



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

ÉVALUER

LES TECHNOLOGIES DE SANTÉ

AVIS ECONOMIQUE

KYMRIAH (tisagenlecleucel)

Dans le traitement du lymphome folliculaire en rechute ou réfractaire après la deuxième ligne ou plus d'un traitement systémique

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	6
1.1.4. Conclusion de la commission	6
1.1.5. Données complémentaires	7
1.2. Synthèse des réserves émises par la CEESP	7
2. Complément A. Contexte de la demande	9
3. Complément B. Tableaux de synthèse	13
3.1. Étude d'efficience : synthèse de l'analyse critique	13
3.2. Étude d'efficience : synthèse des résultats et de l'analyse de l'incertitude	26
3.3. Analyse d'impact budgétaire : synthèse de l'analyse critique	28
3.4. Analyse d'impact budgétaire : synthèse des résultats et de l'analyse de l'incertitude	32
4. Complément C. Résultats de l'étude d'efficience	34
4.1. Choix structurants	34
4.1.1. Comparateurs	34
4.2. Modélisation	34
4.2.1. Population simulée	34
4.3. Estimation des courbes de survies	36
4.3.1. Source de données	36
4.3.2. Extrapolation de la survie sans traitement ultérieur	37
4.3.3. Extrapolation de la survie globale après traitement ultérieur	40
4.3.4. Données intégrées dans le modèle	42
4.3.5. Estimation d'occurrence des événements intercurrents	42
4.4. Mesure et valorisation des états de santé en utilité	43
4.5. Mesure et valorisation des coûts	45
4.6. Validation	60
4.7. Présentation des résultats et exploration de l'incertitude	61
4.7.1. Résultats dans l'analyse de référence	61
4.7.2. Analyse de l'incertitude dans l'analyse de référence	62
5. Complément D. Résultats de l'analyse d'impact budgétaire	69
5.1. Présentation des résultats et exploration de l'incertitude	69
5.1.1. Résultats de l'analyse d'impact budgétaire	69
5.1.2. Analyses de sensibilité de l'analyse d'impact budgétaire	71

Table des annexes	75
Table des illustrations et des tableaux	84
Références bibliographiques	88
Abréviations et acronymes	89

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 : 978-2-11-167597-1

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 Novartis soutient une demande d'inscription de KYMRIA[®] (tisagenlecleucel) sur la liste la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics de cette spécialité dans le cadre d'une extension d'indication.

La demande de remboursement concerne KYMRIA[®] (tisagenlecleucel) dans le traitement des patients adultes atteints de lymphome folliculaire (LF) en rechute ou réfractaire après la deuxième ligne ou plus d'un traitement systémique :

- qui présentent une maladie réfractaire ;
- ou en rechute pendant ou dans les 6 mois qui suivent la fin de leur traitement d'entretien ;
- ou en rechute après une greffe de cellules souches hématopoïétiques autologues.

La demande de remboursement est plus restreinte que l'indication de l'AMM obtenue le 29 avril 2022 en procédure centralisée. L'AMM de KYMRIA[®] a été octroyée dans le traitement des adultes atteints de lymphome folliculaire (LF) en rechute ou réfractaire après la deuxième ligne ou plus d'un traitement systémique.

L'industriel estime la population cible à 438 nouveaux patients par an.

Au moment du dépôt de la demande, le tarif de responsabilité et le prix limite de vente en vigueur était de 297 666 € HT, pour un conditionnement de 0,6 - 6 x 10⁸ cellules (J.O. n°0299 du 26/12/2019).

1.1.1.2. Revendications de l'industriel

L'industriel revendique :

- un service médical rendu important et une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) dans la prise en charge actuelle ;
- un RDCR de 295 406 €/QALY par rapport à la prise en charge usuelle au prix de [REDACTED] € TTC par dose retenu dans la modélisation ;
- un impact budgétaire de [REDACTED] d'euros sur trois ans au prix de [REDACTED] € TTC par dose retenu dans la modélisation.

Le chiffre d'affaires prévisionnel de KYMRIA[®] (tisagenlecleucel) 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 suivant l'introduction de cette nouvelle indication. Dans l'indication évaluée, le chiffre d'affaires prévisionnel est estimé par l'industriel à [REDACTED] d'euros TTC en 2^e année pleine de commercialisation.

L'industriel revendique une incidence sur l'organisation des soins et sur les conditions de prise en charge des malades.

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

L'industriel mentionne qu'aucune étude clinique n'est en cours dans l'indication faisant l'objet de la demande de remboursement. Cependant, une étude de phase III est en cours chez des patients avec lymphome folliculaire en rechute ou réfractaire, randomisée versus un traitement laissé au choix de l'investigateur, dont l'objectif principal sera la survie sans progression. La fin de l'étude est prévue en 2028 (avis CT).

De plus, deux registres visent à confirmer l'efficacité et la tolérance de tisagenlecleucel en vie réelle : le registre français DESCART et le registre européen CART EBMT.

D'autres études cliniques sont en cours de réalisation, susceptibles de donner lieu à des extensions d'indication, notamment dans le lymphome non-hodgkinien pédiatrique.

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

Dans le cadre de l'accès précoce de tisagenlecleucel, la contribution de l'association française ELLyE « ENSEMBLE LEUCÉMIE LYMPHOMES ESPOIR » a été transmises à la HAS.

1.1.2. Sur l'analyse de l'efficacité

L'objectif de l'analyse est d'estimer l'efficacité de tisagenlecleucel dans la prise en charge des patients adultes atteints d'un lymphome folliculaire en rechute ou réfractaire après la deuxième ligne ou plus d'un traitement systémique :

- qui présentent une maladie réfractaire ;
- ou en rechute pendant ou dans les 6 mois qui suivent la fin de leur traitement d'entretien ;
- ou en rechute après une greffe de cellules souches hématopoïétiques autologues.

1.1.2.1. En ce qui concerne la conformité méthodologique

La méthode sur laquelle repose l'analyse coût-résultat du produit dans la population de l'indication est acceptable, bien qu'elle soulève 4 réserves importantes portant sur :

- le choix d'un horizon temporel de 15 ans, trop long au regard des données de survie disponibles dans la littérature dans l'indication évaluée, des données intégrées dans la modélisation pour renseigner le bras évalué et de l'incertitude générée par l'extrapolation. Ce choix a un impact important sur les résultats ;
- la comparaison indirecte, dans laquelle l'identification de potentiels biais (risque de biais de mesure, d'un biais de confusion résiduel...) et le manque de robustesse des résultats génèrent de l'incertitude sur la quantité d'effet estimée dans le modèle ;
- l'application de la loi log-normale pour l'extrapolation des courbes de survie sans traitement ultérieur des deux bras de traitement engendre une sous-estimation de la survie associée au bras comparateur, favorable au tisagenlecleucel ;
- l'absence d'analyses de sensibilité conduites sur l'ensemble des scénarios recommandés par le guide méthodologique sur l'effet traitement dans le temps.

1.1.2.2. En ce qui concerne l'efficacité

Sous les hypothèses et choix méthodologiques retenus par l'industriel en analyse de référence, le niveau de RDCR revendiqué de 295 406 €/QALY (232 907 €/AVG) versus les traitements usuels sur un horizon temporel de 15 ans est très probablement sous-estimé.

Malgré les efforts méthodologiques menés par l'industriel pour pallier le problème d'immaturité des données de survie globale, le choix d'un horizon temporel et l'intégration des données de survie sans traitement ultérieur sont associés à une incertitude structurelle forte du fait que :

- Les données cliniques sont exploratoires (critères secondaires non hiérarchisés). En l'absence de méthode de gestion de l'inflation du risque alpha, la fiabilité de l'estimation des résultats, et notamment ceux associés au tisagenlecleucel n'est pas garantie.
- Les extrapolations au-delà de l'essai reposent sur un faible nombre d'observation (20% de décès ou instauration d'un nouveau traitement), et dont les médianes de survie (SG et SSTU) ne sont pas atteintes pour le bras tisagenlecleucel.
- Les analyses déterministes montrent que les paramètres qui influencent le plus les résultats sont les données relatives à la survie sans traitement ultérieur (SSTU), témoignant de son impact important sur les résultats. Ceci est d'autant plus problématique que dans l'analyse de référence, l'industriel a retenu pour extrapoler les données de survie sans traitement ultérieur associées aux deux bras de traitement la loi log-normale, conduisant à sous-estimer la survie du bras comparateur.

1.1.3. Sur l'analyse d'impact budgétaire

1.1.3.1. En ce qui concerne la conformité méthodologique

La méthode sur laquelle repose l'évaluation de l'impact budgétaire de KYMRIA[®] (tisagenlecleucel) est acceptable, bien qu'elle soulève 1 réserve importante portant sur le calcul de la population cible non suffisamment décrit et non exploré en analyse de sensibilité.

1.1.3.2. En ce qui concerne l'impact budgétaire

Au prix revendiqué de ████████ € TTC par dose de tisagenlecleucel et selon une population cible estimée par l'industriel à 1 314 patients sur trois ans, l'impact budgétaire pour le traitement de ████████ patients par tisagenlecleucel (soit ████████ de la population totale) s'établit à ████████ d'euros cumulé sur trois ans.

Ce montant est probablement sous-estimé au regard notamment de l'estimation de la population cible, pour laquelle des incertitudes persistent sur l'algorithme de calcul. Selon des analyses de sensibilité conduites par le SEM, une augmentation de la population cible de 50% (657 patients) augmente l'impact budgétaire de 50% (██████████ d'euros cumulé sur trois ans).

1.1.4. Conclusion de la commission

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

- Le RDCR de tisagenlecleucel *versus* les traitements usuels sur un horizon temporel de 15 ans de 295 406 €/QALY (232 907 €/AVG), est très probablement sous-estimé compte-tenu des choix favorables retenus sur l'horizon temporel et l'extrapolation des courbes de survie sans traitement ultérieur (SSTU) du bras prise en charge usuelle. A titre d'illustration, la SSTU est de 34% dans l'étude ReCORD à 10 ans (données de la Kaplan Meier) *versus* 20% retenue dans la modélisation.
- D'après les hypothèses de l'industriel, l'introduction de tisagenlecleucel, engendrerait un surcoût de ████████ d'euros cumulé sur 3 ans pour le traitement de ████████ patients (soit ████████ de la population totale).

- Le montant de l'impact budgétaire est probablement sous-estimé au regard notamment de l'estimation de la population cible, pour laquelle des incertitudes persistent sur l'algorithme de calcul. Selon une analyse de sensibilité conduite par le SEM, une augmentation de la population cible de 50% (soit 657 versus 438 patients par an estimés par l'industriel) engendre un surcoût de [REDACTED] d'euros sur trois ans.
- La CEESP attire l'attention des pouvoirs publics sur le haut niveau de RDCR pesant sur ce produit et dont les descriptions ci-dessus rendent compte. Ainsi, le prix, voire le mécanisme de fixation du prix, qui sera retenu doit être adapté au niveau d'incertitude liée à l'autorisation de mise sur le marché précoce du produit.

1.1.5. Données complémentaires

Compte tenu des incertitudes sur l'efficacité et la tolérance et de la complexité du processus de traitement (de l'éligibilité des patients, en passant par la leucaphérèse, jusqu'à la réinjection des cellules CAR-T et la surveillance post-perfusion), des données d'utilisation en vie réelle sont attendues pour tous les patients éligibles à tisagenlecleucel dans le lymphome folliculaire, sur la base de l'étude française DESCAR-T commune aux médicaments à base de cellules CAR-T.

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'efficience

Libellé de la réserve	-	+	++
Choix structurants			
Horizon temporel de 15 ans trop long au regard des données de survie disponibles dans la littérature dans l'indication évaluée, des données intégrées dans la modélisation pour renseigner le bras évalué et de l'incertitude générée par l'extrapolation. Ce choix a un impact important sur les résultats.		+	
Transposabilité de la répartition des traitements composant le bras comparateur à celle observée en pratique courante française non assurée, notamment au niveau du taux d'utilisation de l'association Révlimid + rituximab (R2).	-		
Modélisation			
Evénements intercurrents			
Intégration dans le modèle de l'efficacité (issue de l'étude ReCORD) et des coûts (durées de traitements issus des RCP) associés aux traitements du bras comparateur et aux traitements ultérieurs reposant sur des sources non homogènes.	-		
Estimation de l'efficacité			
En l'absence d'essai comparatif direct, l'analyse du score de propension pour estimer l'efficacité relative de tisagenlecleucel par rapport au comparateur est utilisée : l'identification de potentiels biais (risque de biais de mesure, d'un biais de confusion résiduel...) et le manque de robustesse des		+	

Libellé de la réserve	-	+	++
résultats génère de l'incertitude sur la quantité d'effet estimée dans le modèle. L'impact sur les résultats n'est donc pas quantifiable.			
Extrapolation des courbes de survie Application de la loi log-normale pour l'extrapolation des courbes de survie sans traitement ultérieur des deux bras de traitement engendrant une sous-estimation de la survie associée au bras comparateur, démontrée notamment par la validation interne du modèle. Aucune discussion sur la plausibilité clinique n'est apportée. Ce choix est favorable au produit évalué.		+	
Mesure et valorisation des utilités Nombre du questionnaire associé à l'état « ligne de traitement ultérieur » faible, pouvant impacter la valeur centrale observée dans l'essai.	-		
Analyse de sensibilité Absence d'analyses de sensibilité conduites sur l'ensemble des scénarios recommandés par le guide méthodologique sur l'effet traitement dans le temps		+	

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

Certaines réserves formulées dans l'analyse de l'efficacité s'appliquent également pour l'analyse d'impact budgétaire

Libellé de la réserve	-	+	++
Population cible Calcul de la population cible non suffisamment décrit et non exploré en analyse de sensibilité.		+	

2. Complément A. Contexte de la demande

Tableau 3. Contexte administratif*

Objet	Description
Traitement	KYMRIAH (tisagenlecleucel) conditionnement de 0,6 - 6 x 10 ⁸ cellules
Laboratoire	Novartis
Domaine thérapeutique	Onco-hématologie
Motif de l'examen	Extension d'indication
Listes concernées	Collectivités et divers services publics (CSP L.5123-2)
Indication de l'AMM	AMM centralisée en date du 24/04/2022 KYMRIAH est indiqué pour le traitement du lymphome folliculaire (LF) chez les patients adultes en rechute ou réfractaire après deux lignes de traitement ou plus.
Indication demandée au remboursement	Dans le traitement des patients adultes présentant un lymphome folliculaire en rechute ou réfractaire après la deuxième ligne ou plus d'un traitement systémique : – Qui présentent une maladie réfractaire, – Ou en rechute pendant ou dans les 6 mois qui suivent la fin de leur traitement d'entretien, – Ou en rechute après une greffe de cellules souches hématopoïétiques autologues.
SMR revendiqué	Important
ASMR revendiquée	III versus la prise en charge actuelle
Statut particulier	Médicament orphelin
ATU	ATU de cohorte depuis le 28/06/2021 (59 patients traités au 18 mai 2022) Indication : traitement du lymphome folliculaire (LF) chez les patients adultes en rechute ou réfractaire après deux lignes de traitement ou plus.
Prix publié au J.O.	303 916,99 € TTC (297 666 € HT) d'une dose pour injection (conditionnement de 0,6 - 6 x 10 ⁸ cellules)
Population cible	Population cible : 438 patients par an
Dépense moyenne/patient	Dépense moyenne par patient : ████████ € TTC pour une injection unique
Montant remboursable	Pour l'indication évaluée : ████████ d'euros en 2 ^e année pleine de commercialisation
CA annuel	Toutes indications confondues : ████████ d'euros en 2 ^e année pleine de commercialisation
Commercialisation et prise en charge à l'étranger dans l'indication, telle que déclarée par l'industriel	Allemagne : Prix unitaire : 265 000 € par flacon Espagne : Prix unitaire : 320 000 € par flacon Italie : Prix unitaire : 320 000 € par flacon Royaume-Uni : Prix unitaire : 282 000 £ par flacon

AMM : autorisation de mise sur le marché ; ASMR : amélioration du service médical rendu ; ATU : autorisation temporaire d'utilisation ; CA : chiffre d'affaire ; 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 KYMRIA est le tisagenlecleucel. Il s'agit d'une thérapie anticancéreuse immunocellulaire autologue impliquant la reprogrammation des lymphocytes T du patient à l'aide d'un transgène codant pour un récepteur antigénique chimérique (CAR), afin d'identifier et d'éliminer les cellules exprimant le CD19. Lors de la liaison aux cellules exprimant le CD19, le CAR-T transmet un signal favorisant l'expansion des lymphocytes T et la persistance de tisagenlecleucel. Chaque médicament est produit pour un patient à partir de ses propres cellules T, prélevées par leucaphérèse et génétiquement modifiées. Les cellules viables positives pour le CAR-T anti-CD19 sont amplifiées et seront reperfusées au patient, chez qui elles peuvent alors reconnaître et éliminer les cellules cibles exprimant le CD19.
Pathologie concernée	Les lymphomes non hodgkiniens (LNH) sont un groupe hétérogène de maladies définies par une prolifération anormale de cellules lymphoïdes. Au sein des LNH peuvent être distinguées les formes « agressives » et les formes « indolentes » (LNHi). Ces dernières représentent entre 40 à 50% des LNH et le lymphome folliculaire (LF) représente la forme histologique la plus fréquente des LNHi (environ 80%). Il est estimé que le LF représente environ 20 % des LNH. Le LF est caractérisé par une prolifération de cellules lymphoïdes de la lignée B, à partir du centre germinatif des ganglions dont la structure nodulaire à architecture folliculaire est conservée. La présentation clinique du LF se traduit dans la majorité des cas par des adénopathies superficielles ou profondes évoluant lentement dans le temps. En 2018, en France, l'incidence du LF a été estimée à 3 066 nouveaux cas, soit une incidence brute comprise entre 4,2 et 5,3 nouveaux cas pour 100 000 personnes-années, dont 54% chez l'homme. La médiane d'âge de survenue est de 65 ans chez l'homme et de 68 ans chez la femme. Des données épidémiologiques récentes ont montré que la survie globale nette est proche de 87% à 5 ans (période 2005-2010) et de 71% à 10 ans. Par ailleurs, une étude a mis en évidence que la survie diminue à chaque rechute et considère que la médiane de survie globale est estimée à 11,5 ans en 2^e ligne, à 8,8 ans en 3^e ligne et à 5,3 ans en 4^e ligne.
Prise en charge thérapeutique	Selon les recommandations de l'ESMO, les options thérapeutiques à partir de la 3^e ligne de traitement sont les suivantes : – La chimiothérapie en association ou non avec un anti-CD20 (rituximab ou Gazyvaro) avec maintenance ou non par anti-CD20 (option notée ci-après chimio±anti-CD20) (dans le cas des rechutes tardives et si le patient n'a pas eu ce traitement dans les lignes antérieures) – Gazyvaro + bendamustine, chez des patients atteints de LF en cas de non-réponse ou de progression, pendant -ou dans les 6 mois suivant- un traitement incluant du rituximab (indication à partir de la 2^e ligne de traitement) (dans le cas des rechutes précoces si le patient n'a pas eu ce traitement dans les lignes antérieures) Yescarta a été identifié comme un comparateur futur potentiel, puisqu'il a reçu un avis positif du CHMP en avril 2022 dans le lymphome folliculaire après 3 lignes de traitement systémique ou plus. Deux traitements dits « non médicamenteux » peuvent être proposés. – Une radio-immunothérapie si le degré d'envahissement médullaire le permet – Une greffe de cellules souches hématopoïétique (GCSH) si l'âge et l'état de santé du patient le permettent, avec un LF chimio-sensible.
Place revendiquée dans la stratégie thérapeutique	KYMRIA (tisagenlecleucel) est un traitement de 3^e ligne ou plus du lymphome folliculaire en rechute ou réfractaire après deux lignes ou plus d'un traitement systémique chez des patients qui présentent l'une des caractéristiques suivantes : – Maladie réfractaire, – Ou en rechute pendant ou dans les 6 mois qui suivent la fin de leur traitement d'entretien, – Ou en rechute après une greffe de cellules souches hématopoïétiques autologues.

Tableau 5. Essais cliniques en cours

Code	Indication	Titre de l'étude	Extension d'indication susceptible d'être prise en charge dans les 2 prochaines années
CCTL019B2001X	Pediatric ALL	Phase IIIb for relapsed/refractory pediatric/young adult acute lymphoblastic leukemia patients to be treated with CTL019	Non (AMM)
CCTL019B2202 (ELIANA)	Pediatric ALL	A Phase II trial to determine the efficacy and safety of CTL019 in pediatric patients with relapsed and refractory B- cell ALL	Non (AMM)
CCTL019B2208J	Pediatric ALL	A two cohort pilot study of tocilizumab optimization timing for CTL019 associated cytokine release syndrome (CRS) management in pediatric patients with CD19 expressing B- cell ALL	Non
CCTL019B2302	Pediatric/young adult patients with r/r B-ALL or adult patient with r/r DLBCL	A phase IIIb study of the safety and efficacy of tisagenlecleucel out of specification for commercial release in patients who are consistent with the label indication	Non
CCTL019G2201J (CASSIOPEIA)	Pediatric ALL	A Phase II trial of tisagenlecleucel in first-line high-risk pediatric and young adult patients with B-ALL who are MRD positive at the end of consolidation therapy	Non
19CT023	pALL	A Phase 2 trial of CD19-directed chimeric antigen receptor CD19 redirected autologous T cells (CART19) for orphan indications of pediatric B-ALL.	Non
CCTL019C2201 (JULIET)	Adult DLBCL	A Phase II trial to determine the efficacy and safety of CTL019 in adult patients with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL)	Non (AMM)
CCTL019C2202 (BIANCA)	Pediatric NHL	A Phase 2 trial to determine the safety and efficacy of tisagenlecleucel in pediatric patients with relapsed or refractory mature B-cell NHL	Oui
CCTL019A2101J	Adult NHL	Phase IIa study of autologous T cells engineered to contain anti-CD19 attached to TCR and 4-1BB signaling domains in patients with CD19+ lymphomas	Non (AMM)
CCTL019H2301 (BELINDA)	Adult NHL	Tisagenlecleucel versus standard of care in adult patients with relapsed or refractory aggressive B-cell NHL: A randomized, open label, Phase III trial	Non
CCTL019J2101 (PORTIA)	Adult DLBCL with pembrolizumab	Phase Ib study of tisagenlecleucel in combination with pembrolizumab in DLBCL patients	Non
CCTL019L12101C	Adult DLBCL with ibrutinib	Phase Ib trial to determine the safety and tolerability of tisagenlecleucel in combination with ibrutinib in adult patients with r/r DLBCL	Non

CCTL019A2205B (PAVO)	All indication (All patients who have been treated with Novartis or Penn CAR-T for any indication)	Long Term Follow-Up of Patients Exposed to Lentiviral- Based CAR T-Cell Therapy	Non
---------------------------------	--	---	-----

3. Complément B. Tableaux de synthèse

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

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
Objectif		
L'évaluation a pour objectif d'estimer l'efficience de tisagenlecleucel dans la prise en charge des patients atteints d'un lymphome folliculaire en rechute ou réfractaire après la deuxième ligne ou plus d'un traitement systémique en France.	– L'objectif de l'évaluation économique tel que formulé par l'industriel porte sur le périmètre de l'AMM. L'indication demandée au remboursement est plus restreinte que l'AMM, à savoir le traitement des patients adultes atteints d'un LF en rechute ou réfractaire après la 2^e ligne et plus d'un traitement systémique : qui présentent une maladie réfractaire ou en rechute pendant ou dans les 6 mois qui suivent la fin de leur traitement d'entretien ou en rechute après une greffe de cellules souches hématopoïétiques autologues. – Toutefois, l'analyse économique proposée correspond à la population de l'indication demandée au remboursement.	Pas de réserve
Choix structurants		
Type d'analyse : analyse coût-utilité (ACE) + analyse coût-utilité (ACU)	Conforme.	Pas de réserve
Perspective : restreinte au système de santé	Conforme.	Pas de réserve
Horizon temporel : durée déterminée de 15 ans <i>Analyse de sensibilité : 10 ans (RDCR +29%) et 20 ans (RDCR -12%)</i>	– L'horizon temporel à durée déterminée est associé à une forte incertitude liée : • aux données de la littérature disponible : dans l'étude de Batlevi (Batlevi, 2020), la SG médiane en 3^e et 4^e ligne dans l'indication est de 8,8 ans et 5,3 ans respectivement (environ 3/4 des patients de l'essai sont en 4^e ligne et plus) ; • la survie globale médiane n'est atteinte dans aucun des deux bras ; • l'absence de données sur le long terme (le suivi médian de l'essai clinique ELARA est limité à 21,2 mois) ; – Cependant : • l'âge moyen (56,5 ans) et médian (57,5 ans) des patients dans l'essai clinique ELARA, et l'âge moyen (63 ans) des patients issus de l'étude Fly-T sont rapportés ; • la pathologie (i.e. lymphome folliculaire) étudiée a une évolution lente.	Importante

	– Le choix de l'horizon temporel a un impact non négligeable sur les résultats puisqu'à 10 ans, le RDCR augmente de 29%.																	
Actualisation : 2,5% <i>Analyses de sensibilité</i> : 0% (RDCR -15%), 4% (RDCR +10%)	Conforme.	Pas de réserve																
Population d'analyse : correspond à la population sollicitée au remboursement, à savoir les patients adultes atteints de lymphome folliculaire en rechute ou réfractaire après la deuxième ligne ou plus d'un traitement systémique : • Qui présentent une maladie réfractaire ; • Ou en rechute pendant ou dans les 6 mois qui suivent la fin de leur traitement d'entretien ; • Ou en rechute après une greffe de cellules souches hématopoïétiques autologues. Sous-population d'analyse : aucune.	La population d'analyse est cohérente avec le périmètre de l'indication sollicitée au remboursement.	Pas de réserve																
Options comparées Intervention évaluée : KYMRIA [®] (tisagenlecleucel) Comparateurs : comparateur composite de la cohorte ReCORD : <table><tr><th colspan="2">Chimiothérapie et/ou anti-CD20 : 67%</th></tr><tr><td>Chimiothérapie seule</td><td>20%</td></tr><tr><td>Chimiothérapie + anti-CD20</td><td>34%</td></tr><tr><td>Anti-CD20 seul</td><td>13%</td></tr><tr><th colspan="2">Autres protocoles : 32%</th></tr><tr><td>Idelalisib</td><td>5%</td></tr><tr><td>R2</td><td>3%</td></tr><tr><td>Autre</td><td>24%</td></tr></table> Comparateurs non retenus : • YESCARTA, indiqué en monothérapie pour le traitement de patients adultes atteints de LF réfractaire ou en rechute après trois lignes ou plus de traitement systémique • La greffe de cellules souches, en raison de l'impossibilité de déterminer a priori la sous-population des patients qui y sont éligibles. De plus, il n'existe	Chimiothérapie et/ou anti-CD20 : 67%		Chimiothérapie seule	20%	Chimiothérapie + anti-CD20	34%	Anti-CD20 seul	13%	Autres protocoles : 32%		Idelalisib	5%	R2	3%	Autre	24%	– Le choix des comparateurs est clairement présenté, et acceptable compte tenu de la documentation sur les comparateurs inclus et exclus de l'analyse. – A ce jour, les pratiques de prise en charge des patients atteints d'un lymphome folliculaire dans cette indication semblent relativement hétérogènes. Le recours à une modélisation considérant un bras « comparateur unique » est pertinent dans cette situation, sous réserve que : 1. le bras composite soit représentatif de la pratique actuelle française. Il est à noter que l'utilisation de l'association R2 est sous-estimée dans la cohorte ReCORD, au regard des données françaises issues de l'étude CancerMPact. De plus, il est souligné par l'un des experts sollicités par l'industriel que la cohorte ReCORD a retenu majoritairement des centres « experts » CAR-T, ce qui interroge sur le fait de refléter la pratique française actuelle. Ce choix de ce bras composite permet néanmoins de s'affranchir des comparaisons deux à deux, qui ne permettent pas de construire une frontière d'efficacité. 2. l'hypothèse forte d'équivalence d'efficacité entre les classes thérapeutiques composant le bras composite soit acceptable : • Une première analyse additionnelle sur deux sous-cohortes ReCORD en distinguant les patients traités par chimiothérapies et ceux traités par un autre protocole (« chimiothérapie » versus « autres protocoles ») est réalisée uniquement sur le critère de la survie sans traitement ultérieur (SSTU). • La seconde analyse proposée utilise un indicateur binaire d'estimation de survie d'un événement calculé pour chaque protocole. Cette dernière semble	Mineure
Chimiothérapie et/ou anti-CD20 : 67%																		
Chimiothérapie seule	20%																	
Chimiothérapie + anti-CD20	34%																	
Anti-CD20 seul	13%																	
Autres protocoles : 32%																		
Idelalisib	5%																	
R2	3%																	
Autre	24%																	

aucune donnée de comparaison directe ou indirecte permettant une comparaison économique à Kymriah.

Analyses de sensibilité : composition du bras composite selon l'étude CancerM-pact (RDCR -2%).

montrer une certaine homogénéité de résultats uniquement sur la 1^{re} année, mise à part pour R2. En effet, le pourcentage de SSTU sur la 1^{re} année semble meilleur pour le protocole R2, alors ce traitement est sous représenté dans la cohorte ReCORD, ce qui pourrait sous-estimer l'efficacité du bras composite. Il convient de néanmoins de noter que les effectifs rapportés dans cette analyse sont limités.

→ Bien que des éléments de justification (ci-dessus) aient été fournis, l'hypothèse d'homogénéité entre tous les traitements demeure une hypothèse forte entourée d'incertitude, dont l'impact sur les résultats n'est pas connu.

- Le traitement YESCARTA n'a pas été retenu comme comparateur pertinent en raison notamment de son indication restreinte à des lignes ultérieures, et d'un manque de robustesse de la comparaison indirecte.
- Les résultats de la faisabilité de la MAIC ne permettent pas de conclure sur l'efficacité de tisagenlecleucel versus YESCARTA.
- Néanmoins, il est souligné que l'argument d'une indication restreinte de YESCARTA (aux lignes ultérieures) justifiant sa non-inclusion n'est pas complètement entendable puisqu'elle concernerait une part importante des patients de l'essai clinique ELARA recevant le tisagenlecleucel (environ 76%) en 4^e ligne et plus.
- Enfin, la greffe de cellules souches aurait pu avoir une place à ce stade de la prise en charge des patients, mais la justification apportée de sa non-inclusion est recevable.

Modélisation

Populations simulées :

- la population de l'essai ELARA, n=97 (essai de phase II, non comparative) pour renseigner le bras tisagenlecleucel ;
- la population pondérée de l'étude ReCORD, n=99 (étude de cohorte, non interventionnelle, rétrospective) pour renseigner les traitements usuels.

Transposabilité de la population simulée à celle de la population de l'indication en France (Tableau 7) : comparaison des caractéristiques des populations suivantes :

- Patients français de l'étude ReCORD (n=30)
- Patients traités dans le cadre de l'ATU de cohorte (n=59)

Dans l'essai ELARA, les patients ont en moyenne reçu 4 lignes antérieures, allant jusqu'à 10 lignes pour certains patients. Un peu plus d'un quart des patients sont en 5^e ligne et plus.

- Les données disponibles concernant les patients traités dans le cadre de l'ATU et celles identifiées dans le PMSI sont limitées et ne permettent pas une comparaison exhaustive des caractéristiques des patients de l'essai à celles de la population qui sera traitée en pratique courante française :
- Certaines caractéristiques de la population traitée en ATU sont similaires à celles de la population simulée notamment au niveau du sexe, du nombre de lignes antérieures, de la proportion de patients réfractaires et du délai depuis le diagnostic.

- Patients identifiés par le biais des bases de données PMSI : étude Fly-T
- Analyses de sensibilité : population de l'ATU : âge 64 ans et 45% de femmes (RDCR +0,06%)

Les patients de l'ATU sont en revanche plus âgés (60 ans en moyenne versus 56,5 ans dans l'étude ELARA).

- Les caractéristiques disponibles et renseignées dans le PMSI permettent de montrer que ces patients sont similaires à ceux de la population simulée en termes de statut doublement réfractaire et de sexe. Ces patients ont en revanche eu un moindre recours à la greffe dans le cadre de la ligne précédente (9% versus 37% dans l'étude ELARA), se traduisant également par une proportion de patients réfractaires plus importante (92% versus 77% dans l'étude ELARA). Ils sont également plus âgés (63 ans en moyenne versus 56,4 ans dans l'étude ELARA).

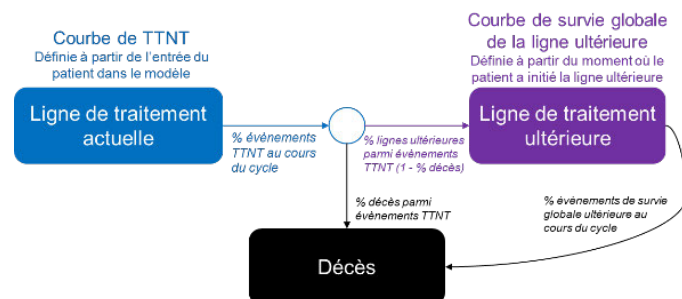
- ➔ En résumé il serait attendu que la population traitée par tisagenlecleucel en France soit légèrement plus âgée et ayant un antécédent d'autogreffe moins fréquent au regard des éléments ci-dessus.
- ➔ Certaines caractéristiques cliniques d'intérêt telles que le score ECOG ou encore le score FLIPI ne sont pas comparées en raison de leurs indisponibilités, ce qui engendre de l'incertitude sur la transposabilité de la population simulée à la pratique courante française.

Mineure

Modèle : Semi-Markov

Etats du modèle : 3 états de santé mutuellement exclusifs

- Ligne de traitement actuelle ;
- Ligne de traitement ultérieure ;
- Décès (absorbant).



Abréviations : SSTU, survie sans traitement ultérieur.

- La survie sans traitement ultérieur (SSTU) a été retenue comme critère de comparaison principal entre tisagenlecleucel et le bras composite, plutôt que la survie sans progression. L'industriel appuie ce choix sur plusieurs arguments : la non-disponibilité des données de progression dans la cohorte ReCORD, la comparabilité des populations simulées sur le critère de SSTU, la pertinence clinique du traitement ultérieur pour décrire l'évolution de la maladie et la pertinence économique du critère de SSTU.

- ➔ Ces arguments sont recevables, dans la mesure où la progression du lymphome folliculaire ne s'accompagne pas systématiquement d'une dégradation symptomatique de l'état de santé du patient (et donc aucun impact sur la qualité de vie) et ne requiert pas nécessairement une mise sous traitement.
- ➔ La structure proposée dans laquelle les événements qui déterminent les transitions entre les trois états modélisés sont l'initiation d'un traitement ultérieur et le décès semble cohérente avec les données disponibles et l'évolution de la maladie.

Pas de réserve

Événements intercurrents

Effets indésirables (EI) :

- La sélection des événements indésirables pour le bras comparateur est acceptable, compte-tenu de l'absence de recueil dans l'étude ReCORD. Une analyse de

– Evénements toutes causes de grade 3-4 associés à la chimiothérapie lymphodéplétive et les événements post-injection, et les événements d'intérêt particulier de grade 1-2 survenus au cours de l'essai ELARA. – Les EI liés aux traitements usuels proviennent de la littérature – Intégrés en une seule fois au 1^{er} cycle du modèle. Arrêts de traitement : – Arrêts modélisés identiques pour le traitement usuel et pour les traitements ultérieurs : • pour idéalisib et R2, estimés à partir des essais pivots ; • pour les autres molécules (chimiothérapies et anti-CD20), durées maximale issues des RCP. <i>Analyses de sensibilité : absence d'effet indésirable (RDCR -9%), absence d'EI dans le bras comparateur (RDCR +1%), persistance aux traitements par chimiothérapie inférieure aux durées maximale (RDCR +0,2%)</i>	sensibilité modélisant l'absence d'événement indésirable pour le bras comparateur a été conduite et l'impact sur le RDCR est négligeable (+0,2%) – Les règles d'arrêt de traitements pour le bras comparateur sont quant à elles sources d'incertitude, provenant pour certains de durées maximales des RCP (la fourchette haute des durées de traitement pour le bras comparateur est donc retenue), pas toujours spécifique à l'indication évaluée. Ceci implique que les sources de données utilisées pour renseigner les durées de traitements du bras comparateur et celles des traitements ultérieurs sont hétérogènes, entraînant une distorsion entre l'intégration de leur coût et celle de l'efficacité et pour laquelle l'incertitude n'est pas quantifiable.	Mineure
Gestion de la dimension temporelle Durée de simulation : 15 ans Cycles : 1 mois, avec correction de demi-cycle Hypothèses d'extrapolation : – La SSTU et la SG après traitement ultérieur peuvent être extrapolées sur toute la durée de simulation, à partir d'une même fonction paramétrique, paramétrée indépendamment sur les données de l'essai ELARA et de la cohorte ReCORD ; – les patients transitant depuis l'état SSTU se répartissent selon un ratio invariant dans le temps entre décès et traitement ultérieur ; – les scores d'utilité et les désutilités sont invariantes dans le temps ; – les coûts unitaires sont invariants dans le temps.	– La durée de simulation de 15 ans semble longue compte-tenu de l'incertitude générée par les éléments mentionnés précédemment (cf analyse critique sur l'horizon temporel) – Les durées de cycle d'un mois sont cohérentes avec le rythme de suivi des patients traités avec un protocole de chimiothérapie. – L'exploration de l'incertitude autour de l'effet de traitement fait l'objet d'une réserve (cf. analyses de sensibilité). – Les hypothèses d'extrapolations liées à la SSTU et la SG font l'objet d'une réserve importante (cf analyse critique dans la méthode d'estimation des probabilités de transition).	Pas de réserve
Méthodes d'estimation des probabilités de transition Sources de données : les données cliniques intégrées dans le modèle, à savoir la SSTU et la SG2 (SG après traitement ultérieur) proviennent pour le bras : • Tisagenlecleucel : population MITT de l'essai ELARA (cut-off du 03/08/2021) (n=97)	Afin de rendre comparable les populations : – un appariement a été effectué en affectant un poids à chacun des patients de la cohorte ReCORD via la méthode par SMR (<i>standard mortality ratio</i>). – cette pondération s'est appuyée sur des scores de propension, calculés par un modèle logistique dont les variables explicatives représentent les caractéristiques du patient au début de la ligne : l'âge au début du traitement, la région, le sexe, les antécédents de GCSH autologues, le nombre de lignes de traitement antérieures, le	Importante

- Traitements usuels : population pondérée par la méthode standardized mortality ratio weighting (SMRW), issue de l'étude ReCORD (n=99).
 - Cette étude correspond à une émulation d'un essai cible. Elle permet d'éviter certains biais inhérents aux études observationnelles, notamment en appliquant les critères d'inclusion et de non-inclusion de l'étude cible ELARA.
 - Cette comparaison a été conceptualisée avant l'obtention des résultats de l'étude ELARA conformément à un plan d'analyse pré-spécifié et accepté par le CHMP

Données cliniques intégrées

La SG et la SSTU sont des critères secondaires non hiérarchisés.

Critère d'efficacité	Etude ELARA	Cohorte ReCORD
	(n=97)	(ESS=99)
SG		
Décès / nb total de patients	8/97	31.3/99
Médiane de SG, mois (IC95%)	Non atteinte	Non atteinte
SSTU		
Nb d'événements (initiation traitement ultérieur ou décès) / nb total de patients	19/97 (20%)	51.3/99 (51.9%)
Médiane de SSTU, mois (IC95%)	Non atteinte	14.4 (9.9, NA)
SG2		
Décès / nb total de patients ayant initié un traitement ultérieur	7/17	17,6/ 36,8
Médiane de SG2	Non fourni	Non fourni

ESS : Effective Sample Size

Estimation de la survie sans traitement ultérieur

- Vérification de l'hypothèse des risques proportionnels, par l'inspection visuelle de l'évolution de l'effet traitement au cours du temps, des résidus de Schoenfeld, et le test de Grambsch & Terneau
 - ⇒ **Rejet de l'hypothèse des risques proportionnels entre les deux bras de traitement**

stade du lymphome folliculaire, le délai entre le diagnostic initial et la date du début du traitement, le caractère double réfractaire de la maladie, et le statut POD24 (progression pendant les 24 mois suivant une 1^e ligne de traitement).

- L'approche par pondération utilisée par l'industriel est acceptable. L'ensemble des données disponibles dans la cohorte ELARA (versus une méthode par « matching ») est conservé. Il ne peut être confirmé que les patients aient reçu une prise en charge identique : la période d'analyse est différente entre ELARA [2018 – 2020] et ReCORD [~2000 – 2020]. De plus, il réside un risque de biais de mesure en lien avec les périodes d'analyse puisque la classification de Lugano datant de 2014 a été utilisée.
- Il est souligné que 24% patients de l'étude ReCORD sont exclus pour données incomplètes
- Le choix des covariables reposait sur une revue systématique de la littérature dont les résultats ont été confrontés à des avis d'experts. Cependant, toutes les covariables identifiées n'ont pas été incluses dans le score de propension, telles que le score FLIPI, qualifié de très important par les experts. Bien que son inclusion aurait conduit à exclure 20% de patients supplémentaires (car non disponible), l'industriel aurait pu proposer une méthode d'imputation des données manquantes. Cependant, on ne peut pas exclure le fait que cette variable est probablement captée indirectement par l'inclusion de certaines de ses composantes (l'âge, le stade du diagnostic et le nombre de ganglions affectés). **Il est toutefois difficile d'affirmer l'absence d'un biais de confusion résiduel.**
- Les données de SG et de SSTU intégrées dans le modèle pour renseigner l'efficacité du bras tisagenlecleucel sont des critères secondaires non hiérarchisés. En l'absence de méthode de gestion de l'inflation du risque alpha liée à la multiplicité des tests, les résultats semblent exploratoires. Toutefois, selon l'industriel : « la catégorisation des critères, qui s'applique dans le cadre d'un essai clinique de comparaison directe, ne s'applique pas dans une comparaison indirecte. Dans ces approches, l'incertitude est gérée par le contrôle des biais, et non par le contrôle du risque alpha, et par la production d'intervalles de confiance ».
- **Bien qu'une comparaison indirecte ait été menée, l'absence du contrôle du risque alpha ne garantit pas la fiabilité sur les résultats intégrés dans la modélisation.**

- Sélection d'une distribution statistique selon leur qualité d'ajustement par l'estimation des critères AIC/BIC, comparaison visuelle de la courbe de KM et des fonctions ajustées, plausibilité clinique à long terme.

⇒ **La distribution log-normale a été retenue pour l'extrapolation des deux bras de traitement**

Estimation de la survie globale après traitement ultérieur (SG2)

- Les données de SG après traitement ultérieur ont été agrégées entre la cohorte ReCORD et l'étude ELARA en raison qu'aucune différence significative entre les deux bras de traitement n'a été démontrée.
- Sélection d'une distribution statistique selon leur qualité d'ajustement par l'estimation des critères AIC/BIC, comparaison visuelle de la courbe de KM et des fonctions ajustées, plausibilité clinique à long terme.

⇒ **La distribution log-normale a été retenue pour l'extrapolation des deux bras de traitement**

Analyses de sensibilité : SSTU fonction Gamma-Généralisée (RDCR -41%), SG2 fonction Gamma généralisée, Weibull et Log-Logistique respectivement (RDCR +2%, -3% et -0,75% respectivement)

Calcul des probabilités de transition

Les transitions sont calculées de la même manière pour les deux comparateurs, seules les données d'entrées (i.e courbes de SSTU) changent.

Transition de l'état ligne actuelle à l'état décès définie comme le maximum :

- Des hasards de la courbe de SSTU sur le cycle défini, multipliés par la proportion de décès parmi les événements totaux de fin de SSTU
- De la probabilité de décès du patient sur le cycle, avec une distribution commune de 28,6% de décès appliquée entre les deux bras de traitement

Transition de l'état ligne actuelle à l'état ligne ultérieure est définie comme le minimum :

- Des hasards de la courbe de SSTU sur le cycle défini, multipliés par la proportion de lignes ultérieures parmi les événements totaux de fin de SSTU ;
- De la probabilité de survie du patient sur le cycle, telle que définie par la table de mortalité en population générale et l'âge du patient au cours du cycle.

Le nombre d'événements observés dans l'essai ELARA est faible, tant pour la survie globale (8 événements pour 97 patients) que pour la SSTU (19 événements pour 97 patients). Pour pallier ces insuffisances, l'industriel a privilégié :

- Un modèle de type état-transition afin de ne pas recourir aux données de survie globale par traitement, mais sur des données de SG2 agrégées entre les deux bras (52 événements pour 54 patients).

→ L'utilisation de données de SG après traitement ultérieur (SG2) agrégées entre la cohorte ReCORD et l'étude ELARA est justifiée au regard de l'absence de différence significative entre les deux bras de traitement.

- Un choix dit « conservateur » par l'industriel a été retenu afin d'extrapoler des données de SSTU du bras tisagenlecleucel (i.e. la fonction Log-normale), simulant un bénéfice décroissant à long terme. En effet, le fait de ne pas avoir considéré une loi d'extrapolation modélisant un plateau est conservateur, puisque différentes sources suggèrent l'existence d'un plateau sur la SSTU, selon l'industriel. Il s'agit notamment de la courbe de Kaplan-Meier sur les données de long terme de la cohorte ReCORD, les données disponibles pour ELARA au *cut-off* de mars 2022 et l'étude support A2001J.

→ A ce jour, l'existence d'un plateau, sous-entendant la possibilité d'avoir des patients « long-répondeurs », et même une éventuelle guérison en pratique courante demeure une hypothèse, et nécessiterait d'être corroboré par des données à plus long terme. Par ailleurs, les « plateaux » évoqués et observés dans les différentes sources de l'industriel ne sont pas satisfaisants. En effet, afin que l'existence d'un plateau dans les estimations non paramétriques (courbes de Kaplan Meier) soit crédible des données suffisamment robustes doivent être disponibles (un effectif suffisant de patients et observé de manière prolongée).

- L'extrapolation des données de SSTU est fragile, notamment pour le bras tisagenlecleucel pour lequel le nombre d'événement est faible (19/97), engendrant de l'incertitude sur l'extrapolation.

- La loi log-normale a été sélectionnée pour extrapoler les courbes de SSTU du bras composite, sur la base des critères d'ajustement statistique AIC/BIC. D'autres éléments doivent être pris en considération pour le choix d'une fonction paramétrique, tels que l'inspection visuelle et leur plausibilité clinique, qui n'est d'ailleurs pas discutée.

- Visuellement, ce choix semble sous-estimer fortement la survie du bras comparateur (la courbe de Kaplan-Meier est au-dessus de la courbe extrapolée). Par

Transition de l'état ligne ultérieure à l'état décès est définie comme le maximum :

- Du nombre de patients décédant dans l'état de santé « ligne ultérieure », selon la courbe SG2
- Du nombre de patients décédant dans l'état de santé « ligne ultérieure », telle que définie par la table de mortalité en population générale et l'âge du patient au cours du cycle.

ailleurs, l'industriel aurait pu discuter le fait d'extrapoler cette courbe, au regard des courbes de Kaplan-Meier disponibles sur le long terme (probable faible effectif).

- Par ailleurs, cette loi modélise une survie inférieure à la borne basse de l'intervalle confiance associé à la courbe de Kaplan-Meier à partir de 80 mois.
- Quant au bras tisagenlecleucel, visuellement, toutes les courbes d'extrapolation sont proches de la courbe de Kaplan-Meier, et en fin de courbe (i.e 30 mois), elles prennent des trajectoires différentes jusqu'à 15 ans (Figure 10).
 - ➔ La loi Gompertz est la loi qui visuellement se rapproche le plus de la courbe de Kaplan-Meier du bras comparateur. En appliquant cette même loi aux bras tisagenlecleucel (conformément aux recommandations du NICE), le tisagenlecleucel est dominé. Il s'agit cependant d'un scénario extrême, très probablement non plausible cliniquement, qu'on ne peut cependant pas exclure en raison de l'immaturité des données relatives au bras tisagenlecleucel. Des données à plus long terme permettront de conforter les résultats sur la SSTU et SG.
 - ➔ L'application d'une loi d'extrapolation différente entre les deux bras dans cette situation pourrait être envisagée et serait moins défavorable pour le bras tisagenlecleucel. En effet, sur la base de la qualité de l'ajustement sur les données de ReCORD en premier lieu, considérant une durée d'observation plus longue par rapport à celle d'ELARA (comme mentionné dans le rapport technique), la loi Gompertz aurait pu être retenue.

Importante

Méthodes d'estimation des événements intercurrents

Effets indésirables :

- Evènements toutes causes survenus chez plus de 1% des patients dans l'essai ELARA et présentant une incidence >1% de grades 3-4. Les événements d'intérêt particulier de grade 1-2 sont considérés.
- Les fréquences appliquées pour les traitements usuels sont issues des publications disponibles
- En l'absence de données, des hypothèses d'équivalences sont émises.

Durée de traitement :

- Les durées appliquées sont identiques en ligne actuelle et ligne ultérieure
- Les durées pour idélalisib et R2 modélisées à partir des durées médianes de traitement publiées et la proportion de patients sous traitement est

- Les épisodes d'EI de grades 3-4 inclus dans l'évaluation (n=466) représentent 82,24% des événements de grade 3-4 survenus dans l'essai (n=563). La méthode d'estimation est donc acceptable.
- L'hypothèse selon laquelle les durées appliquées pour chaque molécule sont identiques en ligne actuelle et en ligne ultérieure n'est pas justifiée et n'est pas cohérente avec les données de survie disponibles dans la littérature suggérant que la survie diminue à chaque rechute, et donc pouvant impacter la durée de traitement. Cette hypothèse n'a pas été explorée en analyse de sensibilité, et semble favorable au tisagenlecleucel.

Mineure

estimé en faisant l'hypothèse que le risque d'arrêt est constant dans le temps

- En l'absence de données, la durée de traitement est estimée par la durée maximale du RCP
- La durée de traitement est bornée par la SSTU.

Validation

- **Vérification technique** : contrôle qualité par un analyste non impliqué dans la modélisation
- **Validation interne** : exercice réalisé en comparant les données de SSTU et SG simulées avec les données de l'essai clinique ELARA et de la cohorte ReCORD. cf. Tableau 58)
- **Validation externe** :
 - Pour le bras tisagenlecleucel : exercice réalisé en comparant les données de SSTU simulées à l'étude support A2001J et au *cut-off* du 3 août 2022 disponible.
 - Pour le bras composite : exercice réalisé en comparant les données de SSTU simulées à une publication à savoir Ta et al. et des données de SG simulées à une publication Batlevi et al. Cf. Figure 17
- **Validation croisée** : exercice réalisé en comparant la modélisation de tisagenlecleucel versus le bras composite aux avis économique de GAZYVARO en 2^e ligne et plus (CEESP) et ZYDELIG (NICE).

Vérification technique

La vérification technique est mentionnée, et décrite succinctement.

Validation interne

- Pour les données du bras tisagenlecleucel, les données de SSTU et de SG simulées sont cohérentes jusqu'à 24 mois avec les données de l'essai clinique ELARA.
- Pour les données du bras composite, la SSTU et la SG seraient légèrement surestimées au début (selon les données présentées jusqu'à 24 mois), puis sous-estimées à long terme. La validation interne, montre une sous-estimation de la SSTU pour le bras composite. En effet, il est estimé une SSTU de 20% à 10 ans et 14% à 15 ans versus 34% à 10 ans et 29% à 15 ans selon les données de KM de la cohorte ReCORD, témoignant de cette sous-estimation du bras composite, favorable au traitement évalué (cf réserve sur l'extrapolation des données)

Validation externe

- L'étude A2001J ne permet pas de contribuer à l'exercice de validation externe à plus long terme des données. Comme le mentionnent les auteurs, le critère de jugement est différent (SSP vs SSTU), le nombre de patients à risque est faible et les IC larges. Les données de SSTU issues du *cut-off* de mars 2022 participent à la validation interne et non externe de la modélisation. Ainsi, aucune donnée présentée ne permet de réaliser la validation externe du bras évalué pour la SSTU. L'exercice de validation externe proposé ne permet pas de valider spécifiquement les données de SG2 introduites dans le modèle. Néanmoins, la donnée de SG2 est indirectement prise en compte dans la donnée de SG.
- Pour le bras composite, la comparaison entre les données de SSTU simulées et les données de vie réelle issues l'étude Ta et al. est trop incertaine, au regard des traitements utilisés, différents du bras comparateur. Bien que ce soient des données américaines (étude Batlevi et al.), l'approximation faite par l'industriel pour comparer la SG simulée à celle observée en vie réelle montrent une certaine cohérence sur les pourcentages de patients encore en vie au cours du temps jusqu'à 10 ans.

Estimation de l'utilité

Sources de données :

- Une revue systématique de la littérature a été menée afin d'identifier les sources d'intérêt (UK).
- Recueil des données de qualité de vie au cours de l'essai clinique ELARA via le questionnaire EQ-5D-3L. Valorisation fondée sur la matrice française (Chevalier et al. 2013).
- Application de scores de désutilité sur les EI : désutilité par EI extraite de la littérature, en considérant la fréquence de chaque EI et la durée moyenne de l'épisode.

Méthode d'estimation des scores d'utilité :

- Modèle linéaire généralisé calibré pour expliquer le score selon deux variables : l'utilité à l'inclusion et l'état de santé du patient ;
- Les scores d'utilité dépendent de la ligne de traitement.

Scores d'utilité (ajustés) introduits dans le modèle

	Référence	Sensibilité
Etat du modèle	Valeur ELARA	Valeur Avis Gazyvaro
Ligne de traitement actuelle	0,814	Survie sans progression ≤ 65 ans : 0,8495 (0,01550) > 65 ans : 0,8300 (0,02154)
Ligne de traitement ultérieure	0,769	Survie post-progression ≤ 65 ans : 0,8140 (0,02302) > 65 ans : 0,7665 (0,03446)

Désutilité totale relative aux profils de tolérance

Comparateur	QALYs totaux perdus
Tisagenlecleucel	-0,054
Traitements usuels	-0,005

- Les sources de données sur les utilités et leur valorisation (matrice française) sont clairement présentées.
- Dans l'essai clinique ELARA, la qualité de vie a été collectée via le questionnaire EQ-5D-3L et non 5L sans plus de précision. Le taux de remplissage des questionnaires est élevé à l'inclusion (81%), puis environ la moitié est remplie jusqu'au mois 24. En revanche, l'une des principales limites est le nombre de questionnaires disponibles par état de santé, et notamment pour l'état « après initiation d'un traitement ultérieur » (n=17). En effet, pour documenter de manière robuste l'utilité de la ligne de traitement ultérieure, le nombre d'observations est faible, générant de l'incertitude autour de ce résultat. Par ailleurs, le coefficient estimé après traitement ultérieur n'est pas statistiquement significatif, en raison notamment du faible nombre de questionnaires. Il est donc difficile de conclure à une différence des scores d'utilité entre les états de santé. Il s'agit certes d'une limite fréquemment observée, mais dans ce dossier on ne peut pas exclure que ce faible nombre de questionnaire renseignant l'état « ligne de traitement ultérieure » peut impacter la valeur centrale observée dans l'essai.
- Un modèle linéaire généralisé calibré a été utilisé pour estimer le score d'utilité, sans aucune justification, par rapport notamment à un modèle plus standard (i.e modèle mixte à mesures répétées).
- Les analyses de sensibilité en scénario fournies ont une portée relativement limitée, dans la mesure où les patients de l'essai GADOLIN (avis économique GAZYVARO) sont différents, et que le critère de jugement utilisé l'est également.

Mineure

Analyses de sensibilité : Utilités de l'avis GAZYVARO <65 ans 1L (RDCR -4%) ; Utilités de l'avis GAZYVARO >65 ans 1L (RDCR -2,6%) ; Pas de désutilités associées aux traitements ultérieurs (RDCR+1,6%) ; Utilités de l'avis GAZYVARO <65 ans et >65 ans pondérées en fonction de l'âge pour 1L (RDCR -23,6%)

Estimation des coûts

Ressource	Volume/fréquence	Coût unitaire	Sources
Coûts associés à KYMRIA			
Eligibilité	En une fois	298,23 €	Volume : Avis d'experts Valorisation : Ameli (tarifications, honoraires moyens avec dépassement)
Leucaphérèse	En une fois	1805,73 €	Volume : SFGM-TC Valorisation : Liste en sus (rituximab), ENCC (coût moyen pondéré par les GHM), rapport cour des compte (transport)
Chimiothérapie stabilisatrice	En une fois	548,46€	Volume : ELARA Valorisation : Ameli (tarifications), ENCC (administration), rapport cour des compte (transport)
Séjour, y.c. la chimiothérapie lymphodéplétive	En une fois	27 279,07€	Volume : SFGM-TC, ELARA Valorisation : Ameli (tarifications), ENCC (administration), rapport cour des compte (transport), ATIH (Complément forfaitaire)
Hébergement	En une fois	318,75 €	Volume : étude Novartis sur PMSI Valorisation : HAS 2015
Coût d'acquisition			
Tisagenlecleucel	En une fois	€	Novartis
Traitements usuels	Selon RCP	1 716 €/mois	Volume : ReCORD

- La méthode de valorisation des coûts est acceptable et correctement décrite.
- L'utilisation du GHM 28Z16Z pour valoriser les actes de leucaphérèse est acceptable. Bien que des actes spécifiques aux CAR-T ont été créés, ces actes n'ont pas encore de tarifs associés à ce jour.
- Certaines hypothèses ont été retenues, telles que la répartition de 71/29% entre le GHM17M153 de niveau 3 et 4, mais celle-ci, testée en analyse de sensibilité en scénario montre un impact négligeable sur les résultats. Il en est de même pour l'hypothèse de ne pas considérer de suivi en SSR pour les patients en post-injection de tisagenlecleucel.

Pas de réserve

			Valorisation : intra-GHM, liste en sus ou rétrocession
Coûts de suivi avant traitement ultérieur			
Année 1	Kymriah : 3 bilans sur 2 sem puis 1 tous 3 mois Comparateur : 1 bilan tous les 3 mois	275 €/mois 114 €/mois	Volume : SFGM-TC, ESMO Valorisation : Ameli (tarifications), ENCC (administration)
Année 2	2 bilans par an	57 € / mois	Volume : ESMO Valorisation : Ameli (tarifications), ENCC (administration)
Année 3 et plus	1 bilan par an	16€ / mois	Volume : ESMO Valorisation : Ameli (tarifications), ENCC (administration)
Coût des traitements ultérieurs			
A base de chimiothérapie	En une fois	28 280 € pour Kymriah 23 185 € pour le comparateur	Distributions observées dans ELARA & ReCORD
Grefe post-Kymriah	Allogreffe (12% des patients)	62 324 €/greffe	Volume : ELARA Valorisation : ENCC
Coûts de suivi	Hypothèse	86 €/mois	Hypothèse
Coûts liés aux événements indésirables			
Kymriah	En une fois	14 910 €	Volume : ELARA, essais pivots Valorisation : ENCC, liste en sus, tarif SI
Traitements usuels	En une fois	1 472 €	Volume : essais pivots Valorisation : ENCC
Fin de vie	En une fois	7 146 €	ENCC

Analyses de sensibilité : observance 80% (RDCR +0,4%), inclusion du coût de la greffe dans les traitements usuels (RDCR -1%), répartition des chimiothérapies (RDCR +2%) surface corporelle de 1,70m² (RDCR +0,2%)

Analyse de l'incertitude

- **Analyses de sensibilité sur les choix structurants et de modélisation**
 - **Choix structurants** : horizon temporel, taux d'actualisation, composition du bras composite, population simulée.
 - **Hypothèses de modélisation** : simulation de la SSTU, simulation de la SG2, % de décès en 1^{re} ligne, simulation de la tolérance, variables d'utilité, variables de coûts.
- **Analyses de sensibilité déterministes testant l'impact de la variabilité des paramètres** :
 - Population simulée : âge, sexe, poids moyen, surface corporelle ;
 - Efficacité et tolérance : % de décès en 1^{re} ligne, SSTU des deux bras, SG2 ;
 - Scores d'utilité : utilité de 1^{re} ligne, désutilités ;
 - Paramètres des coûts : coûts des séjours, des EI, de suivi...

Choix des bornes IC95% si disponible, ou IC95% calculé sous l'hypothèse d'une erreur type
- **Analyse de sensibilité probabiliste** (liste des variables incluses) :
 - Population simulée : âge (distribution normale), sexe (distribution binomiale), poids moyen (distribution normale), surface corporelle (distribution normale) ;
 - Efficacité et tolérance : % de décès en 1^{re} ligne (distribution binomiale), SSTU des deux bras, SG2.
 - Scores d'utilité : utilité de 1^{re} ligne (distribution bêta), désutilités (distribution bêta) ;
 - Paramètres des coûts : coûts des séjours, des EI, de suivi etc. (distribution log-normale)

La description des analyses de sensibilités déterministes et probabilistes est claire.

Au regard du guide méthodologique, il est recommandé de mener *a minima*, des analyses de sensibilité en scénario permettant d'estimer les résultats de santé sous les trois hypothèses sur la persistance de l'effet de traitement sur l'horizon temporel. Ces analyses n'ont pas toutes été fournies par l'industriel malgré la demande formulée en échange technique (cf analyse critique dans Gestion de la dimension temporelle).

Importante

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

Résultats de l'analyse de référence proposés par l'industriel – sous-estimés

Résultats

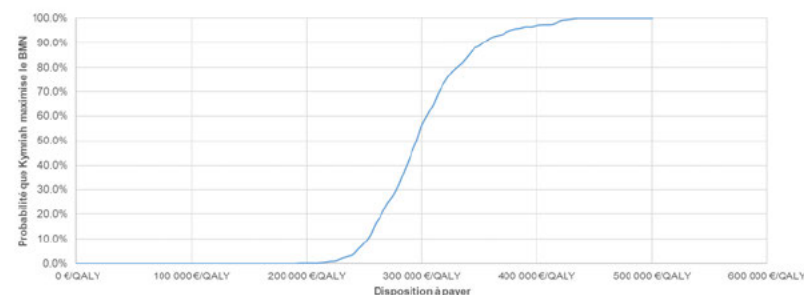
Le RDCR de Kymriah comparé à la prise en charge actuelle est estimé à 295 521 €/QALY, sur 15 ans. La frontière d'efficacité est constituée de tisagenlecleucel et des traitements usuels.

Interven- tions	Coûts to- taux	AVs	QALYs	RDCR - ACE	RDCR - ACU
Traitements usuels	46 521 €	6,4	5,1	232 907 € / AVG	295 406 €/QALY
Kymriah	378 712 €	7,8	6,2		

Analyse probabiliste associée

La probabilité de 80% pour tisagenlecleucel d'être efficace est atteinte pour une disposition à payer de 327 000 €/QALY.

Courbe d'acceptabilité



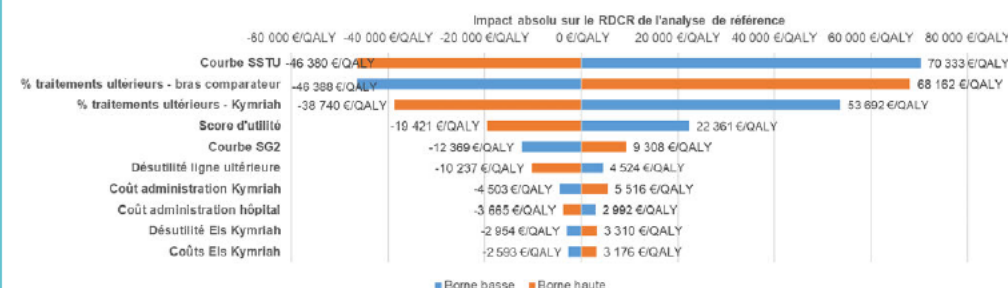
Le RDCR moyen estimé sur 1000 simulations est de 294 813 €/QALY, soit un écart de 0,2% par rapport au résultat déterministe.

Analyses de sensibilité déterministe

Variation du RDCR en fonction du prix : RDCR =



Diagramme de Tornado



Les paramètres dont la variation a le plus d'impact sont la SSTU et la proportion de patients qui évoluent vers un traitement ultérieur :

Analyse principale RDCR 295 406€/QALY	RDCR (€/QALY)	% variation
Baisse de █████	268 379	-9%
Baisse de █████	241 353	-18%
Baisse de █████	214 327	-27%

- La SSTU, par son impact sur le différentiel de SG (-19,9% ; +30,2%);
- Le pourcentage de patient recevant un traitement ultérieur parmi ceux qui évolue vers traitement ultérieur ou décès.

Analyse de l'incertitude

Principales hypothèses sources d'incertitude

Analyse principale RDCR=295 406€/QALY	Analyse de sensibilité	Coûts totaux	QALY	RDCR (€/QALY)	% Variation
Actualisation à 2,5%	Actualisation à 4%			324 960	+10%
Horizon temporel à 15 ans	A 10 ans			382 391	+29%
Simulation de la SSTU : fonction Log-normale	Gamma généralisée	327 295 €	1,9	174 587	-41%
% décès en 1re ligne : 28,6%	Kymriah : 15% Traitements usuels : 31,8%	336 489	1,5	226 452	-23 %
Utilités	Extraites de l'avis Gazyvaro (Moyenne pondérée des utilités <65 ans et >65 ans) appliquées pour la ligne de traitement actuelle et la ligne ultérieure	332 190 €	1,5	225 819	-23,6 %

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 annuelles, en termes de remboursement, liées à l'introduction de tisagenlecleucel dans le traitement des adultes atteints d'un LF en rechute ou réfractaire après la 2^e ligne et plus d'un traitement systémique : – qui présentent une maladie réfractaire ; – ou en rechute pendant ou dans les 6 mois qui suivent la fin de leur traitement d'entretien ; – ou en rechute après une greffe de cellules souches hématopoïétiques autologues.	Acceptable. L'objectif est cohérent avec l'indication sollicitée au remboursement.	Pas de réserve
Choix structurants		
Perspective : Assurance Maladie obligatoire <i>Analyse de sensibilité</i> : Aucune	Conforme	Pas de réserve
Horizon temporel : 3 ans	– Acceptable : l'industriel a fait le choix de retenir un horizon temporel de 3 ans compte tenu de l'arrivée des anticorps bispécifiques qui pourraient faire évoluer le marché en termes de prise en charge des patients. – Un horizon temporel de 5 ans aurait pu néanmoins être présenté en analyse de sensibilité en scénario.	Pas de réserve
Population d'analyse : correspond à la population de l'indication demandée au remboursement.	Conforme. La population d'analyse est identique à celle de l'analyse de l'efficience.	Pas de réserve
Scénarios comparés • Scénario sans tisagenlecleucel • Scénario avec tisagenlecleucel	Les scénarios comparés sont cohérents avec l'objectif formulé.	Pas de réserve
Population cible – Avis CT ZYDELIG : 200-230 patients atteints d'un LF réfractaires à deux lignes de traitement antérieurs par an en 2015, après actualisation en 2018 :	L'estimation de la population cible repose sur des sources de données françaises.	

entre 240-280 patients par an. Correspond à 68% de la population de l'essai clinique ELARA, donc extrapolation à 350-410 patients par an.

- Etude PMSI FLY-T Novartis : sur 589 patients débutant une 3^e ligne et plus en 2018, 438 correspondaient à la population ELARA.

La population cible estimée est estimée à 438 nouveaux patients par an.

Évolution de la population cible au cours de l'horizon temporel

Année	Année 1	Année 2	Année 3
	2018		
Population cible	438	438	438

L'algorithme de calcul de la population n'est pas suffisamment décrit, le montant de l'impact budgétaire pourrait être sous-estimé. Aucune analyse de sensibilité n'a été conduite sur ce point.

Selon des analyses de sensibilité conduites par le SEM, une augmentation de la population cible de 50% (657 patients) et 75% (765 patients), l'impact budgétaire est estimé à [REDACTED] d'euros.

Importante

Modèle de l'AIB

- Approche dynamique considérant une population incidente annuelle, dont l'évolution vers une ligne de traitement ultérieure ou le décès est modélisée via le modèle de Markov
- Cependant, les coûts estimés par les traces de Markov sont exploités différemment.
- Dans l'analyse d'impact budgétaire, trois informations principales sont extraites des traces de Markov :
 - Les coûts de prise en charge cumulés dans la première année suivant l'initiation du traitement, représentant la somme des coûts cumulés sur les 12 premiers cycles de la trace de Markov
 - Ces mêmes coûts cumulés sur la deuxième année suivant l'initiation du traitement (cycles 13 à 24 de la trace de Markov)
 - Les coûts cumulés sur la troisième année suivant l'initiation du traitement (cycles 25 à 36)

Voir détail dans complément D

Le type du modèle sur lequel repose l'analyse d'impact budgétaire est acceptable compte tenu de l'objectif formulé et de l'histoire naturelle de la pathologie.

Pas de réserve

Parts de marché et population rejointe

Les traitements retenus sont ceux de l'analyse de l'efficacité.

- Scénario « sans tisagenlecleucel » : les traitements retenus sont issus de la cohorte ReCORD ;

- Les traitements retenus (représentant 80% des parts de marché) font l'objet d'une analyse critique similaire à celle développée dans le cadre de l'analyse de l'efficacité.
- L'estimation des populations rejointes est décrite et les hypothèses sous-jacentes sont présentées.
- Pour la prise en charge actuelle, la cohorte ReCORD est définie comme représentative de la pratique courante française. Néanmoins, il est souligné la sous-

Pas de réserve

- Scénario « avec tisagenlecleucel » : estimation des parts de marché par scénario sont présentées ci-après.

Hypothèses :

- Les parts de marché n'évoluent pas au cours des années dans le scénario « sans tisagenlecleucel » ;
- La mise à disposition de tisagenlecleucel ne modifierait pas la distribution des autres traitements par rapport à la prise en charge actuelle : prise de part de marché uniforme entre les traitements actuels.

Distribution des parts de marché du scénario sans tisagenlecleucel

Parts de marché	Année 1	Année 2	Année 3
Chimio + anti-CD20	■	■	■
Chimiothérapie seule	■	■	■
Anti-CD20 seul	■	■	■
Idelalisib	■	■	■
R2	■	■	■
Autres	■	■	■
Total	100%	100%	100%

Distribution des parts de marché du scénario avec tisagenlecleucel

Parts de marché	Année 1	Année 2	Année 3
Tisagenlecleucel	■	■	■
Traitements usuels	■	■	■
Total	100%	100%	100%

Analyse de sensibilité : parts de marché de tisagenlecleucel abaissées à ■ (IB -20%), parts de marché de tisagenlecleucel relevées à ■ (IB +20%)

représentation du traitement R2. Toutes les limites évoquées dans l'analyse de l'efficacité à propos du choix de la cohorte ReCORD sont également applicables dans l'analyse de l'impact budgétaire. Le traitement YESCARTA n'a pas été considéré, en cohérence avec l'analyse de l'efficacité.

- Selon les hypothèses de l'industriel, la part de marché associée à l'introduction sur le marché de tisagenlecleucel est de ■ de manière fixe sur les trois années. L'industriel justifie ce taux sur la base des données ATU. Néanmoins, il ne peut être écarté avec certitude une évolution des parts de marché de tisagenlecleucel différente dans le cadre du droit commun que celle observée lors de l'ATU.

Données cliniques mobilisées Source de données Les sources de données sont identiques au modèle de l'efficacité : reposent sur les traces du modèle de Markov utilisé pour l'analyse de l'efficacité.	De manière générale, les sources des données cliniques mobilisées sont identiques à celles de l'efficacité.	
Coûts pris en compte - Les postes de coûts considérés et la mesure des ressources consommées sont identiques à l'analyse de l'efficacité. - Il est fait l'hypothèse que les patients sont pris en charge dans le cadre de l'Affection Longue Durée (ALD) impliquant une prise en charge des frais de santé à 100% par l'assurance maladie et une exonération du ticket modérateur. <i>Analyse de sensibilité : inclusion de la greffe dans le traitement usuel (IB +0%), exclusion des coûts de fin de vie (IB +0,24%)</i>	La valorisation des coûts unitaires est conforme aux recommandations compte tenu de la perspective adoptée.	Pas de réserve
Analyses de sensibilité		
Analyses de sensibilité sur la variabilité des paramètres Les bornes retenues correspondent aux bornes des IC95% lorsque cette information est disponible, et dans le contraire une variation de +/- 10% est considérée : - Caractéristiques des patients : âge, poids, sexe, surface corporelle - Données d'efficacité : % de décès en 1^{er} ligne - Données de coût : coût de fin de vie, des EI etc. Analyses de sensibilité en scénario : - Choix structurants : composition du bras traitements usuels, population simulée - Données d'efficacité et de tolérance : simulation de la SSTU, de la SG2 etc. - Données de coût : coût de fin de vie, composition des chimiothérapies dans le bras de traitement usuel etc.	Le choix d'une variation arbitraire pour la durée de traitements de +/- 10% est discutable.	Pas de réserve

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

Résultats de l'analyse d'impact budgétaire proposés par l'industriel – sous-estimés

- L'impact budgétaire sur les dépenses de l'Assurance Maladie s'élève à [REDACTED] d'euros sur 3 ans pour une population rejointe estimée à [REDACTED] patients.
- Le coût total de prise en charge des patients est estimé à 35 millions d'euros dans le scénario sans le Kymriah *versus* [REDACTED] d'euros dans le scénario avec Kymriah.

Population rejointe

Populations d'intérêt	Année 1	Année 2	Année 3	Cumul
Population cible	438	438	438	1 314
Populations rejointes				
Scénario SANS Kymriah				
Traitements usuels	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Scénario AVEC Kymriah				
Kymriah	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Traitements usuels	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

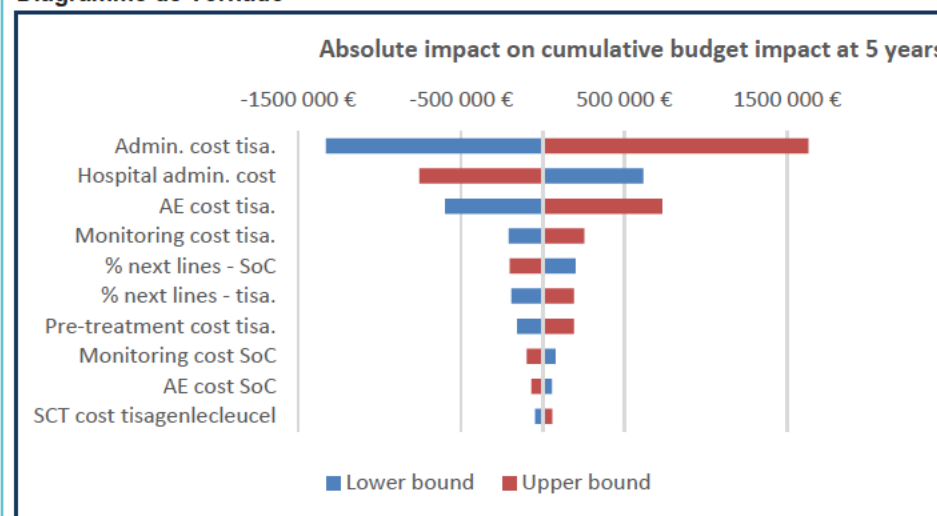
Impact budgétaire

Poste de dépense	Années calendaires suivant l'arrivée de Kymriah sur le marché			
	Année 1	Année 2	Année 3	Cumul
Ligne de traitement actuelle				
Pré-traitement	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Acquisition	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Administration	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Analyse de l'incertitude

- Toutes choses égales par ailleurs, le coût d'administration de Kymriah est le principal paramètre qui affecte l'impact budgétaire, suivi du coût des événements indésirables de Kymriah.

Diagramme de Tornado



Principales analyses de sensibilité en scénario

Les analyses de sensibilité en scénario qui ont le plus d'impact sur l'estimation de l'impact budgétaire portent sur la composition de la prise en charge actuelle et la non prise en compte d'effet indésirable

Paramètre	Analyse de sensibilité	Variation de l'IB

Evènements indésirables	988 354 €	988 354 €	988 354 €	2 965 063 €
Suivi du patient	218 559 €	236 516 €	241 140 €	696 215 €
Ligne de traitement ultérieure				
Suivi du patient	-11 505 €	-24 901 €	-34 715 €	-71 121 €
Acquisition	-49 799 €	79 473 €	199 261 €	228 935 €
Administration	-153 935 €	-153 348 €	-134 147 €	-441 430 €
Autre				
Fin de vie	-65 882 €	-90 510 €	-98 453 €	-254 845 €
Impact budgétaire annuel	■	■	■	■ €
Impact budgétaire cumulé	■	■	■ €	■

Parts de marché de Kymriah	■ tous les ans	+20%
Composition de la prise en charge actuelle	Proportions issues de CancerM-Pact	-2%
Simulation de la tolérance	Pas d'effet indésirable	-2,7%

Prix d'acquisition de Kymriah

	Variation de l'impact budgétaire (%)
Diminution de 10%	-10%
Diminution de 15%	-19%
Diminution de 30%	-28%

4. Complément C. Résultats de l'étude d'efficience

4.1. Choix structurants

4.1.1. Comparateurs

Tableau 6. Répartitions des traitements dans la cohorte ReCORD et dans l'étude CancerMPact

	ReCORD		CancerMPact	
Période couverte	1998-2020		2020	
Population couverte	ELARA		3L	
Chimiothérapie et/ou anti-CD20	67,8%	Base 100%	53,4%	Base 100%
Chimiothérapie seule	20,3%	29,9%	16,1%	30,1%
Chimiothérapie + anti-CD20	34,3%	50,5%	31,5%	59,0%
Anti-CD20 seul	13,3%	19,6%	5,8%	10,9%
Autres protocoles	32,2%	Base 100%	46,6%	Base 100%
Idelalisib	4,9%	15,2%	17,1%	36,8%
R2	2,8%	8,7%	17,1%	36,8%
Autre	24,5%	76,1%	12,3%	26,5%

4.2. Modélisation

4.2.1. Population simulée

Tableau 7. Représentativité des populations simulées

Caractéristique	ELARA N=97	ReCORD Population totale N=99a	ReCORD Patients français N = 30a
Age à l'instauration du traitement (catégoriel)			
Moyenne (SD)	56,5 (10,40)	56,1 (11,52)	55,7 (12,16)
Médiane	58	56,3	57,9
Min-Max	29-73	25-86	40-85
<65 ans	73 (75,3%)	76 (76,7%)	22,5 (74,5%)
≥65 ans	24 (24,7%)	23 (23,3%)	7,7 (25,5%)

Sexe - n (%)			
Femme	33 (34,0%)	30,8 (31,1%)	11,5 (38,1%)
Homme	64 (66,0%)	68,3 (68,9%)	18,7 (61,9%)
Région - n (%)			
Europe	44 (45,4%)	41,4 (41,8%)	30 (100%)
Reste du monde	53 (54,6%)	57,6 (58,2%)	0
Antécédent Auto-HSCT - n (%)			
Oui	36 (37,1%)	36,1 (36,5%)	15,8 (52,2%)
Non	61 (62,9%)	62,9 (63,5%)	14,5 (47,8%)
Nombre de lignes antérieures			
Moyenne (SD)	3,9 (1,78)	4,1 (2,25)	4,0 (2,61)
Médiane	4	4	3
Min-Max	2-13	2-10	2-10
Nombre de lignes antérieures (catégoriel)			
2-4	69 (71,1%)	69,9 (70,6%)	21,7 (71,6%)
>4	28 (28,9%)	29,1 (29,4%)	8,6 (28,4%)
Stade de la maladie au diagnostic –n(%)			
Stade I	6 (6,2%)	4,7 (4,7%)	2,5 (8,1%)
Stade II	13 (13,4%)	9,5 (9,6%)	6,4 (21,1%)
Stade III	21 (21,6%)	25,4 (25,7%)	5,8 (19,3%)
Stade IV	57 (58,8%)	59,4 (60,0%)	15,6 (51,4%)
Délai entre diagnostic et l'instauration du traitement			
Moyenne (SD)	77,3 (56,33)	77,1 (49,21)	75,4 (51,91)
Médiane	66,2	69,7	64,0
Min-Max	6,4-355,4	2,8-255	11-255
Nombre de ganglions atteints à l'instauration du traitement			
≤4	39 (40,2%)	38,1 (38,5%)	16,2 (53,7%)
>4	58 (59,8%)	60,9 (61,5%)	14,0 (46,3%)
Double réfractaire – n (%)			
Oui	66 (68,0%)	67,8 (68,5%)	17,6 (58,0%)
Non	31 (32,0%)	31,2 (31,5%)	12,7 (42,0%)
POD24 – n (%)			
Oui	61 (62,9%)	62,7 (63,3%)	17,5 (57,8%)
Non	36 (37,1%)	36,3 (36,7%)	12,8 (42,2%)
Réfractaire à la dernière ligne de traitement – n (%)			

Oui	75 (77,3%)	79,2 (80,0%)	20,6 (68,0%)
Non	21 (21,6%)	19,8 (20,0%)	9,7 (32,0%)
Inconnu	1 (1,0%)	0	0
FLIPI – n (%)			
Elevé	59 (60,8%)	56,6 (57,2%)	15,4 (50,9%)
Intermédiaire	20 (20,6%)	14,3 (14,5%)	6,5 (21,6%)
Faible	18 (18,6%)	9,7 (9,8%)	2,0 (6,7%)
Inconnu	0	18,3 (18,5%)	6,3 (20,8%)

4.3. Estimation des courbes de survies

4.3.1. Source de données

Figure 1. Courbes de Kaplan Meier de la survie sans traitement ultérieur de Kymriah et traitement usuel

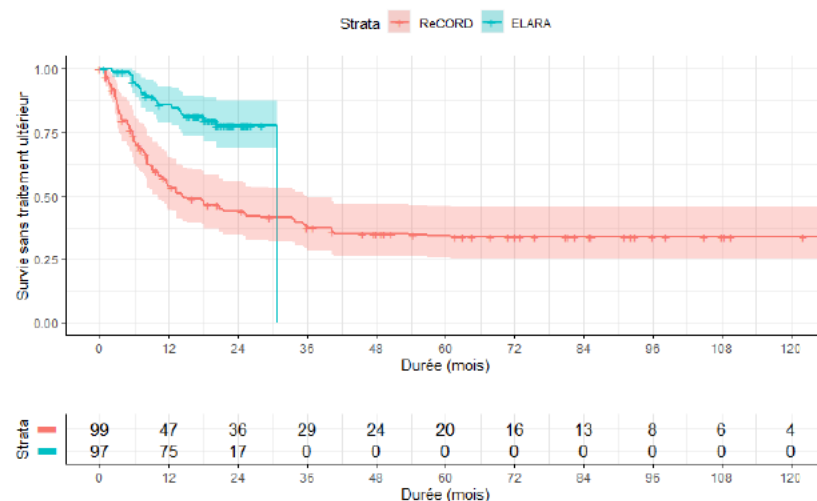
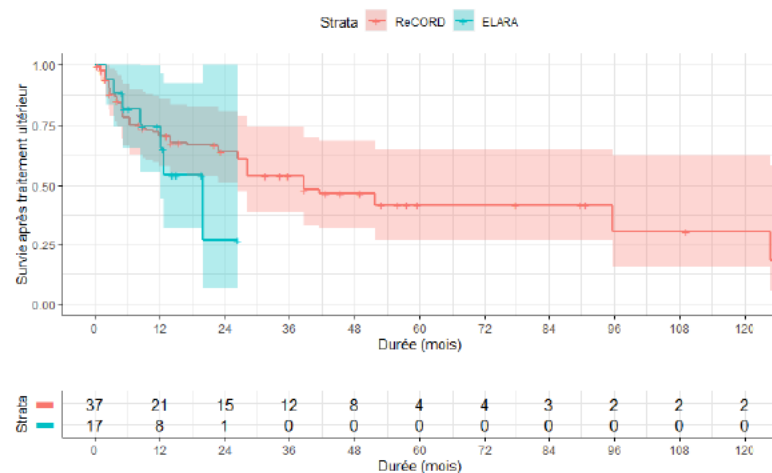


Figure 2. Courbes de Kaplan Meier de la survie globale après traitement ultérieur de Kymriah et traitement usuel



4.3.2. Extrapolation de la survie sans traitement ultérieur

Figure 3. Effet traitement au cours du temps (SSTU)

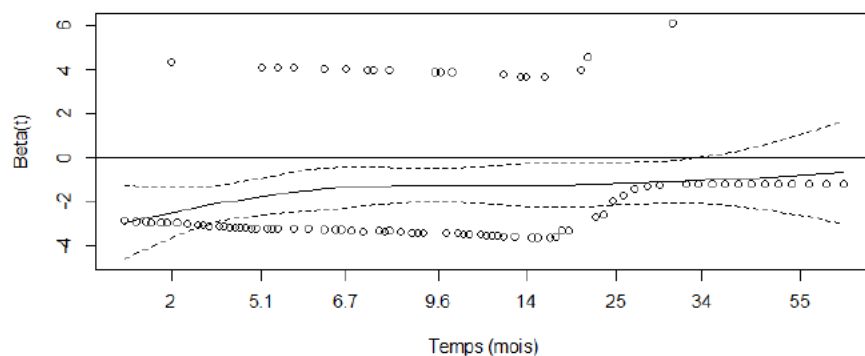


Figure 4. Résidus de Schoenfeld (SSTU)

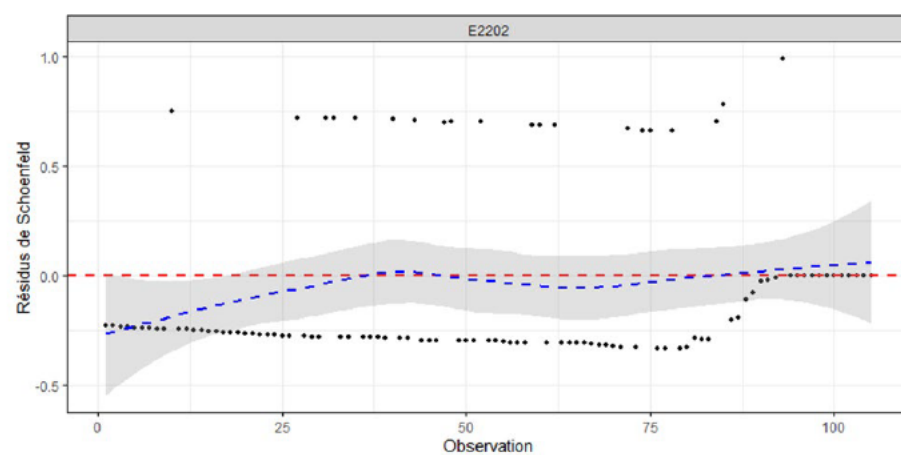


Figure 5. Courbes Log-Log (SSTU)

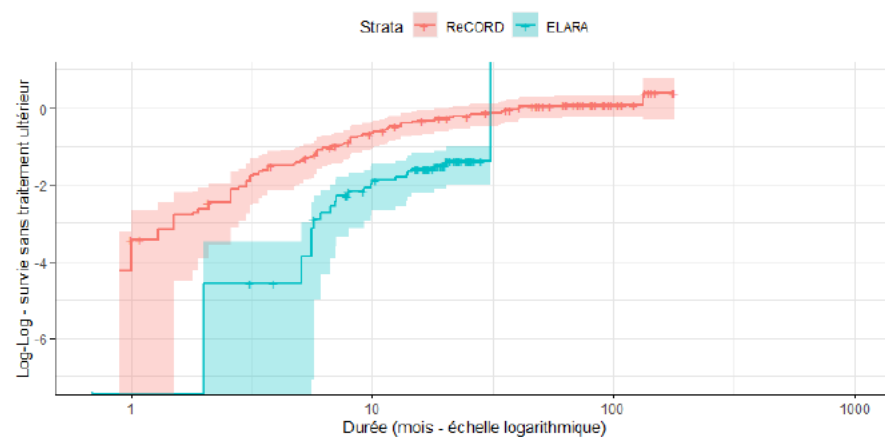


Tableau 8. Critères statistiques d'ajustement aux données de survie sans traitement ultérieur

	ELARA		ReCORD	
Nombre de patients	97		143	
Nombre d'évènements	20		85	
Suivi cumulé (mois)	1 678		4 794	
Fonction paramétrique	AIC	BIC	AIC	BIC

Exponentielle	219,2	221,8	594,1	597,1
Weibull	219,9	225,1	566,2	572,1
Gompertz	221,0	226,2	545,3	551,2
Log-normale	217,8	222,9	549,1	555,0
Log-logistique	219,5	224,6	553,1	559,0
Gamma généralisée	218,1	225,9	534,8	543,6

Abréviations : AIC, Akaike information criterion ; BIC, bayesian information criterion.

Figure 6. Courbe de Kaplan-Meier et fonctions paramétriques testées pour ajuster les données de survie sans traitement ultérieur dans le bras Kymriah

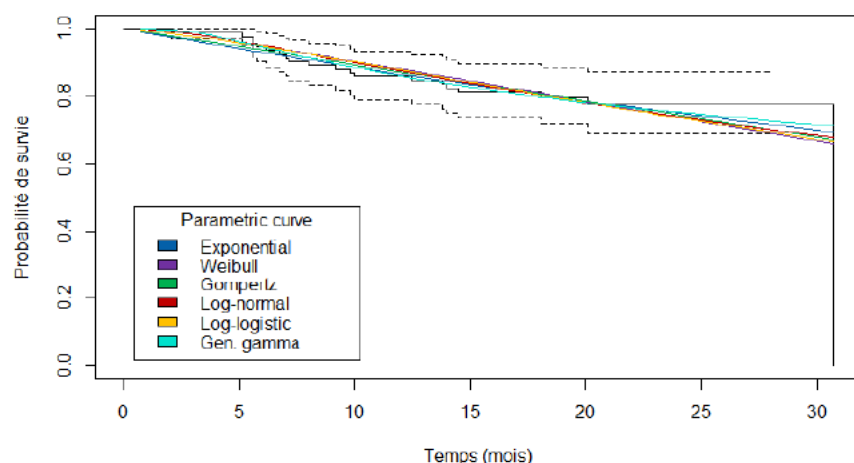


Figure 7. Courbe de Kaplan-Meier et fonctions paramétriques testées pour ajuster les données de survie sans traitement ultérieur pour les traitements usuels

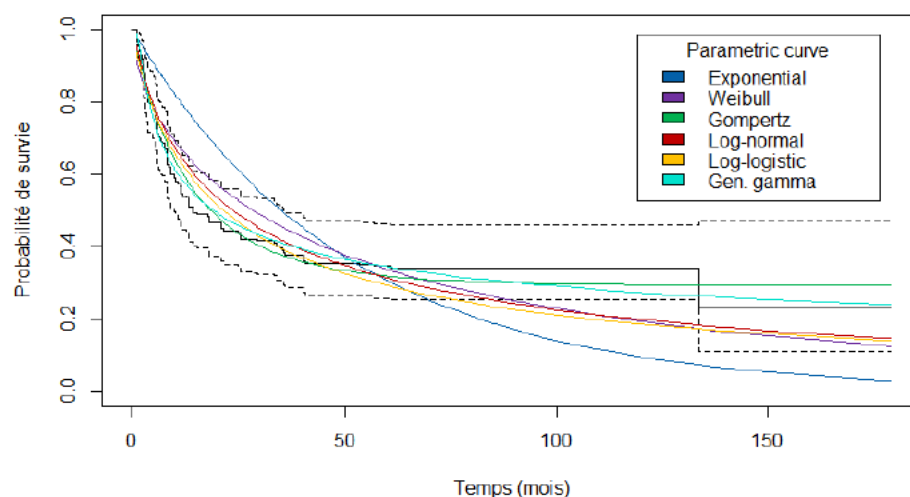


Figure 8. Evolution dans le temps des risques instantanés observés et modélisés pour la prise en charge usuelle

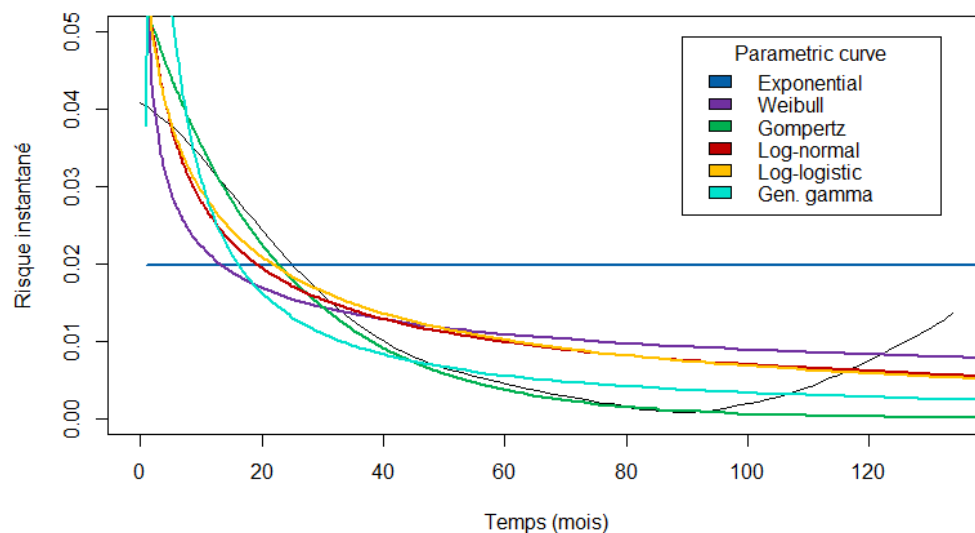


Figure 9. Evolution dans le temps des risques instantanés observés et modélisés pour Kymriah

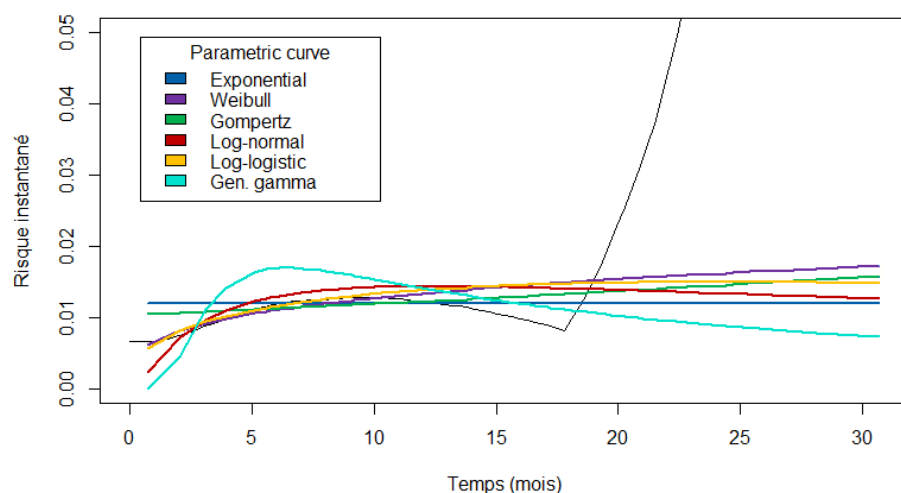
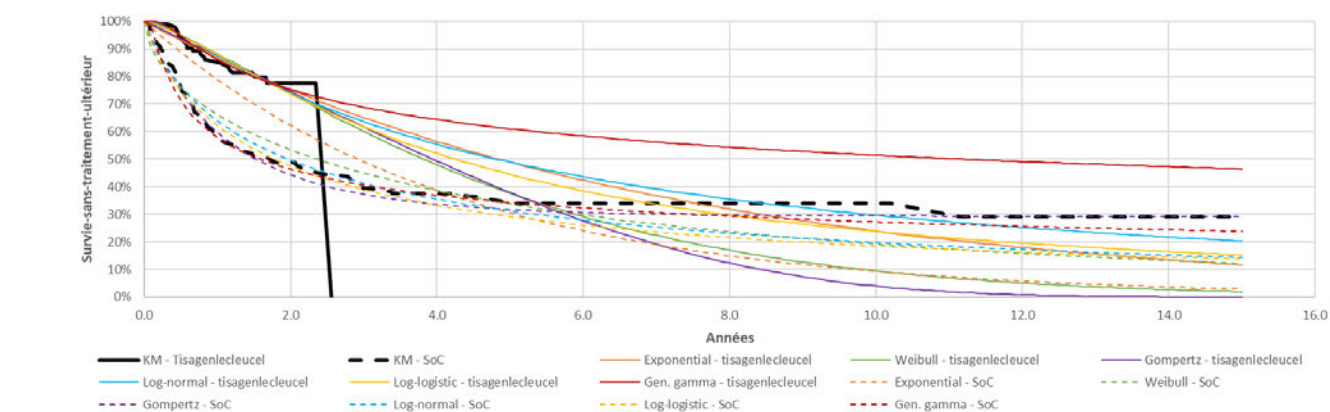


Figure 10. Courbes de SSTU extrapolées et de Kaplan-Meier pour ELARA et ReCORD sur une durée de simulation de 15 ans



4.3.3. Extrapolation de la survie globale après traitement ultérieur

Figure 11. Courbe de Kaplan-Meier des données agrégées de survie globale après traitement ultérieur

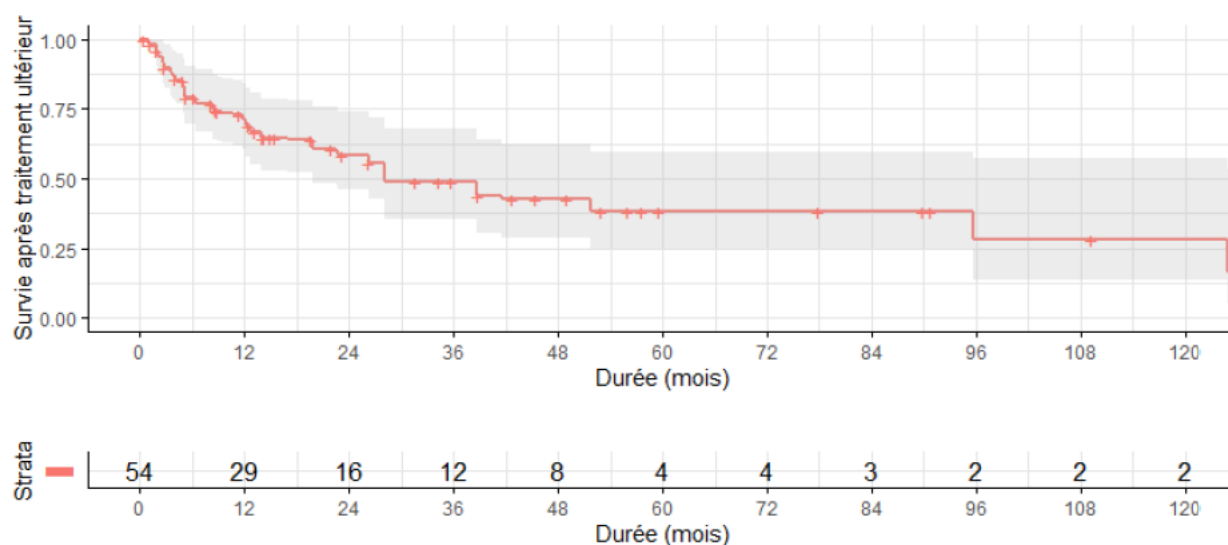


Tableau 9. Critères statistiques d'ajustement aux données agrégées de survie globale après traitement ultérieur

	ELARA + ReCORD	
Nombre de patients	75	
Nombre d'évènements	35	
Suivi cumulé (mois)	2 018	
Fonction paramétrique	AIC	BIC
Exponentielle	245,0	247,3
Weibull	244,0	248,6
Gompertz	243,1	247,7
Log-normale	240,7	245,4
Log-logistique	242,2	246,8
Gamma généralisée	242,4	249,4
Abréviations : AIC, Akaike information criterion ; BIC, bayesian information criterion.		

Figure 12. Courbe de Kaplan-Meier et fonctions paramétriques testées pour ajuster les données agrégées de survie globale après traitement ultérieur

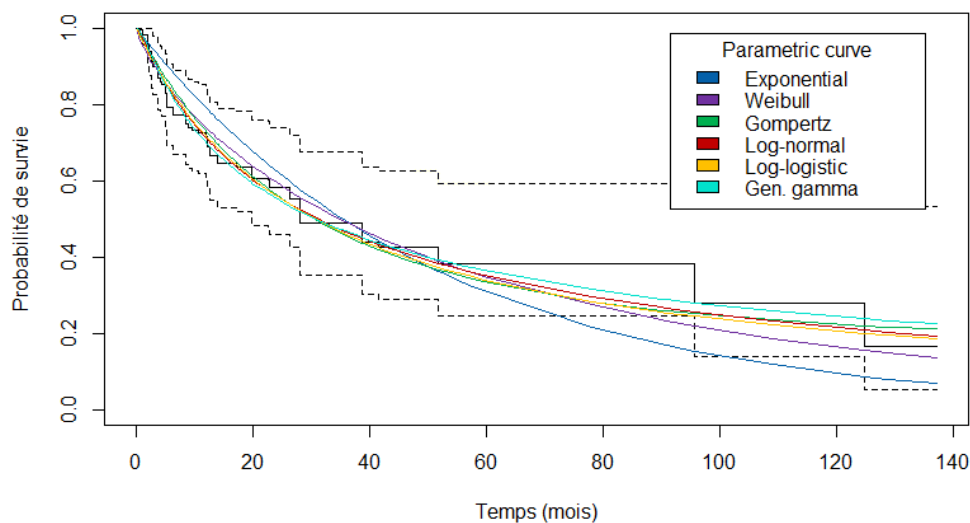


Figure 13. Evolution dans le temps des risques instantanés de SG après traitement ultérieurs

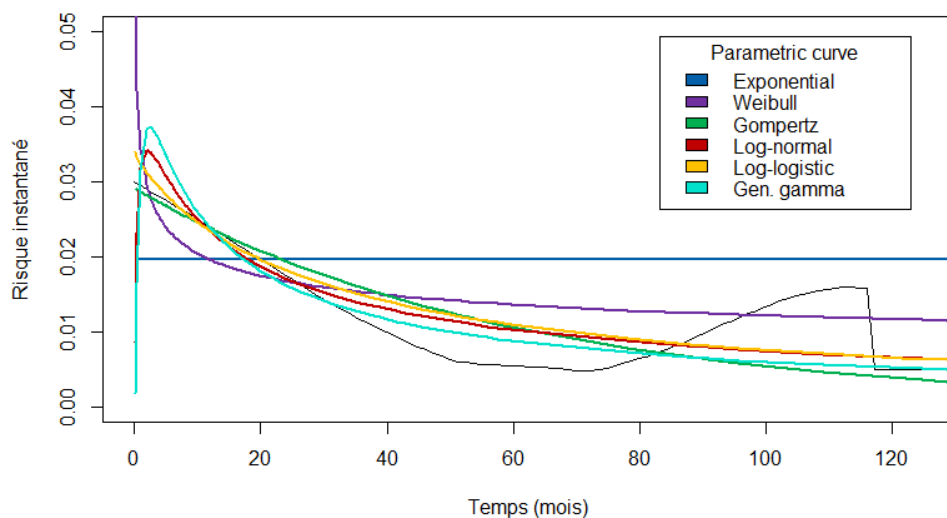
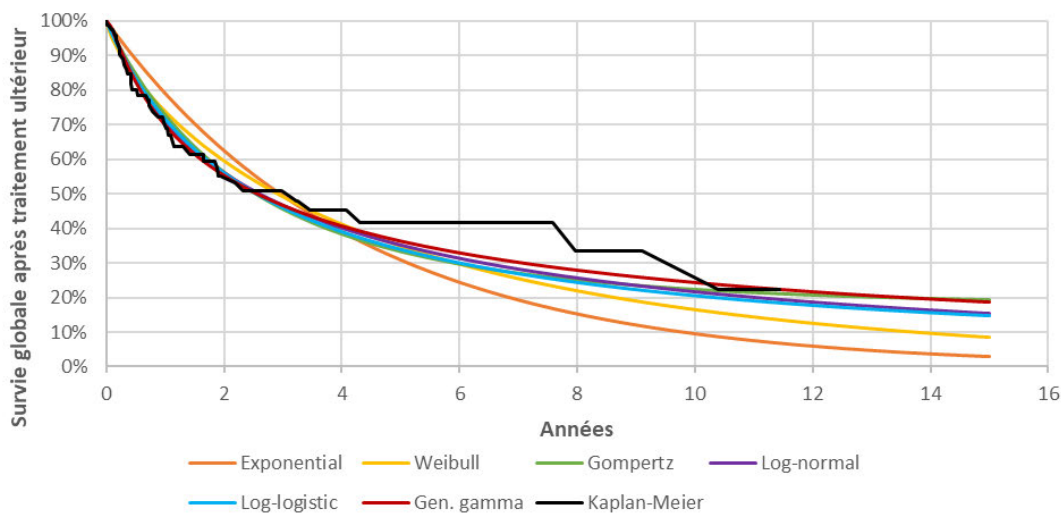


Figure 14. Courbes de SG2 extrapolées et de Kaplan-Meier pour ELARA et ReCORD sur une durée de simulation de 15 ans



4.3.4. Données intégrées dans le modèle

Figure 15. Simulations à long terme de la survie sans traitement ultérieur sous Kymriah et traitement usuel par les lois log-normale et Gamma généralisée.

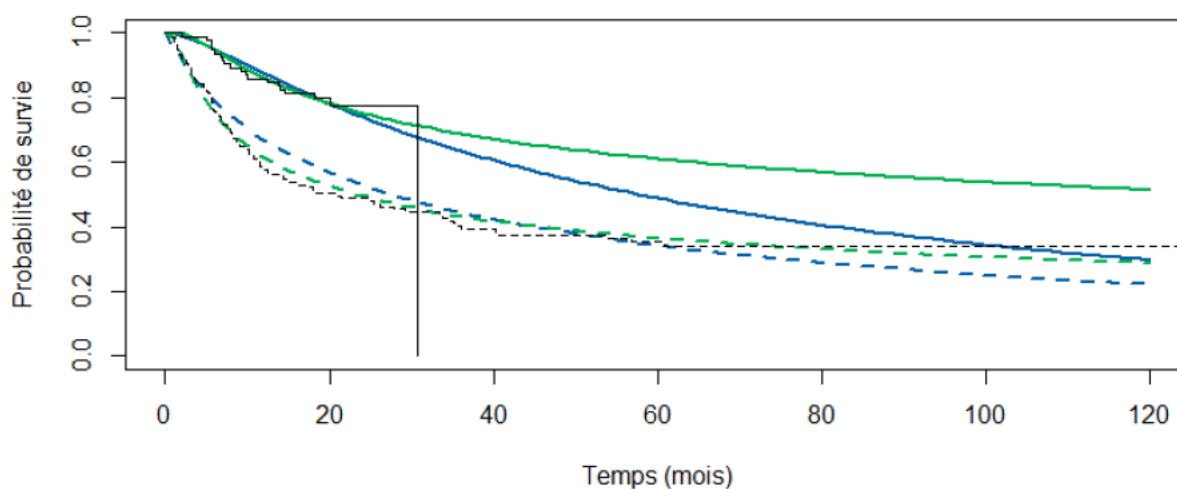
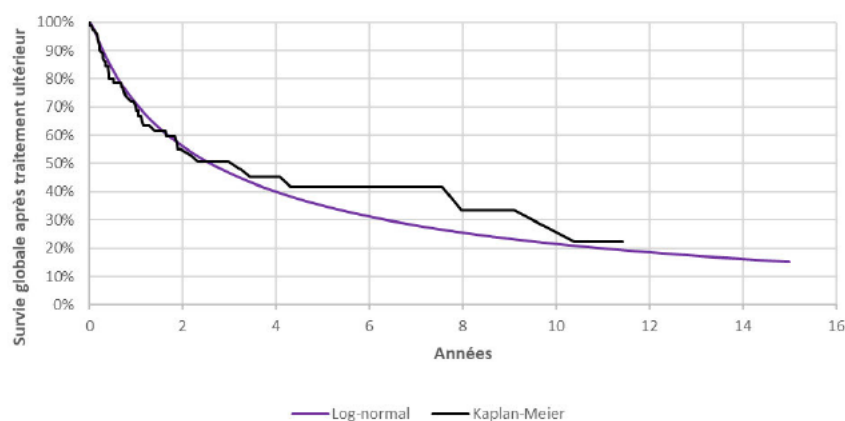


Figure 16. Simulations à long terme de la SG2 sous Kymriah et traitement usuel par la loi Log-normale



4.3.5. Estimation d'occurrence des événements intercurrents

4.3.5.1. Événements indésirables

Tableau 10. Références retenues pour les traitements usuels

Régime	Type d'EI pris en compte
Idelalisib	Grade ≥ 3 avec incidence $\geq 2\%$ des patients
Bendamustine	Grade 3-4 toutes causes avec incidence $\geq 10\%$ des patients
Bendamustine + rituximab	Grade 3-4 avec incidence $\geq 10\%$ des patients
R2	Grade 3-4 liés au traitement avec incidence $\geq 10\%$ des patients
Chimiothérapies	Hypothèse d'équivalence à bendamustine
R-chimio	Hypothèse d'équivalence à bendamustine + rituximab

O-benda (ref)	Grade 3-4 toutes causes avec incidence $\geq 10\%$ des patients
R monothérapie (ref)	Grade 3-4 liés au traitement avec incidence $\geq 10\%$ des patients

4.3.5.2. Arrêts de traitement

La durée sous traitement pour idélalisib et R2 est modélisée à partir des durées médianes de traitement publiées. La proportion de patients sous traitement à chaque cycle du modèle est estimée en faisant l'hypothèse que le risque d'arrêt de traitement est constant dans le temps, ce qui permet de modéliser les arrêts de traitement par une fonction exponentielle.

La formule appliquée est : $\exp\left(-\text{cycle} * \frac{\text{LN}(2)}{\text{durée médiane de traitement}}\right)$

En l'absence de données sur les durées médianes pour les autres traitements, la durée de traitement est estimée par la durée maximale de traitement conformément aux RCP.

Tableau 11. Méthodes d'estimation des durées de traitement pour les traitements usuels

Régime	Durée médiane	Durée maximale	
		Induction	Maintenance
Idelalisib	6,5 mois		
R2	11 mois		
Chimiothérapie seule		5 cycles (moyenne des durées maximales des régimes)	
R-chimio		R-chimiothérapie : 5 cycles	R monothérapie : 8 cycles
O-bendamustine		O-bendamustine : 6 cycles	O monothérapie : 12 cycles
R monothérapie		4 administrations sur 1 mois	
Bendamustine		8 cycles	
Anti-CD20 monothérapie		4 cycles	

4.4. Mesure et valorisation des états de santé en utilité

Tableau 12. Nombre de questionnaires recueillis et évolution des scores d'utilité moyens dans le temps

Mois de suivi	Nombre de questionnaires		
	Remplis	Attendus	% remplissage
Taux de remplissage par visite			
Inclusion	79	97	81%
Mois 3	69	96	72%
Mois 6	64	93	69%
Mois 9	46	89	52%
Mois 12	52	85	61%
Mois 18	35	66	53%

Mois 24	12	23	52%
Fin d'étude	5	17	29%
Par état de santé	Patients		Questionnaires
Survie sans progression	66	210	
Après progression	17	28	
Après initiation de traitement ultérieur	13	17	

Tableau 13. Evolution des scores d'utilité moyens dans le temps (moyennes non ajustées)

Etat de santé	Scores d'utilité	
	Moyenne	Ecart-type
Survie sans progression	0,839	0,207
Après progression	0,816	0,211
Après initiation de traitement ultérieur	0,717	0,326

Tableau 14. Paramètres du modèle linéaire généralisé sur les scores d'utilité

Paramètre	Coefficient	Erreur type	P-value
Constante	0,339	0,055	< 0,001
Inclusion	0,592	0,064	< 0,001
Etat de santé			
Survie sans progression	Référence	-	-
Après progression	-0,010	0,035	0,780
Après initiation de traitement ultérieur	-0,045	0,039	0,251

Tableau 15. Scores d'utilité en fonction de l'état du modèle (scores ajustés)

Etat du modèle	Valeur ELARA	Valeur Avis Gazyvaro
Ligne de traitement actuelle	0,814	Survie sans progression ≤ 65 ans : 0,8495 (0,01550) > 65 ans : 0,8300 (0,02154)
Ligne de traitement ultérieure	0,769	Survie post-progression ≤ 65 ans : 0,8140 (0,02302) > 65 ans : 0,7665 (0,03446)

Désutilité associée aux événements indésirables

Tableau 16. Désutilité totale relative aux profils de tolérance

Comparateur	QALYs totaux perdus
Kymriah	-0,054
Traitements usuels	-0,005
Abréviation : QALY, quality-adjusted life years.	

4.5. Mesure et valorisation des coûts

Éligibilité à un traitement CAR-T

Les recommandations de la SFGM-TC ne décrivent pas le parcours d'éligibilité à un traitement CAR-T. Les ressources afférentes ont été identifiées sur avis d'expert.

La décision d'éligibilité aux CAR-T repose sur les mêmes examens que pour l'autogreffe, à savoir :

- Un panoramique dentaire
- Une radiographie de sinus
- Une IRM cérébrale (non recommandé mais systématique)
- Une consultation chez un spécialiste hématologue

Le coût d'éligibilité à un traitement CAR-T s'élève à 278,23 €.

La consultation chez un spécialiste hématologue est valorisée à partir du nombre d'actes, des honoraires et des dépassements pour l'année 2020 (Tableau 17).

Tableau 17. Valorisation d'une consultation d'éligibilité CAR-T

Ressource	Actes totaux (2020)	Honoraires sans dépassement (2020)	Dépassement	Honoraires + dépassements	Coût €2020	Coût €2022
Hématologue	83 507	6 735 254 €	716 331 €	7 451 585 €	89,23 €	88,42€

Sources :

Consultations : <https://assurance-maladie.ameli.fr/etudes-et-donnees/activite-medecins-liberaux-ape-region-2020>

Honoraires : <https://assurance-maladie.ameli.fr/etudes-et-donnees/honoraire-professionnels-sante-liberaux-ape-region-2020>

La valorisation des actes médicaux est basée sur la classification commune des actes médicaux (CCAM). Les tarifs sont présentés dans le Tableau 18.

Tableau 18. Valorisation des coûts des actes techniques

Actes techniques	Code CCAM	Coût unitaire €2022	Coût incluant le coefficient radiologue
Radiographie panoramique dentomaxillaire	HBQK002	20,00 €	23,18 €
Radiographie du crâne ou du massif facial (1 ou 2 incidences)	LAQK003	23,94 €	27,75 €

Remnographie des vaisseaux encéphaliques	EAQJ001	69,00 €	79,97 €
Forfait technique remnographie			58,91€
TOTAL			189,81 €

Tableau 19. Valorisation du forfait technique pour un scanner au 1er janvier 2019

Scanner	Forfait plein	Forfait réduit selon l'activité			Moyenne
Activité	≤ activité de référence	> activité de référence et ≤ 1	> 1 et ≤ 2	> 2	59,46 €
Amorti	68,88 €	55,66 €	47,74 €	32,00 €	
Non amorti	93,03 €				
Coût €2022	58,91 €				

Traitement CAR-T (Kymriah)

Le traitement par un CAR-T nécessite une prise en charge dans un parcours particulier. Pour l'analyse principale, les recommandations de la Société francophone de greffe de moelle et de thérapie cellulaire (SFGM-TC) pour le parcours de soins des patients traités par CAR-T ont été retenues.

Dans un premier temps, la leucaphérèse permet de prélever les lymphocytes T du patient par aphérèse. Durant la période nécessaire à la production du CAR-T, certains patients reçoivent une chimiothérapie stabilisatrice. Tous les patients bénéficient d'une chimiothérapie lymphodéplétive juste avant l'administration du CAR-T.

Après l'administration du CAR-T, les patients doivent rester hospitalisés 10 jours pour une surveillance rapprochée. Au cours des deux semaines suivantes, une surveillance dans un centre de proximité est recommandée, avant le retour des patients à leur domicile (environ 1 mois après l'administration du CAR-T).

L'approche appliquée pour estimer les coûts associés au traitement par KYMRIA est présentée ci-après dans l'ordre du parcours CAR-T.

Leucaphérèse

La leucaphérèse est la première étape du parcours de soins d'un patient éligible aux CAR-T. Elle correspond au prélèvement des lymphocytes T autologues du patient. En effet, un CAR-T est un médicament produit pour un patient à partir de ses propres cellules T.

D'après les experts cliniciens, la leucaphérèse est effectuée en une seule séance au cours d'une hospitalisation de jour. En général, elle est réalisée dans le centre qui a pris en charge le patient, et non dans le centre CAR-T.

Les coûts identifiés autour de la leucaphérèse sont :

- Les coûts de consultations médicales, actes de biologie et examens techniques supposés réalisés en ambulatoire avant l'acte de leucaphérèse
- Les coûts de prélèvements
- Les coûts de transports

Le coût total lié à la leucaphérèse s'élève à 1 805,73 €.

Tableau 20. Coût total lié à la leucaphérèse

Phase	Coût
Bilan pré-leucaphérèse	473,53 €
Leucaphérèse	1 332,20 €
Total	1 805,73 €

Tableau 21. Valorisation de la consultation avant la leucaphérèse

Ressource	Actes totaux (2020)	Honoraires sans dépassement (2020)	Dépassement	Honoraires + dépassements	Coût €2020	Coût €2022
Oncologue	475 781	40 287 613 €	1 593 056 €	41 880 669 €	88,02 €	87,23 €
Hématologue	83 507	6 735 254 €	716 331 €	7 451 585 €	89,23 €	88,42€
Moyenne						87,82€

Sources :

Consultations : <https://assurance-maladie.ameli.fr/etudes-et-donnees/activite-medecins-liberaux-ape-region-2020>Honoraires : <https://assurance-maladie.ameli.fr/etudes-et-donnees/honoraire-professionnels-sante-liberaux-ape-region-2020>

Tableau 22. Valorisation des actes biologiques nécessaires en amont de la leucaphérèse

Ressource	Code NABM ou RIHN	Libellé	Coût unitaire €2022	Cotation
NFS	1104	HEMOGRAMME Y COMPRIS PLAQUETTES (NFS, NFP)	6,75 €	25B
Hémostase	1128	EXPLORATION DE BASE DE L'HEMOSTASE (TP + TCA + PLAQ.)	11,34 €	42B
Fonction rénale	0407	CLAIRANCE DE LA CREATININE AVEC DOSAGES SANGUIN ET URINAIRE DE LA CREATININE	8,10 €	30B
CRP	1804	CRP (PROTEINE C REACTIVE) (DOSAGE) (SANG)	2,16 €	8B
HCG	7402	HCG OU BETA HCG (SANG)	6,75 €	25B
Groupe sanguin	1140	GROUPE SANGUIN ABO-RH (D) (GS)	8,91 €	33B
VIH	0388	INFECTION A VIH 1 ET 2 : SD DE DEPISTAGE	12,15 €	45B
VHB	4500	HEPATITE B (VHB) : DEPISTAGE ET/OU DIAGNOSTIC	40,50 €	150B
VHC	3784	HEPATITE C (VHC) : SD DE DEPISTAGE : AC ANTI-VHC	12,96 €	48B
HTVL – ½	1754	INFECTION A HTLV (I ET II) : SD DE DEPISTAGE PAR EIA	17,55 €	65B

Syphilis	1256	SYPHILIS : SD DE DEPISTAGE_ TEST TREPONEMIQUE (TT)	5,40 €	20B
Forfait sécurité pour le traitement d'un échantillon sanguin	9105	FORFAIT DE SECURITE POUR ECHANTILLON SANGUIN	1,35 €	5B
Forfait de prise en charge pré-analytique du patient	9005	FORFAIT DE PRISE EN CHARGE PRE-ANALYTIQUE DU PATIENT	4,59 €	17B
Prélèvement par ponction veineuse directe	NB : N'existe plus dans la TNB (ancien code 9050) → Guide infirmière AMI 1,5 = 4,725 €		4,725 €	NA
TOTAL			143,24 €	

Tableau 23. Valorisation des actes techniques nécessaires en amont de la leucaphérèse

Ressource	Code CCAM	Libellé	Coût unitaire €2022
Echographie cardiaque	DZQM006	Echographie-doppler transthoracique du cœur et des vaisseaux intrathoraciques	96,94 €
Evaluation de l'état veineux des membres supérieurs	EFQM001	Échographie-doppler des veines des membres supérieurs	69,93 €
Evaluation de l'état veineux des membres inférieurs	EJQM003	Échographie-doppler des veines des membres inférieurs et des veines iliaques	75,60 €
TOTAL			242,47€

Tableau 24. Coût de la leucaphérèse

GHM	N séjours ATIH 2020 Public	Coût complet hors structure, ENCC Public €2018	Coût complet sans spécialités en sus, ENCC Public, €2018	Coût actualisé €2022	Coûts avec transports €2022
28Z16Z « Aphérèses sanguines, en séances »	38 977	1 301,41€	1 229,48€	1 218,32 €	1 332,20 €
Note : aucun coût pour ce GHM dans les établissements privés n'a été retrouvé en 2018					

Chimiothérapie stabilisatrice

Une chimiothérapie stabilisatrice peut être administrée aux patients dans l'attente de la mise à disposition du traitement, dans l'optique de contrôler la maladie dans l'attente de l'injection CAR-T.

Les coûts associés à la chimiothérapie stabilisatrice sont :

- Les coûts d'acquisition des traitements constituant la chimiothérapie de transition
- Les coûts d'administration
- Les coûts liés au transport

Tableau 25. Coûts liés à la chimiothérapie stabilisatrice en fonction des spécificités des régimes

Phase	Coût
Acquisition	1 037,81 € appliqués aux 22% de patients sous rituximab

Administration, y compris le transport	522,7€ appliqués aux 91% de patients en HdJ 3 354,79€ appliqués aux 9% de patients en HC.
TOTAL	2 632 €

Coûts d'acquisition de la chimiothérapie stabilisatrice

Dans l'essai ELARA, 45,4% des patients du bras Kymriah ont reçu une chimiothérapie stabilisatrice. Les experts ont confirmé que cette proportion est représentative de la pratique française.

Plusieurs hypothèses ont été faites d'après les recommandations de la SFGM-TC. Elles ont été confirmées par les experts interrogés.

- Pour les dernières doses de Kymriah délivrées depuis le début de l'année 2021, le délai moyen entre le départ des cellules du patient de l'hôpital vers le site de production du traitement et le retour du produit final de Kymriah au site, soit le délai inhérent à l'action de Novartis, est de 27,3 jours. Il est donc fait l'hypothèse d'un cycle de chimiothérapie stabilisatrice sur cette période
- La chimiothérapie stabilisatrice n'a pas lieu au sein du centre CAR-T
- La chimiothérapie stabilisatrice est effectuée lors d'une hospitalisation de jour

Tableau 26. Chimiothérapies stabilisatrices utilisées dans ELARA

Agents de chimiothérapie	Posologie	ELARA
Rituximab	375mg/m ² au jour 1, IV	21,6 %
Dexaméthasone	2 à 20mg/j, IV	11,3 %
Gemcitabine	1200 mg/m ² au jour 1, IV	10,3 %
Oxaliplatine	120mg/m ² au jour 2, IV	7,2 %
Prednisolone	0,35 à 1,2mg/kg/jour voie orale	7,2 %
Etoposide	100mg/m ² aux jours 1-5, IV	6,2 %
Cyclophosphamide	150mg/m ² pendant 3 jours, IV	5,2 %
Vincristine	1,4mg/m ² (2mg max) 1x semaine, IV	5,2 %

Tableau 27. Coût d'administration de la chimiothérapie en hospitalisation de jour

GHM	Séjours 2020		Coût complet hors structure ENCC €2018		Coût complet hors structure et hors spécialités en sus ENCC €2018	
	Public	Privé	Public	Privé	Public	Privé
28Z07Z « Chimiothérapie pour tumeur, en séance »	2 107 664	763 920	1 170,85 €	939,29 €	471,67 €	249,60 €
Coût moyen €2018	412,60 €					
Coût actualisé €2022	408,82 €					
Coûts avec transports €2022	522,7 €					

Tableau 28. Coût d'administration de la chimiothérapie en hospitalisation complète

GHM	Séjours 2020 Public	Coût Complet hors structure, ENCC Public €2018	Coût Complet sans spécialités en sus, ENCC Public €2018	Proportion (%)
17M061 Chimiothérapie pour leucémie aigüe, niveau 1	24 229	2 686,86 €	2 294,62 €	58%
17M062 Chimiothérapie pour leucémie aigüe, niveau 2	11 241	3 594,25 €	3 144,15 €	27%
17M063 Chimiothérapie pour leucémie aigüe, niveau 3	4 074	5 520,38 €	4 960,78 €	10%
17M064 Chimiothérapie pour leucémie aigüe, niveau 4	2 024	13 126,05 €	12 255,43 €	4%
Coût moyen agrégé €2018	3 270,84 €			
Coût actualisé €2022	3 240,91 €			
Coût avec transport €2022	3 354,79 €			

Note : aucun coût pour ces GHM dans les établissements privés n'a été retrouvé en 2018

Séjour d'administration de Kymriah

Le séjour au cours duquel est administré Kymriah inclut la chimiothérapie lymphodéplétive, l'administration de Kymriah et un suivi rapproché de 10 jours post-injection. Un coût de transport aller-retour sera considéré pour ce séjour.

Tableau 29. Coûts inclus dans le séjour d'administration de Kymriah et dans le 1er mois

Phase	Coût
Chimiothérapie lymphodéplétive	
Phase préparatoire	1 053,59€
Chimiothérapie (bendamustine)	130,57 € appliqués aux 5,2% de patients sous bendamustine
Acquisition de Kymriah	— 916,99€
Coût du séjour	— 218,69€
Suivi rapproché jusqu'à 28 jours	
Suivi	656,10 €
Hébergement	1 275 € appliqués aux 25% de patients éloignés du centre CAR-T
— TOTAL séjour hors Kymriah	27 279,07€
— TOTAL suivi rapproché jusqu'à 28 jours	974,85€

Chimiothérapie lymphodéplétive

Environ une semaine avant de recevoir le CAR-T, une chimiothérapie lymphodéplétive est administrée au patient dans le but de favoriser l'expansion in vivo des cellules CAR-T administrées.

Selon le RCP, « Il est recommandé d'administrer Kymriah de 2 à 14 jours après la fin de la chimiothérapie lymphodéplétive ». La chimiothérapie lymphodéplétive est administrée par voie IV pendant 3 jours consécutifs (2 jours sous bendamustine) et nécessite une hospitalisation. Selon la SFGM-TC, cette chimiothérapie est administrée au cours du même séjour que le CAR-T.

Sous l'hypothèse d'un seul séjour, les ressources relatives à la chimiothérapie lymphodéplétive sont réduites aux bilans exploratoires réalisés avant l'hospitalisation et à l'acquisition des traitements hors GHS.

Le coût de la chimiothérapie lymphodéplétive s'élève à 1 105,02 €

Selon la SFGM-TC, les examens nécessaires en amont d'une hospitalisation pour un traitement CAR-T sont les suivants :

- Consultation de neurologie
- Bilan biologique comprenant ferritine et syndrome lyse tumorale
- IRM cérébrale ± EEG
- Voie veineuse centrale
- Fonction cardiaque si traitement d'attente cardiotoxique
- Scanner et TEP scanner

Tableau 30. Valorisation des consultations nécessaires en amont d'une hospitalisation pour injection CAR-T

Ressource	Actes totaux (2020)	Honoraires sans dépassement (2020)	Dépassement	Honoraires + dépassements	Coût €2020	Coût €2022
Neurologue	892 110	146 153 256	9 645 834	155 799 091	174,64 €	173,04 €
Sources :						
Consultations : https://assurance-maladie.ameli.fr/etudes-et-donnees/activite-medecins-liberaux-ape-region-2020						
Honoraires : https://assurance-maladie.ameli.fr/etudes-et-donnees/honoraire-professionnels-sante-liberaux-ape-region-2020						

Tableau 31. Valorisation des actes biologiques nécessaires en amont d'une hospitalisation pour injection de CAR-T

Ressource	Code NABM ou RIHN	Libellé	Coût unitaire €2022	Cotation
Ferritine	1213	FERRITINE (DOSAGE) (SANG)	5,13 €	19B
Syndrome de Lyse Tumorale	0593	SANG : UREE ET CREATININE	1,89 €	7B
Forfait sécurité pour le traitement d'un échantillon sanguin	9105	FORFAIT DE SECURITE POUR ECHANTILLON SANGUIN	1,35 €	5B
Forfait de prise en charge pré-analytique du patient	9005	FORFAIT DE PRISE EN CHARGE PRE-ANALYTIQUE DU PATIENT	4,59 €	17B

Prélèvement par ponction veineuse directe	NB : N'existe plus dans la TNB (ancien code 9050) ==> Guide infirmière AMI 1,5 = 4,725 €	4,725 €	NA
TOTAL		17,69€	

Pour les actes d'IRM, scanner et TP-scan, un forfait technique de 58,91€ est appliqué, ainsi que la majoration d'actes réalisé par le radiologue de 15,9%.

Tableau 32. Valorisation des actes techniques nécessaires en amont d'une hospitalisation pour injection de CAR-T

Ressource	Code CCAM	Libellé	Coût unitaire €2022	Coût total
IRM cérébrale	ACQJ001	Remnographie [IRM] du crâne et de son contenu avec étude de la viabilité du parenchyme cérébral par imagerie de diffusion et de perfusion, avec remnographie des vaisseaux [angio-IRM] cervicocéphaliques	69,00 €	138,88€
EEG	AAP002	Electroencéphalographie continue ambulatoire sur 8 dérivation ou plus, pendant au moins 24 heures [Holter EEG]	209,95 €	209,95 €
Evaluation de la voie veineuse centrale	EJQM003	Mesure directe unilatérale ou bilatérale de la pression intraveineuse, par ponction transcutanée d'une veine du pied	32,25 €	32,25 €
Evaluation de la fonction cardiaque	DAQL007	Scintigraphie myocardique sans utilisation de traceur de perfusion	172,32 €	172,32 €
TEP – scanner	ZZQL016	Tomoscintigraphie du corps entier par émission de positons, avec tépographe [caméra TEP] dédié	89,54 €	162,69€
Scanner CTAP	ZZQK024	Scanographie de 3 territoires anatomiques ou plus, sans injection de produit de contraste	75,81 €	146,77€
TOTAL				862,86€

Tableau 33. Régimes et répartition des patients lors de la chimiothérapie lymphodéplétive

Régimes	Posologie	Répartition
Cyclophosphamide et fludarabine	cyclophosphamide 250 mg/m ² par jour par IV (3 doses) fludarabine 25 mg/m ² par jour par voie IV (3 doses)	94,8 % des patients
Bendamustine	90 mg/m ² par jour par voie IV (2 jours)	5,2 % des patients

Tableau 34. Valorisation de la bendamustine

Ressource	Conditionnement	HT par unité	PPTC	€/mg
Bendamustine	2,5 MG/ML – 100MG	37,786 €	38,58 €	0,76€
	2,5 MG/ML – 25MG	9,816 €	10,02 €	

Coût d'acquisition de Kymriah

Tableau 35. Coût d'acquisition de Kymriah

Ressource	Conditionnement	HT par unité	PPTC
Kymriah	Kymriah 0,6 – 6 x 10 ⁸ cellules dispersion pour perfusion		

Coût d'un séjour avec injection de Kymriah

Tableau 36. Coût de l'administration de Kymriah

GHM	N séjours ATIH 2020 Public	Coût complet hors structure, ENCC Public €2018	Coût complet sans spécialités en sus, ENCC Public €2018
17M153 « Lymphomes et autres affections malignes lymphoïdes, niveau 3 »	7 950	8 467€	8 461€
17M154 « Lymphomes et autres affections malignes lymphoïdes, niveau 4 »	3 248	19 388 €	19 378€
Coût moyen agrégé €2018	10 729,66 €		
Coût actualisé €2022	10 704,52 €		
Coûts avec transports €2022	11 218,69 €		
Supplément forfaitaire	15 000 €		
Total	26 218,69 €		

Note : aucun coût pour ces GHM dans les établissements privés n'a été retrouvé en 2018

Surveillance post-hospitalisation jusqu'à 28 jours

Tableau 37. Coût de suivi entre 10 et 28 jours post CAR-T

Ressource	Fréquence	Coût unitaire	Coût total
Hématologue	3 consultations	88,42€	265,26€
Bilan sanguin	3 bilans	130,28€	390,84€
TOTAL			656,10€

Tableau 38. Valorisations des coûts des actes biologiques liés au suivi des patients post CAR-T

Ressource	Code NABM ou RIHN	Libellé	Coût unitaire €2022	Cotation
NFS	1104	HEMOGRAMME Y COMPRIS PLAQUETTES (NFS, NFP)	6,75 €	25B

Fonction rénale	0407	CLAIRANCE DE LA CREATININE AVEC DOSAGES SANGUIN ET URINAIRE DE LA CREATININE	8,10 €	30B
Fonction hépatique	0522	TRANSAMINASES (ALAT ET ASAT, TGP ET TGO)	2,70 €	10B
CRP	1804	CRP (PROTEINE C REACTIVE) (DOSAGE) (SANG)	2,16 €	8B
IgG	1392	IMMUNOGLOBULINES IGG1, IGG2, IGG3, IGG4 : 1 PARAMETRE (DOSAGE) (SANG)	18,90 €	70B
Phénotypage lymphocytaire	1103	PHENOTYPAGE DES CELLULES ANORMALES (MOELLE OU SANG)	81,00 €	300B
Forfait sécurité pour le traitement d'un échantillon sanguin	9105	FORFAIT DE SECURITE POUR ECHANTILLON SANGUIN	1,35 €	5B
Forfait de prise en charge pré-analytique du patient	9005	FORFAIT DE PRISE EN CHARGE PRE-ANALYTIQUE DU PATIENT	4,59 €	17B
Prélèvement par ponction veineuse directe	NB : N'existe plus dans la TNB (ancien code 9050) ==> Guide infirmière AMI 1,5 = 4,725 €		4,725 €	NA
TOTAL			130,28€	

Suivi des patients après 30 jours

Phase	Coût
Suivi jusqu'à 1 an	528,15 € par bilan
Suivi après 1 an	497,26 € par bilan

Surveillance jusqu'à 1 an

Selon la SFGM-TC, à l'issue du premier mois de suivi, la fréquence des examens décrits ci-dessus est réduit, avec un bilan complet à 30 jours, au 3e mois, 6e mois, 9e mois et à la fin de la 1re année.

Les examens de suivi des patients à partir du 30e jour sont les suivants :

- 1 consultation avec un hématologue
- 1 scanner et TEP scanner
- 1 bilan biologique

Le coût total du suivi des patients entre 30 jours et 1 an est de 528,15 € par bilan de suivi.

Tableau 39. Coût de suivi entre 1 et 12 mois post CAR-T

Ressource	Fréquence	Coût par bilan
Hématologue	1 consultation tous les 3 mois	88,42 €

Bilan sanguin	1 bilan tous les 3 mois	130,28 €
Imagerie	1 scanner et TEP scanner tous les 3 mois	309,45 €
TOTAL		528,15 €

Le coefficient du radiologue est un coefficient qui majore le tarif de l'examen lorsque l'imagerie est pratiquée par un radiologue. Il est fixé 15,9 %.

Tableau 40. Valorisation des actes techniques liés au suivi des patients à la suite d'une injection CAR-T

Ressource	Code CCAM	Libellé	Coût unitaire €2022	Coût total
TEP – scanner	ZZQL016	Tomoscintigraphie du corps entier par émission de positons, avec tépographe [caméra TEP] dédié	89,54 €	162,68€
Scanner CTAP	ZZQK024	Scanographie de 3 territoires anatomiques ou plus, sans injection de produit de contraste	75,81 €	146,77€
TOTAL				309,45€

Surveillance après 1 an

A l'issue de la première année, en l'absence de recommandation de suivi des patients pour les années suivantes, il est fait l'hypothèse que le suivi sera effectué comme indiqué dans les recommandations de l'ESMO.

Les examens suivants sont comptabilisés pour le suivi des patients à l'issue de la première année :

- Consultation avec un oncologue
- Bilan biologique dont bilan hématologique et dosage immunoglobuline (IgG, IgA, IgM)
- PET/CT scanner

Tableau 41. Coût de suivi après la 1re année

Ressource	Coût par bilan
Oncologue	87,23 €
Bilan hématologique	100,58€
Dosage immunoglobuline	
PET / CTAP scanner	309,45€
TOTAL	497,26 €

Tableau 42. Description de la fréquence de suivi à l'issue de la première année

Type de suivi	Fréquence année 2	Fréquence année 3-5	Fréquence année 6+
Consultation oncologue	2	1	1
Bilan hématologique	2	1	1
Dosage immunoglobuline (IgG, IgA, IgM)	2	1	1
PET / CTAP scanner	1	0	0

Le bilan hématologique et immunoglobuline est valorisé dans le Tableau 43 ci-dessous.

Tableau 43. Valorisation du bilan hématologique et immunoglobuline nécessaire au suivi des patients (B= 0,27 €)

Ressource	Code NABM ou RIHN	Libellé	Coût unitaire €2022	Cotation
NFS	1104	HEMOGRAMME Y COMPRIS PLAQUETTES (NFS, NFP)	6,75 €	25B
Dosage immunoglobuline	1385	IGA + IGG + IGM (DOSAGES) 5SANG)	16,20 €	60B
Examen de coagulation	1128	EXPLORATION DE BASE DE L'HEMOSTASE (TP + TCA + PLAQ.)	12,15 €	45B
Acide urique	0532	SANG : ACIDE URIQUE (URICEMIE)	1,62 €	6B
Dosage immunoglobuline (IgG, IgA, IgM)	1392	IMMUNOGLOBULINES IGG1, IGG2, IGG3, IGG4 : 3 PARAMETRES (DOSAGE) (SANG)	51,3 €	190B
Dosage taux LDH	0521	LACTATE DESHYDROGENASE (LDH) (SANG)	1,89 €	7B
Forfait sécurité pour le traitement d'un échantillon sanguin	9105	FORFAIT DE SECURITE POUR ECHANTILLON SANGUIN	1,35 €	5B
Forfait de prise en charge pré-analytique du patient	9005	FORFAIT DE PRISE EN CHARGE PRE-ANALYTIQUE DU PATIENT	4,59 €	17B
Prélèvement par ponction veineuse directe	NB : N'existe plus dans la TNB (ancien code 9050) ==> Guide infirmière AMI 1,5 = 4,725 €		4,725 €	NA
TOTAL			100,58 €	

Traitements usuels

Coûts d'acquisition des traitements

Tableau 44. Régimes composant le comparateur Traitements usuels

Régime	ReCORD	CancerMPact
Chimiothérapie seule	20%	16%
Chimiothérapie + anti-CD20	34%	32%
Anti-CD20 seul	13%	6%
Idélalisib	5%	17%
R2	3%	17%
Autre	24%	12%

Tableau 45. Régimes retenus pour décrire la chimiothérapie (en monothérapie ou en association à anti-CD20)

Régime	Répartition
Bendamustine	55%
ICE	9%
FC	27%
CHOP	9%

Tableau 46. Phases d'induction et de maintenance des associations à base de chimiothérapie

Régime	Induction		Maintenance	
	Nombre de cycles	Durée des cycles	Nombre de cycles	Durée des cycles
R-chimiothérapie	6	4 semaines	8	12 semaines
O-chimiothérapie	6	4 semaines	12	8 semaines

Tableau 47. Coûts d'acquisition des traitements usuels

Ressource	Conditionnement	PPTC par unité
Chimiothérapie		Intra-GHM
Rituximab	1 400 MG	1 519,81 €
	500 MG	720,80 €
	100 MG	144,160 €
Obitinuzumab	1000 MG	2 953,40 €
Lénalidomide	10 MG	47,77 €
	20 MG	52,90 €
Idelalisib	100 MG (1 boîte 60 comprimés)	3 716,59 €
	150 MG (1 boîte 60 comprimés)	3 716,59 €

Coûts d'administration des traitements

Tableau 48. Coût d'administration de la chimiothérapie

Ressource	Coût unitaire, y.c. le transport
Hospitalisation de jour	522,7 €
Hospitalisation complète	3 354,79 €

Coûts liés au suivi des patients

Il est fait l'hypothèse que le suivi des patients non traités par CAR-T est effectué selon les recommandations de l'ESMO.

Les examens suivants sont nécessaires pour le suivi des patients à l'issue de la première année :

- Consultation avec un oncologue
- Bilan hématologique
- Dosage immunoglobuline (IgG, IgA, IgM)
- PET/CT scanner

Tableau 49. Valorisation des coûts de suivi des patients non traités par CAR-T (fréquence annuelle)

Type de suivi	Année 1	Année 2	Années 3-5	Années 5+
Consultation oncologue	4	2	1	1
Bilan hématologique	4	2	1	1
Dosage immunoglobuline (IgG, IgA, IgM)	4	2	1	1
PET / CTAP scanner	2	1	0	0

Estimation des coûts des traitements ultérieurs

Dans l'essai ELARA, 17 patients ont reçu un traitement systémique ultérieur et 2 patients ont bénéficié d'une greffe autologue.

Traitements systémiques ultérieurs

Tableau 50. Traitements systémiques ultérieurs donnés dans l'étude ELARA (bras Kymriah)

Traitements systémiques ultérieurs	Pourcentage d'utilisation dans ELARA N = 97
Immunochimiothérapie, incluant :	82,3 % (14/17)
Lenalidomide	52,9 % (9/17)
Rituximab	47,0 % (8/17)
Idelalisib	23,5 % (4/17)
Etoposide	17,6 % (3/17)
Corticostéroïdes	17,6 % (3/17)

Tableau 51. Traitements systémiques ultérieurs retenus dans le modèle

Régime	Après Kymriah (données ELARA)	Après Traitement usuel (données ReCORD)
Chimiothérapie seule	7%	27%
Anti-CD20 + chimiothérapie	12%	45%
Anti-CD20 seul	5%	18%
Idelalisib	24 %	6%
R2	53 %	4%

Tableau 52. Valorisation de l'étoposide

Ressource	Conditionnement	PPTC par unité
-----------	-----------------	----------------

Etoposide	20MG/ML flacon de 5ML	4,08 €
	20MG/ML flacon de 10ML	6,13 €
	20MG/ML flacon de 25ML	12,25 €
	20MG/ML flacon de 50ML	23,48 €

Greffe de cellules souches hématopoïétiques

Tableau 53. Coût du prélèvement des cellules souches hématopoïétique

GHM	N séjours ATIH 2020 Public	Coût complet hors structure, ENCC	Coût complet sans spécialités en sus, ENCC Public €2018
16M071 Donneurs de moelle, niveau 1	691	1 616,91 €	1 403,66€
16M072 Donneurs de moelle, niveau 2	15	3 144,74 €	2 729,99 €
Coûts moyen agrégé €2018	1 431,84 €		
Coût actualisé €2022	1 418,74 €		
Coûts avec transports €2022	1 552,62 €		

Note : aucun séjour n'a été identifié en 2020 pour les GHM 16M073 et 16M074 ; aucun coût n'a été retrouvé en établissement privé

Tableau 54. Coût de l'allogreffe

GHM	Séjours 2020 Public	Coût complet hors structure, ENCC Public €2018	Coût complet sans spécialités en sus, ENCC Public €2018
27Z022 « Allogreffes de cellules souches hématopoïétiques, niveau 2 »	11	37 778,20 €	31 698,73 €
27Z023 « Allogreffes de cellules souches hématopoïétiques, niveau 3 »	11	51 439,50 €	46 385,39 €
27Z024 « Allogreffes de cellules souches hématopoïétiques, niveau 4 »	44	80 434,19 €	72 391,88 €
Coût €2018	61 275,27 €		
Coût actualisé €2022	60 714,64 €		
Coûts avec transports €2022	60 771,56 €		

Note : aucun séjour n'a été identifié en 2020 en établissement privé

Coûts de transport

Tableau 55. Distribution des véhicules utilisés pour le transport des patients lors de l'aphérèse

Véhicules	Types de transport	Tarif pour 1 kilomètre	Forfait agglomération	Distance en km	Total
-----------	--------------------	------------------------	-----------------------	----------------	-------

Ambulance	0%	2,32 €	58,12 €	137,13	0 €
VSL	40%	1,02 €	13,85 €		61,49 €
Taxi	51%	2,32 €	58,12 €		191,89 €
Autres	9%	0,30 €	/		3,70 €
Total pour un trajet					257,08 €
Total Aller-retour					514,17 €

Tableau 56. Coût de transport moyen

Transport	Nombre de transports effectués en 2017	Montants dépensés en 2017	Coût moyen d'un trajet en €2017
Données publiées	87 000 000	5 Mds €	57,47 €
Coût actualisé en €2022	56,94 €		
Coût aller-retour €2022	113,88 €		

Coûts liés à la fin de vie

Tableau 57. Valorisation des coûts liés à la fin de vie (soins palliatifs) en MCO

GHM	Séjours 2020, Public	Séjours 2020, Privé	Coût complet hors structure, Public (€2018) ENCC	Coût complet hors structure, Privé (€2018) ENCC
23Z02Z Soins Palliatifs, avec ou sans acte	67 384	21 392	7 874,76 €	6 648,52 €
23Z02T Soins Palliatifs, avec ou sans acte, très courte durée	5 883	1 040	631,32 €	663,51 €
Coût moyen agrégé €2018	7 077,00 €			
Coût moyen agrégé €2022	7 012,25 €			
Coût avec transport aller €2022	7 146,13 €			

4.6. Validation

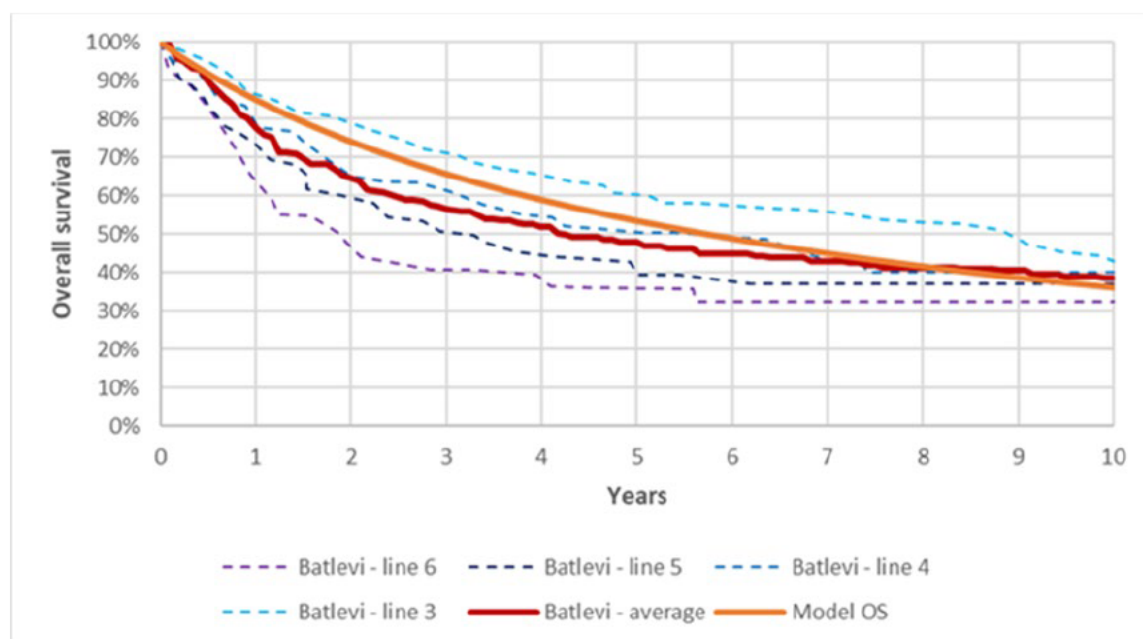
Validation interne

Tableau 58. Comparaison des données de SSTU & SG simulées non actualisées et des données de Kaplan-Meier

Mois	SSTU				SG			
	ELARA	Simulation	ReCORD	Simulation	ELARA	Simulation	ReCORD	Simulation
6	94,7%	95,1%	71,5%	76,4%	100,0%	98,2%	85,6%	91,3%
12	85,9%	87,5%	53,9%	63,9%	96,7%	95,0%	71,7%	84,6%
18	81,3%	80,3%	46,6%	55,7%	93,2%	91,4%	65,8%	78,8%
24	77,6%	74,0%	44,2%	49,7%	89,0%	90,8%	64,8%	73,8%

Validation externe

Figure 17. Comparaison de la SG simulée en 3e ligne et plus et de la SG observée sur données de vie réelle sous les traitements usuels



4.7. Présentation des résultats et exploration de l'incertitude

4.7.1. Résultats dans l'analyse de référence

4.7.1.1. Résultats de l'étude d'efficience

Critères principaux de santé

Tableau 59. Résultats en fonction de l'état de santé, sur 15 ans et actualisé à 2,5%

État de santé	Kymriah	Traitements usuels
Années de vie	7,81	6,38
Sans traitement ultérieur	5,86 ans	4,04 ans
Après traitement ultérieur	1,95 ans	2,35 ans
Différence Total années de vie	1,43	
QALY	6,21	5,08
Sans traitement ultérieur	4,77	3,29
Après traitement ultérieur	1,50	1,80
Désutilité associée aux Els	-0,060	-0,005
Différence Total QALY	1,12	

Résultats sur les coûts

Tableau 60. Coûts par poste estimés sur 15 ans et actualisés à 2,5%

Poste de coût	Kymriah	Traitements usuels	Différence
Pré-traitement	2 632 €	0 €	2 632 €
Coût d'acquisition	██████	██████	██████
Coût d'administration	██████	██████	██████
Coût des événements indésirables	15 889 €	1 472 €	14 418 €
Coût de suivi	4 401 €	1 942 €	2 458 €
Coût des traitements ultérieurs	20 186 €	15 676 €	4 510 €
Coût de fin de vie	4 089 €	4 693 €	-605 €
COUT TOTAL	378 712 €	46 521 €	332 190 €

Tableau 61. Coûts par état, estimés sur 15 ans et actualisés à 2,5%

État de santé	Kymriah	Traitements usuels
Avant traitement ultérieur	354 437 €	26 152 €
Après traitement ultérieur	374 623 €	41 828 €

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

Analyse déterministe et probabiliste

Tableau 62. Analyses de sensibilité déterministes sur les choix structurants et les choix de modélisation

	Analyse principale	Analyse de sensibilité	Justification de l'option alternative testée
Choix structurants			
CS1	Actualisation 2,5%	0%, 4%	Guide méthodologique HAS
CS2	Horizon temporel à durée déterminée (15 ans)	10 ans ; 20 ans	Estimer l'impact de la durée de simulation
CS3	Composition du bras traitements usuels définie sur ReCORD	Composition définie sur CancerM-Pact	Estimer l'impact de la répartition des traitements usuels
CS4	Population simulée (âge 59,5 ans ; femmes 34%)	Population ATU (âge 64 ans ; femmes 45%)	Estimer l'impact de l'âge et du sexe
Hypothèses de modélisation			
Simulation de la SSTU			
H1	Modélisation par la fonction log-normale	Fonction Gamma généralisée	Tester l'impact d'un plateau sur les courbes de SSTU
Simulation de la SG2			
H2	Modélisation par la fonction log-normale	Fonction Gamma généralisée	Tester une SG2 supérieure
H3		Fonction Weibull	Tester une SG2 inférieure
ET		Fonction log logistique	Tester une SG2 inférieure crédible

% décès en 1re ligne

H4	Ratio indépendant du traitement (28,6%)	Ratio dépendant du traitement Kymriah : 15% TTT usuels : 31,8%	Tester l'impact d'une efficacité supérieure de Kymriah sur la mortalité en 1re ligne
----	---	--	--

Simulation de la tolérance

H5	Effets indésirables de grade 3 et 4 toutes causes, avec une incidence de 1%	Absence d'effet indésirable	Estimer le poids des effets indésirables dans le résultat
H6		Absence d'EI dans le bras comparateur	Estimer le poids des effets indésirables dans le résultat
H7		Seuil de 2%	Estimer l'impact en retenant moins d'EI

Variables d'utilité

H8	Données issues de ELARA	Données issues de l'avis Gazyvaro (<65 ans) appliquées sur la première ligne de traitement	Tester l'impact du choix de la source
		Données issues de l'avis Gazyvaro (>65 ans) appliquées sur la première ligne de traitement	
ET		Pas de désutilité associée aux traitements ultérieurs	Tester l'impact de la non prise en compte des désutilités liées aux traitements ultérieurs.
ET		Extraites de l'avis Gazyvaro (Moyenne pondérée des utilités <65 ans et >65 ans) appliquées pour la ligne de traitement actuelle de la ligne ultérieure	Tester l'impact du choix de la source (scores d'utilités observés sur une population en meilleur état de santé)

Variables de coût

H9	Observance 100%	Observance réduite à 80%	Vérifier l'impact mineur de l'hypothèse sur l'observance
H10	Taux de maintenance 100%	Maintenance réduite à 80%	Vérifier l'impact mineur de l'hypothèse sur l'observance
H11	Non prise en compte du coût de la greffe dans le traitement usuel	Inclusion du coût de la greffe	Tester l'impact de l'inclusion du coût de la greffe dans le coût des traitements usuels
H12	Composition de chimiothérapie RECORD (Benda 55%, ICE 9%, FC 27%, CHOP 9%)	Equipartition	Tester l'hypothèse d'une réduction des parts de marché de bendamustine
H13	Composition R vs. O ReCORD (R-chimio 100%)	Equipartition entre R-Chimio et O-chimio	Tester l'hypothèse d'une réduction des parts de marché de rituximab
ET	Répartition tirée de l'ENC (71% des patients sont hospitalisés via le code GHM17M153 et 29% via le code GHM17M154)	Equipartition de la répartition des patients entre les 2 GHM soit un coût de séjour de 29 346,70€	Test l'hypothèse d'une équipartition entre les différentes GHM

ET	Suite à l'injection de KYMRIA, 75% des patients retournent à domicile et 25% restent dans un hôtel patient	Hypothèse que les patients en hôpital patient restent en SSR (application du coût moyen journalier en SSR soit 271€/jour et un coût moyen de séjour de 3 934€)	Test de l'hypothèse d'un séjour des patients en SSR
ET	Hypothèse du partage de flacon	Hypothèse d'une surface corporelle plus importante (2,14m ²)	Une hypothèse de non partage des flacons n'est pas programmable, une hypothèse d'une surface corporelle plus élevée
ET	Surface corporelle 1,92m ²	Surface corporelle 1,70m ²	Hypothèse d'une surface corporelle plus petite
H14	Prix de Kymriah	Baisse de 10%, 20%, 30%	Estimer l'impact d'une variation du prix de Kymriah
H15	Coûts de fin de vie	Pas de coût de fin de vie	Estimer le poids des coûts de fin de vie dans la mesure de l'efficience

Tableau 63. Résultats des analyses de sensibilité réalisée sur les choix structurants

Analyse principale RDCR=295 406€/QALY		Analyse de sensibilité	RDCR (€/QALY)	% Variation
CS1	Actualisation 2,5%	0%	249 651	-15%
		4%	324 960	10%
CS2	Horizon temporel (15 ans)	10 ans	382 391	29%
		20 ans	259 626	-12%
CS3	Comparateur ReCORD	Composition définie sur CancerMPact	289 705	-2%
CS4	Population simulée ELARA	Population ATU	295 586	0,061%

Abréviations : ATU, autorisation temporaire d'utilisation ; CS, choix structurant ; QALY, quality-adjusted life years ; RDCR, ratio différentiel coût-résultat.

Tableau 64. Résultats des analyses de sensibilité réalisée sur les hypothèses de modélisation

Analyse principale		Analyse de sensibilité	Coûts totaux	QALY	RDCR (€/QALY)	% Variation
RDCR=295 406€/QALY						
Simulation de la SSTU						
H1	Fonction Log-normale	Gamma généralisée	327 295 €	1,9	174 587	-41%
Simulation de la SG2						
H2	Fonction Log-normale	Gamma généralisée	332 184 €	1,1	300 794	2%
H3		Weibull	332 187 €	1,2	287 271	-3%
ET		Log logistique	332 200	1,1	293 193	-0,75%
% décès en 1re ligne						
H4	28,6%	Kymriah : 15% Traitements usuels : 31,8%	336 489	1,5	226 452	-23 %

Simulation de la tolérance

H5	Effets indésirables de grade 3 et 4 toutes causes, avec une incidence de 1%	Absence d'effet indésirable	318 009 €	1,2	269 778	-9%
H6		Seuil de 2%	332 122 €	1,1	295 161	-0,08%
H7		Pas d'EI pour les comparateurs uniquement	333 662 €	1,1	298 132	1%

Utilité

H8	Extraites de ELARA	Extraites de l'avis Gazyvaro <65 ans (utilités appliquées à la première ligne de traitement)	332 190 €	1,172	283 552	-4,0 %
H9		Extraites de l'avis Gazyvaro >65 ans (utilités appliquées à la première ligne de traitement)	332 190 €	1,155	287 637	-2,6 %
ET		Pas de désutilité associés aux traitements ultérieurs	332 190 €	1,1	300 155	1,6%
ET		Extraites de l'avis Gazyvaro (Moyenne pondérée des utilités <65 ans et >65 ans) appliquées pour la ligne de traitement actuelle et la ligne ultérieure	332 190 €	1,5	225 819	-23,6 %

Coûts

H10	Observance 100%	Observance 80%	333 782 €	1,1	296 821	0,479 %
H11	Maintenance 100%	Maintenance 80%	332 821 €	1,1	295 967	0,190%
H12	Exclusion de la greffe dans le traitement usuel	Inclusion du coût de la greffe	328 362 €	1,1	292 001	-1%
H13	Composition de chimiothérapie (ReCORD)	Equipartition	338 122 €	1,1	300 681	1,786 %
ET	Répartition tirée de l'ENC (71% des patients sont hospitalisés via le code GHM17M153 et 29% via le code GHM17M154)	Equipartition entre les 2 GHM soit un coût de séjour de 29 346,70€	334 258€	1,1	297 2444	0,62%
ET	Suite à l'injection des KYMRIA, 75% des patients retournent à domicile et 25% restent dans un hôtel patient	Hypothèse que les patients en hôtel patient restent en SSR (application du coût moyen journalier en SSR soit 271€/jour et un coût moyen de séjour de 3 934€)	332 855	1,1	295 997	0,20%
ET	Hypothèse du partage de flacon	Surface corporelle plus importante (2,14m2)	331 509€	1,1	294 800	-0,20%
ET	Surface corporelle 1,92m2	Surface corporelle 1,70m2	332 869€	1,1	296 010	0,20%
H14	Composition R vs. O (ReCORD)	Equipartition entre R-Chimio et O-chimio	324 041 €	1,1	287 999	-2,507 %

H15	Inclusion coûts de fin de vie	Exclusion coûts de fin de vie	332 795 €	1,1	295 943	0,18%
-----	-------------------------------	-------------------------------	-----------	-----	---------	-------

Abréviations : EI, évènement indésirable ; QALY, quality-adjusted life years ; RDCR, ratio différentiel coût-résultat ; SG2, survie globale après traitement ultérieur ; SSTU, survie sans traitement ultérieur.

Tableau 65. Paramètres considérés dans les analyses de sensibilité déterministes et probabilistes

Paramètres	Valeur de référence	Analyses déterministes		Analyses probabilistes	
		Borne basse	Borne haute	Distribution	Justification
Population simulée					
Age	56,50	54,453	58,547	Normale	Moyenne et écart-type de l'essai disponibles
Sexe	34%	24%	43%	Binomiale	Evénement binaire Moyenne et écart-type de l'essai disponibles
Poids moyen	79,1	75,681	82,479	Normale	Moyenne et écart-type de l'essai disponibles
Surface corporelle	1,92	1,873	1,966	Normale	Moyenne et écart-type de l'essai disponibles
Efficacité et tolérance					
% décès en 1re ligne	71%	63%	80%	Binomiale	Evénement binaire
Kymriah SSTU	29,6%	23,2%	39,1%	NA (cf. ci-dessous)	Q1 et Q3 de la SG à 10 ans
Comparateur SSTU	19,7%	17,5%	22,8%		Q1 et Q3 de la SG à 10 ans
SG2	21,6%	16,5%	26,7%		Q1 et Q3 de la SG à 10 ans
Scores d'utilité					
Utilité 1re ligne	0,814	0,759	0,869	Béta	Valeurs entre [0,1]
Désutilité du traitement ultérieur	0,045	0,002	0,146	Béta	Valeurs entre [0,1]
Désutilité totale des EI de Kymriah	0,014	0,011	0,017	Béta	Valeurs entre [0,1]
Désutilité totale des EI de comparateur	0,004	0,003	0,005	Béta	Valeurs entre [0,1]
Paramètres de coûts					
Séance en HC	523 €	427 €	640 €	Log-normale	Permet de maintenir des valeurs continues positives, avec une distribution asymétrique.
Séance en HdJ	3 355 €	2 739 €	4 109 €		
Coût total Pré-traitement Kymriah	2 632 €	2 149 €	3 224 €		

Coût du séjour Kymriah	27 598 €	22 534 €	33 800 €
Coût unitaire greffe post Kymriah	62 324 €	50 888 €	76 331 €
Coût total des EI de Kymriah	15 889 €	12 973 €	19 460 €
Coût total des EI comparateur	1 472 €	1 202 €	1 802 €
Coût de fin de vie	7 146 €	1 202 €	1 802 €
Coûts totaux de suivi par mois sous Kymriah			
Année 1	275 €	224 €	336 €
Année 2	57 €	47 €	70 €
Année 3	16 €	13 €	19 €
Année 4	16 €	13 €	19 €
Année 5	16 €	13 €	19 €
Coûts totaux de suivi par mois sous traitements usuels			
Année 1	114 €	93 €	140 €
Année 2	57 €	47 €	70 €
Année 3	16 €	13 €	19 €
Année 4	16 €	13 €	19 €
Année 5	16 €	13 €	19 €
Coûts totaux de suivi par après traitement ultérieur	86€	70€	105€

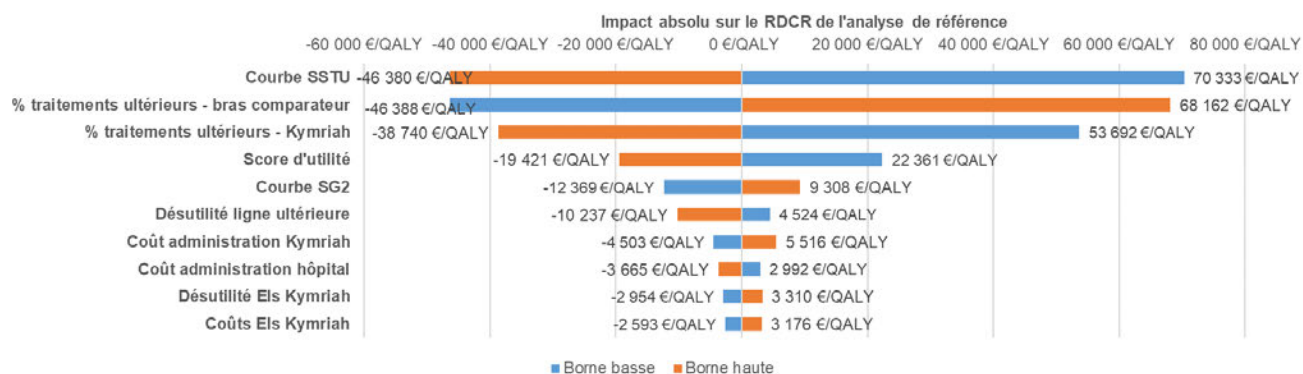
Tableau 66. Résultats de l'analyse de sensibilité déterministe sur les variables du modèle

Analyse principale – RDCR 295 406 €/QALY			RDCR associé à la...		% variation du RDCR	
Paramètre testé	Valeur de référence	Variation	Borne basse	Borne haute	Min	Max
SSTU Kymriah & traitements usuels (impact sur la SSTU à 10 ans)	29,6% 19,7%	23,2% - 39,1% 17,5% - 22,8%	365 738	249 026	24%	-16%
% traitements ultérieurs (traitements usuels)	71%	63% - 80%	249 018	363 568	-16%	23%
% traitements ultérieurs (Kymriah)	71%	63% - 80%	349 098	256 666	18%	-13%
Score d'utilité SSTU	0,814	0,759 – 0,869	317 766	275 985	8%	-7%
SG2 (impact sur la SG2 à 10 ans)	21,6%	16,5% – 26,7%	283 037	304 713	-4%	3%

Désutilité après initiation du traitement ultérieur	0,045	0,002 – 0,146	299 930	285 169	2%	-3%
Coût d'administration de Kymriah	██████	██████	██████	██████	-2%	2%
Coût d'administration (HC & HDJ)	3 355€	2 739€ - 4 109€	298 398	291 741	1%	-1%
Désutilité associée aux Els de Kymriah	0,060	0,048 – 0,072	292 451	298 716	-1%	1%
Coût des Els de Kymriah.	15 889€	12 973€ - 19 460€	292 813	298 581	-1%	1%

Abréviations : EI, évènement indésirable ; HC, hospitalisation complète ; HDJ, hospitalisation de jour ; QALY, quality-adjusted life years ; RDCR, ratio différentiel coût-résultat ; SSTU, survie sans traitement ultérieur ; SG2, survie globale après traitement ultérieur.

Figure 18. Graphique de tornado



5. Complément D. Résultats de l'analyse d'impact budgétaire

5.1. Présentation des résultats et exploration de l'incertitude

5.1.1. Résultats de l'analyse d'impact budgétaire

Tableau 67. Coûts totaux, par postes et par traitement

Poste de dépense	Années suivant l'initiation du traitement			
	Année 1	Année 2	Année 3	Cumul
Patient incident traité par Kymriah				
Ligne de traitement actuelle				
Pré-traitement	2 595 €	0 €	0 €	2 595 €
Acquisition	██████	██	██	██████
Administration	██████	██	██	██████
Evènements indésirables	9 947 €	0 €	0 €	9 947 €
Suivi du patient	3 045 €	540 €	124 €	3 708 €
Ligne de traitement ultérieure				
Suivi du patient	35 €	113 €	158 €	305 €
Acquisition	1 859 €	2 138 €	1 655 €	5 652 €
Administration	797 €	917 €	710 €	2 424 €
Autre				
Fin de vie	265 €	443 €	443 €	1 151 €
Total	344 536 €	4 150 €	3 089 €	351 775 €
Patient incident traité par la prise en charge actuelle				
Ligne de traitement actuelle				
Pré-traitement	0 €	0 €	0 €	0 €
Acquisition	6 616 €	1 758 €	539 €	8 913 €
Administration	7 925 €	613 €	199 €	<8 737 €
Evènements indésirables	921 €	0 €	0 €	921 €
Suivi du patient	1 049 €	376 €	82 €	1 506 €
Ligne de traitement ultérieure				
Suivi du patient	140 €	235 €	247 €	622 €
Acquisition	2 314 €	957 €	561 €	3 832 €
Administration	2 203 €	911€ €	534 €	3 648 €
Autre				

Fin de vie	867 €	668 €	515 €	2 050 €
Total	22 034 €	5 518 €	— 677 €	— 30 229 €

Tableau 68. Scénarios sans et avec Kymriah & impact budgétaire

Poste de dépense	Années calendaires suivant l'arrivée de Kymriah sur le marché			
	Année 1	Année 2	Année 3	Cumul
Scénario SANS Kymriah				
Ligne de traitement actuelle				
Pré-traitement	0 €	0 €	0 €	0 €
Acquisition	2 897 858 €	3 667 929 €	3 903 906 €	10 469 693 €
Administration	3 471 368 €	3 739 863 €	3 826 952 €	11 038 183 €
Evènements indésirables	403 369 €	403 369 €	403 369 €	1 210 107 €
Suivi du patient	459 423 €	623 927 €	659 627 €	1 742 978 €
Ligne de traitement ultérieure				
Suivi du patient	61 198 €	164 125 €	272 526 €	497 850 €
Acquisition	1 013 486 €	1 432 677 €	1 678 486 €	4 124 649 €
Administration	964 863 €	1 363 943 €	1 597 959 €	3 926 766 €
Autre				
Fin de vie	379 536 €	672 278 €	898 008 €	1 949 822 €
Total	9 651 102 €	12 068 110 €	13 240 834 €	34 960 046 €
Scénario AVEC Kymriah				
Ligne de traitement actuelle				
Pré-traitement	██████	██████	██████	██████
Acquisition	████████	████████	████████	████████
Administration	████████	████████	████████	████████
Evènements indésirables	1 391 723 €	1 391 723 €	1 391 723 €	4 175 169 €
Suivi du patient	677 983 €	860 444 €	900 767 €	2 439 193 €
Ligne de traitement ultérieure				
Suivi du patient	49 693 €	139 224 €	237 812 €	426 729 €
Acquisition	963 686 €	1 512 150 €	1 877 747 €	4 353 583 €
Administration	810 928 €	1 210 595 €	1 463 813 €	3 485 335 €
Autre				
Fin de vie	313 654 €	581 768 €	799 555 €	1 694 977 €
Total	44 965 012 €	47 232 173 €	48 449 984 €	140 647 168 €

Impact budgétaire de Kymriah				
Ligne de traitement actuelle				
Pré-traitement	██████	██████	██████	██████
Acquisition	██████	██████	██████	██████
Administration	██████	██████	██████	██████
Evènements indésirables	988 354 €	988 354 €	988 354 €	2 965 063 €
Suivi du patient	218 559 €	236 516 €	241 140 €	696 215 €
Ligne de traitement ultérieure				
Suivi du patient	-11 505 €	-24 901 €	-34 715 €	-71 121 €
Acquisition	-49 799 €	79 473 €	199 261 €	228 935 €
Administration	-153 935 €	-153 348 €	-134 147 €	-441 430 €
Autre				
Fin de vie	-65 882 €	-90 510 €	-98 453 €	-254 845 €
Impact budgétaire annuel	██████	██████	██████	██████
Impact budgétaire cumulé	██████	██████	██████	

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

Tableau 69. Paramètres testés en analyse de sensibilité déterministe

Paramètres	Valeur de référence	Analyses déterministes	
		Borne basse	Borne haute
Age	56,50	54,453	58,547
Sexe	34%	24%	43%
Poids moyen	79,1	75,681	82,479
Surface corporelle	1,92	1,873	1,966
% décès en 1re ligne	71%	63%	80%
Utilité 1re ligne	0,814	0,759	0,869
Désutilité du traitement ultérieur	0,045	0,002	0,146
Désutilité totale des EI de Kymriah	0,060	0,048	0,072
Désutilité totale des EI de comparateur	0,045	0,004	0,006
Séance en HC	1 908 €	1 558 €	2 337 €
Séance en HdJ	523 €	419 €	628 €
Coût total Pré-traitement Kymriah	2 595 €	2 119 €	3 178 €
Coût du séjour Kymriah	22 077 €	18 026 €	27 038 €
Coût unitaire greffe post Kymriah	38 283 €	31 258 €	46 887 €
Coût total des EI de Kymriah	9 947 €	8 122 €	12 182 €

Coût total des EI comparateur	921 €	8 122 €	12 182 €
Coût de fin de vie	7 146 €	752 €	1 128 €
Coûts totaux de suivi par mois sous Kymriah			
Année 1	268 €	219 €	328 €
Année 2	56 €	46 €	68 €
Année 3	15 €	12 €	18 €
Année 4	15 €	12 €	18 €
Année 5	15 €	12 €	18 €
Coûts totaux de suivi par mois sous traitements usuels			
Année 1	112 €	91 €	137 €
Année 2	56 €	46 €	68 €
Année 3	15 €	12 €	18 €
Année 4	15 €	12 €	18 €
Année 5	15 €	12 €	18 €
Coûts totaux de suivi par après traitement ultérieur	84€	68€	103€

Abréviations : EI, évènement indésirable ; HC, hospitalisation complète ; HDJ, hospitalisation de jour.

Tableau 70. Analyses de sensibilité sur les choix structurant et les hypothèses de modélisation

Analyse principale		Analyse de sensibilité	Justification de l'option alternative testée
Choix structurants			
CS1	Composition du bras traitements usuels définie sur ReCORD	Composition définie sur CancerM-Pact	Estimer l'impact de la répartition des traitements usuels
CS2	Population simulée (âge 59,5 ans ; femmes 34%)	Population ATU (âge 64 ans ; femmes 45%)	Estimer l'impact de l'âge et du sexe
Hypothèses de modélisation			
Simulation de la SSTU			
H1	Modélisation par la fonction log-normale	Fonction Gamma généralisée	Tester l'impact d'un plateau sur les courbes de SSTU
Simulation de la SG2			
H2	Modélisation par la fonction log-normale	Fonction Gamma généralisée	Tester une SG2 supérieure
H3		Fonction Weibull	Tester une SG2 inférieure
% décès en 1re ligne			
H4	Ratio indépendant du traitement (28,6%)	Ratio dépendant du traitement Kymriah : 15% Traitements usuels : 31,8%	Tester l'impact d'une efficacité supérieure de Kymriah sur la mortalité en 1re ligne

Simulation de la tolérance

H5	Effets indésirables de grade 3 et 4 toutes causes, avec une incidence de 1%	Absence d'effet indésirable	Estimer le poids des effets indésirables dans le résultat
H6		Absence d'EI dans le bras comparateur	Estimer le poids des effets indésirables dans le résultat
H7		Seuil de 2%	Estimer l'impact en retenant moins d'EI

Variables de coût

H8	Observance 100%	Observance réduite à 80%	Vérifier l'impact mineur de l'hypothèse sur l'observance
H9	Taux de maintenance 100%	Maintenance réduite à 80%	Vérifier l'impact mineur de l'hypothèse sur la maintenance
H10	Non prise en compte du coût de la greffe dans le traitement usuel	Inclusion du coût de la greffe	Tester l'impact de l'inclusion du coût de la greffe dans le coût des traitements usuels
H11	Composition de chimiothérapie ReCORD (Benda 55%, ICE 9%, FC 27%, CHOP 9%)	Equipartition	Tester l'hypothèse d'une réduction des parts de marché de bendamustine
H12	Composition R vs. O ReCORD (R-chimio 100%)	Equipartition entre R-Chimio et O-chimio	Tester l'hypothèse d'une réduction des parts de marché de rituximab
H13	Coûts de fin de vie	Pas de coût de fin de vie	Estimer le poids des coûts de fin de vie dans la mesure de l'efficacité

Abréviations : ATU, autorisation temporaire d'utilisation ; EI, évènement indésirable ; SG2, survie globale après traitement ultérieur ; SSTU, survie sans traitement ultérieur.

Tableau 71. Analyse de sensibilité sur une pénétration plus importante de Kymriah

Analyse en scénarios sur la distribution des parts de marché	Année 1	Année 2	Année 3
Scénario SANS Kymriah			
Traitements usuels	100%	100%	100%
Scénario AVEC Kymriah			
Kymriah			
Traitements usuels			
Scénario AVEC Kymriah			
Kymriah			
Traitements usuels			

Tableau 72. Analyses de sensibilité déterministes sur les paramètres du modèle (vs. € en analyse principale)

Paramètre	Impact budgétaire cumulé sur 3 ans	
	Borne basse	Borne haute
Coût d'administration de Kymriah		

Coût d'administration HC & HDJ		
Coût des EI - Kymriah		
% traitements ultérieurs (Kymriah)		
Coûts de suivi - Kymriah		
% traitements ultérieurs (prise en charge actuelle)		
Coûts de pré-traitement - Kymriah		
Coûts de suivi - prise en charge actuelle		
Coûts des EI - prise en charge actuelle		
Coûts de greffe post-Kymriah		
Abréviations : EI, évènement indésirable ; HC, hospitalisation complète ; HDJ, hospitalisation de jour.		

Tableau 73. Analyses de sensibilité sur les choix structurant et les hypothèses de modélisation

Libellé		Hypothèse testée	Impact budgétaire	% variation
Choix structurants				
CS1	Composition de la prise en charge actuelle	CancerMPact		-2,00 %
CS2	Population simulée	ATU		0.0%
Hypothèses de modélisation				
H1	Simulation de la SSTU	Gamma généralisée		-0.2%
H2	Simulation de la SG2	Gamma généralisée		0.0%
H3		Weibull		0.01%
H4	% décès en 1re ligne	Ratio par traitement		-0.36%
H5	Simulation de la tolérance	Pas d'effet indésirable		-2.7%
H6		Seuil de 2%		0.0%
H7		100% des EI		0.1%
Hypothèses sur les coûts				
H8	Observance	80%		0.0%
H9	Maintenance	80%		0.18%
H10	Inclusion de la greffe dans le traitement usuel	Inclus		0.0%
H11	Composition des chimiothérapies	Equipartition		-0.94%
H12	Composition R-Chimio vs. O-Chimio	Equipartition		-1.96%
H13	Coûts de fin de vie	Exclus		0.24%

Abréviations : ATU, autorisation temporaire d'utilisation ; EI, évènement indésirable ; SG2, survie globale après traitement ultérieur ; SSTU, survie sans traitement ultérieur.

Table des annexes

Aucune entrée de table des matières n'a été trouvée.

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 DATE) ;
- Rapport technique « Titre » (version DATE) ;

Version électronique du modèle économique au format Excel (version DATE)

- Rapport technique « Titre » (version actualisée du DATE) ;

Version électronique du modèle économique au format Excel (version du DATE) ;

- Réponses aux questions techniques adressées le DATE.

Des documents complémentaires ont également été fournis dans le dossier :

- Rapport soumis à la Commission de la transparence ;
- Bibliographies du rapport de présentation et du rapport technique.
- Guide utilisateur du modèle Excel (version du DATE)
- Documents supports

Annexe 2. Échange technique avec l'industriel

La liste de questions techniques ci-dessous a été adressée à l'industriel.

QUESTION GENERALE

1. Le rapport du comité scientifique ne semble pas avoir été fourni. Pouvez-vous le fournir ?
2. Pouvez-vous vous vérifier que la bibliographie soit complète ? Sauf erreur de notre part, il semblerait que certaines publications soient manquantes.

CONTEXTE CLINIQUE

3. Les critères cliniques utilisés dans la modélisation (la survie globale et la survie sans traitement ultérieur entre autres) sont des critères secondaires sans ajustement du risque alpha issus de l'essai ELARA. Pouvez-vous discuter de l'utilisation de critères exploratoires et leur impact sur la modélisation ?
4. Pouvez-vous définir la notion de traitement d'entretien présente dans la demande de remboursement ?
5. L'essai ELARA distingue la population traitée et la population d'analyse de l'efficacité (EAS). Pour quelle(s) raison(s) la maladie n'a pas pu être mesurée à l'inclusion pour 3 patients traités par Kymriah ?

Explication : il est attendu une discussion sur la différence entre la population traitée et la population d'efficacité, et les raisons de cette différence.

6. Dans le rapport technique, il est indiqué que « 17 des 97 patients (17,5%) ayant reçu la perfusion de tisagenlecleucel ont reçu au moins un nouveau traitement de leur cancer, le plus souvent en raison d'une maladie stable ou d'une progression ». Pouvez-vous indiquer leurs proportions ?
7. Pouvez-vous expliquer pour quelle(s) raison(s) le délai entre l'inclusion et la perfusion de Kymriah varie entre 23 et 127 jours et une moyenne de 51,8 jours dans l'essai ELARA ? En pratique réelle courante, pourrait-on s'attendre à des délais aussi longs ?
8. Dans la cohorte ReCORD, des patients ont-ils été greffés ?

CHOIX STRUCTURANTS DE L'EVALUATION

Comparateurs

9. Dans le rapport technique page 7, il est indiqué que « le choix d'un comparateur composite repose sur la pluralité et l'hétérogénéité des traitements [...] sans option thérapeutique clairement supérieure en termes d'efficacité ». Pouvez-vous davantage discuter l'homogénéité en termes d'efficacité des options thérapeutiques permettant de soutenir le choix d'un bras composite ? Le choix d'un bras poolé doit être dûment justifié.
10. YESCARTA n'a pas été retenu comme un comparateur pertinent « en raison du périmètre de son indication d'AMM restreint à des lignes supérieures ». Cette restriction concernerait 75,5% des patients de l'essai recevant KYMRIAH dans l'essai ELARA. En effet, 3/4 des patients de l'essai sont en 4e ligne et plus. Il est attendu une discussion plus approfondie de l'impact de son exclusion sur les résultats.
11. Pouvez-vous présenter l'étude CancerMPact, utilisée pour vérifier la représentativité des traitements du comparateur composite ?

CHOIX DE MODELISATION

Comparaison indirecte

12. Pouvez-vous présenter les principaux résultats de la revue systématique de la littérature dans le rapport technique concernant le choix des facteurs de confusion potentiels (covariables) pour la détermination du score de propension ? Par ailleurs, nous ne disposons pas des avis d'experts français à ce propos.
13. Le choix de la population et du cut-off de l'essai ELARA retenus pour la comparaison indirecte ne sont pas clairs. Pouvez-vous :
- nous confirmer qu'il s'agit de la population des patients traités et non celle de l'analyse de l'efficacité (EAS) ?
 - nous confirmer que le cut-off du 29 mars 2021 a été retenu ? Et pour quelle raison l'analyse ayant le plus de recul n'a pas été retenue (si données disponibles) ?
 - présenter les résultats de la population correspondant au cut-off retenu. Les tableaux 9, 10 et 11 présentent uniquement la population EAS mais pas la population traitée retenue dans la comparaison indirecte, et les figures associées présentent les analyses du 3 août 2021.

Données cliniques intégrées

14. Pouvez-vous discuter de manière approfondie des résultats cliniques peu matures (par exemple le faible nombre d'évènements, l'utilisation de médianes non interprétables et/ou non atteintes etc), et ensuite extrapolées sur l'ensemble de l'horizon temporel ?
15. Plusieurs arguments sont exposés afin de justifier l'utilisation de la survie sans traitement ultérieur plutôt que la survie sans progression :
- Les explications permettant de juger de la pertinence clinique ne sont pas suffisantes :
 - les scores d'utilité de l'étude ELARA ne sont pas suffisamment robustes, ne permettant pas de conclure sur une différence de score d'utilité entre le score associé à la progression et celui associé à l'instauration d'un traitement ultérieur.
 - Il est mentionné page 76 du rapport technique : « les analyses conduites sur la survie globale dans l'étude ELARA et la cohorte ReCORD montrent une forte dégradation du pronostic du patient après initiation du traitement ultérieur, avec environ un tiers de patients décédant dans la première année suivant cette initiation ». Pouvez-vous présenter ces résultats ?
 - Il est attendu davantage de justification permettant de juger de la pertinence clinique de l'utilisation de la SSTU plutôt que la SSP.
 - Pouvez-vous discuter de l'impact sur les résultats d'un regroupement des patients ayant une maladie stable et ceux ayant progressé sous un même critère ?
 - Au-delà de l'argument clinique, il est attendu davantage de discussion afin de soutenir ce choix.

Explication : il est attendu une description de la durée entre la progression et l'administration du traitement observée dans l'essai ELARA, une figure regroupant les courbes de SSP et SSTU, discussions du comité scientifique etc.

16. Pouvez-vous discuter le choix de l'appariement des deux populations par la méthode de Inverse probability of treatment weighting (IPTW) plutôt qu'une autre méthode d'appariement (par exemple, scores de propension appliquant un ratio de pondération de mortalité standardisé...) ?

Choix et structure du modèle

17. Pouvez-vous justifier l'utilisation d'un modèle de Markov plutôt qu'une structure semi-markovienne ?

18. Un modèle markovien a l'avantage de permettre de simuler plusieurs lignes de traitement : pour quelle(s) raison(s) n'avez-vous pas considéré cette possibilité ?

Explication : la survie (survie globale et survie sans progression) ainsi que la durée de réponse au traitement diffèrent en fonction de la ligne de traitement, comme le rapportent certaines études citées dans le rapport technique (étude de Rivas-Delgado, registre américain National LymphoCare Study) :

- « une étude a mis en évidence que la survie diminue à chaque rechute et considère que la médiane de survie globale est estimée à 11,5 ans en 2ème ligne, à 8,8 ans en 3ème ligne et à 5,3 ans en 4ème ligne
- dans l'étude de Rivas-Delgado, les durées de réponses chez des patients traités par une immunochimiothérapie, rapporte que le pourcentage de patients répondeurs à 5 ans était de 62% après la 1ère ligne, de 39% après la deuxième et de 24% après la 3ème ligne.
- selon l'analyse d'une autre importante cohorte de 2 429 patients atteints d'un lymphome folliculaire inclus dans le registre américain National LymphoCare Study, et suivis, en médiane, pendant 8 ans, la médiane de survie sans progression était de 6,6 ans après la première ligne et de 1,5 ans après la 2ème ligne et n'était plus que de 0,8 an après la 3ème ligne ».

Au vu de ces différents éléments, différencier les lignes de traitement aurait été pertinent, même si effectivement il ne peut pas être exclus la faiblesse des effectifs rendant difficile de subdiviser les lignes de traitement.

19. Le modèle de Markov est particulièrement adapté pour remédier aux problèmes d'imaturité des données, en permettant d'intégrer notamment des données externes. Il semble néanmoins que les données issues de la cohorte ReCORD sont peu matures. Pouvez-vous davantage discuter de ce point ?
20. Pour quelle raison(s) n'avez-vous pas envisagé l'utilisation du taux de réponse complète, critère de jugement principal de l'essai ELARA dans la structure du modèle ?

Probabilités de transition

21. Pouvez-vous présenter un tableau récapitulant les probabilités de transitions intégrées dans le modèle ?
22. La transition de la ligne de traitement ultérieur vers le décès est modélisée à partir des données agrégées de survie globale après traitement ultérieur (SG2) de l'étude ELARA et de la cohorte ReCORD :
- Pouvez-vous décrire et présenter ce critère ? Comment a-t-il été mesuré dans l'étude ELARA et la cohorte ReCORD ?
 - Il est mentionné dans le rapport technique : « A chaque cycle, la probabilité de décès des patients depuis la ligne de traitement actuelle ou le traitement ultérieur est supérieure ou égale à celle de la population générale. Dans le cas contraire, la mortalité en population générale est appliquée ». Pouvez-vous présenter schématiquement les courbes et indiquer à quel moment et pour quelle proportion de patient la mortalité en population générale est appliquée ?
 - Discuter de la fragilité de l'agrégation et l'extrapolation des données de survie globale au regard du faible effectif notamment pour la survie globale après traitement ultérieur de Kymriah ? Il est également attendu des analyses de sensibilité alternatives testant cette méthode, afin de mesurer son impact sur les résultats.
23. Il est indiqué dans le rapport que « la transition de ligne de traitement actuel vers un traitement ultérieur et la transition vers le décès sont ensuite estimées en appliquant une distribution

(stable dans le temps) ». Pouvez-vous justifier davantage l'application d'une distribution stable dans le temps, notamment au regard des données cliniques disponibles ?

24. Que sous-entendez-vous lorsque vous mentionnez « À chaque cycle, la proportion de patients transitionnant de l'état « ligne actuelle » vers « décès » est définie comme le maximum :
- Des hasards de la courbe de SSTU sur le cycle défini, multipliés par la proportion de décès parmi les événements totaux de fin de SSTU
 - De la probabilité de décès du patient sur le cycle, telle que définie par la table de mortalité en population générale et l'âge du patient au cours du cycle » ?

Même question pour les autres probabilités de transition.

Evènement intercurrent

25. Pouvez-vous confirmer que vous ne disposez pas de données relatives aux arrêts de traitement pour les traitements du bras composite ?

Extrapolation

26. La loi Log-normale est retenue pour l'extrapolation en un seul morceau de la survie globale après traitement ultérieur. Ce choix se base sur les critères statistiques AIC/BIC, et sur l'évolution des risques instantanés. Il est également attendu une discussion sur sa plausibilité clinique.
27. L'utilisation d'un modèle one-piece semble sous-estimer la survie globale après traitement ultérieur entre 3 et 10 ans (cf figure 28). Pour quelle raison n'avez-vous pas envisagé un modèle par morceau ?

Explication : un modèle one-piece semble favorable à Kymriah. L'utilisation de deux modélisations différentes appliquées à partir d'un point de rupture, déterminé par le test de Chow par exemple, semblerait plus pertinente et s'adapterait mieux avec les courbes de Kaplan-Meier qui semblent montrer deux tendances différentes.

28. Il est attendu la présentation des courbes extrapolées jusqu'à 15 ans (voir Figures 20, 21 etc).
29. Pouvez-vous présenter les courbes extrapolées de survie sans traitement ultérieur et de survie globale sur un même graphique ?

IDENTIFICATION, MESURE ET VALORISATION DES UTILITES

30. Il est argumenté que l'instauration d'un traitement ultérieur est un marqueur plus fort de la perte de qualité de vie que la progression, au regard de l'estimation des scores d'utilité moyens non ajustés présentés. Toutefois, le faible nombre de questionnaires remplis (n=17) après initiation d'un traitement ultérieur réduit la portée de cet argument. Pouvez-vous apporter davantage d'éléments ?
31. Le score d'utilité moyen non ajusté à l'inclusion présenté est de 0,815, tandis que les scores d'utilité pour la SSP et après progression sont plus élevés qu'à l'inclusion, suggérant une amélioration de la qualité de vie des patients. Pouvez-vous discuter de la plausibilité clinique de ces valeurs ?
32. Vous mentionnez dans le rapport :
- « La progression du lymphome folliculaire n'a pas d'impact sur l'utilité du patient ;
 - L'initiation du traitement ultérieur coïncide avec une baisse du score d'utilité d'environ 0,05 ».
 - Sauf erreur de notre part, les coefficients associés à ces paramètres ne sont pas significatifs, et sont donc ininterprétables.
33. Pouvez-vous fournir une courbe présentant les données de qualité de vie EQ-5D collectées dans l'essai au cours du temps par état de santé ?

34. Concernant les scores d'utilité issus de de l'avis GAZYVARO, pouvez-vous discuter de la transposabilité entre les populations ? Par ailleurs, pouvez-vous réaliser une analyse de sensibilité en scénario, retenant une moyenne pondérée des scores d'utilité pour chaque état de santé selon la répartition de l'âge des patients de la population simulée ?

IDENTIFICATION, MESURE ET VALORISATION DES COUTS

35. Pourrait-on s'attendre à un retraitement de certains patients par Kymriah ?
36. 17,5% de patients recevant un traitement ultérieur a été retenu dans la modélisation. Pouvez-vous discuter de la plausibilité clinique de ce faible pourcentage au regard de la pratique réelle attendue, de son éventuel impact sur les résultats, et d'apporter toute analyse de sensibilité en scénario jugée pertinente ?
37. Il semble que depuis septembre 2020, des actes de leucaphérèse ont été créés et inscrits à la nomenclature des actes médicaux pris en charge par l'assurance maladie mais n'ont pas été valorisés. Le GHM 28Z16Z était alors utilisé temporairement. Disposez-vous d'éléments nouveaux sur ce point ?
38. Pour le coût du séjour de KYMRIAH :
- Il a été fait l'hypothèse que 50% des patients pris en charge sont de niveau 3 et 50% de niveau 4. Dans quelle mesure une proportion de patients pris en charge de niveau 4 plus élevée serait attendue ?
 - Quelle est la durée moyenne du GHM du séjour CAR-T ?
 - Par ailleurs, il est supposé que 25% des patients bénéficieront des « hôtels-patients » lors de la surveillance post-injection. Pouvez-vous confirmer qu'il est supposé que les 75% autres retournent à leur domicile ? Certains patients pourraient-ils être pris en charge en SSR ?
39. Confirmez-vous que tous les traitements autres que R-CHOP sont administrés en hospitalisation complète (rapport technique page 119) ? Il semble notamment que idéalisib soit administré par voie orale.
40. Pour les traitements ultérieurs (dont la greffe), la transposabilité à la pratique française après un traitement par Kymriah a été discutée. Pouvez-vous apporter une même discussion après traitement usuel dans la cohorte ReCORD ?
41. Il est indiqué dans le rapport technique page 111 « Bien que rituximab, la bendamustine et obitinuzumab, ne soient pas inscrits sur la liste en sus dans les indications concernées par ce dossier, il sera fait l'hypothèse qu'il est remboursé hors référentiel (codage I999999) ». Pouvez-vous davantage expliquer cette phrase ?

VALIDATION

42. Dans la validation externe, la SG simulée est comparée à des données de SG observées sur des données en vie réelle. Dans le modèle, la SG après traitement ultérieur est utilisée. Disposez-vous de données permettant sa validation ?

ANALYSES DE SENSIBILITE

43. Pouvez-vous simuler des analyses de sensibilité faisant varier l'effet traitement au cours du temps (en cohérence avec le guide méthodologique) ?
44. Pouvez-vous fournir une analyse de sensibilité en scénario sans le partage de flacons ?
45. Pouvez-vous intégrer davantage de variable liée à l'efficacité dans l'analyse de sensibilité probabiliste ?

Explication : L'intégration du pourcentage de décès en 1e ligne n'est pas suffisante, au vu de la fragilité de l'ensemble des critères cliniques.

46. Pouvez-vous fournir une analyse en scénario utilisant la SSP pour KYMRIA[®] et la SSTU pour bras comparateur composite, pour renseigner l'état de santé survie sans traitement ultérieur ?
47. La transition de la ligne ultérieure vers le décès est modélisée à partir des données agrégées de survie globale après traitement ultérieur. Pouvez-vous utiliser et intégrer uniquement les données observées dans l'étude ReCORD (sans agrégation) pour renseigner la SG après traitement ultérieur dans une analyse de sensibilité en scénario ?
48. Pouvez-vous fournir une analyse intégrant les données cliniques du dernier cut-off existant (si disponible) ?
49. Pouvez-vous dans une analyse de sensibilité retenir une surface corporelle de 1,70 m² ?

PRESENTATION DES RESULTATS

50. Pouvez-vous fournir les traces de Markov (sous format d'un tableau) ?
51. Pouvez-vous discuter de la différence des années de vie gagnées observées entre Kymriah et les traitements usuels ?

Analyses d'impact budgétaire

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

Parts de marché

52. Dans l'analyse de référence, il est supposé qu'environ ██████ de la population cible sera traitée par Kymriah tous les ans. Ce pourcentage s'appuie sur le nombre de patients actuellement traités par Kymriah dans le cadre de l'ATU :
 - Pouvez-vous indiquer si les critères d'éligibilité d'ATU ne sont pas plus restrictifs par rapport à ce qui sera observé en pratique courante française ?
 - Disposez-vous d'autres éléments permettant de justifier un tel pourcentage ?
 - Pouvez-vous justifier l'application d'une part de marché fixe sur les 3 ans et tester dans une analyse de sensibilité une alternative ?
53. Vous émettez l'hypothèse que Kymriah prendra des parts de marché de manière uniforme aux autres options thérapeutiques. Pouvez-vous davantage justifier cette hypothèse ?
54. Concernant la répartition des traitements composant le bras « traitements usuels », pour quelle(s) raison(s) une répartition différente est appliquée entre l'analyse de l'efficacité et l'analyse d'impact budgétaire ?
55. Certains postes de coût semblent très différents entre l'analyse de l'efficacité et l'analyse d'impact budgétaire. Pouvez-vous discuter davantage de l'observation des montants très différents, sachant qu'il s'agit d'une ALD, donc avec une prise en charge de 100% par l'Assurance Maladie ?

Explication : par exemple le coût d'administration de la chimiothérapie (tableau 35) s'élevant à 1 714 € selon la perspective assurance maladie obligatoire mais à 522 € selon la perspective collective.

Table des illustrations et des tableaux

Table des figures

Figure 1. Courbes de Kaplan Meier de la survie sans traitement ultérieur de Kymriah et traitement usuel	36
Figure 2. Courbes de Kaplan Meier de la survie globale après traitement ultérieur de Kymriah et traitement usuel	36
Figure 3. Effet traitement au cours du temps (SSTU)	37
Figure 4. Résidus de Schoenfeld (SSTU)	37
Figure 5. Courbes Log-Log (SSTU)	37
Figure 6. Courbe de Kaplan-Meier et fonctions paramétriques testées pour ajuster les données de survie sans traitement ultérieur dans le bras Kymriah	38
Figure 7. Courbe de Kaplan-Meier et fonctions paramétriques testées pour ajuster les données de survie sans traitement ultérieur pour les traitements usuels	38
Figure 8. Evolution dans le temps des risques instantanés observés et modélisés pour la prise en charge usuelle	39
Figure 9. Evolution dans le temps des risques instantanés observés et modélisés pour Kymriah	39
Figure 10. Courbes de SSTU extrapolées et de Kaplan-Meier pour ELARA et ReCORD sur une durée de simulation de 15 ans	39
Figure 11. Courbe de Kaplan-Meier des données agrégées de survie globale après traitement ultérieur	40
Figure 12. Courbe de Kaplan-Meier et fonctions paramétriques testées pour ajuster les données agrégées de survie globale après traitement ultérieur	41
Figure 13. Evolution dans le temps des risques instantanés de SG après traitement ultérieurs	41
Figure 14. Courbes de SG2 extrapolées et de Kaplan-Meier pour ELARA et ReCORD sur une durée de simulation de 15 ans	41
Figure 15. Simulations à long terme de la survie sans traitement ultérieur sous Kymriah et traitement usuel par les lois log-normale et Gamma généralisée.	42
Figure 16. Simulations à long terme de la SG2 sous Kymriah et traitement usuel par la loi Log-normale	42
Figure 17. Comparaison de la SG simulée en 3e ligne et plus et de la SG observée sur données de vie réelle sous les traitements usuels	61
Figure 18. Graphique de tornado	68

Table des tableaux

Tableau 1. Synthèse des réserves sur l'étude d'efficience	7
Tableau 2. Synthèse des réserves sur l'étude d'impact budgétaire	8
Tableau 3. Contexte administratif*	9

Tableau 4. Contexte clinique	10
Tableau 5. Essais cliniques en cours	11
Tableau 6. Répartitions des traitements dans la cohorte ReCORD et dans l'étude CancerMPact	34
Tableau 7. Représentativité des populations simulées	34
Tableau 8. Critères statistiques d'ajustement aux données de survie sans traitement ultérieur	37
Tableau 9. Critères statistiques d'ajustement aux données agrégées de survie globale après traitement ultérieur	40
Tableau 10. Références retenues pour les traitements usuels	42
Tableau 11. Méthodes d'estimation des durées de traitement pour les traitements usuels	43
Tableau 12. Nombre de questionnaires recueillis et évolution des scores d'utilité moyens dans le temps	43
Tableau 13. Evolution des scores d'utilité moyens dans le temps (moyennes non ajustées)	44
Tableau 14. Paramètres du modèle linéaire généralisé sur les scores d'utilité	44
Tableau 15. Scores d'utilité en fonction de l'état du modèle (scores ajustés)	44
Tableau 16. Désutilité totale relative aux profils de tolérance	45
Tableau 17. Valorisation d'une consultation d'éligibilité CAR-T	45
Tableau 18. Valorisation des coûts des actes techniques	45
Tableau 19. Valorisation du forfait technique pour un scanner au 1er janvier 2019	46
Tableau 20. Coût total lié à la leucaphérèse	47
Tableau 21. Valorisation de la consultation avant la leucaphérèse	47
Tableau 22. Valorisation des actes biologiques nécessaires en amont de la leucaphérèse	47
Tableau 23. Valorisation des actes techniques nécessaires en amont de la leucaphérèse	48
Tableau 24. Coût de la leucaphérèse	48
Tableau 25. Coûts liés à la chimiothérapie stabilisatrice en fonction des spécificités des régimes	48
Tableau 26. Chimiothérapies stabilisatrices utilisées dans ELARA	49
Tableau 27. Coût d'administration de la chimiothérapie en hospitalisation de jour	49
Tableau 28. Coût d'administration de la chimiothérapie en hospitalisation complète	50
Tableau 29. Coûts inclus dans le séjour d'administration de Kymriah et dans le 1er mois	50
Tableau 30. Valorisation des consultations nécessaires en amont d'une hospitalisation pour injection CAR-T	51
Tableau 31. Valorisation des actes biologiques nécessaires en amont d'une hospitalisation pour injection de CAR-T	51
Tableau 32. Valorisation des actes techniques nécessaires en amont d'une hospitalisation pour injection de CAR-T	52
Tableau 33. Régimes et répartition des patients lors de la chimiothérapie lymphodéplétive	52
Tableau 34. Valorisation de la bendamustine	52
Tableau 35. Coût d'acquisition de Kymriah	53

Tableau 36. Coût de l'administration de Kymriah	53
Tableau 37. Coût de suivi entre 10 et 28 jours post CAR-T	53
Tableau 38. Valorisation des coûts des actes biologiques liés au suivi des patients post CAR-T	53
Tableau 39. Coût de suivi entre 1 et 12 mois post CAR-T	54
Tableau 40. Valorisation des actes techniques liés au suivi des patients à la suite d'une injection CAR-T	55
Tableau 41. Coût de suivi après la 1re année	55
Tableau 42. Description de la fréquence de suivi à l'issue de la première année	55
Tableau 43. Valorisation du bilan hématologique et immunoglobuline nécessaire au suivi des patients (B= 0,27 €)	56
Tableau 44. Régimes composant le comparateur Traitements usuels	56
Tableau 45. Régimes retenus pour décrire la chimiothérapie (en monothérapie ou en association à anti-CD20)	57
Tableau 46. Phases d'induction et de maintenance des associations à base de chimiothérapie	57
Tableau 47. Coûts d'acquisition des traitements usuels	57
Tableau 48. Coût d'administration de la chimiothérapie	57
Tableau 49. Valorisation des coûts de suivi des patients non traités par CAR-T (fréquence annuelle)	58
Tableau 50. Traitements systémiques ultérieurs donnés dans l'étude ELARA (bras Kymriah)	58
Tableau 51. Traitements systémiques ultérieurs retenus dans le modèle	58
Tableau 52. Valorisation de l'étoposide	58
Tableau 53. Coût du prélèvement des cellules souches hématopoïétique	59
Tableau 54. Coût de l'allogreffe	59
Tableau 55. Distribution des véhicules utilisés pour le transport des patients lors de l'aphérèse	59
Tableau 56. Coût de transport moyen	60
Tableau 57. Valorisation des coûts liés à la fin de vie (soins palliatifs) en MCO	60
Tableau 58. Comparaison des données de SSTU & SG simulées non actualisées et des données de Kaplan-Meier	60
Tableau 59. Résultats en fonction de l'état de santé, sur 15 ans et actualisé à 2,5%	61
Tableau 60. Coûts par poste estimés sur 15 ans et actualisés à 2,5%	62
Tableau 61. Coûts par état, estimés sur 15 ans et actualisés à 2,5%	62
Tableau 62. Analyses de sensibilité déterministes sur les choix structurants et les choix de modélisation	62
Tableau 63. Résultats des analyses de sensibilité réalisée sur les choix structurants	64
Tableau 64. Résultats des analyses de sensibilité réalisée sur les hypothèses de modélisation	64
Tableau 65. Paramètres considérés dans les analyses de sensibilité déterministes et probabilistes	66
Tableau 66. Résultats de l'analyse de sensibilité déterministe sur les variables du modèle	67

Tableau 67. Coûts totaux, par postes et par traitement	69
Tableau 68. Scénarios sans et avec Kymriah & impact budgétaire	70
Tableau 69. Paramètres testés en analyse de sensibilité déterministe	71
Tableau 70. Analyses de sensibilité sur les choix structurant et les hypothèses de modélisation	72
Tableau 71. Analyse de sensibilité sur une pénétration plus importante de Kymriah	73
Tableau 72. Analyses de sensibilité déterministes sur les paramètres du modèle (vs. 105 502 607 € en analyse principale)	73
Tableau 73. Analyses de sensibilité sur les choix structurant et les hypothèses de modélisation	74

Références bibliographiques

Batlevi, C. F. (2020). Follicular lymphoma in the modern era: survival, treatment outcomes, and identification of high-risk subgroups. *Blood Cancer Journal*, p. 74.

Abréviations et acronymes

AIC	Akaike's Information Criterion
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ASD	Analyse de Sensibilité Déterministe
ASMR	Amélioration du Service Médical Rendu
ASP	Analyse de Sensibilité Probabiliste
AV	Année de Vie
AVG	Année de Vie Gagnée
BIC	Bayesian Information Criterion
CAR	Récepteur Antigénique Chimérique (Chimeric antigen receptor)
CRI	Comité de revue indépendant
DdT	Durée de traitement
EMA	European Medical Agency
ENCC	Etude Nationale Commune de Coûts
EPAR	European public assessment reports
GCSH	Greffe de cellules souches hématopoïétique
GHM	Groupe Homogène de Malades
GHS	Groupe Homogène de séjours
HAS	Haute Autorité de Santé
INCa	Institut National du Cancer
JO	Journal Officiel
KM	Kaplan-Meier
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
POD24	Progression of disease within 24 months
QALY	Quality-adjusted Life Year
RDCR	Ratio Différentiel Coût-Résultat
SMR	Standard Mortality Ratio
SSP	Survie Sans Progression
SG	Survie Globale
SSTU	Survie sans traitement ultérieur (TTNT, Time To Next Treatment)
TTC	Toutes Taxes Comprises

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

