



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.

Validation d'un avis économique - Avis économique – BREYANZI 1,1-70 X10⁶ CELLULES/ML / 1,1-70X10⁶ CELLULES/ML, DISPERSION POUR PERFUSION (BRISTOL MYERS SQUIBB) – ECO-EFFI 659

M. SERRIER.- Nous passons au dossier BREYANZI, présenté par nos deux cheffes de projet.

Une cheffe de projet, pour la HAS.- Bonjour. Vous évaluez aujourd'hui BREYANZI, indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'un lymphome diffus à grandes cellules B, d'un lymphome B de haut grade, d'un lymphome médiastinal primitif à grandes cellules B ou d'un lymphome folliculaire de grade 3B en rechute dans les 12 mois suivant la fin d'une immunochimiothérapie de première ligne ou réfractaire à ce traitement de première ligne.

D'abord quelques mots sur le contexte. Pour BREYANZI dans cette indication c'est une AMM centralisée qui a été acceptée en avril 2023 dans la population revendiquée au remboursement. Le passage en CT a eu lieu en 2023. Je ne redonnerai pas son mécanisme d'action, il s'agit d'un CAR-T. Concernant les types de lymphome d'intérêt dans ce dossier, ce sont des lymphomes de type LNH agressifs, dont le plus courant est le LDGCB, et sont tous d'évolution rapide.

Pour la prise en charge actuelle de ces quatre lymphomes en rechute dans les douze mois suivant le traitement en première ligne, on a une éligibilité ou pas à une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques, et en fonction de cette éligibilité, il y aura un traitement de deuxième ligne associé. Pour les patients éligibles à une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques, on proposera une immunochimiothérapie de rattrapage, et, si le patient est répondant, une chimiothérapie à haute dose d'intensification, suivie de l'autogreffe.

Pour les patients non éligibles à une autogreffe de cellules souches, les patients seront soit inclus dans une étude clinique, soit auront une chimiothérapie, soit des soins palliatifs.

Dans les nouvelles recommandations américaines, on voit que pour le traitement des LDGCB en rechute ou réfractaires dans les douze mois à un traitement de première ligne, on a changé le paradigme de l'éligibilité à une autogreffe par une éligibilité à un CART-T, ce qui permet de proposer un traitement curatif à plus de patients atteints de ces lymphomes.

La revendication de l'industriel ici, c'est d'étendre ce paradigme à l'ensemble des quatre lymphomes présentés dans ce dossier.

Concernant les revendications de l'industriel, l'industriel a revendiqué un SMR important, une ASMR III dans la stratégie thérapeutique. Les deux ont été octroyés par la CT.

Le prix revendiqué est de [REDACTED], toutes taxes comprises, sachant qu'il s'agit du prix pour une dose. Le chiffre d'affaires dans l'indication est d'à peu près [REDACTED] d'euros par an, hors taxes à deux ans de commercialisation. Il y a une analyse d'impact budgétaire dans ce dossier.

On a une population maximum de 870 patients. Un impact est également revendiqué sur l'organisation des soins et les pratiques professionnelles, et il y a eu une contribution de patients.

Pour les données cliniques, l'analyse d'efficience se base sur l'essai clinique TRANSFORM qui est une étude de phase III, de supériorité, multicentrique, contrôlée, randomisée, en ouvert qui compare l'efficacité et la tolérance de BREYANZI versus le traitement standard, à savoir une stratégie thérapeutique intégrant l'autogreffe de cellules souches hématopoïétiques, chez les patients en rechute dans les dix mois suivant le traitement de première ligne ou réfractaire à celui-ci, et qui sont éligibles à une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques.

Pour le critère principal, il s'agit de la survie sans événement. Ce qui nous semble important de soulever aujourd'hui, c'est qu'au cours de cet essai clinique, il y a eu un *cross-over* important entre les deux groupes, puisque comme vous pouvez le voir en bas de la diapositive, dans le groupe liso-cel, il y a 89 patients qui ont reçu le traitement par liso-cel, mais dans le groupe de traitement standard, il y a eu 61 patients sur 92 qui ont bénéficié d'un *cross-over* pour aller dans le groupe liso-cel, et 57 patients ont finalement reçu le liso-cel.

Concernant les résultats de cet essai clinique, on voit que pour la survie sans événement, le HR est statistiquement significatif et égal à 0,36, la médiane de survie était non atteinte dans le groupe liso-cel et atteinte dans le groupe traitement standard égal à 2,4 mois. Pour la survie globale, on a aussi un HR qui est en faveur de traitement liso-cel, mais non significatif. Pareil, la médiane de survie globale est non atteinte dans le groupe liso-cel et de 29,9 mois dans le groupe traitement standard.

Pour aller dans l'analyse de l'efficience, l'objectif était d'évaluer l'efficience de liso-cel par rapport au traitement standard dans le traitement des patients adultes atteints d'un des quatre lymphomes dits dans l'introduction, en rechute ou réfractaires dans les douze mois suivant la fin d'une immunochimiothérapie de première ligne ou/et éligibles à une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques. La population d'analyse était, au regard de cet objectif. Pareil, seulement les patients éligibles à une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques.

Les arguments avancés par l'industriel pour restreindre cet objectif par rapport à la demande de remboursement, c'est le fait qu'il n'y a pas de données comparatives pour les patients inéligibles à une autogreffe. Du coup, il y aurait eu le recours à des comparaisons indirectes de type MAIC.

Et le nombre de patients inclus dans les études TRANSCEND PILOT et TRANSCEND WORLD sont faibles, sachant qu'il s'agit pour les deux des essais de phase II ; qu'il y a une différence de caractéristique entre les patients éligibles et non éligibles à une autogreffe qui est avancée par l'industriel ; enfin, que les patients éligibles à une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques finalement représentent 71 % de la population de la demande de remboursement.

Pour nous, ces trois arguments sont remis en question. Puisque pour le premier argument, l'industriel aurait pu proposer des analyses en sous-population pour explorer l'incertitude. Pour la différence de caractéristiques entre les patients éligibles et non éligibles, il aurait fallu comparer les patients de l'essai TRANSFORM avec les patients des essais TRANSFORM PILOT et TRANSFORM WORLD, ce qui n'a pas été fait. Enfin, l'industriel nous dit que 71 % de la population de demandes de remboursement est intégrée. Nous regardons plutôt les 30 % de la population qui sont du coup non pris en compte. Cela a également une incidence sur les comparateurs.

Au regard de ces éléments, on propose une réserve importante pour l'objectif ayant l'intitulé suivant : « le choix de l'objectif restreint ne permet pas d'évaluer l'efficacité de liso-cel sur l'ensemble de la population de remboursement revendiqué. »

Je vais passer très vite sur les choix structurants parce qu'ils sont acceptables. Sur le type d'analyse, on a une analyse coût-efficacité et analyse coût-utilité. La perspective est restreinte au système de santé. L'horizon temporel était d'une durée de 20 ans, justifié par l'industriel. Le taux d'actualisation est de 2,5 %. Dans les options comparées, dans le bras intervention, on a BREYANZI et dans le bras comparateur, on a la stratégie thérapeutique comprenant l'autogreffe de cellules souches hématopoïétiques, *in fine*.

Pour la population simulée, elle se basait sur les patients inclus dans l'essai de phase III TRANSFORM et l'analyse de représentativité comparait les patients de l'essai TRANSFORM avec les patients inclus dans la cohorte REALYSA. La population simulée nous semblait acceptable.

Pour la structure de modèle, l'industriel a présenté un modèle de semi-Markov à trois états sans événement post-événement et décès, et que ce soit la structure ou le choix des modèles, il nous semblait acceptable.

Pour la gestion de la dimension temporelle, les cycles étaient d'une semaine sur les cinq premières années, puis d'un an jusqu'à la fin de la simulation. L'industriel a fait l'hypothèse d'un maintien de l'efficacité des traitements jusqu'à cinq ans pour la survie sans événements et pour la survie globale.

Pour nous, ce maintien de l'efficacité de traitement n'était pas suffisamment expliqué par l'industriel, mais pour autant l'incertitude liée à ce choix était tout de même extrapolée à travers deux analyses de sensibilité, certes qui montrent un impact important sur les RDCR, mais il s'agissait de choix extrêmes. Pour l'hypothèse de maintien d'efficacité du traitement, nous proposons une réserve mineure, sur le fait qu'ils ne l'ont pas suffisamment justifié.

Pour l'hypothèse de survivant à long terme, pour nous, elle était suffisamment justifiée par l'industriel. Ils ont fait l'hypothèse selon laquelle les patients ne progressent plus et ont un taux de décès similaire à la population générale à partir de cinq ans.

Je laisse la parole à l'autre cheffe de projet.

Une cheffe de projet, pour la HAS.- Concernant l'estimation des probabilités de transition, dans l'état de survie sans événement sur les cinq premières années, ces probabilités de transition sont estimées à partir des données de l'étude TRANSFORM. Au-delà de cinq ans, étant donné l'hypothèse de guérison des patients, il est proposé de considérer que les probabilités de transition vers l'état survie post-événements sont nulles. Les probabilités de transition vers l'état de décès sont estimées à partir de la mortalité de la population générale. L'ensemble des choix relatifs à l'estimation des probabilités de transition dans cet état de santé, survie sans événement, nous semble acceptable et suffisamment justifié par l'industriel.

Concernant maintenant l'estimation des probabilités de transition dans l'état de santé-survie post-événement. Pour les cinq premières années de l'analyse, ces probabilités de transition reposent sur les données de l'étude DESCAR-T pour les patients du bras liso-cel, et pour les patients du bras de traitement standard qui sont traités par un CAR-T en troisième ligne.

Pour les patients qui ne sont pas traités par un CAR-T en troisième ligne dans le bras standard, les données mobilisées sont celles de l'étude SCHOLAR. Au-delà de cinq ans, les mêmes hypothèses de guérison sont également maintenues dans cet état de santé. Par conséquent, la probabilité de transition vers l'état de décès est estimée à partir de la mortalité de la population générale.

Notre analyse critique sur ces points est tout d'abord que le recours au registre DESCAR-T est discutable. En effet, une étude de transposabilité a été menée et la transposabilité de cette étude à la population simulée est limitée. De plus, aucune analyse de sensibilité ne permet de tester l'impact du choix de cette source de données sur les résultats. Cependant, il semble que ce choix est justifié au regard de la similarité des définitions dans l'étude DESCAR-T et dans l'étude TRANSFORM. Par conséquent, on s'attend à un impact limité. C'est pourquoi nous proposons sur ce premier point, une réserve mineure qui est la suivante : « L'incertitude générée par le recours

aux données du registre DESCAR-T pour l'estimation des probabilités de transition dans l'état de santé survie post-événement aurait dû être davantage discutée par l'industriel. L'impact sur les résultats de la mobilisation de source externe n'est pas connu. »

Enfin, un deuxième point, et notamment la modélisation de la survie globale du bras traitement standard pour les patients qui ne sont pas traités par un CAR-T en troisième ligne n'est pas présenté par l'industriel dans le dossier. Par conséquent, il n'y a aucune justification et discussion quant au choix de retenir la source de données SCHOLAR pour estimer ces probabilités de transition, ainsi qu'aucune discussion quant au choix des distributions retenues, et pas d'analyse de sensibilité autour de ce choix. Au regard de l'ensemble de ces éléments, nous proposons une réserve importante sur ce point, qui est la suivante : « Une incertitude demeure quant à la méthode d'estimation de la survie estimée chez les patients de l'état survie post-événement non traité par un CAR-T au regard de l'absence de présentation et de discussion de l'utilisation d'une source externe ainsi que de la méthode du choix de l'extrapolation. »

Passons maintenant aux événements intercurrents. Les événements indésirables retenus dans la modélisation sont les événements indésirables liés au traitement ayant une fréquence de survenue supérieure à un EI de grades 3-4 qui sont observés dans l'essai TRANSFORM, ainsi que les événements d'intérêt particulier. L'ensemble de ces événements indésirables aboutit à une modélisation de 25,5 % des événements indésirables survenus au cours de l'essai clinique TRANSFORM.

Les analyses de sensibilité ont été conduites sur cette proportion de patients, proposant de pondérer les fréquences de survenue de ces événements indésirables sélectionnés pour aboutir à une fréquence de survenue de 100 %. Cette analyse de sensibilité conduit à une variation importante du RDCR, avec une variation de 52 %. Au regard de l'ensemble de ces éléments, il est proposé l'analyse critique suivante, qui est que certes, la méthode de sélection est justifiée et explorée par l'industriel. Toutefois, l'impact est important sur les résultats. Par conséquent, nous proposons la réserve importante suivante : « La méthode de sélection des événements indésirables limite la prise en considération du profil de tolérance du produit évalué. »

Ensuite, concernant les arrêts de traitement. Pour le bras, liso-cel, aucun arrêt de traitement n'est considéré puisqu'il s'agit d'une injection unique. Pour le bras de traitement standard, il est proposé d'appliquer la proportion de patients qui reçoivent *in fine* la greffe dans l'essai TRANSFORM, en pondérant le coût d'une greffe par cette proportion. Est également appliquée la durée de traitement des immunochimiothérapies de rattrapage avant l'autogreffe. Ces points nous semblent acceptables.

Passons maintenant au traitement ultérieur. La proportion de patients qui reçoit un traitement ultérieur dans le bras de traitement standard est celle observée dans l'essai TRANSFORM. Pour le bras liso-cel, il est fait l'hypothèse conservatrice que 100 % des patients reçoivent un traitement ultérieur. Le choix de la source de données pour documenter cette proportion de patients dans le bras liso-cel n'est ni justifié ni exploré par l'industriel. Par conséquent, nous proposons la réserve méthodologique mineure suivante : « La proportion de patients recevant un traitement ultérieur dans le bras liso-cel n'est ni justifiée ni explorée.

La répartition des options thérapeutiques a été proposée à partir des données du registre DESCAR-T ce qui nous semble acceptable.

Concernant l'identification, la mesure et la valorisation des états des utilités, les sources disponibles pour estimer les utilités étaient l'essai clinique TRANSFORM, au sein duquel étaient collectés des questionnaires EQ-5D-5L, qui avaient toutefois un taux de remplissage inférieur à 50 % après une collecte au moment de la randomisation. Au moment de la randomisation, le taux de remplissage était de 53 %. Il y avait également l'essai TRANSCEND NHL 001 dans lequel des données de qualité de vie à partir du questionnaire EQ-5D-5L avaient été collectées. Il s'agit d'un essai qui évalue liso-cel en troisième ligne de traitement.

Concernant la méthode d'estimation proposée, des scores d'utilité indépendamment du traitement reçu, ont été appliqués. Pour le score d'utilité en survie sans événement dans les cinq premières années de l'analyse, il est proposé de retenir le score d'utilité moyen au moment de la randomisation issue de l'essai clinique TRANSFORM, qui équivaut à 0,936. Par conséquent, il est proposé de borner ce score d'utilité par la valeur du score d'utilité de la population générale française.

Pour le score d'utilité en survie post-événements dans les cinq premières années de l'analyse, il est estimé à partir du score d'utilité survie sans événement auquel on applique un décrétement d'utilité lié à la progression qui est estimé à partir des données de l'essai TRANSCEND NHL 001. Enfin, après cinq ans, il est proposé pour les deux états de santé de retenir des scores d'utilité qui correspondent à ceux de la population générale.

Notre analyse sur ces points est que plusieurs limites peuvent être relevées sur l'estimation des scores d'utilité, qui sont notamment liées à l'absence de recueil rigoureux de la qualité de vie dans l'essai clinique TRANSFORM.

Un premier point est qu'effectivement, le décrétement d'utilité qui est appliqué pour estimer le score d'utilité en survie post-événement. Il est estimé à partir de l'essai TRANSCEND NHL 001 et

nécessite, au regard des lignes de traitement dans cet essai clinique, de faire une hypothèse d'équivalence entre les désutilités liées à la progression, qui sont estimées en deuxième ligne, comme dans notre indication, et celles estimées en troisième ligne comme dans l'essai TRANSCEND NHL 001. Cette hypothèse n'est ni discutée ni explorée par l'industriel.

De plus, compte tenu du faible taux de recueil des données de qualité de vie dans l'essai TRANSFORM, il n'était pas possible, selon l'industriel, d'avoir recours à un modèle statistique. Par conséquent, il propose d'utiliser le score moyen d'utilité estimé au moment de la randomisation, qui est le seul score pour lequel nous avons un taux de remplissage supérieur à 50 %. Toutefois, ce choix questionne notamment quant à sa plausibilité clinique et sa possibilité de refléter réellement la qualité de vie des patients dans cet état de santé de survie sans évènement. Cette question est notamment corroborée par le fait que la méthode d'estimation aboutit à un score d'utilité supérieur à celui de la population française.

Enfin, d'autres limites dans l'estimation de ces scores d'utilité sont notamment que le choix de retenir des scores d'utilité, indépendamment du traitement reçu, n'est pas justifié d'un point de vue statistique et n'est pas exploré en analyse de sensibilité. Enfin, nous avons une hétérogénéité des sources pour l'estimation du score d'utilité en survie post évènement qui n'est pas explorée.

Au regard de l'ensemble de ces éléments, il semble que les scores d'utilité intégrés génèrent une trop forte incertitude pour refléter de manière robuste et plausible la qualité de vie dans les états de santé. C'est pourquoi nous proposons sur ce point une réserve majeure qui est la suivante : « La robustesse des scores d'utilité n'est pas assurée en raison des différentes sources d'incertitude quant au recueil des données de qualité de vie des patients, de la source de données mobilisée pour estimer le score d'utilité en survie post-événements, de la méthode d'estimation du score d'utilité en survie sans événements et de la non-plausibilité des scores d'utilité correspondant aux états de santé. »

Je te laisse la parole.

Une cheffe de projet, pour la HAS.- Juste deux mots pour la validation interne et la validation externe. Les exercices ont été bien menés par l'industriel. Pour la réalisation interne, les trois critères OS, EFS et TTNT ont été comparés avec les données de l'essai clinique. La proportion de patients guéris modélisée a été comparée avec les patients guéris de l'essai clinique ZUMA-1. Pour la validation externe, le bras SoC a été comparé pour les deux critères EFS et OS, extrapolés avec les études issues de la littérature. Il n'y a pas de données actuellement disponibles pour valider la proportion de patients guéris.

Pour l'estimation des coûts, c'était globalement acceptable. Les coûts pris en compte dans l'analyse sont les suivants : les coûts d'acquisition des traitements dans les deux bras, les coûts d'administration des traitements, les coûts spécifiques aux pré- et post-traitement par liso-cel et par l'autogreffe, les coûts spécifiques au suivi de la pathologie, les coûts associés aux événements indésirables liés au traitement, les coûts de traitement des lignes intérieures, les coûts de fin de vie et les coûts des transports médicaux.

Pour les résultats de l'analyse de l'efficience, nous allons vous présenter les résultats en coût par année de vie gagnée. Sur un horizon temporel de 20 ans, le traitement de liso-cel est associé à un gain d'année de vie et un coût supplémentaire par rapport au bras de traitement standard, et un RDCR d'à peu près 99 000 euros par année de vie gagnée.

Pour les résultats des analyses de sensibilité, vous avez à gauche de la diapositive la présentation du diagramme de Tornado avec les principaux paramètres affectant la variabilité de RDCR qui nous semblent importants. Ce sont la répartition des traitements par CAR-T en troisième ligne dans le bras traitement standard, et la proportion de patients qui reçoit un traitement par CAR-T en troisième ligne, après un traitement standard. Pour les résultats de l'analyse de sensibilité probabiliste à partir d'une disposition à payer de 200 000 euros par année de vie gagnée, la probabilité de liso-cel d'être coût efficace est de 80 %.

Nous passons maintenant à l'analyse d'impact budgétaire. L'objectif de cette analyse était le suivant, c'était d'évaluer l'impact financier de l'introduction et de la diffusion de liso-cel sur le marché français, dans la prise en charge des patients atteints des quatre lymphomes vus en introduction, en rechute dans les douze mois suivant la fin d'une immunochimiothérapie de première ligne, ou réfractaires à ce traitement de première ligne et éligibles à une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques. Pour être en miroir de la réserve que nous avons mise sur l'objectif de l'avis d'efficience, nous vous proposons également ici une réserve importante.

Concernant les choix structurants de l'analyse d'impact budgétaire, ils étaient les suivants : la perspective assurance-maladie obligatoire, un horizon temporel de trois ans. La première année d'analyse était 2023. La population d'analyse comprenait les patients éligibles à une autogreffe et un traitement par CAR-T. Pareil, la population d'analyses correspond à 71 % de la population demandée au remboursement selon l'industriel. La population cible est estimée entre 463 et 610 patients par an. Pour les scénarios comparés, nous avons le scénario sans CAR-T où seul le traitement standard était disponible, et le scénario avec CAR-T où liso-cel était disponible au côté du traitement standard.

Une cheffe de projet, pour la HAS.- Concernant la population cible, elle est estimée à partir de différentes sources de données, de l'incidence des différents lymphomes, de la proportion de patients réfractaires ou en rechute et susceptibles de recevoir un traitement de deuxième ligne, enfin, selon la proportion de patients éligibles à une autogreffe. Cela aboutit à 463 à 609 patients par an. L'ensemble de ces choix pour l'estimation de la population cible était acceptable.

Le modèle d'impact budgétaire repose sur une approche multi-cohortes ouverte et sur les données issues de l'analyse d'efficience. Par conséquent, on retrouve une réserve en miroir qui est la suivante : « L'incertitude générée par le recours aux données du registre DESCAR-T pour l'estimation des probabilités de transition dans l'état de santé survie post-événement aurait dû être davantage discutée par l'industriel. L'impact sur les résultats de la mobilisation de source externe n'est pas connu. » Il s'agit d'une réserve mineure.

Les parts de marché sont correctement présentées par l'industriel et permettent le calcul de la population rejointe, qui aboutit à [REDACTED] patients traités par liso-cel sur la totalité de l'horizon temporel.

L'impact budgétaire est de [REDACTED] d'euros sur les trois ans de l'horizon temporel, ce qui représente une variation de 28 % des dépenses de l'assurance-maladie.

Les analyses de sensibilité déterministes mettent en évidence que les paramètres ayant le plus d'influence sur l'impact budgétaire sont également la proportion de patients qui reçoivent un traitement par axi-cel ou tisa-cel en troisième ligne de traitement dans le bras traitement standard, ainsi que les coûts d'acquisition des traitements, en premier liso-cel, puis suivis par les coûts des CAR-T, axi-cel et tisa-cel.

Nous vous proposons de passer à la synthèse des réserves.

Sur l'analyse d'efficience, nous avons une réserve majeure sur l'estimation des utilités, trois réserves importantes et trois réserves mineures. Pour l'analyse d'impact budgétaire, nous avons une réserve importante et deux réserves mineures.

Nous pouvons passer aux conclusions du projet d'avis. Je ne sais pas si d'abord les rapporteurs prennent la parole.

M. SERRIER.- Peut-être déroule la conclusion, on donnera la parole après, d'autant plus qu'un seul rapporteur est présent, je crois.

Une cheffe de projet, pour la HAS.- OK. Parfait. Concernant la conclusion, étant donné ce qui précède, la Commission d'évaluation économique et de santé publique conclut que l'analyse de référence, fondée sur les années de vie gagnées ajustées par la qualité de vie, est invalidée par la réserve majeure portant sur la robustesse des scores d'utilité non assurée en raison des différentes sources d'incertitude quant au recueil des données de qualité de vie des patients, les sources de données, les méthodes d'estimation des scores d'utilité retenues et la non-plausibilité des scores d'utilité correspondant aux états de santé. En revanche l'analyse fondée sur les années de vie gagnées ne révèle pas de limites majeures susceptibles d'invalidier le RDCR.

Au prix revendiqué de [REDACTED] euros hors taxes par injection unique et sous les hypothèses et choix de modélisation retenus par l'industriel, BREYANZI est associé à un RDCR de 99 132 euros par année de vie, par rapport au traitement standard, sur un horizon temporel de 20 ans.

Le produit est coût efficace dans 80% des cas pour une disposition à payer d'environ 200 000 euros par année de vie.

L'évaluation économique proposée ne permet pas d'analyser l'efficience de BREYANZI chez les patients non éligibles à une ACSH, qui représentent un peu plus d'un quart de la population de demande de remboursement.

Au prix revendiqué de [REDACTED] euros hors taxes, selon les hypothèses retenues dans la modélisation, l'impact budgétaire pour le traitement de [REDACTED] patients par BREYANZI s'établit à [REDACTED] millions d'euros sur 3 ans, soit une augmentation de 28 % des dépenses de l'assurance-maladie.

Enfin, concernant les données complémentaires, il est proposé de demander des données recueillies en vie réelle, notamment pour documenter les scores d'utilité associés aux états de santé des patients.

M. SERRIER.- Merci pour cette présentation très claire. Comme je le disais, Jennifer est rapporteur sur le dossier. Elle n'est pas là, donc on lira son rapport ou la conclusion de son rapport. La parole est à Claire qui, elle, doit être là.

Mme GRANON.- Merci, et merci beaucoup aux cheffes de projet, au chef de projet pour son expertise. Vous avez eu une présentation extrêmement claire et bien documentée, bien présentée de l'avis. Pour mémoire, il s'agit de ces patients qui sont évolutifs, avec un lymphome agressif et l'essai pilote a testé BREYANZI sur une population qui ne représente finalement qu'une partie de la population concernée. Puisque pour être intégré dans l'essai pilote, il fallait être

éligible à une autogreffe de cellules souches. Cela a été la première limite pour l'étude de l'efficacité.

La seconde grosse limite, c'est ce problème de calcul des utilités qui pénalise le dossier et qui ne permet pas de conclure sur les résultats en termes de coût-utilité.

Ensuite, il y a une autre réserve importante qui porte sur les événements indésirables, et une autre réserve importante sur les calculs de survie dans le bras, qui ne reçoit pas le traitement par CAR-T.

Il y a également l'autre réserve importante et des réserves mineures.

Au total, l'ensemble de ces réserves importantes et de ces réserves mineures, je les approuve et la réserve majeure également. Je suis totalement d'accord avec l'ensemble des réserves. Je suis également en accord avec la demande et les conclusions de l'avis, qui demandent à ce qu'il y ait des résultats qui soient corroborés par des données recueillies en vie réelle.

Je remercie également ma co-rapporteuse, avec laquelle nous avons beaucoup discuté ce dossier.

M. SERRIER.- Merci Claire. Qui lit le rapport de Jennifer ?

Une cheffe de projet, pour la HAS.- On avait convenu que c'était moi qui prenais la parole pour lire la conclusion.

« Ce dossier pose la question intéressante de l'efficacité de l'utilisation de CAR-T liso-cel, en deuxième ligne de traitement, alors que les CAR-T sont utilisés à ce jour uniquement en troisième ligne.

Le RDCR de 105 718 euros par QALY versus le traitement standard au prix de [REDACTED] euros hors taxes retenu dans la modélisation a été invalidé par la CEESP. En effet, la méthode d'estimation des QALY repose sur les données fragiles et conduit à des résultats peu plausibles. On ne peut que regretter la faible qualité des données d'utilité recueillies dans le cadre de l'essai clinique TRANSFORM, où seulement 50 % des questionnaires d'utilité ont été complétés à l'inclusion.

L'argument avancé pour justifier ce faible taux de complétude, étude réalisée pendant l'épidémie de Covid, n'est pas convaincant. Cependant, le RDCR de l'analyse coût-efficacité n'a pas été invalidé. Il s'élève à 99 132 euros par année de vie gagnée, versus le traitement standard. Il faut garder en tête que, bien que ce ratio semble se situer dans une fourchette moins élevée que le

RDCR observé en commission, 40 % de la population du bras *standard of care* a finalement eu un CAR-T en troisième ligne, ce qui réduit de façon importante le RDCR.

De plus, cela signifie qu'environ 60 % des patients du bras *standard of care* n'ont pas eu de CAR-T. Si la décision de faire remonter les lignes des CAR-T était prise, cela aura un impact non négligeable sur le budget de l'assurance-maladie obligatoire. La question des traitements de troisième ligne est également soulevée, va-t-on redonner à un CAR-T ? Cela aurait aussi un impact sur l'importance des budgets de l'assurance-maladie obligatoire.

De plus, il reste de nombreuses incertitudes non encore levées sur l'impact sur la trajectoire du patient d'avoir un CAR-T en deuxième plutôt qu'en troisième ligne. Avoir un CAR-T dès la seconde ligne permet-il d'avoir sur le long terme de meilleurs résultats de santé, comme cela semble se décider, ou finalement, les patients finissent-ils toujours tous par avoir des résultats de santé similaires ?

Des données complémentaires seront nécessaires pour répondre à cette question, de toute façon robuste. Finalement, je suis totalement en accord avec l'ensemble des réserves émises et avec les conclusions de l'avis. »

M. SERRIER.- Très bien, merci pour la lecture et merci à Jennifer pour le rapport. C'est un dossier qui avait beaucoup été discuté en GT. Y a-t-il des remarques ou des questions ? Lionel.

M. PERRIER.- J'avais simplement une petite remarque de forme. Pouvez-vous revenir sur la conclusion de l'avis ? Ma remarque portait uniquement sur la forme. Je m'interrogeais sur la place du paragraphe Évaluation économique proposée ne permet pas d'analyser l'efficacité de BREYANZI, chez les patients non éligibles à une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques. Parce que les deux paragraphes d'avant donnent, et c'est bien légitime, les résultats en année de vie gagnée et le résultat de l'analyse de sensibilité. On est donc plutôt dans quelque chose de positif.

Là, on remet un élément plutôt négatif et je le voyais plus avec l'invalidation de l'expression du RDCR en années de vie gagnées par QALY.

J'aurais peut-être remonté, c'est une proposition, bien entendu, avant le paragraphe « au prix revendiqué », ou au début. Je ne sais pas, je voulais voir ce point avec vous.

Je m'interrogeais sur, « en revanche, l'analyse fondée sur les années de vie gagnée ne révèle pas de limite majeure susceptible d'invalidiser le RDCR. » S'il fallait maintenir cette phrase ou si on pouvait mettre une partie de la phrase dans le deuxième paragraphe, « au prix revendiqué... » Ce

serait uniquement la partie l'analyse fondée sur les années de vie gagnée. Cela demande de retravailler un peu, mais c'est simplement une proposition. Je ne sais pas ce que vous en pensez. Si bien entendu, ce n'était pas partagé par l'ensemble de la CEESP, on peut tout à fait laisser, comme c'était en l'état initialement. Merci.

M. SERRIER.- Merci Lionel. Pour ma part, ça me va très bien. C'est de la forme et effectivement, je trouve que ça s'articule mieux comme ça. Je ne sais pas ce qu'en pensent les autres, si d'autres s'opposent. Pour moi, ça va. Y a-t-il d'autres remarques, questions ? Encore une fois, c'est un dossier qui avait été bien discuté en groupe de travail, donc peut-être qu'effectivement, on a fait le tour de la question. S'il n'y a pas de remarques, on va pouvoir passer au vote.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Résultat du vote :

M^{me} FERNANDES, pour la HAS.- On est à 22 favorable.

M. SERRIER.- Merci à tous.