



TRANSCRIPTION DES DÉBATS

AVERTISSEMENT

En application des articles L. 1451-1-1 et R. 1451-6 du Code de la santé publique, la HAS réalise un enregistrement des séances de la commission de la transparence (CT), de la Commission d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé (CNEDIMTS) et de la Commission évaluation économique et santé publique (CEESP). Pour en faciliter la communication et la compréhension, la HAS a fait le choix de recourir à une transcription des débats par l'intermédiaire d'une société prestataire.

Cette prestation associe une saisie directe des débats par sténotypie et une transcription assistée par ordinateur ainsi qu'une relecture médicale. L'objet de cette transcription est de permettre de tracer le déroulé des débats dans un souci de transparence et non de fournir une information scientifique validée. En effet, malgré le professionnalisme de cette prestation, il peut persister dans le texte final des incongruités ou des inexactitudes liées à l'usage d'un vocabulaire hautement spécialisé ou à la nature même des échanges verbaux. La HAS n'effectue aucune validation de ces documents.

La HAS rappelle que les seuls documents validés et opposables sont le procès-verbal de la séance et l'avis définitif de la Commission qui sont mis en ligne sur le site de la HAS.

Pour la publication des transcriptions, et dans un but de protection du secret industriel et commercial, certains mots peuvent avoir été occultés. Les occultations éventuelles sont de la responsabilité de l'entreprise exploitant le produit évalué.

Toute reprise d'un ou plusieurs extraits d'une transcription doit être accompagnée d'une mention en précisant la source et respecter la législation sur la publicité.

Les membres des commissions s'expriment à titre personnel dans le cadre de leur mission d'expertise. Les agents de la HAS (chefs de service, adjoints, chefs de projet) représentent l'institution et s'expriment en son nom.

La HAS rappelle que la connaissance des propos tenus en séance par les membres des commissions et les agents de la HAS ne peut en aucun cas justifier des contacts directs de quelque nature que ce soit avec ces personnes, lesquelles sont tenues à une obligation de confidentialité conformément à l'article R. 161-85 du code de la sécurité sociale.

Avis économique KYMRIA (NOVARTIS PHARMA SAS) - ECO-EFFI 561 - Adoption

M^{me} PARIS.- On peut passer à l'adoption du projet d'avis sur KYMRIA.

Un chef de projet du SEM.- Bonjour à tous. Nous allons vous présenter le projet d'avis de KYMRIA, le tisagenlecleucel, dans le traitement du lymphome folliculaire en rechute ou réfractaire après la deuxième ligne ou plus d'un traitement systémique. Ce dossier fait suite au dépôt du laboratoire Novartis. Pour ce dossier, nous remercions chaleureusement nos rapporteurs, Fanny Monmousseau et Marc Bardou.

Tout d'abord, en termes de contexte de la demande et des revendications. Ce médicament a eu une AMM centralisée en avril 2022 dans le traitement des patients atteints du lymphome folliculaire en rechute ou réfractaire après la deuxième ligne ou plus d'un traitement systémique pour la demande d'AMM. En revanche, la demande de remboursement est un peu plus restreinte que cette demande d'AMM, en précisant qui présente une maladie réfractaire ou dans les six mois qui suivent la fin de leur traitement d'entretien ou en rechute après une greffe autologue.

En termes de revendications de l'industriel, ce dossier se place dans un contexte d'extension d'indication, avec une demande de SMR important et d'ASMR III dans la prise en charge actuelle et un RDCR de 295 406 euros par QALY par rapport à la prise en charge usuelle, au prix de [REDACTED] euros TTC par injection, qui est unique.

En termes d'impact attendu, l'industriel estime sa population cible à 438 patients par an environ, on y reviendra tout à l'heure sur l'impact budgétaire, et un chiffre d'affaires prévisionnel à deux ans d'environ [REDACTED] d'euros dans l'indication et de [REDACTED] d'euros toutes indications confondues.

Concernant la pathologie et la prise en charge, ce dossier concerne le lymphome folliculaire, qui reprend environ 20 % des lymphomes non hodgkinien. L'incidence est d'environ 3 066 nouveaux cas en 2018, dont 54 % chez l'homme, avec une médiane d'âge de survenue de 65 ans chez l'homme et 68 ans chez la femme.

D'après certaines publications issues de la littérature, la survie des patients diminue à chaque rechute, avec une médiane de survie globale estimée à 8,8 ans en troisième ligne de traitement et à 5,3 ans en quatrième ligne de traitement.

Concernant les recommandations de prise en charge, il y a des recommandations au niveau européen, l'ESMO, qui ont été émises et qui traduisent une prise en charge relativement hétérogène des patients avec des chimiothérapies, en association ou non, avec un anti-CD20, le rituximab ou GAZYVARO. Il y a également une association GAZYVARO plus bendamustine, en cas

de non-réponse ou de progression pendant ou dans les six mois suivants. Il y a également un autre traitement de thérapie génique qui est mentionné au YESCARTA, qui a eu un avis positif du CHMP en avril 2022 dans le lymphome folliculaire, mais après trois lignes de traitement systémique ou plus. Egalement des radio-immunothérapies qui peuvent être administrées pour le patient ou des greffes si l'état et l'âge du patient le permettent.

Pour cette modélisation, quelles sont les sources de données qui ont été intégrées ? Tout d'abord, on a un essai clinique qui s'appelle ELARA, qui est un essai clinique de phase II mono bras, en ouvert, multicentrique, non comparatif. Pour cet essai clinique, la population *screenée* était de 119 patients. 98 patients ont été inclus et 97 patients ont été traités par KYMRIA. Dans cet essai clinique, le critère principal était le pourcentage de réponses complètes évaluées par un comité indépendant selon la classification de Lugano 2014.

En termes de résultats au *cut-off* de mars 2021, après un suivi médian de 16,9 mois, il y avait un taux de réponse complète de 69,1 % dans la population d'analyses de l'efficacité. Egalement, d'autres critères secondaires étaient analysés sans ajustement du risque alpha, dont la survie sans traitement ultérieur, la survie globale et la survie sans progression. Cet essai clinique étant mono-bras, il a fallu recourir à une comparaison externe pour pouvoir générer le bras comparateur. Une comparaison a été conceptualisée avant l'obtention des résultats de l'étude clinique ELARA, avec un plan d'analyse très spécifié et qui avait été accepté par le CHMP.

Pour construire cette comparaison externe, l'étude observationnelle ReCORD a été mobilisée. C'est une cohorte observationnelle non interventionnelle rétrospective qui a été réalisée pour disposer des données sur la prise en charge des patients atteints d'un lymphome folliculaire. Dans cette étude, l'effectif était de 143 patients qui disposaient de données complètes.

En termes de critères analysés, on retrouvait, par exemple : le pourcentage de réponses, la survie sans traitement ultérieur, la survie globale. Il est à noter qu'il n'y avait pas de survie sans progression, ce qui a suscité ensuite des discussions pour la modélisation pour le critère considéré.

Ensuite, en termes de méthodologie, pour la comparaison indirecte, la population a été pondérée par une méthode de *standardized mortality ratio weighting*. Après cette pondération, il y avait 99 patients qui étaient inclus dans cette étude. Juste pour rappel, l'approche méthodologique considérée ici était d'essayer d'émuler un essai cible.

En termes de résultats pour cette comparaison indirecte, ici, on vous présente uniquement les critères survie globale et survie sans traitement ultérieur qui seront ensuite considérés dans la modélisation. Tout d'abord, sur la survie globale, la médiane de survie globale n'était pas

estimable dans aucun des deux groupes, avec néanmoins une probabilité de survie à douze mois estimée à 96,7 %, dans le bras KYMRIA et à 71,7 % dans le groupe traitement standard actuel. Pour la survie sans traitement ultérieur, on observe à peu près 20 % d'évènements dans le bras ELARA et 52 % dans la cohorte ReCORD. La médiane de survie sans traitement ultérieur n'était pas estimable dans le groupe KYMRIA, et était de 14,4 mois dans le groupe traitement standard actuel.

Concernant cette comparaison indirecte, il a été proposé dans ce projet d'avis une réserve importante portant sur cette comparaison indirecte avec l'intitulé suivant : « en l'absence d'un essai comparatif direct, l'analyse du score de proportions pour estimer l'efficacité relative de KYMRIA par rapport aux comparateurs est utilisée : l'identification de potentiels biais (risque de biais de mesure, d'un biais de confusion résiduel...) et le manque de robustesse des résultats génère de l'incertitude sur la quantité d'effets estimés dans le modèle. L'impact sur les résultats n'est donc pas quantifiable. »

Concernant cette comparaison indirecte, pour la détermination des facteurs de confusion potentielle, cela avait été investigué dans le modèle avec plusieurs étapes qui avaient été réalisées par l'industriel. Il s'agissait tout d'abord d'identifier les variables à la fois disponibles dans ELARA et dans ReCORD, de discuter des potentiels facteurs confondants. Également une revue de la littérature avait été faite pour identifier ces facteurs de confusion. Certains avaient pu être inclus dans l'estimation de ces scores de propension. En revanche, certains ont été inclus soit de manière indirecte, soit n'ont pu être inclus. Ne peut être exclu tout facteur de confusion résiduelle. Voilà pour cette comparaison indirecte qui néanmoins n'est pas invalidée.

Pour l'analyse critique de l'efficacité. Tout d'abord, concernant les choix structurants, l'objectif de cette analyse économique était d'estimer l'efficacité de KYMRIA 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'outil d'analyse est classique, avec une analyse coût efficacité et coût utilité.

La perspective était collective, restreinte au système de santé. L'horizon temporel retenu, c'était un horizon à durée déterminée, avec une durée limitée à 15 ans. Pour cet horizon temporel, nous avons eu des discussions précédemment sur le choix de cet horizon temporel qui, sur certains arguments, peut s'entendre au regard de l'âge moyen des patients et d'une pathologie à évolution relativement lente.

En revanche, il avait été mentionné tout à l'heure des données de la littérature qui mentionnaient la survie globale médiane qui est en troisième ligne du traitement à 8,8 ans environ, et en

quatrième ligne, à 5,3. En revanche, dans l'essai clinique, les trois quarts des patients sont en quatrième ligne. Comme il vous l'a été présenté tout à l'heure, les médianes de survie globale ne sont pas atteintes dans les deux bras. Le suivi médian dans l'essai clinique est d'environ 21,2 mois et l'impact de cet horizon temporel a un impact relativement important sur les résultats, puisque lorsque l'on retient une durée à dix ans, on augmente de 29 % les résultats. Pour les raisons suivantes : la disponibilité des données de la littérature, celles disponibles pour la modélisation et l'incertitude générée par l'extrapolation ont conduit à proposer une réserve importante sur cet horizon temporel.

En termes d'actualisation, un taux de 2,5 % est retenu, conforme aux recommandations. Pour la population d'analyse, il n'y a pas de souci particulier puisqu'elle porte sur le périmètre de l'ASMR III qui est revendiqué.

Concernant ensuite les comparateurs, un bras composite est retenu, composé d'un panel de plusieurs traitements issu de la cohorte ReCORD. Ce bras composite permet de pallier le fait de réaliser des comparaisons, deux à deux. De quoi ce bras composite est-il constitué ? De chimiothérapie plus ou moins anti-CD20 à 67 %, avec des chimiothérapies seules à 20 %, chimiothérapie plus anti-CD20 à 34 % et anti-CD20 seul à 13 %, et d'autres protocoles thérapeutiques à 32 %, avec notamment idelalisib à 5 %, R2 à 3 % et autre à 24 %. La composition de ce bras composite est également testée en analyse de sensibilité.

En revanche, sur les comparateurs non retenus dans cette analyse, on retrouve la greffe de cellules souches qui n'est pas revenue et YESCARTA qui également n'est pas retenue dans la modélisation. Voilà pour les comparateurs.

Pour la suite dans la partie modélisation, je laisse l'autre chef de projet continuer sur la structure du modèle.

Un chef de projet du SEM.- Bonjour à tous. Merci beaucoup pour la présentation de cette première partie. Nous passons désormais à la modélisation, et à la structure du modèle pour commencer. Le modèle qui a été retenu et privilégié par l'industriel est un modèle de Markov, à trois états de santé : ligne de traitement actuelle, ligne de traitement ultérieur et pour finir le décès. Il ne s'agit pas d'un modèle fondé sur la progression, comme on a l'habitude de le voir en oncologie, mais plutôt sur l'initiation d'un nouveau traitement.

Ce type de modèle et l'intégration de ces états de santé nous ont semblé recevables, dans la mesure où la progression du lymphome folliculaire ne s'accompagne pas systématiquement d'une dégradation symptomatique de l'état du patient et il ne requiert pas de traitement

systématique. C'est vraiment lorsque le patient initie un nouveau traitement qu'on va avoir un impact sur les coûts et la qualité de vie. C'est ce qui va donc driver le passage d'un état à un autre.

On a également d'autres arguments qui nous ont semblé recevables. La survie sans traitement ultérieure a été retenue plutôt que la survie sans progression, puisque les données de progression dans la cohorte ReCORD pour le bras comparateur n'étaient pas disponibles. On avait également une comparabilité des populations simulées sur les critères de survie sans traitement ultérieur entre les deux sources de données intégrées dans la modélisation. Egalement, comme je viens de vous l'évoquer, sur la pertinence clinique du traitement ultérieur pour décrire l'évolution de la maladie et la pertinence économique du critère de survie sans traitement ultérieur.

Pour vous récapituler ce qu'on trouve dans ce modèle, on a d'une part les lignes de traitement actuelles. Dès lors que le patient initie un nouveau traitement ou décède, il passe à l'état décès, et lorsqu'il passe, lorsqu'il initie un nouveau traitement : ligne de traitement ultérieur. La survie sans traitement ultérieur est issue de l'essai. Par contre, ligne de traitement ultérieur, on va utiliser la survie globale de la ligne ultérieure que l'on va appeler SG2, par la suite, dans notre présentation.

Au niveau des extrapolations des courbes de survie sans traitement intérieur et de SG2, la survie globale après initiation d'un traitement ultérieur, on va dans un premier temps, de façon assez classique, vérifier l'hypothèse des risques proportionnels par le biais de différents moyens tels que l'inspection visuelle des courbes de Kaplan-Meier, l'inspection visuelle de l'évolution de l'effet traitement au cours du temps, etc. Cette hypothèse va être testée, vérifiée uniquement pour la survie sans traitement ultérieur, puisque, et je reviendrai sur ce point juste après, les données de survie globale après traitement ultérieur, SG2 vont être agrégées entre la cohorte ReCORD et l'étude ELARA. En d'autres termes, une seule survie va être modélisée entre les deux bras de traitement, après initiation d'un traitement ultérieur.

Une fois que cette hypothèse des risques proportionnels a été vérifiée, la sélection d'une distribution statique par l'extrapolation va être également faite par le biais d'autres moyens également. Il s'agit d'approches assez classiques, au niveau de l'ajustement statistique, il va être évalué par les critères de qualité d'ajustement AIC, BIC, et enfin la plausibilité clinique. C'est ce qui est censé être fait en pratique, sauf que la plausibilité clinique n'a pas été discutée. On reviendra également sur cela juste après.

En conclusion, au niveau de la survie sans traitement ultérieur, l'hypothèse des risques n'a pas été vérifiée. Un modèle indépendant a été privilégié. Il y a une extrapolation différente, indépendante entre les deux bras de traitement. À l'issue de cela, c'est la loi Log normale qui a

été retenue, puisque c'est la loi qui minimisait les critères AIC BIC. Pour la SG2, il s'agit de la loi Log normale qui a été retenue pour extrapoler la survie globale 2, pour les deux bras de traitement.

Ici, sur le premier graphique de gauche, il s'agit de la survie globale. En rouge, on a la survie globale du bras comparateur et en bleu celle de KYMRIA. On voit très clairement que les intervalles de confiance se recoupent pas mal, ce qui signifie que finalement, on n'a pas de différence statistiquement. On ne peut pas dire que c'est statistiquement différent. On n'a pas une survie qui va être différente entre les deux bras de traitement. C'est ce qui a conduit l'industriel à *pooler* ces deux bras de survie, puisque pas de différence. Cela permet également d'augmenter la puissance de cette donnée dans le modèle.

Par contre, ce qui va poser un peu plus problème, c'est l'extrapolation de la survie sans traitement ultérieur. Comme vous l'avez compris, elle est différente entre les deux bras de traitement, et c'est ce qui va driver les résultats du modèle. Ici, on vous a représenté toutes les différentes extrapolations par le biais de différentes lois. En traits pleins, il s'agit des extrapolations pour le bras KYMRIA et en traits pointillés pour le bras comparateur.

Ce qui est ici intéressant de voir, comme je vous l'ai dit, c'était la loi Log normale qui a été retenue pour les deux bras de traitement, en bleu. En bleu traits pleins, c'est l'extrapolation du bras KYMRIA, de T0 jusqu'à l'horizon temporel de 15 ans, et en traits pointillés, l'extrapolation du bras comparateur. Ce qui est intéressant ici aussi à observer, vous avez également les courbes de Kaplan-Meier, en traits pointillés, il s'agit de la courbe du bras comparateur. Je ne sais pas si vous voyez, on en avait parlé un peu lors du GT Eco, mais le bleu traits pleins est le bras comparateur représenté et modélisé dans ce dossier semble tout de même bien inférieur aux données de Kaplan-Meier du bras comparateur que vous voyez ici. Cela va poser quelques petits problèmes par la suite, puisque finalement, visuellement, on va sous-estimer les données de survie pour notre bras comparateur.

Ici également, c'était intéressant d'en remettre une couche sur cette sous-estimation puisque finalement, la loi qui a été retenue pour le bras comparateur, ici en log normale, en rouge, et on a en pointillé les intervalles de confiance. On peut ici même s'apercevoir que la loi retenue est en dessous de l'intervalle de confiance, de la borne minimale de l'intervalle de confiance qui est représentée à ce niveau, notamment entre 70 et 130 mois. À ce niveau, vous voyez la courbe rouge en dessous de l'intervalle de confiance. Cela permet également de conforter sur le fait que l'on a probablement une sous-estimation.

Pour en remettre encore une couche, on a pu visualiser les courbes, et c'était intéressant de vous fournir également les proportions de patients entre les courbes de Kaplan-Meier, de comparer ce que l'on observe dans l'essai et ce que l'on observe dans la modélisation. La loi Log normale est ici.

Au niveau du KYMRIA, finalement, il est assez difficile de se dire si c'est sous ou surestimé, puisque l'essai s'arrête à deux ans. On s'aperçoit qu'à deux ans, on a à peu près les mêmes proportions entre les données de l'essai et ce qui est modélisé. Par contre, c'est vraiment au niveau du bras comparateur où l'on observe que l'on a fortement une sous-estimation.

Par exemple, à titre d'illustration, à dix ans, dans l'essai ReCORD, on a 34 % des patients qui sont dans l'état sur 800 traitements ultérieurs, et ce qui est modélisé dans le dossier, à dix ans, on est à 20 %. On passe donc de 34 à 20 % de retenue dans notre modèle.

Par contre, j'aurais peut-être dû en parler, on avait une loi, la loi Gompertz, qui semblait *fit*ter le mieux visuellement et qui également correspondait aux critères d'AIC BIC le deuxième meilleur modèle de mémoire. La loi Gompertz, c'est la loi en violet pointillé qui semble *fit*ter, ajuster le mieux les courbes de Kaplan-Meier.

Il nous semblait intéressant de pouvoir refaire tourner un modèle en utilisant la loi Log normale pour le bras KYMRIA et la loi Gompertz qu'on a surlignée ci pour le bras comparateur qui semble la loi la plus appropriée pour extrapoler les données du bras comparateur, et de fournir cette analyse, en conclusion, pour le décideur public.

Pour toutes ces raisons, on vous propose une réserve importante sur le fait que 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, démontrée notamment par la validation interne du modèle. Aucune discussion sur la plausibilité clinique n'a été apportée, bien qu'il s'agissait du bras historique. Il aurait été intéressant d'avoir une discussion autour de cette plausibilité clinique, de cette extrapolation. Cela n'a pas été fourni. Ce choix est donc favorable au produit évalué, puisque l'on va sous-estimer la survie du bras comparateur.

Je tiens également à rajouter un dernier élément qui est que l'industriel a vraiment voulu privilégier l'utilisation d'une même loi pour les deux bras de traitement, puisque c'est ce que recommande le NICE. Mais finalement, il est clairement écrit que s'il est justifié d'utiliser deux lois différentes pour deux bras de traitement, il est opportun d'utiliser deux lois différentes. Voilà pour l'extrapolation.

Très rapidement, au niveau des estimations des utilités, pas de problématiques particulières rencontrées. La qualité de vie a été recueillie dans l'essai, via le questionnaire EQ-5D-3L. Les désutilités associées aux événements indésirables ont été extraites de la littérature, en considérant la fréquence de chaque effet indésirable et la durée moyenne de l'épisode, de l'effet indésirable.

Ensuite, un modèle linéaire généralisé et calibré a été utilisé pour estimer les scores d'utilité selon deux variables : l'utilité à l'inclusion et l'état de santé du patient. Il s'agit de méthodes assez standards que la CEESP a l'habitude d'accepter. Le score d'utilité a été défini par état de santé et indépendamment des deux bras de traitement.

Au niveau des analyses de sensibilité, il est vrai que ces analyses de sensibilité nous ont vraiment permis de nous fournir des informations sur l'impact des effets indésirables, vu que c'est issu de la littérature. Ils ont dans un premier temps retiré ces effets indésirables pour voir quel impact cela pouvait avoir sur le RDCR, mais l'impact semble négligeable. Nous avons plutôt accepté le fait que la désutilité liée aux effets indésirables était extraite de la littérature, vu l'impact que cela avait finalement sur le modèle.

Au niveau des coûts, les différents postes de coûts qui ont été pris en compte dans ce modèle. En encadré, il s'agit des coûts spécifiques à KYMRIA qui n'ont pas été appliqués au bras comparateur, puisqu'il s'agit des coûts de pré-éligibilité et d'éligibilité au traitement CART-T. On a également les coûts de pré-traitement spécifique aux CART-T. Il y a leucaphérèse, notamment, la chimiothérapie stabilisatrice, il s'agit de la chimiothérapie que l'on va initier à un patient lorsqu'on va lui prélever les cellules et l'attente jusqu'au jour où il va recevoir le CART-T et la chimiothérapie lymphodéplétive, qui va pouvoir démultiplier les effets du CART-T.

Ensuite, on a des coûts assez standards que vous connaissez, les coûts d'acquisition et d'administration, les coûts de suivi, la prise en charge des effets indésirables, les coûts de transport, enfin les coûts associés à la fin de vie.

Schématiquement, on vous les a représentés sans surprise, c'est le coût d'acquisition, qui est le poste le plus important pour le bras KYMRIA.

Au niveau des résultats, comme vous pouvez le voir, l'industriel revendique une efficacité avec un RDCR établi à 295 000 euros par QALY. On ne vous propose pas d'invalidier ce résultat, par contre, on vous propose de mentionner que ce RDCR est probablement sous-estimé compte tenu des choix favorables qui ont été retenus, notamment pour l'horizon temporel, et au niveau de l'extrapolation des courbes de survie sans traitement ultérieur du bras prise en charge usuelle, le bras comparateur.

On observe également, ce qui est peut-être intéressant aussi à voir, c'est au niveau des coûts incrémentaux. Cette différence est assez importante du fait du coût d'acquisition du CART-T. Au niveau des années de vie gagnées, KYMRIAH va permettre de gagner 1,4 année de vie, et à peu près une année de vie en bon état de santé.

Rapidement, au niveau des analyses de sensibilité, la probabilité de 80 % pour KYMRIAH d'être efficient est atteinte pour une disposition à payer de 327 000 euros par QALY. Ce qui est aussi intéressant ici, c'est au niveau de l'analyse de sensibilité déterministe, et au niveau du diagramme de Tornado. Parce que finalement, ce qui va *driver* le plus nos résultats, ce qui va vraiment avoir le plus d'impact, c'est la survie sans traitement ultérieur.

Cela rejoint aussi la critique qu'on a émise sur le fait qu'on avait probablement une sous-estimation. En plus de cela, dès lors qu'on fait un peu varier ce paramètre, cela va avoir un impact très important sur les résultats. Egalement un des paramètres les plus impactants, c'est la proportion de patients qui va évoluer vers un traitement ultérieur.

Ici, il s'agit des analyses de sensibilité en scénarios que l'on a déjà évoquées, notamment au niveau de l'horizon temporel, puisqu'il y a une réduction de l'horizon temporel à dix ans. Le RDCR va augmenter de 30 %. Voilà pour le scénario le plus intéressant ici, à vous partager.

Voilà pour l'analyse de l'efficacité. Je laisse désormais le chef de projet poursuivre sur l'analyse de l'impact budgétaire.

Un chef de projet du SEM.- Merci. Concernant l'impact budgétaire, l'objectif était d'estimer les conséquences financières annuelles en termes de remboursement liées à l'introduction de KYMRIAH dans l'indication revendiquée au remboursement. La perspective retenue était celle de l'Assurance-maladie. L'horizon temporel retenu est de trois ans. La population cible retenue pour l'analyse de l'impact budgétaire est de 438 patients par an.

Concernant cette population cible, pour estimer cette population cible, un algorithme a été fait par l'industriel, pour lequel il y a toujours quelques zones d'ombre sur la définition des séquences de traitement dans cet algorithme. Par ailleurs, cette population cible n'est pas explorée en analyse de sensibilité. Une réserve importante a été proposée sur l'estimation de cette population cible, avec le libellé suivant : « calcul de la population cible non suffisamment décrit et non exploré en analyse de sensibilité. »

Par ailleurs, côté Commission de la transparence, cette population cible a suscité des discussions, avec une revue plutôt à la hausse de cette population cible. Néanmoins, ce sujet fait l'objet d'une audition côté Transparence. A ce jour, nous ne disposons pas du chiffre final de l'estimation de la population cible.

On sait aussi parfois la difficulté lorsqu'il y a un avis CEESP et un avis de la commission de la Transparence où les populations cibles ne sont pas homogènes. La proposition dans ce projet d'avis est d'ajouter dans la conclusion une analyse de sensibilité, puisque cela n'a pas été testé dans le rapport qui avait été soumis, avec une valeur arbitraire de 50 % d'augmentation de la population cible, réalisée par le service.

La proposition est d'ajouter ce résultat avec une analyse de sensibilité qui retient 50 % d'augmentation de la population cible en plus, dans la conclusion. Le choix clairement de ce 50 % est arbitraire, mais cela permet d'apporter une option supplémentaire en cas de revue de cette population cible. C'est soumis à discussion avec vous.

Peut-être une petite précision pour la population cible, entre les années 1 à 3, c'est une population cible qui est estimée constante au cours du temps. On a 438 patients en année 1, en année 2 et en année 3.

Concernant les parts de marché qui sont estimées par l'industriel, l'industriel retient une part de marché de [REDACTED] pour KYMRIA en année 1, 2 et 3. Pour les traitements usuels, la part de marché est estimée à [REDACTED] quelles que soient les années, dans l'impact budgétaire.

Quels sont les résultats de cet impact budgétaire ? Cet impact budgétaire est estimé à [REDACTED] d'euros sur trois ans pour un traitement de [REDACTED] patients pour KYMRIA, qui est lié à une augmentation du budget de l'Assurance-maladie de 302 %. Quel est le poste de coût ayant le plus de poids sur cet impact budgétaire ? C'est le coût d'acquisition du traitement de KYMRIA.

Un chef de projet du SEM.- Peut-être rajouter, si je me permets. On ne le voit pas graphiquement, mais on a des engendrées par KYMRIA. On ne le voit pas schématiquement, puisque cette économie est très faible au niveau de la fin de vie, et au niveau de la ligne de traitement ultérieur, puisque moins de patients dans le bras KYMRIA vont initier un nouveau traitement, ce qui engendre des économies au niveau de ces deux postes. Vu que c'était très minime schématiquement, on ne les voit pas. Mais vraiment sur ces deux étapes on avait une économie peut-être engendrée par KYMRIA.

Un chef de projet du SEM.- Merci.

Concernant les analyses de sensibilité déterministes, les postes de coûts ayant le plus d'impact sur les résultats sont le coût d'administration de KYMRIA et les coûts des événements indésirables, ainsi que les coûts d'administration à l'hôpital.

Pour la synthèse des réserves, l'autre chef de projet va vous présenter le résumé.

Un chef de projet du SEM.- En conclusion et au total, on vous propose trois réserves importantes, ce sont les trois réserves que l'on vous a présentées, et cinq réserves mineures. Je ne sais pas s'il est nécessaire de vous les énumérer, peut-être en dix secondes rapidement. Une réserve mineure sur le fait que la répartition des traitements composant le bras comparateur à celle qui est observée en pratique courante française n'est pas assurée, notamment au niveau d'un comparateur, le revlimid et rituximab ; une réserve mineure sur la représentativité de la population simulée par rapport à la population française, qui n'est pas vérifiée, mais pour l'ensemble des caractéristiques des patients, du fait que l'on observe quelques différences, notamment au niveau de l'âge et l'absence de comparaison sur certaines variables, notamment le score ECOG ; une réserve mineure sur le fait que pour le bras comparateur, on va intégrer l'efficacité qui va être issue de l'étude ReCORD et les coûts vont être issues par contre, pas de cette étude ReCORD, mais des RCP, ce qui va engendrer finalement une utilisation de sources non homogènes entre l'efficacité et les coûts pour ce bras comparateur ; une réserve mineure au niveau des utilités, puisque le nombre de questionnaires associés à l'état-ligne de traitement ultérieur est faible, ce qui peut impacter la valeur centrale qui va être observé dans l'essai ; enfin, pour terminer, une réserve mineure sur l'absence d'analyse de sensibilité de l'hypothèse d'un maintien de l'effet traitement au cours du temps.

Il s'agit d'une petite coquille. On vous propose une réserve importante sur ce point, sur le fait qu'il y a une hypothèse d'un maintien de l'effet traitement, comme la plupart des dossiers qui a été utilisée et retenue dans les listes de référence, qui ne semble pas justifiée et pas explorée en sensibilité. On vous proposait une réserve importante. On avait modifié cela lors du GT Eco, et on a peut-être oublié de mettre à jour les diapositives, mais dans l'avis, cela y figure bien. Au total, on a quatre réserves importantes et pas trois. Désolé pour cette petite coquille.

Ensuite, pour l'analyse d'impact budgétaire, on n'a qu'une réserve importante sur la population. On laisse la parole aux rapporteurs.

M^{me} PARIS.- J'ai vu qu'on vous avait posé une question dans le tchat. Je vous laisse la regarder pendant que les rapporteurs, peut-être, nous font le rapport. C'est Marc Bardou et Fanny Monmousseau, qui souhaite parler ?

M^{me} MONMOUSSEAU.- Bonjour, je peux commencer. Comme d'habitude, je tiens à souligner la qualité du travail d'expertise de nos deux chefs de projet, et évidemment, les échanges constructifs avec Marc Bardou lors de nos points en équipe.

Sur la forme, c'est un dossier qui passait assez vite sur un certain nombre d'aspects. C'est vrai qu'il a fallu poser un certain nombre de questions lors de l'échange technique pour pouvoir expliciter tout ce qui était dit dans le rapport.

Je ne vais pas résumer tout ce qui a été dit, ou reprendre dans le détail. L'idée est qu'il y a un certain nombre de choix méthodologiques qui sont faits par l'industriel, qui conduisent à un RDCR qui est tout de même assez élevé, de l'ordre de 295 000 euros par QALY gagné. Plusieurs éléments nous laissent à penser que ce RDCR est sous-estimé.

Finalement, on regrette un certain nombre de choix qui ont été faits, notamment trois éléments principaux : le fait que l'on ne dispose que de données issues d'un essai mono bras pour évaluer le bénéfice clinique de KYMRIA. Cela engendre la nécessité de recourir à une comparaison indirecte avec les autres traitements. C'est vrai qu'on aimerait à l'avenir que sur des CART-T, il y ait des essais comparatifs directement.

Le deuxième élément important, c'est que l'horizon temporel retenu est de 15 ans, ce qui peut paraître un peu long au regard de l'incertitude qui semble entourer les données de survie sans traitement ultérieur du bras expérimental.

Le troisième élément que je voulais souligner, c'est à nouveau le choix de retenir la même loi paramétrique pour l'extrapolation des données des deux bras, alors que l'on voit bien graphiquement que la courbe extrapolée pour le bras comparateur est en dessous des données de survie sans traitement ultérieur observées.

Dans son rapport, le laboratoire a reconnu que la loi Log normale tendait à sous-estimer la survie sans traitement ultérieur, dans le bras comparateur. Mais il n'a pas investigué la possibilité d'utiliser deux lois différentes pour chacun des deux bras.

Le sentiment général qui persiste, c'est ce sentiment de sous-estimation du RDCR. Ce que je retiens, c'est que finalement, le bénéfice réel des CART-T reste empreint d'un certain degré d'incertitude. Cela conforte sur le fait qu'il faut absolument une analyse des données de vie réelle, notamment de l'étude des CART-T. L'analyse de ces données est vivement attendue. Une analyse de l'efficacité sur la base de ces données semble tout à fait indispensable à l'avenir pour avoir une nouvelle estimation, une estimation plus robuste de ce RDCR.

Je vous remercie de votre attention.

M^{me} PARIS.- Merci beaucoup. J'ai le sentiment que Marc n'est pas connecté. Par contre, il nous avait envoyé un rapport. Comme je n'étais pas prévenue, je n'avais pas prévu de le lire, mais peut-être que je peux le faire. Une partie du rapport reprend l'analyse du dossier en détail. Peut-être,

je peux en lire les quatre derniers paragraphes, à défaut d'avoir Marc. Je ferai moins bien que Marc, mais tant pis, je le fais.

« La construction du dossier sur une étude mono-bras est acceptable en l'absence de comparateurs démontrés au moment de la réalisation des essais cliniques, mais elle apporte tout de même un niveau d'incertitude assez important pour évaluer l'efficacité du médicament dans l'indication revendiquée. Le choix de l'horizon temporel à 15 ans est certainement celui qui est le plus problématique, dans la mesure où son impact sur le RDCR est significatif, à environ 30 %.

Il faut distinguer la population cible de l'indication, à savoir les patients en deuxième ligne ou au-delà, de celle réellement incluse dans l'étude pivot où les trois quarts des patients étaient au-delà de la troisième ligne. Or il est montré que la médiane de survie décroît à chaque ligne, et que pour les patients en troisième ligne et plus, elle est d'un peu plus de cinq ans.

Les éléments permettant d'évaluer l'efficacité du traitement dans l'indication revendiquée sont associés également à un niveau d'incertitude important. Il semble que certains choix qui ont été faits auraient plutôt tendance à surévaluer le bénéfice clinique de KYMRIA.

De plus, par sa nature non comparative et l'utilisation d'une comparaison indirecte avec la cohorte ReCORD, la qualité et la quantité d'effets ne sont pas parfaitement mesurés. Au total, il s'agit d'un produit associé à un RDCR déjà élevé dans l'indication revendiquée selon le calcul de l'industriel, qui pourrait être majoré de près de 30 % en modifiant l'horizon temporel. De plus, il y a des incertitudes sur la mesure de l'efficacité, et sur la population cible et, par voie de conséquence, sur l'impact budgétaire attendu. »

Avez-vous une réponse à apporter à la question qui était dans le tchat ?

Un chef de projet du SEM.- Oui, pour être tout à fait honnête, on n'a pas la justification de pourquoi ce modèle plutôt qu'un autre ?

M^{me} PARIS.- Peut-être peux-tu expliquer la question pour la retranscription.

Un chef de projet du SEM.- Il a été demandé dans le tchat, par rapport aux estimations des scores d'utilité, pourquoi le modèle linéaire généralisé a-t-il été utilisé ? C'est ce qui a été soumis dans le dossier KYMRIA. Et pourquoi n'a-t-on pas l'estimation d'un modèle mixte à mesures répétées qui est plutôt ce que l'on voit en premier lieu ? Pour être tout à fait honnête, on n'a pas la justification du pourquoi ce modèle plutôt qu'un autre. Je suis en train de regarder dans le rapport technique, mais je n'ai pas plus d'éléments.

Peut-être qu'on peut revoir avec le chef de projet ce qu'il en pense, mais on peut ajouter une phrase dans le projet d'avis en disant que la justification de ce modèle plutôt qu'un autre n'est pas mentionnée.

Un chef de projet du SEM.- Après, on a une analyse de sensibilité qui a été fournie. Pour compléter ton propos, le GAZYVARO a été utilisé, et c'est un modèle mixte à mesures répétées qui avait été utilisé pour estimer les scores d'utilité dans cet avis. On peut s'apercevoir dans cette analyse de sensibilité que le RDCR diminue de 24 %, d'où le fait qu'on n'a pas *challengé* un peu plus que cela.

Mais effectivement, on pourrait peut-être ajouter une critique sur le fait qu'ils auraient peut-être pu discuter davantage de l'utilisation de ce modèle linéaire généralisé par rapport à un autre type de modèle, notamment les modèles mixtes à mesures répétées, effectivement.

L'avis GAZYVARO, c'est moins 23 %, moins 24 %. Il s'agit d'une indication quasiment identique au lymphome folliculaire qui est évaluée aujourd'hui.

M^{me} PARIS.- Merci beaucoup. On ajoutera une petite mention dans l'avis. Y a-t-il d'autres commentaires sur ce dossier ?

(La commission n'exprime aucune observation.)

M^{me} PARIS.- Je ne vois pas de mains levées, je propose qu'on passe au vote.

Un chef de projet du SEM.- On n'a pas lu la conclusion.

M^{me} PARIS.- Excusez-moi, vous avez tout à fait raison. Allez-y.

Un chef de projet du SEM.- Cela va être assez rapide. Compte tenu de ce qui précède, la CEESP conclue que le RDCR de KYMRIAHS versus les traitements usuels sur un horizon temporel de 15 ans de 295 000 euros par QALY 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 du bras prise en charge usuelle. Selon des analyses de sensibilité, toutes choses égales par ailleurs, l'utilisation d'une fonction paramétrique ajustant le mieux visuellement les courbes de survie sans traitement ultérieur du bras prise en charge usuelle, le RDCR augmente de 24 %. Il s'agit d'une analyse qui a été réalisée par le SEM.

Par ailleurs, la réduction d'un horizon temporel temporaire à 15 ans augmente le RDCR de 29 %, et en couplant ces deux analyses, le RDCR augmente de 30 %. Réduction d'un horizon temporel de dix ans et le changement de la fonction paramétrique utilisée pour l'extrapolation du bras comparateur.

D'après les hypothèses de l'industriel, l'introduction de KYMRIA H engendrerait un surcoût de [REDACTED] d'euros commué sur trois ans pour le traitement de [REDACTED] patients, soit [REDACTED] % de la population totale. Le montant de l'impact budgétaire est très probablement sous-estimé, au regard notamment de l'estimation de la population cible, pour laquelle les incertitudes persistent sur l'algorithme de calcul. Selon une analyse de sensibilité conduite par le SEM, une augmentation de la population cible de 50 %, ce qui conduit à avoir une population cible de 657 patients, conduit à un impact budgétaire de [REDACTED] d'euros sur trois ans.

Enfin, pour terminer, 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 de l'incertitude lié à l'autorisation de mise sur le marché précoce de ce produit.

Peut-être pour les demandes des données complémentaires, compte tenu des incertitudes sur l'efficacité, de la tolérance et de la complexité du processus de traitement, les JT des traitements en passant par la leucaphérèse jusqu'à la réinjection des cellules CART-T, enfin la surveillance post-perfusion, des données d'utilisation en vie réelle sont attendues pour tous les patients éligibles à KYMRIA H dans le lymphome folliculaire, sur la base de l'étude française DESCARTES qui est commune aux médicaments à base de cellules CART-T.

Voilà pour la conclusion

M^{me} PARIS.- J'ai juste une petite bricole. Si on passe en population cible de [REDACTED], je crois que ce n'est pas plus 50 %, c'est plus 100 %.

Un chef de projet du SEM.- Justement la population cible est de 430, c'est la population rejointe à [REDACTED]. Si on fait varier à la population cible qu'on passe de...

M^{me} PARIS.- Tu dis que tu passes à [REDACTED].

Un chef de projet du SEM.- Il y a un problème.

M^{me} PARIS.- Si tu gardes les mêmes parts de marché, tu vois de [REDACTED], cela fait plus 100 %, et pas plus 50 %. On est d'accord ?

Un chef de projet du SEM.- Oui, on est d'accord.

M^{me} PARIS.- On va peut-être vérifier.

Un chef de projet du SEM.- C'est juste qu'on va vérifier les calculs.

M^{me} PARIS.- Il y a une petite coquille. Il faudra juste vérifier après, sur l'impact budgétaire.

Un chef de projet du SEM.- On fera tourner le modèle pour être sûr que non, les chiffres sont...

M^{me} PARIS.- Je pense pas qu'il y ait de problème de modèle. C'est juste une coquille dans la rédaction. Tout le monde est d'accord pour voter cet avis ?

(La commission n'exprime aucune observation.)

M^{me} PARIS.- Allons-y. Samantha, je te laisse faire l'appel.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Résultat du vote :

Favorable : 20 voix

Défavorable : 0 voix

Abstention : 0 voix

(L'avis est adopté à l'unanimité.)

M^{me} PARIS.- Merci beaucoup.

Index

Nous vous informons que nous n'avons pas pu vérifier l'orthographe des termes suivants :

DESCARTES, 17

JT, 17