est réalisé. L'industriel, afin de tracer la frontière d'efficacité des 3 comparateurs, a dû estimer les courbes de SSP et SG pour Ide-cel à partir d'un ratio de HR, ce qui est contraire à l'ensemble de l'analyse de l'industriel qui nous présente une MAIC permettant d'ajuster l'ensemble des patients. L'utilisation d'une méthode alternative non publiée et non validée n'est pas recevable. De plus, l'application d'un ratio de HR ajusté et non ajusté ne permet pas de s'affranchir de l'ensemble des biais de confusion liés à l'absence de randomisation. Enfin, l'analyse principale de la MAIC n'inclut que 4 co-variables. Une analyse de sensibilité incluant 10 co-variables présente un HR non statistiquement significatif (HR 0.62, IC95%, 0.31-1.23) ainsi le HR estimé à partir de la MAIC est entaché d'une forte incertitude. Enfin, aucune discussion sur les limites de l'analyse présentée n'a été fournie. Pour l'ensemble de ces raisons la comparaison indirecte permettant de documenter l'efficacité de cilta-cel au regard de l'ensemble des traitements disponibles est invalidée. Méthode d'extrapolation des courbes de survie : la méthode mise en œuvre est acceptable mais les résultats obtenus sont entachés des défauts mentionnés à propos de la comparaison indirecte.	Réserve majeure

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
recevaient le même poids unitaire et les patients de LocoMMotion étaient pondérés ce qui permettait de rendre les caractéristiques basales de LocoMMotion comparables à celles de CARTITUDE-1. Ainsi, aucune pondération n'a été faite pour les patients de l'essai CARTITUDE-1, l'analyse intègre donc les patients de l'essai sans ajustement. La comparaison indirecte a été réalisée sur la population ITT – Estimation des courbes de SSP et SG pour Ide-cel à partir d'un ratio de HR : En l'absence de données individuelles disponibles pour Ide-cel, une MAIC (Matching Ajusté Indirect Comparison) non ancrée a été réalisée. La MAIC a été réalisée sur la population ITTm, en l'absence de données disponibles sur la population ITT pour Ide-cel. Un HR ajusté sur les différences des caractéristiques des patients à l'inclusion a pu être estimé pour la SSP et la SG. Toutefois, afin de rester sur la même population que celle intégrée dans la comparaison indirecte des traitements usuels un HR recalculé a été appliqué sur les courbes de cilta-cel afin d'en déduire les courbes d'Ide-cel. Ce HR correspond au ratio du HR de cilta-cel versus Ide-cel, non ajusté et du HR de cilta-cel versus Ide-cel ajusté. Méthode d'extrapolation des courbes de survie Extrapolation des courbes individuelles de SSP et de SG – cilta-cel: A partir des données non ajustées de l'essai CARTITUDE-1 – Ide-cel : A partir des données reconstruites à partir du ratio des HR – Traitements usuels : A partir des données ajustées issues de la comparaison indirecte précédemment décrite Une distribution paramétrique a été appliquée à chacune de ces 2 courbes afin de les extrapoler au-delà de la période d'observation. La sélection de la distribution paramétrique pour l'analyse de référence a été effectuée de la façon suivante : – Qualité de l'ajustement visuel entre la courbe de Kaplan-Meier et les différentes extrapolations fournies par chaque fonction paramétrique ; – Plausibilité clinique discutée avec les experts ; – Critère statistique (AIC/BIC) : plus la valeur du critère statistique est basse, meilleure est la qualité de l'ajustement.		

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
La fonction Exponentielle a été sélectionnée pour extrapoler la SSP et la SG des 3 comparateurs. Des analyses en scénario ont été conduites faisant varier la fonction paramétrique. <i>Analyses de sensibilité : SSP : loi Weibull pour tous les traitements (RDCR +1,6%), SSP : loi Weibull uniquement pour cilta-cel (RDCR +0,5%), SSP : loi log-logistique uniquement pour cilta-cel (RDCR -1,8%), SG : loi Weibull pour tous les traitements (RDCR -1,1%), SG : loi Weibull uniquement pour cilta-cel (RDCR +14,7%), SG : loi log-logistique uniquement pour cilta-cel (RDCR +0,3%), SSP et SG : loi log-logistique uniquement pour cilta-cel (RDCR -1,6%), SG : loi log-logistique uniquement pour les traitements usuels & SSP : loi log-normale uniquement pour les traitements usuels (RDCR -3,9%), SSP & SG : loi log-logistique uniquement pour les traitements usuels (RDCR -4,7%).</i>		
Méthodes d'estimation et d'intégration des événements intercurrents Événements indésirables (EI) : Les EI de grade 3 et 4 observés à une fréquence supérieure ou égale à 5% pour au moins un des traitements ont été intégrés dans le modèle. De plus, le syndrome de relargage des cytokines (SRC) et la neurotoxicité de grade 1 et 2 ont été inclus afin de prendre en compte les EI spécifiques de la thérapie par les CAR-T (cf. Tableau 9: Probabilité des événements indésirables (EI) pour les traitements de l'évaluation d'efficacité .) – cilta-cel: A partir de l'essai CARTITUDE-1 – Ide-cel : Données de la littérature – Traitements usuels : les EI de chaque stratégie de ce bras sont issus de la littérature et ont été pondérés par la proportion de chaque traitement. Il est fait l'hypothèse que les EI n'ont d'impact que sur l'utilité et les coûts, et ils sont modélisés au 1^e cycle du modèle. Durée de traitement : – CAR-T (cilta-cel et Ide-cel) : Le traitement par CAR-T consiste en une injection unique. Il est considéré que 3,09% des patients sont retraités par un CAR-T, basé sur les données observées dans l'essai CARTITUDE-1. Dans l'essai KarMMa, 21,88% des patients ont été retraités par Ide-cel, à une dose supérieure.	Événements indésirables : La présentation des effets indésirables de l'industriel est insuffisante. – La proportion d'événements indésirables sélectionnés par rapport aux événements indésirables totaux n'est ni présentée ni discutée. – Les sources de données permettant de documenter les EI des traitements usuels ne sont pas présentées. Au total, l'industriel n'a pas fourni la part des EIs modélisés dans chaque groupe de traitement par rapport aux EIs observés. La bonne représentativité du profil de tolérance modélisé ne peut pas être garantie. Enfin, l'analyse de sensibilité excluant les EI diminue le RDCR de 4%. Dans la mesure où il est attendu qu'il y ait plus d'EI avec les CAR-T (ce qui est illustré par un RDCR diminué lors de l'exclusion de ces derniers) le fait de ne pas connaître le bon profil de tolérance est une source d'incertitude non quantifiable. Durée de traitement : le choix d'appliquer le taux de retraitement de cilta-cel aux patients recevant Ide-cel est conservateur. Il tend à favoriser le bras Ide-cel mais génère une forte incertitude. Ce choix n'a pas été testé en analyse de sensibilité.	Réserve mineure

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
– Traitements usuels : Il est fait l'hypothèse que les patients sont traités jusqu'à la progression de la maladie Traitements post-progression : absence de prise en compte des effets des traitements post-progression au-delà des données observées dans les essais cliniques (impact uniquement sur les coûts). En analyse de référence il est considéré que 52,6% des patients reçoivent un traitement post-progression. <i>Analyse de sensibilité : Pas de prise en compte des EI (RDCR -4,7%), durée de résolution des EI à partir des GHM (RDCR -1,7%), pas de prise en compte des traitements ultérieurs (RDCR +3,1%).</i>	Le choix d'appliquer une durée de traitement jusqu'à progression pour les chimiothérapies n'est ni discuté, ni testé en analyse de sensibilité. Traitement post-progression : L'hypothèse d'un traitement post-progression pour 52,6% des patients qui ont progressé n'est ni présentée ni discutée. Toutefois, l'analyse de sensibilité n'intégrant pas les traitements ultérieurs montre un impact limité de ce choix en augmentant le RDCR de +3,1%.	Réserve mineure Réserve mineure
Validation		
Validation technique : contrôle qualité du modèle Excel réalisé par un évaluateur non en charge du développement du modèle (logique des résultats générés, test de la fonctionnalité du modèle test des valeurs extrêmes). Validation interne : Une comparaison des données de SSP et SG simulées à 12 mois, 15 mois et 24 mois aux résultats des études CARTITUDE-1 et LocoM-Motion a été réalisée (cf. Tableau 13: Stratégies thérapeutiques des traitements ultérieurs à partir de l'étude AplusA « Parcours patients CAR-T », chez les patients ayant reçu un CAR-T). Aucune validation interne n'est présentée pour le bras Ide-cel. Validation externe : comparaison des données de SG et de SSP estimées à partir du modèle avec les données observées au sein des différentes études (cf. Tableau 14: Stratégies thérapeutiques des traitements ultérieurs à partir de l'étude AplusA « Parcours patients CAR-T », chez les patients recevant un traitement usuel). Validation croisée : comparaisons des résultats de l'analyse à ceux des avis d'efficacité dans le MM (cf. Tableau 18: Validité croisée des résultats)	Validation technique : la validation technique réalisée par l'industriel est acceptable Validation interne : La validation interne pour les bras « traitements usuels » et « Carvykti » est acceptable et montre des résultats similaires entre les données modélisées et observées. Aucune validation interne pour le bras « Ide-cel » n'a été présentée malgré des données disponibles sans que ce soit discuté par l'industriel, ainsi la validation interne ne peut être complètement assurée. Au regard de la forte incertitude générée par la comparaison indirecte, une validation interne du bras « Ide-cel » aurait permis d'explorer cette incertitude. Validation externe : la SG des traitement usuels modélisée est légèrement sous-estimée par rapport à la SG observée dans la cohorte EMMY. La cohorte EMMY reflète une prise en charge basée sur des traitements plus anciens ainsi ce résultat n'est pas attendu et peu conservateur. Toutefois, l'analyse de sensibilité avec les données de Emmy augmente le RDCR de 6% ainsi l'incertitude est correctement explorée et limitée. Validation croisée : Acceptable	Réserve importante
Estimation de l'utilité		
Sources de données et méthodes d'estimation : – CARTITUDE-1 (états de santé avant progression en analyse de référence)	Estimation des scores d'utilité La présentation des hypothèses sous-jacentes à l'estimation des scores d'utilité est incomplète et confuse.	Réserve mineure

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve								
Questionnaire EQ5D-5L, valorisé selon la matrice d'Andrade et al. (2020). Recueil avant l'injection puis tous les 28 jours chez 68 patients ayant reçu une injection de Carvykti. Estimation selon un modèle mixte à mesures répétées. Le modèle fait l'hypothèse d'un score d'utilité indépendant du traitement dans la phase pré-progression, sauf pour les patients en attente d'injection de CAR-T permettant ainsi d'intégrer l'impact sur l'utilité de la phase pré-traitement. - Etude LocoMMotion (état de santé post-progression) L'étude a été mobilisée pour estimer un décrétement d'utilité lié à la progression, appliqué ensuite au score pré-progression estimé dans CARTITUDE-1. Le décrétement est estimé dans la population appariée pour estimer l'efficacité relative des traitements usuels. - Littérature (décrétements liés aux EI, analyses de sensibilité) Les décrétements d'utilité sur les EI sont appliqués en une fois au premier cycle du modèle. Ils intègrent le score d'utilité identifié dans la littérature et la fréquence et la durée de l'EI observées dans l'essai CARTITUDE-1 ou, par défaut, la durée du GHM lié à la prise en charge de l'EI (cf. Tableau 10. Décrétements d'utilité liés aux effets indésirables identifiés à partir de la littérature.). Scores d'utilité introduits dans le modèle <table><tr><th>Etat de santé</th><th>Utilité</th></tr><tr><td>Période pré-injection CAR-T (pour les patients sous chimiothérapie avant injection)</td><td>0,8647</td></tr><tr><td>Survie sans progression (tous traitements, y compris les patients des bras CAR-T non injectés)</td><td>0,8891</td></tr><tr><td>Survie post-progression (décrétement de 0,069742)</td><td>0,8194</td></tr></table> <i>Analyses de sensibilité : mapping EQ5D-3L selon van Hout et al 2012 (RDCR +23,2%), analyses portant sur les réponses au questionnaire EQ5D-5L après exclusion des observations concomitantes à un EI grave (RDCR -0,8%), scores d'utilité issus de l'avis Ide-cel pour les états de santé (RDCR -0,7%), scores d'utilité estimés à partir de l'étude LocoMMotion (RDCR +40,1%), pas de prise en compte des EI (-2,1%).</i>	Etat de santé	Utilité	Période pré-injection CAR-T (pour les patients sous chimiothérapie avant injection)	0,8647	Survie sans progression (tous traitements, y compris les patients des bras CAR-T non injectés)	0,8891	Survie post-progression (décrétement de 0,069742)	0,8194	- Premièrement, le laboratoire intègre un décrétement d'utilité permettant d'estimer le score dans l'état post-progression. Il justifie ce choix en raison d'un nombre trop limité de réponses pour estimer un score d'utilité. - Deuxièmement, l'hypothèse d'un score d'utilité indépendant du traitement reçu n'est pas discutée, alors que l'écart entre les scores pré-progression des deux études CARTITUDE-1 et LocoMMotion, estimés dans des populations de patients recevant des traitements différents (CAR-T vs. chimiothérapie) est important. Le score d'utilité post-progression est estimé en appliquant la différence entre les scores pré et post-progression de l'étude LocoMMotion au score pré-progression estimé dans l'étude CARTITUDE-1. Le recours à cette estimation au regard de l'écart entre les valeurs absolues de score pré-progression entre les deux études n'est pas discuté. L'analyse de sensibilité retenant les scores issus de l'étude LocoMMotion pour les deux états de santé indique l'impact très important des estimations de scores d'utilité sur le RDCR (+40%). - Les variables intégrées dans le modèle mixte à mesures répétées ne sont pas présentées. - Les scores intégrés dans le modèle d'efficacité ne correspondent pas aux scores estimés dans le modèle d'utilité, qui estime un score identique pour les patients en attente d'injection et sous traitement sans progression, et un score distinct pour les patients sans progression sans traitement, alors que l'industriel distingue un score spécifique pour les patients en attente d'injection et retient un score unique pour les patients sans progression, qu'ils reçoivent ou non un traitement. - L'estimation de l'utilité pré-traitement n'est pas clairement présentée. Ainsi, l'estimation des scores d'utilité est entachée d'une l'incertitude sans que les limites ne soient présentées et discutées par l'industriel. Toutefois, l'estimation de l'industriel aboutit à une valorisation proche de celle des scores d'utilité de l'avis ABECMA, dont la valorisation a été validée par la CEESP. L'analyse de sensibilité intégrant les scores d'ABECMA montre un impact limité sur le résultat (-0,7%). Estimation des décrétements d'utilité liés aux EI L'analyse de référence intègre des scores d'utilité estimés à partir d'observations intégrant la survenue d'EI. L'intégration concomitante de décrétements d'utilité peut conduire à valoriser deux fois la dégradation de la qualité de vie du fait des EI. Néanmoins, compte-tenu de la fréquence de recueil des questionnaires, ce risque est limité. De	
Etat de santé	Utilité									
Période pré-injection CAR-T (pour les patients sous chimiothérapie avant injection)	0,8647									
Survie sans progression (tous traitements, y compris les patients des bras CAR-T non injectés)	0,8891									
Survie post-progression (décrétement de 0,069742)	0,8194									

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
	plus, le laboratoire a réalisé une analyse de sensibilité dans laquelle les questionnaires collectés pendant un EI grave ont été exclus de l'estimation des scores par état de santé, et bien que cette analyse conduise à des scores d'utilité plus élevés juste après l'injection du CAR-T, l'impact de cette analyse sur le RDCR est très limité (-0,8%). Les sources de données mobilisées pour estimer les décréments associés aux EI sont hétérogènes en termes de période de recueil et de populations. Néanmoins, en l'absence de données collectées dans la population d'analyse, les sources retenues sont acceptables.	

Estimation des coûts

Le détail des coûts est présenté du Tableau 11: Synthèse des hypothèses et choix méthodologiques concernant la mesure et la valorisation des coûts. Au Tableau 15: Coût lié à la fin de vie. Les coûts ont été actualisés en euros 2021. Coûts d'acquisition - cilta-cel: [REDACTED] TTC (hypothèse JANSSEN). - Ide-cel : 357 350€ TTC (indemnité ATU) - Traitements usuels : correspond à un coût moyen pondéré, calculé à partir des proportions d'utilisation des protocoles observées dans l'étude de marché française AplusA « Parcours patients CAR-T » dès lors qu'ils étaient utilisés pour au moins 2% des patients, Après cette première sélection Blenrep, prescrit à 16% des patients a été exclu (désormais non disponible en France) et les traitements ont été repondérés. Le coût a été calculé à partir des RCP et la base de données du médicament BdM-IT. Coût d'administration - CAR-T : les différentes étapes du parcours du patient depuis la leucaphérèse jusqu'à l'administration du CAR-T et l'hébergement du patient à proximité après l'injection ont été valorisées. • Coûts liés à l'aphérèse : Les coûts identifiés autour de l'aphérèse décrits dans l'étude AplusA « Parcours patients CAR-T » sont les suivants : - Les coûts de prélèvement (1 306,09 €)	Une cohérence entre les données d'efficacité et de coût doit être assurée pour l'ensemble des coûts de traitements (coûts d'acquisition des traitements usuels, coûts des traitements d'attente et coûts des traitements post-progression). Dans ce contexte la distribution des traitements observée dans l'étude LocoMMotion aurait été à privilégier en analyse de référence par rapport à celle de l'étude de marché AplusA. Aucune analyse de sensibilité n'a été menée par l'industriel permettant d'explorer l'incertitude associée à ce choix. Coût d'administration : la valorisation est acceptable. La valorisation des coûts de transport est faite selon la perspective de l'assurance maladie, ce qui peut sous-estimer le coût, mais il n'est pas attendu d'impact important de ce choix sur le résultat. Traitement post-progression : cf partie modélisation	Réserve importante
---	--	---------------------------

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
- Les coûts de consultations médicales, actes de biologie et examens techniques (162,79 €) - Les coûts de transport (A/R 471,92 €), basés sur des données de la littérature spécifique à l'injection d'un CAR-T (Huget et al.) Le coût total lié à l'aphérèse s'élève à 1 940,80 € • Coûts liés au traitement d'attente : coût total moyen pondéré par la répartition des molécules observées dans l'étude AplusA et pondéré par la proportion de patients ayant reçu un traitement d'attente (88%, hypothèse conservatrice observée dans l'essai KarMMa et appliqué pour les patients traités par Carvykti et Ide-cel). Les coûts associés au traitement d'attente sont : - Les coûts d'acquisition des traitements constituant le traitement d'attente observé dans l'étude AplusA - Les coûts d'administration : GHM 28Z07Z « Chimiothérapie pour tumeur, en séances ». - Les coûts liés au transport : Dans l'étude AplusA « Parcours patients CAR-T », il a été rapporté que les patients allaient dans un centre de proximité, et non dans un centre CAR-T pour recevoir le traitement d'attente. Ainsi, la distance kilométrique entre le domicile et le centre de proximité est moins élevée (95,88 €- source : IRDES). - Les coûts liés au suivi des patients : 58,54€ estimé à partir de l'étude AplusA • Coûts liés à la lymphodéplétion : coût pondéré par la proportion de patients ayant reçu un traitement lymphodéplétif observé dans l'essai CARTITUDE-1 (89%). En l'absence de données disponibles, il est fait l'hypothèse que la proportion de patients recevant un traitement lymphodéplétif dans le bras Ide-cel est identique à celle de Carvykti. Les coûts associés au traitement de la lymphodéplétion sont : - Coûts d'acquisition et d'administration des traitements (fludarabine et cyclophosphamide) : les molécules utilisées sont en intra-GHS ainsi le coût d'administration de la lymphodéplétion est valorisé à partir des GHM 28Z07Z « chimiothérapie pour tumeur, en séances » et 17M06T « Chimiothérapie pour autre tumeur, très courte durée ». - Coût de transport : basé sur des données de la littérature spécifique à l'injection d'un CAR-T (Huget et al.) - Coûts de suivi : 197,85€ estimé à partir de l'étude AplusA		

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
• Coûts liés à la prophylaxie par immunoglobulines : il est fait l'hypothèse conservatrice que la totalité des patients reçoivent des immunoglobulines en traitement concomitants afin de prévenir le risque d'hypogammaglobulinémie en IV (FLEBOGAMMA) pendant 9 mois. Le coût lié à la prise d'immunoglobulines pendant 9 mois est de 10 107,90 €. • Coût d'administration CAR-T : Les coûts associés à l'administration des CAR-T sont : - Coût d'administration : GHM17M163 - Coût de transport : basé sur des données de la littérature spécifique à l'injection d'un CAR-T (Huget et al.) - Coût de stockage : 48 €/poche à chaque administration d'un CAR-T (source : référentiel des actes de biologie hors nomenclature). - Forfait CAR-T : forfait complémentaire de 15 000 € - Hébergement : Il a été fait l'hypothèse d'un coût d'hébergement supplémentaire de deux semaines dans des hôtels-patients pour les patients CAR-T afin d'appliquer les recommandations d'administration des CAR-T qui nécessitent de rester à proximité du centre CAR-T pendant 15 jours suivant l'administration du CAR-T. Cet hébergement est valorisé à 85 €/nuit d'après un rapport de la HAS de 2015, sur les conventions de l'Institut Gustave-Roussy avec des hôtels commerciaux proches, ce qui correspond à un coût total d'hébergement de 1 275 €. - Le reste à charge : Dans l'étude AplusA, les patients ont indiqué que le seul poste de dépense significatif était celui lié à la constitution d'un trousseau pour l'hospitalisation, comprenant des produits d'hygiène spécifiques et des vêtements et linge pour assurer un change quotidien. Il a été rapporté que cette dépense représentait entre 70 € et 150 €. Il a été fait l'hypothèse dans le modèle d'inclure un reste à charge moyen de 110 € correspondant au montant moyen déclaré par les patients. – Traitements usuels : GHM 28Z07Z. Aucun coût de transport n'est pris en compte, car les coûts de transport sont inclus dans le coût de suivi issu de l'étude MYLORD. Cela permet d'éviter un double comptage de ce poste de coût. Suivi médical – CAR-T		

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
• Le mois suivant l'administration : estimé à partir de l'étude MYLORD intégrant les coûts liés aux consultations, les coûts liés aux examens biologiques et autres tests en ambulatoire ainsi que d'autres coûts hors hôpital. Le coût total lié au suivi des patients le mois suivant l'injection est de 553,58 €. • Après 30 jours d'injection : estimé à partir de l'étude MYLORD intégrant les coûts liés aux consultations, les coûts liés aux examens biologiques et autres tests en ambulatoire, les coûts de transport ainsi que d'autres coûts hors hôpital. Le coût mensuel lié au suivi des patients au-delà du premier mois suivant l'injection est de 835,78€. – Traitements usuels : estimés à partir de l'étude MYLORD, ils sont identiques aux coûts de suivi des patients CAR-T après 30 jours. Événements indésirables : – EI spécifique aux CAR-T : Les SRC et les neurotoxicités surviennent suite à l'injection du CAR-T, période pendant laquelle le patient est toujours hospitalisé. Ainsi, pour les SRC de grade 1-2 et la neurotoxicité tous grades, seuls les traitements inscrits sur la liste en sus sont considérés. Concernant le SRC de grade 3+, il est fait l'hypothèse (avis d'experts) que les patients restent 5 jours en soins intensifs (404,08 €/jour) et 2 jours en réanimation (807,21 €/jour), soit un coût hospitaliser de 3 634,82 €. – EI grade 3+ : Il est fait l'hypothèse que tous les EI de grade 3-4 sélectionnés nécessitent une hospitalisation ainsi les coûts moyens de prise en charge sont calculés à partir de la répartition des GHM correspondants entre le secteur public et le secteur privé via l'ENC 2018. Traitement post-progression : Les stratégies thérapeutiques constituant les traitements ultérieurs ont été obtenues à partir de l'étude AplusA. Les traitements retenus sont ceux cités par au moins 2 médecins et qui concernent plus de 2% des patients en moyenne. (cf. Tableau 13: Stratégies thérapeutiques des traitements ultérieurs à partir de l'étude AplusA « Parcours patients CAR-T », chez les patients ayant reçu un CAR-T et Tableau 14: Stratégies thérapeutiques des traitements ultérieurs à partir de l'étude AplusA « Parcours patients CAR-T », chez les patients recevant un traitement usuel) Soins de fin de vie : valorisés via l'ENC 2018. Un coût de transport aller est pris en compte.		

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
<i>Analyses de sensibilité : 5% des patients sont traités par immunoglobuline pendant 2 ans (RDCR -2,6%)</i>		

Analyse de l'incertitude

Choix structurants : horizon temporel, taux d'actualisation (cf. ci-dessus pour le détail).

Hypothèses et choix méthodologiques de modélisation : poids et surface corporelle du patient simulé, lois d'extrapolation de la survie sans progression pour les trois bras de traitement, lois d'extrapolation de la survie globale pour les trois bras de traitement, modifiées indépendamment ou simultanément, sources des données pour estimer les scores d'utilité, prise en compte des EI, prise en compte des traitements ultérieurs, proportion de patients recevant effectivement des CAR-T, proportion de patients recevant une prophylaxie par immunoglobulines, sources de données pour estimer l'efficacité des traitements usuels, coût d'acquisition de ciltacabtagene autoleucel (cf. ci-dessus pour le détail).

Analyse déterministe sur les paramètres : bornes des IC95% disponibles ou calculés. Variables testées : taille, poids, fréquences des EI, variables liées à l'efficacité, coûts, scores d'utilité, probabilités de transition, scores d'utilité, coûts (cf. Tableau 19 : Analyses de sensibilité déterministes).

Analyse probabiliste (cf. Tableau 20. Distributions des paramètres et justification):

- Paramètres d'âge, poids, surface corporelle moyenne
- Composition du bras PC (répartition des chimiothérapies)
- Paramètres d'efficacité, de tolérance
- Paramètres de coûts
- Scores d'utilité

Les analyses de sensibilité sur les choix structurants et hypothèses de modélisation sont limitées. En particulier, aucune analyse de sensibilité n'a été proposée ni discutée sur l'intégration des comparateurs et la méthode de comparaison indirecte (cf. ci-dessus).

La méthode des analyses de sensibilité déterministes et probabilistes est dans l'ensemble clairement présentée. Aucune analyse de sensibilité déterministe n'est menée sur les paramètres d'effet relatif des traitements sur les critères de jugement.

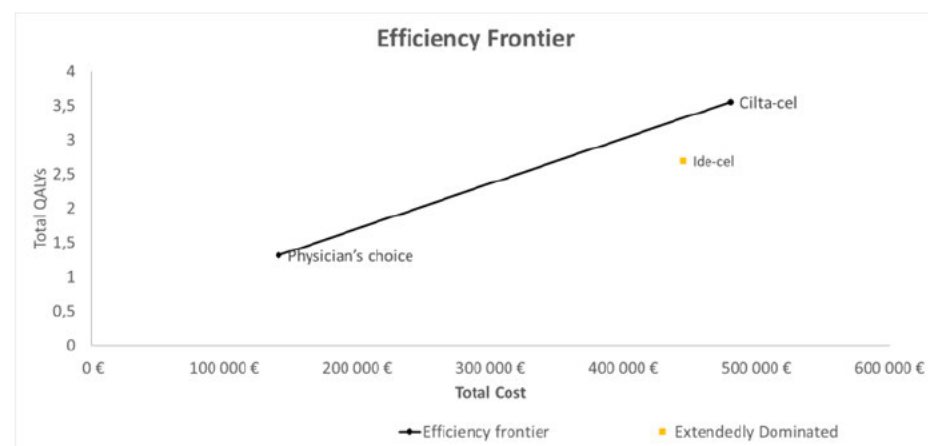
3.2. Étude d'efficience : synthèse des résultats et de l'analyse de l'incertitude

Résultats de l'analyse de référence

Résultats

Stratégie	Coûts (€)	QALYs	AV	RDCR (€/AV)	RDCR (€/QALY)
Traitements usuels	139 775 €	1,31	1,58	-	-
idecabtagene vicleucel (Ide-cel)	445 396 €	2,70	3,27	Dominé (au sens de la dominance étendue)	Dominé (au sens de la dominance étendue)
ciltacabtagene autoleucel (Cilta-cel)	480 969 €	3,57	4,17	131 616 € vs traitements usuels	151 312 € vs traitements usuels

Frontière d'efficience

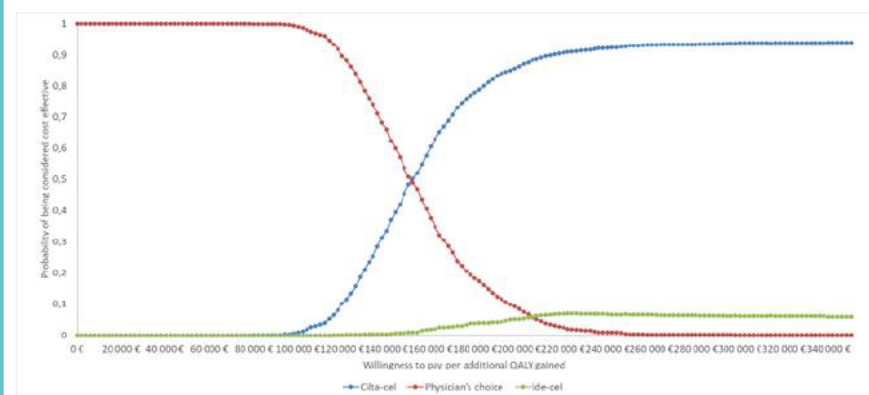


Cilta-cel = CARVYKTI ; Ide-cel = Abecma ; Physician's choice = Traitements usuels ; Efficiency Frontier = Frontière d'efficience ; Extendedly dominated = Dominance étendue

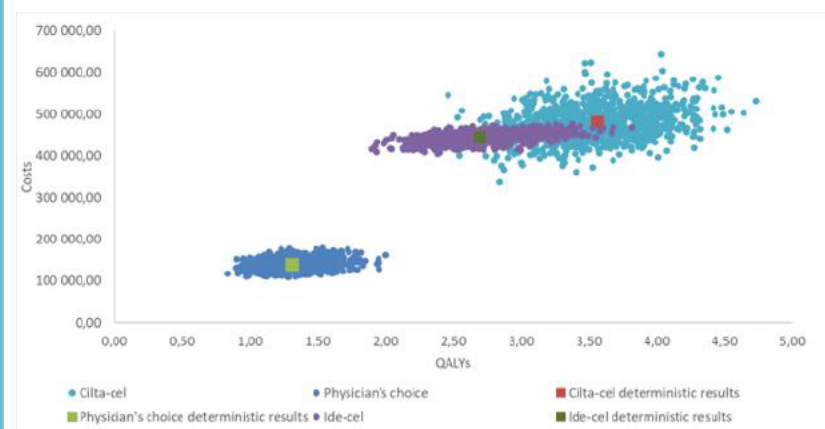
Analyse probabiliste associée

La probabilité de 80% pour ciltacabtagene autoleucel (Carvykti) d'être efficace est atteinte pour une disposition à payer de 184 000 €/QALY.

Courbe d'acceptabilité



Nuage de points de l'analyse de sensibilité probabiliste



Variation du RDCR en fonction du prix

RDCR = [] x prix []

Analyse de l'incertitude

Principales hypothèses sources d'incertitude

Les analyses sont toutes présentées dans les parties correspondantes du tableau de synthèse. Les analyses conduisant à une variation du RDCR supérieure à 10% sont reprises ici.

Analyse principale : 151 312 €/QALY	RDCR	
Horizon temporel 8 ans	171 982 €/QALY	+13,7%
Horizon temporel 13 ans	135 720 €/QALY	-10,3%
Horizon temporel 15 ans	130 157 €/QALY	-14,0%
Taux d'actualisation 0%	135 511 €/QALY	-10,4%
SG : loi Weibull uniquement pour CARVYKTI	173 557 €/QALY	+14,7%
Utilités Van Hout	186 460 €/QALY	+23,2%
Utilités LocoMMotion	211 936 €/QALY	+40,1%

Principales variables sources d'incertitude statistique

Les analyses sont toutes présentées dans le Tableau 21. Résultats de l'analyse de sensibilité déterministe sur les variables du modèle. Aucune des analyses réalisées ne conduit à une variation du RDCR supérieure à 10%.

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

Évaluation déposée par l'industriel		Analyse critique SEM	Réserve
Objectif			
Estimer les conséquences financières liées à l'introduction sur le marché du CARVYKTI, sur un horizon temporel de 3 ans en France, dans son indication d'AMM, pour la population éligible au traitement.		L'objectif est cohérent avec la demande de remboursement. Son périmètre est superposable à celui de l'analyse d'efficience.	Aucune
Choix structurants			
Perspective Assurance maladie obligatoire		Conforme au guide méthodologique	Aucune
Horizon temporel 3 ans		Conforme au guide méthodologique. L'évolution attendue de la prise en charge dans les prochaines années rend l'analyse à un horizon plus lointain très incertaine.	Aucune
Population cible La population cible est estimée à partir de l'étude MYLORD visant à identifier les patients traités pour myélome multiple par ligne de traitement, à partir des données du SNDS du régime général entre 2014 et 2019. Le laboratoire identifie 962 patients en rechute en 4 ^e ligne et plus ayant reçu au moins un inhibiteur du protéasome (IP), un agent immunomodulateur (IMiD) et un anticorps monoclonal anti-CD38 (anti-CD38) en 2019 dont 502 étaient des patients nouvellement triple exposés. Compte tenu de l'évolution de l'utilisation du daratumumab dans les ligne plus précoces, une projection du nombre de patients en 4 ^e ligne et plus ayant reçu un IP, un IMiD et un anti-CD38 a été estimée sur les années 2020 à 2023.		La méthode de projection de la population en rechute en 4 ^e ligne et plus ayant reçu au moins un IP, un IMiD et un anti-CD38 dans les années 2020 à 2023 à partir de l'année 2019 n'est pas présentée. Toutefois, la population estimée est cohérente avec d'autres données disponibles dans l'indication. L'hypothèse d'une population stable en analyse de référence est peu cohérente avec l'évolution de la prise en charge, mais elle est explorée en analyse de sensibilité dont l'impact sur le résultat est limité (+4,6%).	Réserve mineure
	Projection des « nouveaux patients »		
2020	601		

Évaluation déposée par l'industriel		Analyse critique SEM			Réserve
2021	755				
2022	977				
2023	1 334				
Afin d'estimer la population des patients susceptibles de recevoir CARVYKTI (population éligible), une seconde étude a été utilisée, l'étude EMMY. Dans cette cohorte, sur la période 2017-2019, 513 patients en 4 ^e ligne et plus ont été traités par un IP, un IMiD et un anti-CD38. Parmi ces patients, 283 patients (55%) correspondaient aux critères d'inclusion de CARTITUDE-1. L'application de la proportion de patients correspondant aux critères d'inclusion de CARTITUDE-1 chez les patients triple exposés de l'étude EMMY (55%) aux projections de l'étude MYLORD, a permis d'estimer la population cible des patients en 4 ^e ligne et plus et susceptibles de recevoir un CAR-T cell. En l'absence de données épidémiologiques robustes sur l'évolution de la population cible au-delà de 2023, il a été fait l'hypothèse d'un nombre stable de patients chaque année.					
		2023	2024	2025	
Patients incidents ayant reçu un IP, IMiD, anti-CD38 susceptibles de recevoir un CAR-T cell		734	734	734	
Analyses de sensibilité : augmentation de la population cible chaque année (+7% en 2024 et +5% en 2025) : IB +4,6%					
Environnements comparés		Les scénarios comparés sont cohérents avec la demande de remboursement.			Aucune
– Environnement dans lequel cilta-cel n'est pas disponible (prise en charge actuelle, soit avec ide-cel, soit avec un mix de traitement usuel définis de la même façon que dans l'analyse de l'efficacité)		Les scénarios ne tiennent pas compte de la mise à disposition ultérieure de nouveaux traitements dans l'indication.			

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
– Environnement dans lequel cilta-cel est disponible (ide-cel, cilta-cel et les traitements usuels)		
Méthode d'estimation de l'évolution des patients dans le modèle		
Les données d'efficacité retenues pour conduire cette analyse d'impact budgétaire sont celles retenues dans l'analyse d'efficience. Les résultats cliniques sont donc repris du modèle d'efficience, auxquels sont appliqués les coûts calculés selon la perspective assurance maladie.	Comme dans le modèle d'efficience, les données d'efficacité intégrées dans l'AIB ne peuvent être validées en raison de la comparaison indirecte.	Majeure
Estimation des parts de marché		
Environnement « sans cilta-cel » : afin de tenir compte des capacités de production des CAR-T et du nombre de centres qualifiés pour administrer des CAR-T sur le territoire français, le laboratoire considère que seuls ■■■ des patients éligibles à un CAR-T seraient réellement traités par un CAR-T. Sur la base du nombre de patients traités par ide-cel en 2021 (80 patients) et l'estimation faite pour 2022 (■■■ patients, représentant ■■■ de parts de marché), il a été fait l'hypothèse que le nombre de patients traités par ide-cel allait encore continuer de croître et représenter ■■■ en 2023, ■■■ en 2024 et atteindre ■■■ en 2025. Les parts de marché des traitements usuels ont été estimées en utilisant les parts de marché du bras traitements usuels du modèle d'efficience, à partir de l'étude « Marché du myélome multiple » et repondérées pour prendre en compte la part de marché d'ide-cel. Environnement « avec cilta-cel » : Dans ce scénario, il a été fait l'hypothèse que cilta-cel prendrait progressivement des parts de marché sur ide-cel. Parmi les ■■■ de patients traités par un CAR-T, la majorité des patients seraient traités par cilta-cel du fait d'une meilleure efficacité attendue. Sur la base de l'estimation des experts et des résultats des intentions de prescription de l'étude « Marché du myélome multiple », il a été fait l'hypothèse que la part de marché de cilta-cel serait de ■■■ et celle d'ide-cel de ■■■ en 2025.	Acceptable	Aucune

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve																																																																								
Les parts de marché des traitements usuels ont été estimées en utilisant les parts de marché du bras traitements usuels du modèle d'efficience, à partir de l'étude « Marché du myélome multiple » et repondérées pour prendre en compte la part de marché de cilta-cel et ide-cel. <table><tr><th>Traitement</th><th>2023</th><th>2024</th><th>2025</th></tr><tr><td colspan="4">Scenario « sans cilta-cel »</td></tr><tr><td>ide-cel</td><td>■</td><td>■</td><td>■</td></tr><tr><td>Kd</td><td>■</td><td>■</td><td>■</td></tr><tr><td>KPd</td><td>■</td><td>■</td><td>■</td></tr><tr><td>KRd</td><td>■</td><td>■</td><td>■</td></tr><tr><td>PomDex</td><td>■</td><td>■</td><td>■</td></tr><tr><td>VCd</td><td>■</td><td>■</td><td>■</td></tr><tr><td>IsaPd</td><td>■</td><td>■</td><td>■</td></tr><tr><td>Vencly d</td><td>■</td><td>■</td><td>■</td></tr><tr><td>Ixad</td><td>■</td><td>■</td><td>■</td></tr><tr><td>Isad</td><td>■</td><td>■</td><td>■</td></tr><tr><td colspan="4">Scenario « avec cilta-cel »</td></tr><tr><td>cilta-cel</td><td>■</td><td>■</td><td>■</td></tr><tr><td>ide-cel</td><td>■</td><td>■</td><td>■</td></tr><tr><td>Kd</td><td>■</td><td>■</td><td>■</td></tr><tr><td>KPd</td><td>■</td><td>■</td><td>■</td></tr><tr><td>KRd</td><td>■</td><td>■</td><td>■</td></tr></table>	Traitement	2023	2024	2025	Scenario « sans cilta-cel »				ide-cel	■	■	■	Kd	■	■	■	KPd	■	■	■	KRd	■	■	■	PomDex	■	■	■	VCd	■	■	■	IsaPd	■	■	■	Vencly d	■	■	■	Ixad	■	■	■	Isad	■	■	■	Scenario « avec cilta-cel »				cilta-cel	■	■	■	ide-cel	■	■	■	Kd	■	■	■	KPd	■	■	■	KRd	■	■	■		
Traitement	2023	2024	2025																																																																							
Scenario « sans cilta-cel »																																																																										
ide-cel	■	■	■																																																																							
Kd	■	■	■																																																																							
KPd	■	■	■																																																																							
KRd	■	■	■																																																																							
PomDex	■	■	■																																																																							
VCd	■	■	■																																																																							
IsaPd	■	■	■																																																																							
Vencly d	■	■	■																																																																							
Ixad	■	■	■																																																																							
Isad	■	■	■																																																																							
Scenario « avec cilta-cel »																																																																										
cilta-cel	■	■	■																																																																							
ide-cel	■	■	■																																																																							
Kd	■	■	■																																																																							
KPd	■	■	■																																																																							
KRd	■	■	■																																																																							

Évaluation déposée par l'industriel				Analyse critique SEM	Réserve
PomDex	■	■	■		
VCd	■	■	■		
IsaPd	■	■	■		
Vencly d	■	■	■		
Ixad	■	■	■		
Isad	■	■	■		
Analyses de sensibilité : capacité des centres (■ des patients éligibles traités par CAR-T) : IB 21,1%, part de cilta-cel au sein des CAR-T (■ au lieu de ■) : IB -3,5%.					
Coûts pris en compte					
Les postes de coûts considérés sont identiques à ceux considérés dans l'analyse d'efficience. Les coûts ont été valorisés à partir des données de l'Assurance Maladie, conformément à la perspective Assurance Maladie de l'AIB. Analyse de sensibilité : poids et surface corporelle : IB +2,4%, prophylaxie par immunoglobulines (5% pendant 2 ans vs. 100% pendant 9 mois) : IB -1,1%, non prise en compte des EI : IB +3,4%, non prise en compte des lignes ultérieures de traitement : IB +30,9%, perte des reliquats : IB +1,6%.				Au même titre que l'efficience, il est attendu une cohérence entre les données d'efficacité et de coût.	Importante
Analyses de sensibilité					
L'analyse de sensibilité déterministe porte sur les variables d'efficacité et de coût (cf. Tableau 22. Analyses de sensibilité déterministes)					Aucune

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

Résultats de l'analyse d'impact budgétaire						Analyse de l'incertitude					
Population rejointe						Les sources d'incertitude à l'origine d'une variation d'au moins 10% sont présentées ci-dessous. Le détail des résultats est disponible dans le Tableau 23 : Résultats de l'analyse de sensibilité déterministe (20 paramètres ayant le plus d'influence).					
Populations d'intérêt	Produit	2023	2024	2025	Cumul	Résultats de l'analyse de sensibilité déterministe					
Scénario SANS Cilta-cel						Paramètres modifiant l'IB de plus de 10%.					
Population rejointe	ide-cel	■	■	■	■	Para-mètres	Valeur de référence	Analyses déterministes		Résultats (Variation en %)	
	Kd	■	■	■	■			Borne basse	Borne haute	Borne basse	Borne haute
	KPd	■	■	■	■	Impact budgétaire en analyse de référence = ■					
	KRd	■	■	■	■	Coûts d'acquisition					
	Pd	■	■	■	■	Cilta-cel	■	■	■	-58,1%	58,1%
	VCd	■	■	■	■	Ide-cel	357 350 €	321 615 €	393 085 €	44,0%	-44,0%
	IsaPd	■	■	■	■						
	Vnd	■	■	■	■						
	Ixad	■	■	■	■						
	Isad	■	■	■	■						
Scénario AVEC Cilta-cel											
Population rejointe	Cilta-cel	■	■	■	■						
	ide-cel	■	■	■	■						
	Kd	■	■	■	■						
	KPd	■	■	■	■						
	KRd	■	■	■	■						
	Pd	■	■	■	■						

VCd	■	■	■	■
IsaPd	■	■	■	■
Vnd	■	■	■	■
Ixad	■	■	■	■
Isad	■	■	■	■

Impact budgétaire

Dans l'environnement où cilta-cel n'est pas commercialisé, le total cumulé de la dépense à 3 ans est de ■■■■■ €. Le principal poste de dépense est le coût d'acquisition des traitements, qui représente ■■■■■ € soit 68% des dépenses totales.

Dans l'environnement où cilta-cel est commercialisé, le total cumulé de la dépense à 3 ans est de ■■■■■ €. Le principal poste de dépense est le coût d'acquisition des traitements, qui représente ■■■■■ € soit 73% des dépenses totales.

L'impact budgétaire cumulé à 3 ans lié à l'introduction de cilta-cel est de ■■■■■ €, soit une augmentation des dépenses de l'assurance maladie de 8,6% dans cette indication. Le poste de dépenses qui représente l'impact budgétaire le plus important est le coût d'acquisition des traitements, qui représente un impact budgétaire de ■■■■■ € soit 130% de l'impact budgétaire total (le surcoût lié à l'acquisition est compensé en partie par des économies sur d'autres postes).

L'impact budgétaire est présenté ci-dessous.

Années	Année 1	Année 2	Année 3	Cumul
IB lié aux coûts de l'aphérèse	■■■■■	■■■■■	■	■■■■■
IB lié aux coûts des traitements du traitement d'attente	■■■■■	■■■■■	■	■■■■■
IB lié aux coûts de suivi du traitement d'attente	■■■■■	■■■■■	■	■■■■■
IB lié aux coûts de traitement de la lymphodéplétion	■■■■■	■■■■■	■	■■■■■
IB lié aux coûts de suivi de la lymphodéplétion	■■■■■	■■■■■	■	■■■■■

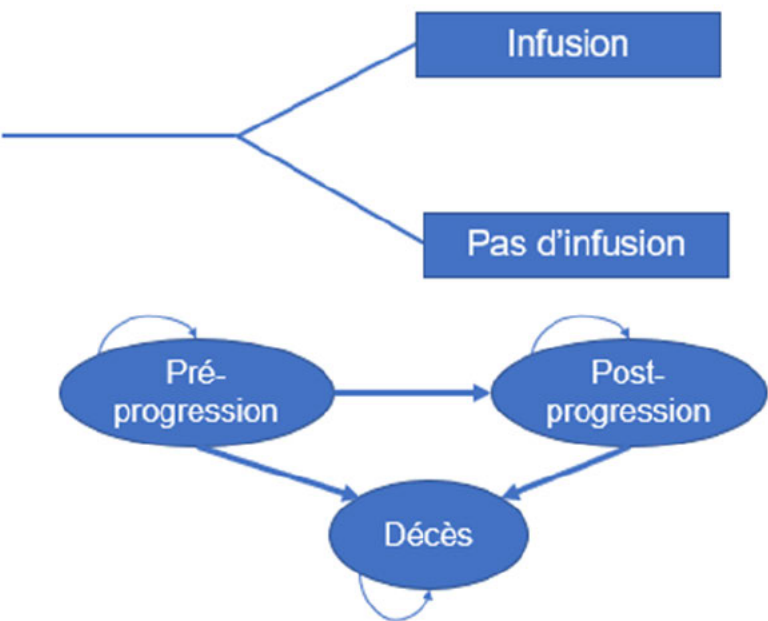
IB liés aux coûts d'administra- tion	██████	██████	██████	██████
IB liés aux coûts d'acquisition des traitement	██████	██████	██████ █	██████
IB lié aux coûts de suivi de la maladie	██████	██████	██████	██████
IB lié aux coûts des événements indésirables	██████	██████	██████ █	██████
IB lié aux coûts des traitements post-progression	██████	██████	██████ █	██████ €
IB lié au décès	██████	██████	██████	██████
IB total	██████	██████	██████	██████

4. Compléments sur l'étude d'efficience

4.1. Modélisation

4.1.1. Structure du modèle

Figure 1. Structure du modèle



Source : rapport technique de l'industriel (05/2022)

4.1.2. Estimation des courbes de survies

Extrapolation des courbes de survie

Carvykti

Figure 2. Extrapolation des courbes de survie globale et de survie sans progression de CARVYKTI (source : rapport technique 05/2022).

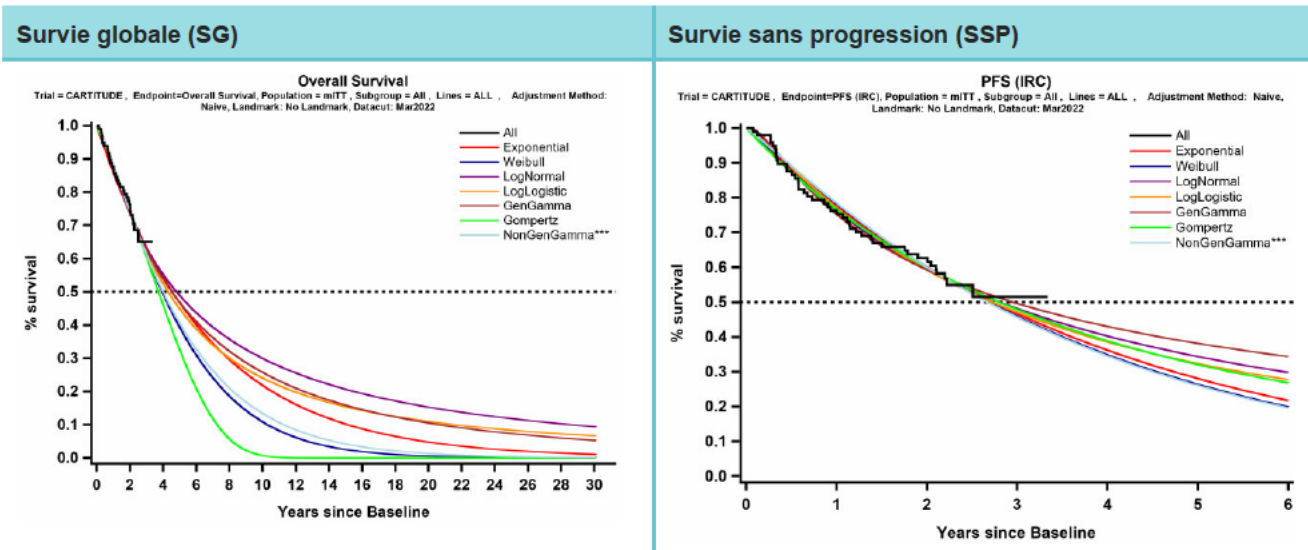


Tableau 6. Critères AIC/BIC en fonction des courbes extrapolées de survie globale et de survie sans progression de CARVYKTI de l'analyse finale (source : rapport technique 05/2022)

Courbes paramétriques	AIC	BIC
Survie globale		
Log-normale	529,1 (2)	534,2 (2)
Exponential	528,9 (1)	531,5 (1)
Weibull	529,4 (4)	534,5 (3)
Log-logistic	529,3 (3)	534,5 (3)
Gompertz	530,0 (5)	535,1 (4)
Gamma généralisé	531,0 (6)	538,7 (5)
Survie sans progression		
Log-normale	711,8 (1)	716,9 (2)
Exponential	713,2 (2)	715,8 (1)
Log-logistic	713,7 (4)	718,9 (3)
Gamma généralisé	713,3 (3)	721,0 (5)
Weibull	715,1 (5)	720,2 (4)
Gompertz	715,1 (5)	720,2 (4)

Ide-cel

Figure 3. Extrapolation des courbes de survie globale et de survie sans progression d'ide-cel (source : rapport technique 05/2022)

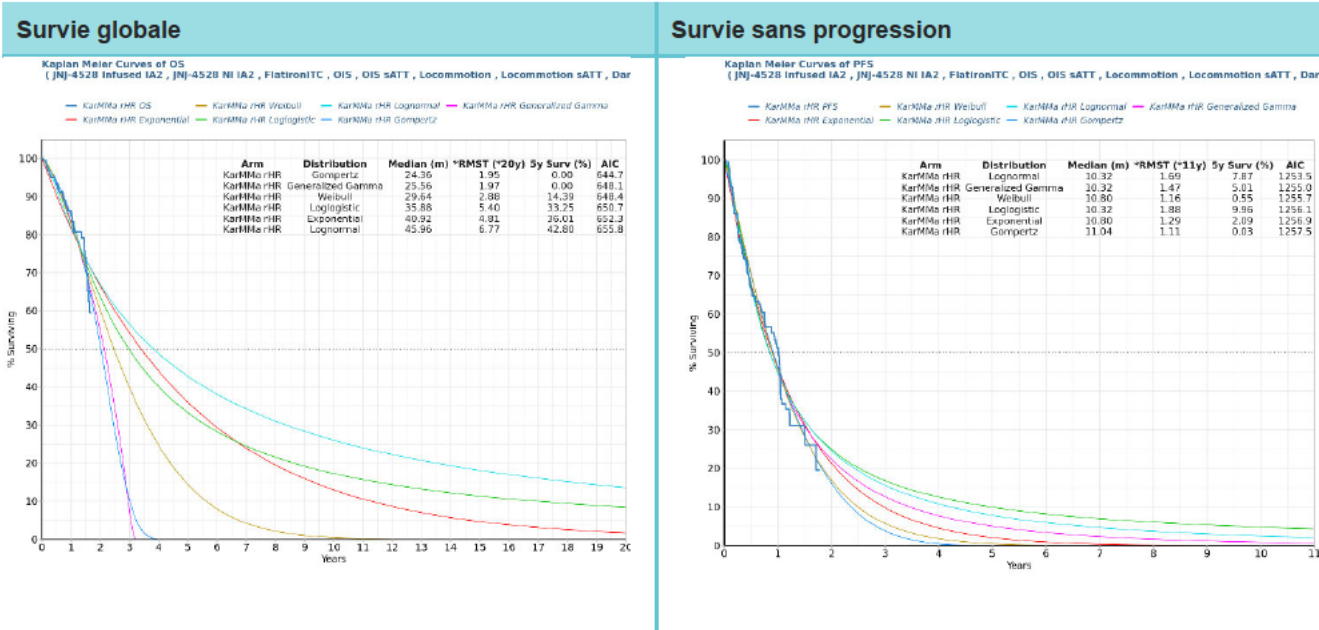


Tableau 7. Critères AIC/BIC en fonction des courbes de survie globale et de survie sans progression d'ide-cel (source : rapport technique 05/2022)

Courbes paramétriques	AIC	BIC
-----------------------	-----	-----

Survie globale		
Gompertz	1010,10	1015,80
Gamma généralisé	1011,10	1019,60
Weibull (1)	1009,10	1014,80
Exponential	1013,00	1015,80
Log-logistic	1010,20	1015,90
Log-normale	1013,30	1019,00
Survie sans progression		
Log-normale (1)	1429,80	1435,50
Gamma généralisé	1431,70	1440,30
Weibull	1436,90	1442,60
Log-logistic	1431,80	1437,50
Exponential	1435,00	1437,90
Gompertz	1435,10	1440,80

Traitements usuels

Figure 4. Extrapolation des courbes de survie globale et de survie sans progression du bras « Traitements usuels » (source : rapport technique 05/2022)

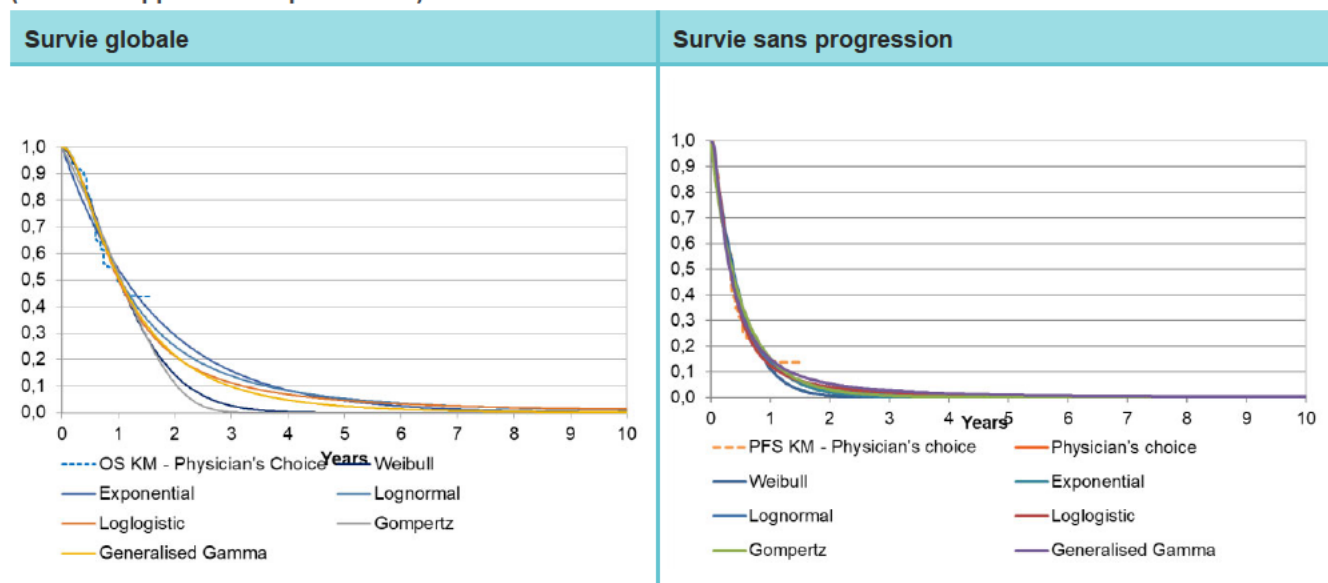


Tableau 8. Critères AIC/BIC en fonction des courbes extrapolées de survie globale et de survie sans progression du bras « Traitements usuels » (source : rapport technique 05/2022)

Courbes paramétriques	AIC	BIC
Survie globale		
Weibull (3)	765,50	771,00
Exponential (5)	774,30	777,10
Log-normal (2)	763,60	769,20
Log-logistic (1)	762,50	768,00
Gompertz (5)	771,70	778,70
Generalized Gamma (4)	765,20	773,50
Survie sans progression		
Weibull (4)	908,90	914,40
Exponential (5)	909,90	912,60
Log-normal (1)	896,00	901,60
Log-logistic (2)	897,00	902,50
Gompertz (6)	911,70	918,70
Generalized Gamma (3)	897,20	905,40

4.1.3. Estimation d'occurrence des événements intercurrents

Événements indésirables

Tableau 9: Probabilité des événements indésirables (EI) pour les traitements de l'évaluation d'efficacité

Évènement indésirable	CARVYKTI	Traitements usuels	ide-cel
	n=97	n=100	n=127
Augmentation aPTT	0,0%	0,0%	10,0%
Anémie	68,0%	13,5%	63,0%
Augmentation de l'ASAT	5,2%	0,6%	2,0%
Fatigue et asthénie	5,2%	3,7%	3,1%
SRC Grade 1-2	89,7%	0,0%	75,7%
SRC, Grade 3+	5,2%	0,0%	2,8%
Neurotoxicité Grade 1-2	10,3%	0,0%	17,7%
Neurotoxicité Grade 3+	10,3%	0,0%	3,7%
Diarrhée	1,0%	1,3%	1,6%
Dyspnée	0,0%	2,7%	2,4%
Neutropénie fébrile	9,3%	0,4%	16,0%
Augmentation de la gamma-glutamyl transférase	6,2%	0,0%	0,0%
Hyperglycémie	0,0%	0,1%	0,0%
Hypertension artérielle	6,2%	3,8%	3,1%
Hypokaliémie	2,1%	0,0%	2,0%
Hyponatrémie	4,1%	0,0%	10,0%
Hypophosphatémie	7,2%	0,0%	45,0%
Infections	0,0%	5,5%	15,0%
Kératopathie	0,0%	14,7%	0,0%
Leucopénie	60,8%	17,9%	96,0%
Lymphopénie	50,5%	19,7%	92,0%
Modifications de l'état mental	0,0%	0,0%	6,0%
Nausées	1,0%	0,2%	0,0%
Neutropénie	94,8%	30,2%	96,0%
Pneumonie	9,3%	7,8%	9,0%
Pyrexie	0,0%	0,0%	0,0%
Sepsis	5,2%	0,0%	7,0%
Thrombocytopénie	59,8%	22,9%	63,0%
Infection virale	0,0%	0,0%	9,0%
Augmentation de la créatinine	0,0%	0,5%	0,0%
Insuffisance cardiaque	1,0%	0,6%	0,0%
Insuffisance rénale aiguë	3,1%	0,4%	2,4%

Evènement indésirable	CARVYKTI	Traitements usuels	ide-cel
	n=97	n=100	n=127
Thrombose / embolie pulmonaire	1,0%	6,3%	0,0%
Syncope	1,0%	7,0%	0,0%
Fracture traumatique	0,0%	1,7%	0,0%

aPTT : temps de thromboplastine partielle activée, ASAT : Aspartate aminotransférase, SRC : Syndrome de Relargage Cytokinique

Source : rapport technique 05/2022

4.2. Mesure et valorisation des états de santé en utilité

Tableau 10. Décréments d'utilité liés aux effets indésirables identifiés à partir de la littérature.

Effets indésirable	Valeur	Source, année	Durée (en jours)	Source
Augmentation aPTT	-0,0451	Sullivan 2011	4,92	DMS
Anémie	-0,3100	Brown 2013/ TA171 (Bacelar 2014)	15,14	CARTITUDE-1
Augmentation de l'ASAT (Aspartate aminotransférase)	-0,0700	Brown 2013/ TA171 (Bacelar 2014)	5,00	CARTITUDE-1
Fatigue et asthénie	-0,1200	Lloyd 2006	12,00	CARTITUDE-1
SRC Grade 1-2	-0,0500	Howell 2022	4,37	CARTITUDE-1
SRC, Grade 3+	50,2300	Howell 2022	23,20	CARTITUDE-1
Neurotoxicité Grade 1-2	-0,0400	Howell 2022	14,30	CARTITUDE-1
Neurotoxicité Grade 3+	-0,1800	Howell 2022	55,18	CARTITUDE-1
Diarrhée	-0,1000	Lloyd 2006	2,00	CARTITUDE-1
Dyspnée	-0,1150	Lloyd 2006	12,00	Hypothèse d'équivalence avec fatigue/asthénie
Neutropénie fébrile	-0,3900	Brown 2013/ TA171 (Bacelar 2014)	7,56	CARTITUDE-1
Augmentation de la gamma-glutamyl transférase	-0,0700	Brown 2013/ TA171 (Bacelar 2014)	19,50	CARTITUDE-1
Hyperglycémie	-0,0710	Smith-Palmer 2016	0,92	DMS
Hypertension artérielle	0,0000	TA573 (hypothèse d'impact nul contrôlé par traitement médicamenteux)	5,83	CARTITUDE-1
Hypokaliémie	-0,0650	Bacelar 2014	2,00	CARTITUDE-1

Hyponatrémie	-0,0650	Hypothèse d'équivalence avec hypokaliémie	3,50	DMS
Hypophosphatémie	-0,1500	TA55952	6,00	DMS
Infections	-0,1900	TA55952	15,50	Hypothèse d'équivalence avec pneumonie
Kératopathie	-0,0500	Sullivan 2006	0,10	DMS
Leucopénie	-0,0650	Brown 2013/ TA171 (Bacelar 2014)	25,63	CARTITUDE-1
Lymphopénie	-0,0650	Brown 2013/ TA171 (Bacelar 2014)	85,76	CARTITUDE-1
Modifications de l'état mental	-0,1917	Sullivan 2011	1,79	DMS
Nausées	-0,1000	Lloyd 2006	0,09	DMS
Neutropénie	-0,1500	Brown 2013/ TA171 (Bacelar 2014)	38,10	CARTITUDE-1
Pneumonie	-0,1900	Brown 2013/ TA171 (Bacelar 2014)	15,50	CARTITUDE-1
Pyrexie	-0,0700	Brown 2013/ TA171 (Bacelar 2014)	38,10	Hypothèse d'équivalence avec la neutropénie
Sepsis	-0,2000	Lloyd 2006	7,00	CARTITUDE-1
Thrombocytopénie	-0,3100	Brown 2013/ TA171 (Bacelar 2014)	51,14	CARTITUDE-1
Infection virale	-0,1900	Hypothèse d'équivalence avec pneumonie	6,50	DMS
Augmentation de la créatinine	-0,0963	Sullivan 2011	3,80	DMS
Insuffisance cardiaque	-0,1034	Sullivan 2011	8,90	DMS
Insuffisance rénale aiguë	-0,0963	Sullivan 2011	7,58	DMS
Thrombose / embolie pulmonaire	-0,0557	Sullivan 2011	5,84	DMS
Syncope	-0,0039	Sullivan 2011	4,02	DMS
Fracture traumatique	-0,0230	Sullivan 2011	5,23	DMS

aPTT : temps de thromboplastine partielle activée, ASAT : Aspartate aminotransférase, SRC : Syndrome de Relargage Cytokinique

Source : dossier technique de l'industriel

4.3. Mesure et valorisation des coûts

Tous les coûts sont valorisés en Euros₂₀₂₁.

Tableau 11: Synthèse des hypothèses et choix méthodologiques concernant la mesure et la valorisation des coûts.

Libellé	Hypothèse/Choix Méthodologique	Justification/Discussion	Analyse de sensibilité
Acquisition	Coût d'acquisition des traitements en SSP	Le calcul du coût d'acquisition des traitements de première ligne est basé sur les doses des RCP	ASD / ASP
	Proportion ayant arrêté avant l'administration du CAR-T 14% CARVYKTI 9% ide-cel	CARTITUDE-1 et KarMMa	
	3,09% de patients retraités CARVYKTI Hypothèse d'équivalence pour ide-cel		
	Proportion de patients recevant une thérapie d'attente 76,99% CARVYTKI Hypothèse d'équivalence pour ide-cel		
	Proportion de patients recevant une chimiothérapie lymphodéplétive 89%		
Coûts de suivi	- Etude AplusA « Parcours patients CAR-T » les 30 jours post-administration du CAR-T - Etude MYLORD pour le suivi	Données spécifiques de la prise en charge actuelle d'un côté (étude MYLORD) en France et données propres à la prise en charge par les CAR-Ts de l'autre (étude AplusA « Parcours patients CAR-T »)	- Ecart type fixé à 10% de la valeur des coûts de suivi en ASD - Coût pris en compte dans l'ASP
Coûts des Els	Prise en charge hospitalière Prise en compte des traitements de la liste en sus pour SRC et neurotoxicité	En l'absence de données relatives à la part des EI graves donnant lieu à une hospitalisation, ce choix est conservateur au vu des fréquences et coûts d'EI dans le modèle (plus d'EI dans le bras CARVYKTI).	- Ecart type fixé à 10% de la valeur des coûts de prise en charge en ASD - Coût pris en compte dans l'ASP
Coûts des soins de fin de vie	Les soins de fin de vie des patients correspondent aux GHM de soins palliatifs Coût de transport issu du rapport de la cour des comptes	Absence de données spécifiques à l'indication	- Ecart type fixé à 10% de la valeur des coûts de prise en charge en ASD - Coût pris en compte dans l'ASP
Coûts de transport	Tarif kilométrique remboursé par l'Assurance maladie Moyen de transport : AplusA « Parcours patients CAR-T » Distance kilométrique à partir du rapport de l'IRDES (centres de proximité) et de Huguet et al55 (centres CAR-T)	Les centres CAR-T sont parfois très éloignés du domicile des patients.	Non

Libellé	Hypothèse/Choix Méthodologique	Justification/Discussion	Analyse de sensibilité
	Rapport de la cour des comptes pour les coûts liés à la fin de vie		

Source : dossier technique de l'industriel

Coût de prise en charge des événements indésirables

Tableau 12: Coûts des EI inclus dans le modèle

Événements indésirable	GHM	Coût moyen	Coût moyen actualisé
Augmentation aPTT	16M13	4 414,40 €	4 404,06 €
Anémie	16M11	2 601,69 €	2 595,60 €
Augmentation de l'ASAT (Aspartate aminotransférase)	23M20 et 23K03J	1 254,28 €	1 251,34 €
Fatigue et asthénie	23M20 et 23K03J	1 254,28 €	1 251,34 €
SRC Grade 1-2	/	/	407,81 €
SRC, Grade 3+	/	/	4 268,23 €
Neurotoxicité Grade 1-2	/	/	60,74 €
Neurotoxicité Grade 3+	/	/	606,73 €
Diarrhée	06M03, 06K04J et 06K05J	879,00 €	876,94 €
Dyspnée	04M111, 04M112, 04M113 04M24E et 04K02J	1 115,32 €	1 112,71 €
Neutropénie fébrile	16M09	3 051,23 €	3 044,08 €
Augmentation de la gamma-glutamyl transférase	23M20 et 23K03J	1 254,28 €	1 251,34 €
Hyperglycémie	10M14	1 199,15 €	1 196,34 €
Hypertension artérielle	05M15	2 571,77 €	2 565,75 €
Hypokaliémie	10M16	3 119,23 €	3 111,93 €
Hyponatrémie	10M16	3 119,23 €	3 111,93 €
Hypophosphatémie	16M11T, 16M111, 16M112 et 16M113	2 425,30 €	2 419,62 €
Infections	18M11	2 154,70 €	2 149,65 €
Kératopathie	02C09J, 02C091, 02C08J et 02C11J	1 025,78 €	1 023,38 €
Leucopénie	16M11	2 601,69 €	2 595,60 €
Lymphopénie	16M09	3 051,23 €	3 044,08 €
Modifications de l'état mental	23M20	1 353,92 €	1 350,75 €
Nausées	06M18, 06K04J, 06K05J et 06K02Z	764,84 €	763,05 €
Neutropénie	16M09	3 051,23 €	3 044,08 €

Evénements indésirable	GHM	Coût moyen	Coût moyen actualisé
Pneumonie	04M05	4 069,20 €	4 059,66 €
Pyrexie	18M04	2 053,97 €	2 049,16 €
Sepsis	18M07 et 18M13E	6 162,12 €	6 147,68 €
Thrombocytopénie	16M13	4 414,40 €	4 404,06 €
Infection virale	18M11	2 154,70 €	2 149,65 €
Augmentation de la créatinine	11M06T, 11M061 et 11M062	2 274,82 €	2 269,49 €
Insuffisance cardiaque	05M09	4 455,21 €	4 444,77 €
Insuffisance rénale aiguë	11M06 et 11K02	3 951,07 €	3 941,81 €
Thrombose / embolie pulmonaire	05M07	2 569,97 €	2 563,95 €
Syncope	05M05	1 452,19 €	1 448,78 €
Fracture traumatique	08M25, 08C523 et 08C271	3 650,79 €	3 642,23 €

aPTT : temps de thromboplastine partielle activée, ASAT : Aspartate aminotransférase, SRC : Syndrome de Relargage Cytokinique

Source : dossier technique de l'industriel

Coûts des traitements post-progression

Tableau 13: Stratégies thérapeutiques des traitements ultérieurs à partir de l'étude AplusA « Parcours patients CAR-T », chez les patients ayant reçu un CAR-T

Traitements	Nombre de médecins citant la ressource (N=13)	% des patients concernés	% implémentés dans le modèle après pondération
Kd (carfilzomib et dexaméthasone)	4	6%	10,4%
IsaPd (isatuximab, pomalidomide et dexaméthasone)	6	10%	17,2%
IsaKd (isatuximab, carfilzomib et dexaméthasone)	5	8%	13,8%
VnVd (vénetoclax et bortézomib)	3	5%	8,6%
DKd (daratumumab, carfilzomib et dexaméthasone)	4	6%	10,4%
DPd (daratumumab, pomalidomide et dexaméthasone)	4	2%	3,4%
PCd (pomalidomide, cyclophosphamide et dexaméthasone)	3	3%	5,2%
Pd (pomalidomide et dexaméthasone)	2	3%	5,2%
DRd (daratumumab, lénalidomide et dexaméthasone)	4	3%	5,2%
KPd (carfilzomib, pomalidomide et dexaméthasone)	5	12%	20,7%

Tableau 14: Stratégies thérapeutiques des traitements ultérieurs à partir de l'étude AplusA « Parcours patients CAR-T », chez les patients recevant un traitement usuel

Traitements	Nombre de médecins citant la ressource (N=13)	% des patients concernés	% implémentés dans le modèle après pondération
Kd (carfilzomib et dexaméthasone)	4	4%	5,0%
KRd (carfilzomib, lénalidomide et dexaméthasone)	3	4%	5,0%
IsaPd (isatuximab, pomalidomide et dexaméthasone)	5	10%	13,0%
IsaKd (isatuximab, carfilzomib et dexaméthasone)	6	9%	12,0%
Isad (isatuximab et dexaméthasone)	3	2%	2,8%
VnVd (vénetoclax et bortézomib)	3	5%	6,8%
DKd (daratumumab, carfilzomib et dexaméthasone)	5	8%	11,0%
DPd (daratumumab, pomalidomide et dexaméthasone)	3	2%	3,0%
DVd (daratumumab, bortézomib et dexaméthasone)	5	4%	5,0%
PVd (pomalidomide, bortézomib, dexaméthasone)	3	3%	4,0%
PCd (pomalidomide, cyclophosphamide et dexaméthasone)	3	5%	6,8%
Pd (pomalidomide et dexaméthasone)	3	2%	2,8%
DRd (daratumumab, lénalidomide et dexaméthasone)	4	3%	4,0%
KPd (carfilzomib, pomalidomide et dexaméthasone)	6	12%	16,0%
Ixad (ixazomib et dexaméthasone)	2	2%	3,0%

Source : rapport industriel - mai 2022

Coût de soins de fin de vie

Tableau 15: Coût lié à la fin de vie

GHM	N séjours Scansanté 2020, Public	N séjours Scansanté 2020, Privé	Coût complet hors structure, Public (€2018)	Coût complet hors structure, Privé (€2018)
23Z02T Soins Palliatifs, avec ou sans acte, très courte durée	5 883	1 040	631,32 €	663,51 €
23Z02Z Soins Palliatifs, avec ou sans acte	67 384	21 392	7 874,76 €	6 648,52 €
Coût moyen agrégé €2018	7 077,00 €			
Coût moyen agrégé actualisé €2021	7 060,42 €			

Coût moyen agrégé actualisé avec transport €2021 7 118,29 €

Source : rapport industriel - mai 2022

4.4. Validation

Validation interne

Tableau 16: Données de SSP et de SG issues de l'essai CARTITUDE-1 (analyse finale – Janvier 2022)

	Essai CARTITUDE-1	Modèle	LocoMMotion		Modèle
	Cut-off de janvier 2022		Non ajusté	Ajusté	
Survie sans progression					
Médiane	Non estimable NE	Environ 33 mois	4,34 mois (IC95% : 3,65 ; 5,55)	2,73 mois (IC95% : 2,37 ; 4,76)	Environ 4,20 mois
Estimation à 12 mois	76,29%	77,61%	23,43% (IC95% : 15,68 ; 32,10)	18,69% (IC95% : 5,22 ; 38,57)	14,61%
Estimation à 15 mois	70,03%	72,84%	21,76% (IC95% : 14,07 ; 30,54)	18,58% (IC95% : (5,13 ; 38,53)	9,03%
Estimation à 24 mois	62,70%	60,02%	/	/	2,06%
Survie globale					
Médiane	Non estimable	Environ 58,8 mois	Non estimable (IC95% : 12,12 ; NE)	11,33 mois (IC95% : 5,45 ; NE)	Environ 13 mois
Estimation à 12 mois	87,63%	85,91%	60,64% (IC95% : 50,93 ; 69,01)	44,91% (IC95% : 21,11 ; 66,24)	54,13%
Estimation à 15 mois	83,51%	82,71%	53,13% (IC95% : 40,99 ; 63,87)	44,63% (IC95% : 20,81 ; 66,06)	46,43%
Estimation à 24 mois	76,25%	73,81%	/	/	29,30%

Source ; rapport industriel mai 2022

Validation externe

Tableau 17: Comparaison des données d'efficacité (SSP et SG) simulées dans le modèle et issues de la littérature pour le bras « traitements usuels »

		Littérature				
Source	Modèle (analyse de référence CEESP)	EMMY	Flatiron	Kaufman	MAMMOTH	KarMMa-RW
SG						

1 an	54%	60%	41%	71% à 9 mois	40%	52%
2 ans	29%	29%	29%	NR	18%	NR
3 ans	16%	29%	22%	NR	NR	NR
4 ans	9%	NR	10%	NR	NR	NR
5 ans	5%	NR	10%	NR	NR	NR
SSP						
1 an	38,2%	15%	8%	57% à 9 mois	NR	20%
2 ans	14,6%	1%	3%	NR	NR	NR
3 ans	5,4%	NR	NR	NR	NR	NR
4 ans	2%	NR	NR	NR	NR	NR
5 ans	0,8%	NR	NR	NR	NR	NR

Source : rapport industriel - mai 2022

Validation croisée

Tableau 18: Validité croisée des résultats

	Coûts totaux	AVs	QALYs	RDCR €/QALY	
KYPROLIS					
Vd	85 254 €	1,92	1,24	Référence	
Rd	86 291 €	2,08	1,36	8 849 €/QALY	
KRd	195 185 €	2,59	1,73	292 289 €/QALY	
SARCLISA					
Pd		Différentiel : 196 760 €	Différentiel : 0,798	Différen- tiel : 0,670	Référence
Isa-Pd					293 757 €/QALY
Rapport de l'ICER					
Traitements usuels	284 000 \$	1,64	1,18	Référence	
ide-cel	654 000 \$	3,30	2,47	224 000 \$/QALY	
ide-cel					
Traitements usuels	205 400 €	1,58	1,34	Référence	
ide-cel	554 713 €	2,79	2,26	379 317 €/QALY	
Présent dossier					
Traitements usuels	140 440 €	1,58	1,31	Référence	
ide-cel	445 113 €	3,25	2,69	241 520 €/QALY	
CARVYKTI	480 426 €	4,33	3,55	151 695 €/QALY versus traitements usuels	

Source : rapport industriel - mai 2022

4.5. Présentation des résultats et exploration de l'incertitude

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

Tableau 19 : Analyses de sensibilité déterministes

Variable	Valeur dans l'analyse de référence	Borne basse de l'analyse de sensibilité	Borne haute de l'analyse de sensibilité	Source/ justification des valeurs testées en analyse de sensibilité
Caractéristiques patients				
Taille	1,91 m2	1,48	2,34	IC95% de la taille
Poids moyen	80,7 kg	47,26	114,14	IC95% du poids moyen
Variables de tolérance				
Fréquence de chaque EI	Cf. Tableau 9: Probabilité des évènements indésirables (EI) pour les traitements de l'évaluation d'efficacité Erreur ! Source du renvoi introuvable.	IC95% calculé à partir de la loi beta		
Variables liées à l'efficacité				
Proportion de patients recevant une thérapie d'attente (cilta-cel)	77,0%	69%	84%	IC95%
Proportion de patients recevant une thérapie d'attente (ide-cel)	77,0%	69%	84%	IC95%
Durée moyenne de la thérapie d'attente	9,94	7,99	11,89	IC95%
Proportion de patients recevant un traitement lymphodéplétif	89,4%	83,1%	94,3%	IC95%
Durée de la période pré-injection	51 jours	41 jours	61 jours	IC95%
Durée de chaque EI	Cf. Tableau 10	/	/	IC95%
Proportion de chaque EI pour chaque bras	Cf. Tableau 10	/	/	IC95%

Variables de coût				
Prix cilta-cel	████████	████████	████████	IC95% calculé à partir de la loi gamma
Coût d'administration injection CAR-T	8 009,48 €	6 439,65 €	9 579,31 €	IC95% calculé à partir de la loi gamma
Reste à charge	110,00 €	88,44 €	131,56 €	IC95% calculé à partir de la loi gamma
Forfait CAR-T	15 000,00 €	12 060,05 €	17 939,95 €	IC95% calculé à partir de la loi gamma
Coût de stockage	48,06 €	38,64 €	57,48 €	IC95% calculé à partir de la loi gamma
Hôtel-patient	1 190,00 €	956,76 €	1 423,24 €	IC95% calculé à partir de la loi gamma
Coût de suivi de la thérapie d'attente par jour	19,23 €	4,89 €	43,22 €	IC95% calculé à partir de la loi gamma
Coût des traitements concomitants (Ig)	10 107,90 €	8 224,19 €	12 182,95 €	IC95% calculé à partir de la loi gamma
Coût des traitements post-progression (CARVYKTI)	9 262,88 €	7 447,39 €	11 078,37 €	IC95% calculé à partir de la loi gamma
Coût des traitements post-progression (idelcel)	9 262,88 €	7 447,39 €	11 078,37 €	IC95% calculé à partir de la loi gamma
Coût des traitements post-progression (Traitements usuels)	8 524,87 €	6 854,03 €	10 195,71 €	IC95% calculé à partir de la loi gamma
Coût de fin de vie	7 117,35 €	5 790,96 €	8 578,47 €	IC95% calculé à partir de la loi gamma
Coût d'administration du traitement d'attente	498,70 €	405,76 €	601,08 €	IC95% calculé à partir de la loi gamma
Coût d'administration du bras « Traitements usuels »	402,82 €	327,75 €	485,51 €	IC95% calculé à partir de la loi gamma
Coût d'administration de la lymphodéplétion	2 209,20 €	1 797,49 €	2 662,73 €	IC95% calculé à partir de la loi gamma
Coût de l'aphérèse	1 940,80 €	1 579,12 €	2 339,23 €	IC95% calculé à partir de la loi gamma
Coût de chaque EI	Tableau 12: Coûts des EI inclus dans le modèle.	/	/	IC95% calculé à partir de la loi gamma

Variables d'utilité				
SSP pré-administration	0,8647	0,8162	0,9069	Intervalle de confiance CARTITUDE-1
SSP sous traitement	0,8647	0,8162	0,9069	Intervalle de confiance CARTITUDE-1
SPP hors traitement	0,8857	0,8656	0,9044	Intervalle de confiance CARTITUDE-1
SPP	0,7950	0,6192	0,9259	Ecart type fixé à 10% de la valeur moyenne
Désutilités de chaque EI	Cf. Tableau 10	/	/	IC95% calculé à partir des lois d'intérêt

Source : dossier technique de l'industriel

Tableau 20. Distributions des paramètres et justification

Variable	Loi de probabilité	Justification/référence
Variables générales		
Âge	Normal	
Poids		
Surface corporelle moyenne		
Composition du bras PC	Dirichlet	Loi utilisée pour conserver un total de 100%
Variables d'efficacité		
cilta-cel - SSP	Loi Exponentielle	Loi de l'analyse de référence
cilta-cel - SG	Loi Exponentielle	Loi de l'analyse de référence
ide-cel SSP	Loi Exponentielle	Loi de l'analyse de référence
ide-cel SG	Loi Exponentielle	Loi de l'analyse de référence
Traitements usuels - SSP	Loi Exponentielle	Loi de l'analyse de référence
Traitements usuels - SG	Loi Exponentielle	Loi de l'analyse de référence
Variables de tolérance		
Probabilité de survenue d'un EI en SSP	Bêta	Variation entre 0 et 1, c'est-à-dire les valeurs d'utilité et les probabilités (caractérisées par alpha [le nombre d'événements/réussites] et bêta = 1 - alpha [nombre d'échecs]).67
Variables de coût		
Prix cilta-cel	Gamma	Loi utilisée pour les valeurs supérieures à zéro
Coût d'administration injection CAR-T		
Reste à charge		

Forfait CAR-T		
Coût de stockage		
Hôtel-patient		
Coût de suivi de la thérapie d'attente par jour		
Coût des traitements concomitants (Ig)		
Coût des traitements post-progression (cilta-cel)		
Coût des traitements post-progression (ide-cel)		
Coût des traitements post-progression (Traitements usuels)		
Coût de fin de vie		
Coût d'administration du traitement d'attente		
Coût d'administration du bras « traitements usuels »		
Coût d'administration de la lymphodéplétion		
Coût de l'aphérèse		
Coût de chaque EI		
Variables d'utilité		
Utilités en SSP et SPP	Bêta	Variation entre 0 et 1, c'est-à-dire les valeurs d'utilité et les probabilités (caractérisées par alpha [le nombre d'événements/réussites] et bêta = 1 - alpha [nombre d'échecs]). ⁶⁷
Utilités liées aux EI		

Source : dossier technique de l'industriel

Tableau 21. Résultats de l'analyse de sensibilité déterministe sur les variables du modèle

Paramètres	Valeur de référence	Valeur de la variable		RDCR (€/QALY)		RDCR variation (%)	
		Borne basse	Borne haute	Borne basse	Borne haute	Borne basse	Borne haute
Analyse de référence : RDCR = 151 312 €/QALY							
Poids (kg)	80,7	47,3	114,1	155 326 €	147 330 €	+2,7%	-2,6%
Utilité SSP	0,89	0,87	0,91	155 313 €	147 783 €	+2,6%	-2,3%
Surface corporelle moyenne	1,91	1,48	2,34	154 306 €	148 374 €	+2,0%	-1,9%
Fréquence de suivi par cycle pour les CAR-T (pré-progression)	1	0,82	1,22	148 863 €	154 291 €	-1,6%	+2,0%

Proportion de patients recevant IsaPd	20,0%	12,8%	28,3%	153 778 €	148 457 €	+1,6%	-1,9%
% de patients arrêtant le traitement avant l'injection de cilta-cel	14,2%	8,4%	21,1%	149 828 €	153 540 €	-1,0%	+1,5%
Coût mensuel des traitements post-progression (traitement non-CAR-T)	14 863 €	11 797 €	17 549 €	153 104 €	149 519 €	+1,2%	-1,2%

Source : dossier technique de l'industriel

5. Compléments sur l'analyse d'impact budgétaire

5.1. Présentation et analyse critique de la méthodologie

5.2. Présentation des résultats et exploration de l'incertitude

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

Tableau 22. Analyses de sensibilité déterministes de l'analyse d'impact budgétaire

Variable	Valeur dans l'analyse de référence	Borne basse de l'analyse de sensibilité	Borne haute de l'analyse de sensibilité	Source/ justification des valeurs testées en analyse de sensibilité
Variables d'efficacité				
Durée médiane en SSP – cilta-cel	32,7 mois	29,4 mois	35,9 mois	Variation de 10%
Durée médiane en SSP – ide-cel	11,7 mois	10,6 mois	12,9 mois	Variation de 10%
Durée médiane en SSP - KPd, Kd, KRd, Pd, VCd, IsaPd, VNd, Ixad et Isad	4,4 mois	3,9 mois	4,8 mois	Variation de 10%
Durée médiane en SG – cilta-cel	54,5 mois	49,1 mois	60,0 mois	Variation de 10%
Durée médiane en SG – ide-cel	33,1 mois	29,8 mois	36,4 mois	Variation de 10%
Durée médiane en SG – Kd, KPd, KRd, Pd, VCd, IsaPd, Vnd, Ixad et Isad	13,6 mois	12,2 mois	14,9 mois	Variation de 10%
Variables de coût				
Proportion de patients recevant un traitement post-progression	85,0%	76,5%	93,5%	Variation de 10%
Proportion de patients recevant un traitement d'attente sous cilta-cel	87,5%	78,8%	96,3%	Variation de 10%
Proportion de patients recevant un traitement d'attente sous ide-cel	87,5%	78,8%	96,3%	Variation de 10%

Proportion de patients recevant un traitement lymphodépresseur sous ciltacabtagene	89,0%	80,1%	97,9%	Variation de 10%
Proportion de patients recevant un traitement lymphodépresseur sous ide-cel	89,0%	80,1%	97,9%	Variation de 10%
Proportion de patients traitée par ciltacabtagene	3,1%	2,8%	3,4%	Variation de 10%
Proportion de patients traitée par ide-cel	3,1%	2,8%	3,4%	Variation de 10%
Proportion de patients décédés avant de recevoir ciltacabtagene	8,0%	7,2%	8,8%	Variation de 10%
Proportion de patients ne recevant pas ciltacabtagene	6,0%	5,4%	6,6%	Variation de 10%
Proportion de patients décédés avant de recevoir ide-cel	1,4%	1,3%	1,5%	Variation de 10%
Proportion de patients ne recevant pas ide-cel	7,1%	6,4%	7,8%	Variation de 10%
Coûts de l'aphérèse	1 989,25 €	1 790,33 €	2 188,18 €	Variation de 10%
Coût du traitement d'attente	2 877,98 €	2 590,18 €	3 165,78 €	Variation de 10%
Coût de suivi du traitement d'attente	170,39 €	153,35 €	187,43 €	Variation de 10%
Coût de la lymphodépresseur	2 164,11 €	1 947,70 €	2 380,52 €	Variation de 10%
Coût de suivi de la lymphodépresseur	176,62 €	158,96 €	194,28 €	Variation de 10%
Coût de l'administration de ciltacabtagene	33 291,14 €	29 962,03 €	36 620,25 €	Variation de 10%
Coûts de chaque Els	Cf. Tableau 12: Coûts des EI inclus dans le modèle		Variation de 10%	
Coût de suivi post-injection CAR-T (30 jours)	553,58 €	498,22 €	608,94 €	Variation de 10%
Coût de suivi (pré et post-progression)	835,78 €	752,20 €	919,36 €	Variation de 10%
Coût d'administration	398,75 €	358,88 €	438,63 €	Variation de 10%

Source : dossier technique de l'industriel (mai 2022)

Tableau 23 : Résultats de l'analyse de sensibilité déterministe (20 paramètres ayant le plus d'influence)

Paramètres	Valeur de référence	Analyses déterministes		Résultats (Variation en %)	
		Borne basse	Borne haute	Borne basse	Borne haute
Impact budgétaire en analyse de référence = ██████████					
Paramètres cliniques					
Proportion de décès avant administration de cilta-cel	8%	7%	9%	6,0%	-6,0%
Proportion de patients ne recevant pas cilta-cel	6%	5%	7%	4,5%	-4,5%
Proportion de patients recevant un traitement post-progression	85%	77%	94%	3,1%	-3,1%
SSP médiane de cilta-cel	32,66 mois	29,39 mois	35,92 mois	2,4%	-2,0%
Proportion de patients ne recevant pas ide-cel	7%	6%	8%	-3,9%	3,9%
Proportion de décès avant administration d'ide-cel	1,4%	1,3%	1,5%	-0,8%	+0,8%
SSP médiane d'ide-cel	11,73	10,56	12,90	-2,8%	2,5%
Proportion de patients recevant un traitement d'attente sous cilta-cel	88%	79%	96%	-0,4%	+0,4%
Proportion de patients recevant un traitement d'attente sous ide-cel	88%	79%	96%	0,3%	-0,3%
Coûts d'acquisition					
CARVYKTI	████████	████████	████████	-58,1%	58,1%
ABECMA	357 350 €	321 615 €	393 085 €	44,0%	-44,0%
SARCLISA 500 mg	3273,48 €	2946,13 €	3600,83 €	1,0%	-1,0%
IMNOVID	373,20 €	335,88 €	410,52 €	1,0%	-1,0%
KYPROLIS	160,63 €	144,567 €	176,69 €	0,9%	-0,9%
DARZALEX 1 800 mg	4459,73 €	4013,76 €	4905,70 €	0,5%	-0,5%
VENCLYXTO	681,75 €	613,58 €	749,93 €	0,1%	-0,1%
SARCLISA 100 mg	693,88 €	624,49 €	763,27 €	0,1%	-0,1%
Coûts d'administration					
CARVYKTI	33 291,14 €	29 962,03 €	36 620,25 €	-4,7%	4,7%
ABECMA	33 291,14 €	29 962,03 €	36 620,25 €	4,2%	-4,2%
Coûts d'administration IV	398,75 €	358,88 €	438,63 €	0,4%	-0,4%
Coûts de suivi					

Paramètres	Valeur de référence	Analyses déterministes		Résultats (Variation en %)	
		Borne basse	Borne haute	Borne basse	Borne haute
Impact budgétaire en analyse de référence =					
Coûts liés au traitement d'attente CARVYKTI	2877,98 €	2590,18 €	3165,78 €	-0,4%	0,4%
Coûts liés au traitement d'attente ABECMA	2877,98 €	2590,18 €	3165,78 €	0,3%	-0,3%

Source : dossier technique de l'industriel (mai 2022)

Table des annexes

Annexe 1.	Documents supports	58
Annexe 2.	Échange technique avec l'industriel	59

Annexe 1. Documents supports

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

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

- Rapport de présentation en vue d'une soumission à la CEESP (dépôt le 20/05/2022) ;
- Rapport technique du modèle d'efficience (version 20/05/2022) ;
- Version électronique du modèle d'efficience au format Excel (version 20/05/2022)
- Rapport technique du modèle d'impact budgétaire (version actualisée du 20/05/2022) ;
- Version électronique du modèle d'impact budgétaire au format Excel (version du 20/05/2022)

Des documents complémentaires ont également été fournis dans le dossier :

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

Annexe 2. Échange technique avec l'industriel

L'instruction du dossier n'a pas donné lieu à un échange technique.

Table des illustrations et des tableaux

Table des figures

Figure 1. Structure du modèle	35
Figure 2. Extrapolation des courbes de survie globale et de survie sans progression de CARVYKTI (source : rapport technique 05/2022).	35
Figure 3. Extrapolation des courbes de survie globale et de survie sans progression d'ide-cel (source : rapport technique 05/2022)	36
Figure 4. Extrapolation des courbes de survie globale et de survie sans progression du bras « Traitements usuels » (source : rapport technique 05/2022)	38

Table des tableaux

Tableau 1. Synthèse des réserves sur l'étude d'efficience	6
Tableau 2. Synthèse des réserves sur l'étude d'impact budgétaire	7
Tableau 3. Contexte administratif*	8
Tableau 4. Contexte clinique	8
Tableau 5. Essais cliniques en cours	10
Tableau 6. Critères AIC/BIC en fonction des courbes extrapolées de survie globale et de survie sans progression de CARVYKTI de l'analyse finale (source : rapport technique 05/2022)	36
Tableau 7. Critères AIC/BIC en fonction des courbes de survie globale et de survie sans progression d'ide-cel (source : rapport technique 05/2022)	36
Tableau 8. Critères AIC/BIC en fonction des courbes extrapolées de survie globale et de survie sans progression du bras « Traitements usuels » (source : rapport technique 05/2022)	38
Tableau 9: Probabilité des événements indésirables (EI) pour les traitements de l'évaluation d'efficience	39
Tableau 10. Décréments d'utilité liés aux effets indésirables identifiés à partir de la littérature.	40
Tableau 11: Synthèse des hypothèses et choix méthodologiques concernant la mesure et la valorisation des coûts.	42
Tableau 12: Coûts des EI inclus dans le modèle	43
Tableau 13: Stratégies thérapeutiques des traitements ultérieurs à partir de l'étude AplusA « Parcours patients CAR-T », chez les patients ayant reçu un CAR-T	44
Tableau 14: Stratégies thérapeutiques des traitements ultérieurs à partir de l'étude AplusA « Parcours patients CAR-T », chez les patients recevant un traitement usuel	45
Tableau 15: Coût lié à la fin de vie	45
Tableau 16: Données de SSP et de SG issues de l'essai CARTITUDE-1 (analyse finale – Janvier 2022)	46
Tableau 17: Comparaison des données d'efficacité (SSP et SG) simulées dans le modèle et issues de la littérature pour le bras « traitements usuels »	46

Tableau 18: Validité croisée des résultats	47
Tableau 19 : Analyses de sensibilité déterministes	48
Tableau 20. Distributions des paramètres et justification	50
Tableau 21. Résultats de l'analyse de sensibilité déterministe sur les variables du modèle	51
Tableau 22. Analyses de sensibilité déterministes de l'analyse d'impact budgétaire	53
Tableau 23 : Résultats de l'analyse de sensibilité déterministe (20 paramètres ayant le plus d'influence)	55

Références bibliographiques

Andrade, L. F., Ludwig, K., Goni, J. M. R., Oppe, M. & de Pouvourville, G. A French Value Set for the EQ-5D-5L. *Pharmacoeconomics* 38, 413–425 (2020).

Axicabtagene ciloleucel for treating diffuse large B-cell lymphoma and primary mediastinal large B-cell lymphoma after 2 or more systemic therapies | Guidance | NICE (TA559). <https://www.nice.org.uk/guidance/ta559>.

Bacelar M, Cooper C, Hyde C, Latimer N, Murray. The clinical and cost-effectiveness of lenalidomide for people who have received at least one prior therapy with bortezomib (partial review of TA171). Single Technology Appraisal NIHR HTA Programme (13/07/01). Matrix and Peninsula Technology Assessment Group 2014. (2014).

Daratumumab with bortezomib and dexamethasone for previously treated multiple myeloma | Guidance | NICE (TA573). <https://www.nice.org.uk/guidance/TA573>.

Howell, T. A. et al. Health State Utilities for Adverse Events Associated with Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy in Large B-Cell Lymphoma. *Pharmacoeconomics - Open* 6, 367–376 (2022).

Huguet, M., Raimond, V., Kaltenbach, E., Augusto, V. & Perrier, L. How much does the hospital stay for infusion of anti-CD19 CAR-T cells cost to the French National Health Insurance? *Bull. Cancer (Paris)* 108, 1170–1180 (2021).

Les distances d'accès aux soins en France métropolitaine au 1er janvier 2007. (IRDES, 2011).

Lloyd, A., Nafees, B., Narewska, J., Dewilde, S. & Watkins, J. Health state utilities for metastatic breast cancer. *Br. J. Cancer* 95, 683–690 (2006).

Mateos, M.-V. et al. LocoMMotion: a prospective, non-interventional, multinational study of real-life current standards of care in patients with relapsed and/or refractory multiple myeloma. *Leukemia* (2022) doi:10.1038/s41375-022-01531-2.

Munshi, N. C. et al. Idecabtagene Vicleucel in Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. *N. Engl. J. Med.* 384, 705–716 (2021).

Smith-Palmer, J. et al. Evaluating health-related quality of life in type 1 diabetes: a systematic literature review of utilities for adults with type 1 diabetes. *Clin. Outcomes Res. CEOR* 8, 559–571 (2016).

Sullivan, P. W. & Ghushchyan, V. Preference-Based EQ-5D Index Scores for Chronic Conditions in the United States. *Med. Decis. Mak. Int. J. Soc. Med. Decis. Mak.* 26, 410–420 (2006).

Sullivan, P. W., Slejko, J. F., Sculpher, M. J. & Ghushchyan, V. Catalogue of EQ-5D Scores for the United Kingdom: *Med. Decis. Making* (2011) doi:10.1177/0272989X11401031.

van Hout, B. et al. Interim scoring for the EQ-5D-5L: mapping the EQ-5D-5L to EQ-5D-3L value sets. *Value Health J. Int. Soc. Pharmacoeconomics Outcomes Res.* 15, 708–715 (2012)

Abréviations et acronymes

AMM	Autorisation de mise sur le marché
ASD	Analyse de sensibilité déterministe
ASMR	Amélioration du service médical rendu
ASP	Analyse de sensibilité probabiliste
ATU	Autorisation temporaire d'utilisation
AV	Année de vie
AV	Année de vie
CAR	Récepteur antigénique chimérique
CEESP	Commission d'évaluation économique et de santé publique
CEESP	Commission d'évaluation économique et de santé publique
Cilta-cel	Ciltacabtagene autoleucel
CNEDIMTS	Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé
CNEDIMTS	Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé
DKd	daratumumab - carfilzomib - dexaméthasone
DPd	Daratumumab - pomalidomide - dexaméthasone
DRd	Daratumumab - lénalidomide - dexaméthasone
EI	Evènements indésirable
ENC	Echelle nationale des coûts
EQ-5D	Echelle EUROQOL à 5 dimensions
GHM	Groupe homogène de malades
HAS	Haute Autorité de santé
HAS	Haute Autorité de santé
IB	Impact budgétaire
Id-cel	Idecabtagene vicleucel
IMiD	Agent immunomodulateur
IP	Inhibiteur du protéasome
IsaKd	Isatuximab - carfilzomib - dexaméthasone
IsaPd	Isatuximab - pomalidomide - dexaméthasone
ITT	En intention de traiter
ITTm	En intention de traiter modifiée

Kd	Carfilzomib - dexaméthasone
KPd	Carfilzomib - pomalidomide - dexaméthasone
MM	Myélome multiple
PCd	Pomalidomide - cyclophosphamide - dexaméthasone
Pd	pomalidomide - dexaméthasone
PDd	Pomalidomide – daratumumab - dexaméthasone
PVd	Pomalidomide - bortézomib - dexaméthasone
QALY	Quality-adjusted life year (i.e. année de vie pondérée par la qualité)
QALY	Quality-adjusted life year (i.e. année de vie pondérée par la qualité)
RCP	Résumé des caractéristiques du produit
RDCR	Ratio différentiel coût-résultat
RDCR	Ratio différentiel coût-résultat
SEM	Service évaluation des médicaments
SEM	Service évaluation des médicaments
SG	Survie globale
SMR	Service médical rendu
SSP	Survie sans progression
VnVd	vénetoclax - bortézomib
VRd	Bortezomib – rituximab - dexaméthasone

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

