
ÉVALUER

LES TECHNOLOGIES DE SANTÉ

AVIS ECONOMIQUE

CASGEVY (exagamglogene autotemcel)

Traitement de la drépanocytose sévère chez les patients âgés de 12 ans et plus présentant des crises vaso-occlusives récurrentes (CVO) éligibles à une greffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) et pour lesquels un donneur apparenté HLA (Antigène leucocytaire humain) compatible n'est pas disponible

Validé par la CEESP le 16 juillet 2024

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	7
1.1.5. Données complémentaires	8
1.2. Synthèse des réserves émises par la CEESP	8
2. Complément A. Contexte de la demande	11
3. Complément B. Tableaux de synthèse	14
3.1. Étude d'efficience : synthèse de l'analyse critique	14
3.2. Étude d'efficience : synthèse des résultats et de l'analyse de l'incertitude	28
3.3. Analyse d'impact budgétaire : synthèse de l'analyse critique	30
3.4. Analyse d'impact budgétaire : synthèse des résultats et de l'analyse de l'incertitude	35
4. Complément C. de l'analyse de l'efficience	37
4.1. Choix structurants	37
4.1.1. Population d'analyse	37
4.2. Modélisation	37
4.2.1. Population simulée	37
4.2.2. Structure du modèle	39
4.2.3. Prise en compte de la dimension temporelle	39
4.2.4. Estimation des probabilités de transitions	40
4.2.5. Estimation d'occurrence des événements intercurrents	42
4.3. Mesure et valorisation des états de santé en utilité	44
4.3.1. Source des données d'utilité liées aux états de santé	44
4.3.2. Intégration dans le modèle	45
4.3.3. Désutilités liées aux complications	46
4.4. Mesure et valorisation des coûts	46
4.5. Validation	52
4.5.1. Validation interne	52
4.5.2. Validation externe	53
4.5.3. Validation croisée	55
4.6. Analyse de l'incertitude	57
4.7. Présentation des résultats et exploration de l'incertitude	59
4.7.1. Résultats dans l'analyse de référence	59

4.7.2. Analyse de l'incertitude dans l'analyse de référence	61
5. Complément D. de l'analyse d'impact budgétaire	70
5.1.1. Modèle	70
5.2. Données cliniques mobilisées	71
5.3. Exploration de l'incertitude (méthode)	72
5.4. Présentation des résultats et exploration de l'incertitude	74
5.4.1. Résultats de l'analyse d'impact budgétaire	74
5.4.2. Analyses de sensibilité de l'analyse d'impact budgétaire	77
Table des annexes	78
Table des illustrations et des tableaux	86
Références bibliographiques	90
Abréviations et acronymes	93

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 – juillet 2024 – ISBN : 978-2-11-172683-3

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 VERTEX PHARMACEUTICALS, soutient une demande de première inscription de CASGEVY (exagamglogene autotemcel) sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics.

La demande de remboursement concerne la population des patients âgés de 12 ans et plus atteints d'une drépanocytose sévère présentant des crises vaso-occlusives récurrentes (CVO) éligibles à une greffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) et pour lesquels un donneur apparenté HLA (Antigène leucocytaire humain) compatible n'est pas disponible. La demande de remboursement est superposable à l'indication de l'AMM conditionnelle obtenue le 09/02/2024 en procédure centralisée.

Le médicament est un médicament de thérapie innovante (MTI).

L'industriel estime la population cible entre 1 660 et 2 494 patients par an.

Le montant de l'indemnité maximale dans le cadre de l'autorisation d'accès précoce publiée sur le site du CEPS au 16/02/2024 était de 1 900 000 € hors taxe (HT) par UCD.

1.1.1.2. Revendications de l'industriel

L'industriel revendique :

- un service médical rendu important et une amélioration du service médical rendu importante (ASMR II) ;
- un RDCR de 175 918 €/QALY versus la prise en charge standard au prix de [REDACTED] € HT retenu dans la modélisation ;
- un impact budgétaire de [REDACTED] d'euros sur trois ans au prix de [REDACTED] retenu dans la modélisation.

Le chiffre d'affaires prévisionnel de CASGEVY (exagamglogene autotemcel) dans l'indication de la demande est estimé par l'industriel à [REDACTED] d'euros HT sur la période correspondant à la 2^e année pleine de commercialisation.

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

1.1.1.3. Autres indications et extensions à venir

L'industriel mentionne que plusieurs études sont en cours et sont susceptibles de donner lieu à des extensions d'indication dans la drépanocytose sévère chez les patients de 2 à 11 ans et dans la β -thalassémie dépendant des transfusions.

1.1.1.4. Contribution d'association de patients ou d'usagers

Aucune contribution d'association de patients n'a été transmise dans le cadre de ce dossier.

1.1.2. Sur l'analyse de l'efficience

L'objectif de l'analyse est d'évaluer l'efficience de CASGEVY (exa-cel), dans le traitement de la drépanocytose sévère chez les patients âgés de 12 ans et plus présentant des CVO récurrentes éligibles à une greffe de CSH et pour lesquels un donneur apparenté HLA-compatible n'est pas disponible en comparaison à la prise en charge standard. L'analyse développée par l'industriel prend en compte uniquement les patients ayant reçu exa-cel.

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 7 réserves importantes et 6 réserves mineures.

Les réserves importantes portent sur la représentativité non-assurée de la population simulée à la population attendue au traitement en pratique courante, la structure du modèle ne reflétant pas les données de l'essai et la pratique courante attendue, la modélisation des événements indésirables, l'estimation de la survenue des CVO et des complications pour les patients avec perte d'effet du traitement, l'exploration de l'incertitude liée à la durée de l'effet de traitement, l'estimation des scores d'utilité des états de santé et l'exploration de l'incertitude liée à l'estimation des désutilités des CVO.

Les réserves sont détaillées dans le Tableau 1 de synthèse des réserves et dans l'analyse critique de l'analyse d'efficience.

1.1.2.2. En ce qui concerne l'efficience

Au prix modélisé de [REDACTED] € (correspondant au PFHT revendiqué, et non pas au prix TTC conformément aux recommandations) pour une injection unique, sur un horizon temporel de 45 ans, et selon les hypothèses retenues dans la modélisation, la comparaison du traitement par CASGEVY (exa-cel) à la prise en charge standard, aboutit à :

- un surcoût total actualisé de 1 300 359 €, égal à la différence entre les coûts totaux actualisés s'élevant à 2 112 884 € pour le bras CASGEVY (exa-cel) et à 812 526 € pour le bras prise en charge standard. Le surcoût total s'explique notamment par une augmentation des coûts liés à l'acquisition de CASGEVY (exa-cel) [REDACTED] et une diminution des coûts (- 528 k€) liés à la prise en charge des complications aiguës ;
- un gain de santé actualisé de 5,3 années de vie (AV) et de 7,4 années de vie ajustées sur la qualité de vie (QALY), égal à la différence entre les bénéfices de 21,9 QALY pour le bras CASGEVY (exa-cel) et de 14,5 QALY pour le bras prise en charge standard ;
- un RDCR de 175 918 €/QALY (245 351 €/AV).

L'analyse de sensibilité déterministe sur la variabilité des paramètres suggère que, toutes choses égales par ailleurs, le RDCR est le plus sensible aux variations de l'efficacité du traitement mesurée à travers la proportion de patients ne présentant pas de CVO sévère pendant au moins 12 mois consécutifs (critère de jugement principal de l'essai CLIMB-121) et des scores d'utilité des états de santé du modèle.

Des analyses de sensibilité déterministes en scénario ont été menées. Trois d'entre elles font état d'une variation du RDCR, toutes choses égales par ailleurs, supérieure à 20% en comparaison à l'analyse de référence :

- lorsque 50 % des patients traités perdent partiellement l'effet du traitement après 15 ans (RDCR +30%) ;
- lorsque les scores d'utilité sont identiques dans les deux états de santé vivants (RDCR +24%) ;

- lorsqu’une source de donnée alternative externe est mobilisée pour documenter le score d’utilité dans l’état avec CVO (RDCR -21%).

Dans l’analyse probabiliste, la probabilité de 80% pour CASGEVY (exa-cel) d’être efficient est atteinte pour une disposition à payer de 193 000 €/QALY, en comparaison à la prise en charge standard. La portée de cette analyse probabiliste est limitée notamment car elle n’inclut pas les scores d’utilité selon l’état de santé et les paramètres liés à la perte d’efficacité du traitement, paramètres clefs de l’analyse.

Des incertitudes demeurent en lien avec :

- la transposabilité de la population simulée à la population française susceptible d’être traitée par CASGEVY (exa-cel) qui n’est pas assurée, en particulier s’agissant de la sévérité de la pathologie et de l’âge des patients ;
- la structure du modèle ne simule pas les patients ayant interrompu la stratégie de prise en charge menant à l’administration de CASGEVY (exa-cel). L’industriel a proposé une analyse complémentaire portant sur une population pouvant correspondre à de l’*Intention To Treat (ITT)*, mais les hypothèses sous-jacentes de cette analyse sont insuffisamment explicitées et une incertitude demeure quant à l’impact de la mobilisation sur l’état de santé des patients ayant interrompu la stratégie après la phase de mobilisation, et quant aux coûts engagés dans la prise en charge de ces derniers (avant et après la phase de mobilisation). Le choix d’évaluer l’efficacité de CASGEVY (exa-cel) via une population pouvant correspondre à du *per protocole* a un impact sur l’estimation des paramètres d’efficacité et de coûts et de l’occurrence des événements intercurrents modélisés. La restriction de la simulation des patients de l’analyse de l’efficacité aux patients recevant exa-cel, ne permet pas d’évaluer l’efficacité de l’ensemble des étapes constitutives de la prise en charge aboutissant à l’administration d’exa-cel ;
- à moyen et long termes, la durée de l’efficacité du traitement par CASGEVY (exa-cel) sur la survenue des CVO et, également, des complications de la pathologie. Cette source d’incertitude est notamment alimentée par les paramètres d’hémolyse améliorés mais non-normalisés chez environ la moitié des patients, et par l’absence d’évaluation du bénéfice du produit sur les complications, ne pouvant garantir la guérison fonctionnelle revendiquée. Le recul à travers les données à disposition ne permet pas de pallier ces incertitudes. Enfin, aucune analyse de sensibilité n’a été conduite en particulier sur la durée à partir de laquelle l’effet du traitement est perdu, et les paramètres relatifs à cette perte d’effet du traitement ne sont pas intégrés dans l’analyse de sensibilité probabiliste.

Par ailleurs, le recul des données cliniques actuelles est insuffisant pour attester de l’impact du traitement par CASGEVY (exa-cel) sur la mortalité des patients. En utilisant le modèle soumis par l’industriel, le SEM a conduit une analyse de sensibilité en scénario retenant un horizon temporel réduit à 35 ans qui correspond à l’espérance de vie des patients drépanocytaires à 25 ans (1). A cet horizon, le RDCR s’élève à 245 770 €/QALY.

Compte-tenu de ce qui précède, les résultats de l’analyse sont empreints d’une forte incertitude qui invite à la prudence dans leur lecture.

1.1.3. Sur l’analyse d’impact budgétaire

L’objectif de l’analyse développée par l’industriel est d’évaluer l’impact sur les dépenses annuelles de l’Assurance Maladie de l’introduction sur le marché français de CASGEVY (exa-cel), dans le traitement de la drépanocytose sévère chez les patients âgés de 12 ans et plus présentant des CVO récurrentes éligibles à une greffe de CSH et pour lesquels un donneur apparenté HLA compatible n’est pas disponible.

1.1.3.1. En ce qui concerne la conformité méthodologique

La méthode sur laquelle repose l'analyse d'impact budgétaire du produit dans la population analysée est acceptable, bien qu'elle soulève 2 réserves importantes et 3 réserves mineures. Les réserves importantes portent, en cohérence avec l'analyse de l'efficacité, sur la représentativité de la population simulée et sur la structure du modèle ne reflétant pas la pratique courante attendue.

Les réserves importantes sont détaillées dans le Tableau 2 de synthèse des réserves et dans l'analyse critique de l'analyse de l'impact budgétaire.

1.1.3.2. En ce qui concerne l'impact budgétaire

Au prix modélisé de [REDACTED] € (correspondant au PFHT revendiqué, et non pas au prix TTC conformément aux recommandations) pour une injection unique, selon les choix et hypothèses de l'industriel retenus dans la modélisation, l'introduction de CASGEVY (exa-cel) dans le panier de soins remboursables génère une augmentation des dépenses d'environ [REDACTED] d'euros cumulés sur 3 ans, soit une augmentation de 123%, portée à 98% par l'acquisition des traitements (CASGEVY (exa-cel) et hydroxycarbamide).

L'estimation du nombre de patients traités par CASGEVY (exa-cel) tient compte, selon l'industriel, des capacités du système de santé (notamment du nombre de centres pouvant administrer le produit et des ressources de ces derniers) et suppose un nombre croissant de patients traités au cours des trois années de l'horizon temporel. Ainsi, les populations rejointes s'élèvent à [REDACTED] patients respectivement en 1^{re}, 2^e et 3^e année d'analyse (soit une population rejointe cumulée [REDACTED] patients), pour une population cible en année 1 composée de 2 077 patients.

Toutefois, l'absence de considération des patients qui interrompent la stratégie de prise en charge avant l'administration de CASGEVY (exa-cel) entache l'estimation de l'impact budgétaire, en particulier s'agissant des coûts engendrés par la prise en charge de ces patients.

En l'absence d'une présentation suffisante des hypothèses sous-jacentes à l'analyse complémentaire développée, visant à tenir compte des patients qui interrompent la stratégie menant à l'administration de CASGEVY (exa-cel), et en l'absence d'une discussion relative à l'éventuel ajustement de l'estimation de la population rejointe dans cette analyse, les résultats de cette dernière doivent être lus avec précaution.

Les analyses de sensibilité portant sur les hypothèses et paramètres du modèle, conduisent à des variations du montant de l'impact budgétaire ne dépassant pas 1% en comparaison à l'analyse de référence.

Enfin, sur l'horizon temporel retenu, les données disponibles permettent un recul suffisant s'agissant du maintien de l'efficacité dans le temps sur la survenue de CVO.

1.1.4. Conclusion de la commission

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

- au prix modélisé de [REDACTED] € (correspondant au PFHT revendiqué, et non pas au prix TTC conformément aux recommandations) pour une injection unique, et selon les hypothèses retenues dans la modélisation, la comparaison du traitement par CASGEVY (exa-cel) à la prise en charge standard, aboutit à un RDCR de 175 918 €/QALY (245 351 €/AV), sur un horizon temporel de 45 ans.
- ce RDCR n'est valable que dans la population recevant effectivement CASGEVY (exa-cel) et ne peut être transposé à la population totale visée par l'indication sollicitée au remboursement,

comprenant les patients interrompant la stratégie de prise en charge avant l'administration de CASGEVY (exa-cel). Ce résultat est, par ailleurs, empreint d'une forte incertitude et, toutes choses égales par ailleurs, est particulièrement sensible :

- à l'efficacité du traitement sur les CVO sévères, dont l'effet est supposé maintenu dans le temps pour 90% des patients au-delà de 15 ans de simulation. Une incertitude demeure à moyen et long termes quant au maintien de cet effet, et l'exploration de l'incertitude liée à une éventuelle perte d'effet est insuffisante ;
 - aux scores d'utilité appliqués aux états de santé du modèle, dont la robustesse ne peut être assurée au regard des données considérées et de la méthode d'estimation.
- l'introduction de CASGEVY (exa-cel) dans le panier de soins remboursables génère une augmentation des dépenses de l'Assurance Maladie d'environ [REDACTED] d'euros cumulés sur 3 ans, soit une augmentation de 123%, pour le traitement de [REDACTED] patients. Ce résultat est incertain du fait de l'absence de considération des patients qui interrompent la stratégie de prise en charge avant l'administration de CASGEVY (exa-cel).

La CEESP insiste sur la nécessité de conduire des analyses de l'efficacité et de l'impact budgétaire sur l'ensemble des patients initiant la prise en charge évaluée (incluant les patients interrompant la stratégie de prise en charge avant l'administration de CASGEVY (exa-cel)).

1.1.5. Données complémentaires

Considérant les sources d'incertitude identifiées, les résultats de l'analyse de l'efficacité ont besoin d'être corroborés par des données comparatives, idéalement recueillies en vie réelle, visant notamment à documenter :

- les caractéristiques des patients traités par CASGEVY (exa-cel), notamment les caractéristiques de la maladie (incluant les atteintes d'organe), les antécédents de traitements (dont programme transfusionnel et hydroxycarbamide) et les traitements concomitants reçus dans le cadre de la prise en charge de la drépanocytose ;
- l'efficacité de CASGEVY (exa-cel) sur les crises vaso-occlusives, l'hémolyse, l'apparition et l'aggravation des atteintes d'organes, et la consommation d'opioïdes ;
- le profil de tolérance de CASGEVY (exa-cel).

1.2. Synthèse des réserves émises par la CEESP

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

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

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

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

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

Libellé de la réserve	-	+	++
Choix structurants			
Horizon temporel	-		

Libellé de la réserve	-	+	++
Des analyses de sensibilité en scénario retenant des horizons temporels plus courts, en s'appuyant notamment sur les données de survie disponibles dans la littérature, auraient dûes être menées.			
Modélisation			
Population simulée La transposabilité de la population simulée à la population française susceptible d'être traitée par exa-cel n'est pas assurée en particulier s'agissant de la sévérité de la pathologie et de l'âge des patients.		+	
Structure du modèle L'absence de prise en compte de la simulation du parcours des patients qui interrompent les phases préalables à l'administration d'exa-cel et qui ne reçoivent pas ce dernier n'est pas conforme aux données expérimentales et à la pratique courante attendue, et est en faveur du bras exa-cel.		+	
Complications Une analyse minimisant l'effet d'exa-cel sur la réduction des complications aurait dû être menée au regard de l'absence de démonstration d'effet de ce traitement sur les complications.	-		
Evènements indésirables La population considérée pour l'analyse des événements indésirables ne permet pas de tenir compte de l'ensemble des patients ayant initié la stratégie thérapeutique menant à l'administration d'exa-cel.		+	
Maintien de l'effet du traitement La durée à partir de laquelle l'effet du traitement est perdu n'est ni testée en analyse de sensibilité déterministe ni intégrée à l'analyse probabiliste.		+	
Méthodes d'estimation des événements intercurrents Pour les patients dans l'état sans CVO avec perte d'effet, la source et la méthode sur laquelle repose l'estimation de la fréquence des CVO et des complications ne sont pas décrites.		+	
Mesure et valorisation des états de santé			
Compte-tenu du design de l'essai (non comparatif) et de la méthode d'estimation mise en œuvre, les scores d'utilité estimés des états de santé ne sont pas robustes.		+	
L'exploration de l'incertitude liée à l'estimation des désutilités liées aux CVO est insuffisante (durée considérée non explorée et absence d'un scénario sans désutilité liée aux CVO).		+	
Mesure et valorisation des coûts			
Le prix modélisé d'exa-cel correspond au prix HT revendiqué du produit et non pas au prix TTC (non-conforme aux recommandations).	-		
La méthode de valorisation des coûts de prise en charge des complications n'est pas suffisamment décrite, notamment les hypothèses arbitraires sur lesquelles reposent les estimations des coûts des complications chroniques. L'incertitude n'est pas explorée mais l'impact attendu est faible.	-		
Validation			
Validation interne Un exercice de validation interne des données modélisées avec les données de l'essai CLIMB-121 aurait dû être mené.	-		
Exploration de l'incertitude Les choix des distributions associées aux paramètres de l'analyse probabiliste sont insuffisamment justifiés.	-		

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

Libellé de la réserve	-	+	++
Modèle de l'AIB			
L'absence de prise en compte de la simulation des patients qui interrompent les phases préalables à l'administration d'exa-cel et qui ne reçoivent pas ce dernier n'est pas conforme aux données expérimentales et à la pratique courante attendue (<i>en cohérence avec l'analyse de l'efficience</i>).		+	
Données cliniques mobilisées			
La transposabilité des caractéristiques à l'initiation de la population simulée à la population française susceptible d'être traitée par exa-cel n'est pas assurée en particulier s'agissant de la sévérité de la pathologie et de l'âge des patients (<i>en cohérence avec l'analyse de l'efficience</i>).		+	
La population considérée pour l'analyse des événements indésirables ne permet pas de tenir compte de l'ensemble des patients ayant initié la stratégie thérapeutique menant à l'administration d'exa-cel (<i>en cohérence avec l'analyse de l'efficience</i>).	-		
Mesure et valorisation des coûts			
Le prix modélisé d'exa-cel correspond au prix HT revendiqué du produit et non pas au prix TTC (non-conforme aux recommandations) (<i>en cohérence avec l'analyse de l'efficience</i>).	-		
La méthode de valorisation des complications n'est pas suffisamment décrite, notamment les hypothèses arbitraires sur lesquelles reposent les estimations des coûts des complications chroniques. L'incertitude n'est pas explorée mais l'impact attendu est faible (<i>en cohérence avec l'analyse de l'efficience</i>).	-		

2. Complément A. Contexte de la demande

Tableau 3. Contexte administratif*

Objet	Description
Traitement	CASGEVY (exagamglogene autotemcel) 4 à 13 x 10 ⁶ cellules/ml, dispersion pour perfusion – Flacon (COC) – Spécifique au patient, 1,5 ml à 20 ml. Boîte de 1 ou plusieurs flacons (CIP : 34009 550 995 7 4).
Laboratoire	VERTEX PHARMACEUTICALS (France)
Domaine thérapeutique	Hématologie.
Motif de l'examen	Primo-inscription.
Listes concernées	Collectivités et divers services publics (CSP L.5123-2).
Indication de l'AMM	AMM centralisée en date du 09/02/2024 (AMM conditionnelle). CASGEVY (exa-cel) est indiqué dans le traitement de la drépanocytose sévère chez les patients âgés de 12 ans et plus présentant des crises vaso-occlusives récurrentes (CVO) éligibles à une greffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) et pour lesquels un donneur apparenté HLA (Antigène leucocytaire humain) compatible n'est pas disponible.
Indication demandée au remboursement	Traitement de la drépanocytose sévère chez les patients âgés de 12 ans et plus présentant des crises vaso-occlusives récurrentes (CVO) éligibles à une greffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) et pour lesquels un donneur apparenté HLA (Antigène leucocytaire humain) compatible n'est pas disponible.
SMR revendiqué	Important.
ASMR revendiquée	Importante (II).
Statut particulier	Médicament orphelin. Médicament de thérapie innovante.
Revendication d'incidence	Revendication d'une incidence sur l'organisation des soins, les pratiques professionnelles et les conditions de prise en charge des malades.
Accès dérogatoire	Autorisation d'accès précoce depuis le 18/01/2024 (aucun patients traités). Indication : Traitement de la β-thalassémie dépendante des transfusions (TDT) chez les patients âgés de 12 ans à 35 ans éligibles à une greffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) et pour lesquels un donneur apparenté HLA (antigène leucocytaire humain) compatible n'est pas disponible.
Indemnité maximale d'AAP	Coût pour une dose (conditionnement : 4 à 13 x 10 ⁶ cellules/ml) : 1 939 900 TTC (1 900 000 € HT).
Prévisions par année sur 3 ans dans l'indication de la demande	Chiffre d'affaires (HT) : ████████ € en année 1, ████████ € en année 2, ████████ € en année 3. Population rejointe : ████████ en année 1, ████████ en année 2, ████████ en année 3.
Population cible revendiquée	Population cible : entre 1 660 et 2 494.
CA annuel toutes indications confondues	CA toutes indications confondues : ████████ d'euros HT en 2 ^e année pleine de commercialisation de l'indication évaluée.
Commercialisation et prise en charge à l'étranger dans	Allemagne : non commercialisé. Espagne : non commercialisé.

l'indication, telle que déclarée par l'industriel	Italie : non commercialisé.
	Royaume-Uni : non commercialisé.

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

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

Tableau 4. Contexte clinique

Objet	Description (source industrielle)
Mécanisme d'action du produit évalué	Le principe actif de CASGEVY est exagamglogène autotémcel. Il s'agit d'une thérapie génique constituée de cellules souches progénitrices hématopoïétiques humaines CD34+ autologues éditées ex-vivo par la technologie CRISPR/Cas9. L'objectif est de réactiver la production de γ -globine, en inactivant le facteur qui bloque sa production après la naissance, BCL11A.
Pathologie concernée	Drépanocytose sévère. La drépanocytose est une hémoglobinopathie génétique héréditaire de transmission autosomique récessive. Elle résulte d'une mutation ponctuelle du gène HBB sur le chromosome 11 codant pour la β-globine. Cette mutation entraîne la formation d'hémoglobine pathologique HbS. En situation d'hypoxie, l'HbS se polymérise à l'intérieur des globules rouges, leur donnant une forme de faucille caractéristique, les rendant rigides et fragiles et entraînant un cycle d'occlusion vasculaire, d'hémolyse, de lésions vasculaires et de dysfonctionnement endothélial. L'obstruction des vaisseaux bloque le flux sanguin vers les tissus et provoque des douleurs intenses ainsi que des infarctus pouvant toucher l'ensemble des organes. La maladie est également caractérisée par une anémie et une hémolyse avec une évolution clinique progressive qui peut entraîner des complications aiguës et chroniques graves, en particulier dans les formes sévères. Les syndromes drépanocytaires majeurs regroupent trois formes génétiques principales : homozygoties $\beta S/\beta S$, hétérozygoties composites $\beta S/\beta C$ et S/β^0 ou S/β^+-thalassémies. Les formes les plus sévères sont les homozygoties $\beta S/\beta S$ ainsi que les S/β^0-thalassémies. Le syndrome drépanocytaire majeur se traduit par une anémie hémolytique chronique, des phénomènes vaso-occlusifs responsables de douleurs intenses et une grande susceptibilité aux infections. La drépanocytose est associée à des complications aiguës telles que les crises vaso-occlusives (CVO), le syndrome thoracique aigu (STA), la séquestration splénique et l'accident vasculaire cérébral (AVC), ainsi qu'à des lésions chroniques pouvant affecter l'ensemble des organes (2).
Prise en charge thérapeutique	La prise en charge de la drépanocytose nécessite un suivi régulier dans un centre de référence ou de compétences et repose essentiellement sur des mesures préventives, avec notamment le respect d'une hygiène de vie, une hydratation abondante, une supplémentation en acide folique, la prévention des infections, et sur la prise en charge de la douleur (3). Enfin il est recommandé de minimiser l'exposition aux facteurs de risque de déclenchement des complications (dont les CVO) : froid, alcool, tabac, effort intense, déshydratation, séjours en altitude. Les CVO sont traitées symptomatiquement : hydratation, antalgiques, alcalinisation et oxygénothérapie. La majorité des CVO hospitalisées sont traitées par opioïdes. Certaines CVO sont traitées par transfusions simples ou échanges transfusionnels. Une minorité de patients est atteinte d'une forme sévère de la maladie nécessitant des traitements de fond plus lourds pour traiter l'anémie. Ces traitements permettent en général de diminuer les taux d'HbS et sont essentiellement : – les transfusions sanguines et échanges transfusionnels chroniques qui sont prescrits en cas d'AVC, de doppler transcrânien pathologique, de douleur et/ou STA malgré un traitement par l'hydroxycarbamide à la bonne dose, et de défaillance d'organes ; – l'hydroxycarbamide qui est un traitement efficace pour réduire la fréquence et la sévérité des crises douloureuses chez l'enfant et l'adulte ainsi que les récurrences de STA chez les adultes. Enfin, l'érythropoïétine (EPO) peut être administrée hors-AMM sur avis des centres de référence et de compétence dans certaines situations.

Objet	Description (source industrielle)
	La seule approche thérapeutique curative disponible à ce jour chez le patient drépanocytaire est la greffe de CSH. Elle reste néanmoins lourde, elle est donc réservée aux formes les plus sévères de la maladie (4) (antécédent d'AVC ou de STA, CVO récurrentes). Elle n'est envisagée qu'après échec des traitements de référence (essentiellement l'hydroxycarbamide) ou en cas d'impossibilité d'utiliser ces traitements (5).
Place revendiquée dans la stratégie thérapeutique	CASGEVY (exa-cel) est un traitement de choix pour les patients âgés de 12 ans et plus, atteints de drépanocytose sévère, présentant des CVO récurrentes, éligibles à une greffe de CSH et pour lesquels un donneur apparenté HLA-compatible n'est pas disponible.

Tableau 5. Essais cliniques en cours

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
β-thalassémie dépendant des transfusions et drépanocytose sévère chez les patients âgés de 12 à 35 ans		
Etude CLIMB-161 (NCT05477563)	Etude de phase IIIb, non comparative visant à évaluer l'efficacité et la sécurité d'une dose unique de cellules souches progénitrices hématopoïétiques humaines CD34+ autologues modifiées par CRISPR/Cas9 (CASGEVY) chez des patients atteints de β-thalassémie transfusionnelle ou de drépanocytose sévère.	En cours de recrutement. Rapport intermédiaire : 31 décembre 2027.
Drépanocytose sévère de génotype βS/βC chez les patients âgés de 12 à 35 ans		
Etude CLIMB-171 (NCT05951205)	Etude de phase III, non comparative visant à évaluer l'efficacité et la sécurité d'une dose unique de cellules souches progénitrices hématopoïétiques humaines CD34+ autologues modifiées par CRISPR/Cas9 (CASGEVY) chez des patients atteints de drépanocytose sévère de génotype βS/Bc.	Recrutement non-débuté Rapport final : 30 juin 2032.
β-thalassémie dépendant des transfusions chez les enfants de 2 à 11 ans		
Etude CLIMB-141 (NCT05356195)	Etude de phase III, non comparative évaluant la sécurité et l'efficacité de CASGEVY chez les enfants âgés de 2-11 ans atteints de β-thalassémie dépendante des transfusions.	En cours de recrutement. Rapport final : 31 décembre 2027.
Drépanocytose sévère chez les enfants de 2 à 11 ans		
Etude CLIMB-151 (NCT05329649)	Etude de phase III, non comparative évaluant la sécurité et l'efficacité de CASGEVY chez les enfants âgés de 2-11 ans atteints de drépanocytose sévère.	En cours de recrutement. Rapport final : 31 décembre 2027.

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		
Estimer l'efficience de exa-cel dans le traitement de la drépanocytose sévère chez les patients âgés de 12 ans et plus présentant des crises vaso-occlusives (CVO) récurrentes porteurs du génotype $\beta S/\beta S$, $\beta S/\beta +$ ou $\beta S/\beta 0$, éligibles à une greffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) et pour lesquels un donneur apparenté HLA -compatible n'est pas disponible.	L'objectif de l'analyse est cohérent avec l'indication de la demande de remboursement et de l'AMM.	Aucune
Choix structurants		
Type d'analyse : Analyse coût-utilité (ACU) accompagnée par une analyse coût-efficacité (ACE).	Les types d'analyse sont conformes aux recommandations méthodologiques.	Aucune
Perspective : système de santé	La perspective retenue est conforme aux recommandations méthodologiques. L'absence de données permettant l'adoption d'une perspective collective aurait pu être plus étayée, en particulier par la description de la méthode de recherche de ces données.	Aucune
Horizon temporel : 45 ans (durée déterminée) L'argumentaire du choix de l'horizon temporel repose sur : – l'impact attendu du traitement sur la durée et la qualité de vie ; – le mécanisme d'action d'exa-cel ; – les données disponibles pour d'autres thérapies géniques. <i>Analyses de sensibilité : 60 ans (RDCR -23,1 %)</i>	Au regard de l'impact attendu du traitement par exa-cel à long terme sur les patients en matière d'efficacité et de coût, le choix d'un horizon temporel long est cohérent. Néanmoins, les données dans la littérature sur l'espérance de vie dans cette population génèrent de l'incertitude quant à ce choix. En effet, dans l'étude de Wang J. <i>et al.</i> (2022) (6), l'espérance de vie moyenne chez les patients avec 2 CVO récurrentes par an est de 54,8 ans. De plus, le suivi des patients dans l'essai CLIMB-121 est court (médiane : 17,5 mois) et il s'agit de données issues d'une analyse intermédiaire. De manière plus générale, les données sur les thérapies géniques issues de la littérature sont limitées dans le temps (9 ans de suivi maximum). Compte-tenu du manque de robustesse des données de l'essai clinique CLIMB-121 et de l'absence de données permettant de documenter l'impact du traitement sur la mortalité, une exploration de l'incertitude aurait dû être menée à travers des analyses de	

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
	sensibilité avec un horizon temporel réduit, notamment un scénario où l'horizon temporel ne dépasse pas l'espérance de vie moyen chez les patients drépanocytaires à 25 ans (1). Une analyse menée à la HAS dans ce sens sur un horizon temporel de 35 ans montre une augmentation du RDCR de 40% (245 770 €/QALY).	Mineure
Actualisation : 2,5% jusqu'à 30 ans puis 1,5% après. <i>Analyses de sensibilité</i> : 0% (RDCR -60,7%), 4,5% (RDCR +82,6%), 1,2% (RDCR -34,5%)	Le choix des taux d'actualisation est conforme aux recommandations méthodologiques.	Aucune
Population d'analyse : population de l'indication, soit les patients âgés de 12 ans et plus présentant des crises vaso-occlusives récurrentes, éligibles à une greffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) et pour lesquels un donneur apparenté HLA (antigène leucocytaire humain) compatible n'est pas disponible. Sous-population d'analyse : aucune	La population d'analyse correspond à la population pour laquelle le remboursement est sollicité, ce qui est acceptable.	Aucune
Options comparées L'identification et la sélection des options comparées retenues reposent sur les recommandations nationales (5,7–9) et internationales (4). – Intervention évaluée : exagamglogène autotémcel (exa-cel). – Comparateur : prise en charge standard (<i>Standard of Care</i>, SoC) reposant sur l'administration d'hydroxycarbamide et sur des transfusions sanguines chroniques associées à un traitement par chélateurs du fer. Les proportions de patients traités par les différents traitements constitutifs de la prise en charge standard sont présentées dans le Tableau 24. Comparateur non retenu : greffe de cellule souche hématopoïétique (GCSH).	L'identification des différentes options thérapeutiques dans la prise en charge des patients de l'indication est étayée. Toutefois, concernant la GCSH, deux situations doivent être distinguées : – la GCSH issue de donneur apparenté HLA-compatible : cette option thérapeutique est <i>de facto</i> exclue de l'analyse du fait de l'indication faisant l'objet de la demande d'inscription du produit (superposable à l'AMM) du produit ; – la GCSH issue de donneur non-apparenté HLA-compatible ou haplo-identique : • cette option peut être proposée à certains patients éligibles à la greffe et pour lesquels il n'y a pas de donneur apparenté HLA-compatible disponible ; • pouvant s'avérer pertinente cliniquement, cette option n'est proposée qu'à une minorité de patients actuellement en pratique courante. Les données d'efficacité, comparativement à la prise en charge standard, permettant l'inclusion à l'analyse de cette stratégie thérapeutique sont insuffisantes. Compte-tenu de ces éléments, l'absence de la GCSH issue de donneur non-apparenté dans la présente analyse est acceptable.	Aucune
Modélisation		
Population simulée : la population simulée correspond aux patients drépanocytaires âgés de 12 ans et plus avec, en moyenne, sur la durée de suivi au moins 2 CVO sévères par an dans l'étude menée sur le SNDS – population 2	– Le choix d'utiliser les caractéristiques issues d'une population du SNDS permet la simulation d'une population plus proche de celle de l'AMM en comparaison avec l'utilisation des caractéristiques de la population de l'essai CLIMB-121 où seuls les patients entre 12 et 35 ans étaient inclus dans cet essai.	

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
(sexe : 47,23% masculin vs. 52,77% ; âge : 25,93 ans en moyenne ; nombre moyen de CVO annualisés sur les 12 mois : 4,33) (10). L'étude SNDS est une étude rétrospective évaluant le fardeau économique et clinique de la drépanocytose sévère en France (cf. Figure 1). Analyse de la représentativité : comparaison des caractéristiques des patients simulées aux caractéristiques (cf. Tableau 7) : - des patients de l'essai CLIMB-121 (populations incluse, FAS et PES) ; - des patients de l'étude SNDS : - drépanocytaires âgés de 12 ans et plus ayant présenté au moins 2 CVO sur 2 années consécutives – population 1 ; - drépanocytaires âgés de 12 ans et plus avec en moyenne sur la durée de suivi au moins 2 CVO sévères par an et ayant eu au moins une délivrance d'hydroxyurée ou une transfusion avant la date index ou pendant la période de suivi – population 3. <i>Analyses de sensibilité : caractéristique de la population FAS de CLIMB-121 : âge (RDCR +3,7%), % femmes (RDCR < 1%), nombre de CVO annualisés (RDCR +1,8%), proportion de patients sous hydroxyurée (RDCR < 1%), proportion de patients avec programme transfusionnel (RDCR -3,0%), variation de l'ensemble des caractéristiques de la population FAS de CLIMB-121 (RDCR +2,8%).</i>	- Toutefois, les paramètres d'efficacité et de coûts ne sont pas estimés dans la population 2 de l'étude SNDS, mais dans la population PES de l'essai CLIMB-121 s'agissant de l'efficacité. Les caractéristiques d'une population issue de l'essai CLIMB-121, auraient dû être retenues pour la modélisation (telles que celles de la population FAS). De plus, concernant la comparabilité de ces populations l'analyse de la représentativité : - suggère une différence de l'âge moyen entre les patients de ces deux populations (22,1 ans pour la population PES et 25,9 ans pour la population simulée). L'âge des patients est un critère de sévérité d'intérêt. En pratique courante, les experts sollicités par la HAS, recommandent, au regard des données disponibles, de ne proposer exa-cel qu'à la population incluse dans l'essai CLIMB-121, à savoir entre 12 et 35 ans, notamment en raison de l'utilisation d'un conditionnement myéloablatif qui pourrait être responsable d'une toxicité majeure plus fréquente chez des patients adultes ; - ne permet pas une comparaison complète de la sévérité des deux populations en l'absence de recueil du nombre de transfusions ultérieures et de l'ensemble des antécédents de complications, ces deux éléments étant des critères de sévérité essentiels. En conclusion, une incertitude demeure quant à la transposabilité de la population simulée, dont les caractéristiques sont issues du SNDS, à la population à qui sera administrée exa-cel s'agissant de la sévérité de la pathologie et de l'âge des patients.	Importante
Modèle : Modèle de Markov non homogène à 3 états de santé. Justification de l'industriel : la structure du modèle repose sur l'histoire naturelle de la maladie et la considération des effets attendus d'exa-cel sur la santé des patients traités, notamment du maintien de l'effet traitement sur la survenue des CVO pour les patients ayant atteint le critère principal de l'essai CLIMB-121 (cf. section gestion de la dimension temporelle). Etats du modèle : 3 états de santé distincts et mutuellement exclusifs (structure du modèle représentée par la Figure 1) « Patients drépanocytaires guéris, sans CVO » ; « Patients drépanocytaires sévères, avec CVO récurrentes » ; « Décès ». Transitions entre états	Le choix de la structure du modèle reposant sur un modèle de Markov est justifié et acceptable. Les états du modèle semblent davantage reposer sur l'effet attendu du traitement sur les CVO que sur l'histoire de la maladie. En effet, le modèle n'intègre par exemple pas d'état de santé intermédiaire correspondant aux patients drépanocytaires non sévères. Dans l'intitulé de l'état de santé « Patients drépanocytaires guéris, sans CVO », le terme guéris ne semble pas adapté au regard des événements intercurrents modélisés dans cet état (cf. section événements intercurrents) et de l'incertitude liée aux données disponibles. La notion de guérison fonctionnelle est par ailleurs employée par l'industriel dans le rapport technique. Dans la suite de l'analyse critique, cet état sera nommé « Patients drépanocytaires, sans CVO » ou état sans CVO afin de se conformer aux données et hypothèses exposées par l'industriel. Par ailleurs, la stratégie de prise en charge par exa-cel est composée de plusieurs phases successives. L'approche de modélisation proposée en analyse de référence	

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
A l'initiation : tous les patients entrent dans le modèle dans l'état « Patients drépanocytaires sévères, avec CVO récurrentes ». A chaque cycle, le décès peut intervenir. Bras exa-cel : Lors de la période de traitement (d'une durée de 12 mois), composée des phases successives suivantes : l'identification des patients, la mobilisation et l'aphérèse, le conditionnement puis l'administration du produit, le prise de greffe et le suivi, les patients restent dans l'état initial. A la suite de la période de traitement, l'efficacité d'exa-cel est modélisée par : – l'absence de transition, en cas d'échec ; – la transition dans l'état « Patients drépanocytaires guéris, sans CVO ». <i>Analyse complémentaire : intégration des patients ayant interrompu la stratégie de prise en charge par exa-cel après la phase de mobilisation (RDCR <1%).</i>	simule uniquement les patients ayant reçu exa-cel, pouvant correspondre à une population <i>per protocole</i> (sans déviation au protocole). Or il est attendu que les analyses soient menées en <i>ITT</i> afin de conserver la comparabilité des groupes et de rester conforme à la pratique observée dans le bras exa-cel et dans la pratique attendue. D'autant que dans cette pathologie, la réussite de la mobilisation est incertaine, car les patients, ne pouvant pas être traités par G-CSF avant la mobilisation, seront difficilement mobilisables avec un état pouvant être dégradé. La réussite de la mobilisation est alors incertaine (1/4 des patients ont été exclus après la phase de mobilisation du fait de faible rendement des aphérèses après 2 cycles ou 3 cycles avant d'interrompre le traitement, et 2/3 n'ont pas pu atteindre la dose minimale – données issues du gel de base mars 2024). Ces patients ont d'ailleurs un profil plus sévère que les patients ayant reçu exa-cel (5,0 CVO en moyenne vs. 3,9 CVO dans la population PES). L'industriel a conduit une analyse complémentaire prenant en compte les patients ayant interrompu la stratégie de prise en charge par exa-cel après la phase de mobilisation, dans laquelle les coûts liés à l'acquisition d'exa-cel ne sont notamment pas comptabilisés. Cette analyse est insuffisamment détaillée et une incertitude demeure quant à l'impact de la mobilisation sur l'état de santé de ces patients, et quant aux coûts engagés dans la prise en charge de ces derniers (avant et après la phase de mobilisation).	Important
Événements intercurrents Crises vaso-occlusives (CVO) – Modélisation de CVO dans l'états de santé avec CVO et dans l'état sans CVO uniquement pour les patients avec une perte d'effet. – Impact sur l'utilité, les coûts et l'occurrence des complications. Complications – Modélisation de complications aiguës et chroniques en fonction de l'état de santé et des CVO. Impact sur l'utilité et les coûts, absence d'impact sur la mortalité. – La sélection des complications se base sur les complications présentées dans le PNDS (5,8). Événements indésirables (EI) Les événements indésirables ne sont pas pris en compte dans la modélisation. Il est fait l'hypothèse que les EI font l'objet d'une prise en charge comprise dans l'hospitalisation liés au conditionnement et à l'administration de exa-cel.	Crises vaso-occlusives (CVO) Les choix de modélisation relatifs aux crises vaso-occlusives sont acceptables. Complications Le choix d'appliquer des complications résiduelles chez les patients dans l'état sans CVO avec perte d'effet à la suite de l'échange technique paraît plus plausible cliniquement que l'absence de complication. En effet, certaines complications de la maladie entraînent des conséquences durables. Néanmoins, le design de l'essai CLIMB-121 n'a pas été conçu pour démontrer un effet d'exa-cel sur les complications liées à la drépanocytose. Or, même si le mécanisme d'action tend à une amélioration de ces complications, il n'existe actuellement aucune donnée probante confortant cette hypothèse. Aussi une analyse de sensibilité minimisant l'effet d'exa-cel sur la réduction des complications aurait dû être menée afin d'explorer l'incertitude liée à cette hypothèse. Événements indésirables Le choix de ne pas modéliser les EI dans le modèle est justifié par l'industriel en comparant la durée moyenne d'hospitalisation des patients à la durée moyenne de résolution des EI. Toutefois :	Mineure

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
	– aucune discussion quant à l'impact que pourrait avoir la survenue de ces Els sur la durée d'hospitalisation n'est apportée par l'industriel. – l'analyse des Els au cours de l'étude CLIMB-121 aurait dû se faire sur l'ensemble de la population ayant initié la stratégie thérapeutique comprenant exa-cel, à savoir la population <i>Safety Analysis Set</i> (SAS) comprenant 58 patients, et non pas la population <i>Full Analysis Set</i> (FAS) comprenant 43 patients. Ces deux éléments génèrent une incertitude avec un impact inconnu sur les résultats.	Important
Gestion de la dimension temporelle – Durée de simulation : 45 ans – Cycles : 1 mois, avec correction de demi-cycle Hypothèses d'extrapolation – Effet du traitement dans le temps : • pour les patients qui transitent dans l'état de santé sans crise après application de l'effet d'exa-cel, il est supposé un maintien de cet effet dans le temps, sauf pour 10% des patients, qui, après 15 ans de simulation, perdent une partie de l'effet du traitement. Ces derniers subissent à nouveau des CVO et ont un risque plus important de développer des complications. Argumentaire de l'industriel soutenant le maintien de cet effet : • le mécanisme d'action d'exa-cel s'appuyant sur l'édition irréversible de cellules souches CD34+ autologues par CRISPR/Cas9 ; • les données d'efficacité des essais CLIMB-121 et CLIMB-131 sur : - le critère de jugement principal (atteint pour 96.6% des patients de la population PES au gel de base de mars 2023), - le taux d'HbF maintenu à un niveau >40% à partir du 6^e mois post-administration, - le taux de cellule F maintenu à un niveau ≥93% à partir du 6^e mois post-administration, - et sur la proportion de cellules souches éditées dans la moelle osseuse ou dans les leucocytes du sang périphérique ; • le fort niveau d'expression général de l'HbF et de sa répartition homogène au sein des globules rouges atténuent fortement la sévérité de la maladie. Un modèle statistique a été développé pour démontrer l'homogénéité de l'expression de HbF au sein des globules rouges suite à l'administration	Le choix de la durée des cycles a été argumenté afin de tenir compte de l'apparition des complications aiguës et chroniques et de la consommation des soins liés à la prise en charge et au suivi des patients. Cette durée est cohérente. Concernant l'hypothèse de maintien de l'effet du traitement par exa-cel sur la survenue des CVO, qualifiée par l'industriel de « guérison fonctionnelle » : – un argumentaire étayé est développé pour soutenir le maintien de l'effet sur la survenue des CVO pour 100% des patients jusqu'à 15 ans de simulation, puis pour 90% au-delà. Cette hypothèse demeure incertaine à moyen et long terme notamment compte-tenu du suivi à disposition dans l'essai CLIMB-121. – questionné à ce sujet lors de l'échange technique, l'industriel a introduit, en analyse de référence, une perte d'efficacité partielle pour 10% de la population et a conduit des analyses de sensibilité en scénario portant sur la proportion de patients concernés et la dynamique de la perte d'effet. En l'absence de données à moyen et long termes, le choix des paramètres en analyses de référence et de sensibilité demeure arbitraire et permet d'explorer qu'en partie l'incertitude liée au maintien de l'effet du traitement. – toutefois : • la durée à partir de laquelle la perte d'effet est considérée, aspect clef au regard notamment de la durée de la simulation, n'est pas prise en compte dans les analyses de sensibilité (déterministe et probabiliste). L'impact de la variation de ce paramètre sur les résultats de l'analyse est inconnu. • le nombre de CVO annuelles subies par les patients qui perdent l'efficacité du traitement est inférieur au nombre de CVO annuelles considérées à l'initiation de la modélisation (cf. section méthode d'estimation des probabilités de transition). • par ailleurs, les données d'efficacité disponibles à ce jour ne permettent pas d'affirmer un maintien de l'effet dans le temps, en effet les paramètres d'hémolyse	Importante

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
de exa-cel à partir des données cliniques disponibles et sur la base des connaissances acquises. - le recul (jusqu'à 9 ans) avec d'autres thérapies géniques dans la drépanocytose (lovotibeglogene autotemcel, études HGB-206 et HGB-210 (11)) et dans la β-thalassémie (betibeglogene autotemcel, étude LTF-303). <i>Analyses de sensibilité : absence d'échec tardif (RDCR -6%), perte d'effet du traitement pour respectivement 25% et 50% des patients (RDCR +10% et +30%), perte d'effet du traitement progressive à partir de 15 ans pour respectivement 25% et 50% des patients (RDCR +2,5% et +14%).</i> – Mortalité : - Pour les patients dans l'état sans CVO : la mortalité de la population générale est considérée, à laquelle un surrisque est appliqué afin de tenir compte de l'impact du conditionnement myéloablatif et des conséquences de la drépanocytose sévère survenue avant l'administration d'exa-cel. - Pour les patients dans l'état drépanocytose sévère avec CVO récurrentes : une mortalité spécifique est modélisée afin de tenir compte de l'impact de la drépanocytose sévère et de la survenue des CVO. - Pour les patients ayant reçu exa-cel mais n'ayant pas atteint le critère de jugement principal ou ayant perdu l'effet du traitement, cette mortalité spécifique se cumule avec l'application du surrisque de mortalité liée à l'administration d'exa-cel (cf. ci-dessus). <i>Analyses de sensibilité : Absence de surmortalité pour les patients dans l'état sans CVO (RDCR -2%).</i>	sont améliorés mais n'atteignent pas le seuil de normalité pour 50% des patients, l'hypothèse faite en analyse principale est donc forte. Concernant les hypothèses relatives à la mortalité : Le choix d'appliquer pour les patients sans crise ayant reçu exa-cel, un surrisque à la mortalité de la population générale paraît cliniquement pertinent. Et l'application, pour les patients atteints de drépanocytose sévère, d'une mortalité spécifique est cohérente avec l'histoire naturelle de la maladie.	
Méthodes d'estimation des probabilités de transition Sources de données Essai CLIMB-121 : étude de phase I/II/III pivot, multicentrique, mono-bras, évaluant la tolérance et l'efficacité d'exa-cel avec comme critère principal la proportion de patients ne présentant pas de CVO sévère pendant au moins 12 mois consécutifs. Gel de base du 16/04/2023 Estimation des probabilités de transition – De l'état CVO vers l'état sans CVO, uniquement pour le bras exa-cel : - Entre le 1^{er} cycle et le 12^e cycle : - période correspondant à l'évaluation de l'efficacité du traitement, aucune transition possible.	Les sources de données mobilisées sont décrites. L'industriel s'appuie sur les données issues d'un gel de base intermédiaire (avril 2023). Il s'agit des données également déposées à la Commission de Transparence. Cependant, les données issues d'un gel de base plus récent (datant de mars 2024) montrent des résultats moins favorables au traitement par exa-cel (96,6% de répondant au CJP en avril 2023 et 92,3% en mars 2024). Le choix de la source est acceptable car il s'agit d'un gel de base demandé par l'EMA alors que le gel de base de mars 2024 n'était pas prévu au protocole et reste donc exploratoire. Une analyse de sensibilité en scénario mobilisant les données du gel de base le plus récent aurait toutefois pu être menée. Les probabilités de transition du bras exa-cel s'appuient sur le critère de jugement principal de l'essai CLIMB-121 pour modéliser la proportion de patient dans l'état sans CVO,	Aucune

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
• Au 13^e cycle : estimation à partir des données de l'essai CLIMB-121 dans la population <i>primary efficacy set (PES)</i> (critère de jugement principal : 96,6%). • A partir du 14^e cycle : les patients ne peuvent plus évoluer Mortalité Mortalité liée à la drépanocytose sévère : – Estimation de taux de mortalité (Tableau 13) par classe d'âges à partir de l'étude de Paulukonis <i>et al.</i> (2016) (12) dont l'objectif était d'estimer sur une base administrative la mortalité de patients américains atteints de drépanocytose. <i>Analyses de sensibilité : données de mortalité issues de Piel et al. (2021) (13) (RDCR -1%), données de mortalité issues de Desai et al. (2020) (14) (RDCR -15%),</i> Mortalité générale : estimation à partir des données de l'INSEE (15). Surrisque de mortalité pour les patients ayant reçu exa-cel : – En l'absence de donnée spécifique, application d'un coefficient de surmortalité standardisé (SMR) de 1,25. – Taux annuels de mortalité intégrés après application du SMR présentés dans le Tableau 14. <i>Analyses de sensibilité : SMR=3,2, dérivé de Martin et al. (2022) (16) (RDCR +16,5 %), sources de données identiques pour estimer le risque de mortalité lié à la drépanocytose sévère et le surrisque pour les patients traités par exa-cel : données issues respectivement de Desai et al. et Paulukonis et al. (RDCR +18% et +19%).</i>	cette méthode est acceptable. Mais pour rappel (cf. section structure du modèle), l'approche de modélisation retenue considère uniquement les patients ayant reçu exa-cel, les patients ayant initiés la stratégie de prise en charge mais l'ayant interrompue avant l'administration d'exa-cel sont exclus de l'analyse. Mortalité Mortalité liée à la drépanocytose sévère : L'industriel a identifié trois sources de données (Paulukonis <i>et al.</i> (2016) (12), Piel <i>et al.</i> (2021) (13), Desai <i>et al.</i> (2020) (14)), pour estimer la mortalité liée à la drépanocytose sévère. L'arbitrage du choix de la source mobilisée en analyse de référence repose sur la disponibilité de données de mortalité par classe d'âges et selon la sévérité de la maladie, et de données permettant la comparaison des caractéristiques des patients des études à celles de la population simulée. L'industriel a sélectionné l'étude de Paulukonis <i>et al.</i> (2016) (12), qui dispose des données par classe d'âges les plus complètes mais pas selon la sévérité de la maladie. La cohérence des données de cette source avec la population simulée ne peut être assurée. Dans ce contexte, l'industriel a conduit des analyses de sensibilité en scénario mobilisant les sources de données alternatives identifiées. Ces dernières indiquent que le choix de la source de données en analyse de référence n'est pas en faveur d'exa-cel. Compte-tenu de ces éléments, bien que constituant une source d'incertitude, le choix de la source de données mobilisée pour estimer le risque de mortalité liée à la drépanocytose sévère est acceptable. Surrisque de mortalité pour les patients ayant reçu exa-cel En l'absence de donnée relative à la mortalité des patients ayant reçu exa-cel, le recours à un coefficient de surmortalité standardisé (SMR) arbitraire est acceptable mais constitue une source d'incertitude, explorée en partie au travers des analyses de sensibilité en scénario suivantes : – Dans l'étude de Martin <i>et al.</i> (2022) (16) qui documente les taux de survies des patients atteints de drépanocytose traités par allogreffe aux Etats-Unis et les compare à la population générale, un SMR de 3,2 est estimé sur une période 7 ans post-greffe, après ajustement sur l'âge, le sexe et l'ethnie. En comparaison au SMR retenu en analyse de référence, toutes choses égales par ailleurs, un SMR de 3,2 conduit à une augmentation du RDCR 16,5%. A noter que, dans cette étude, 44% des décès survenus avaient pour cause une GVHD, or ce risque est nul après un traitement par exa-cel. Ainsi, l'argument de l'industriel de ne pas retenir un SMR de	

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
	3,2 pour estimer la mortalité des patients sans crise ayant reçu exa-cel en raison d'une possible surestimation de ce risque est pertinent. – Deux autres analyses de sensibilité en scénario ont été conduites mobilisant une unique source de données pour estimer d'une part le risque de mortalité lié à la drépanocytose sévère, et d'autre part le surrisque pour les patients ayant été traités par exa-cel. En comparaison à l'analyse de référence, ces analyses (cf. ci-contre) conduisent à des augmentations respectives du RDCR de 18% et 19%. Les données mobilisées ne correspondant toutefois pas à un état sans CVO.	
Méthodes d'estimation des événements intercurrents CVO – <i>Etat avec CVO</i> : estimation par cycle à partir du nombre moyen de CVO à l'inclusion chez les patients correspondant à la population 2 de l'étude SNDS (10). – <i>Etat sans CVO</i> : pour les patients avec une perte d'effet du traitement, estimation par cycle à partir du nombre médian de CVO chez les patients avec <2 CVO/an dans l'étude du SNDS. <i>Analyse de sensibilité : nombre de CVO issu de la population 2 du SNDS, sur la base du suivi (RDCR -16,3%)</i> Complications – Estimation d'une incidence par cycle pour chaque complication à partir des données de l'étude SNDS (10). – <i>Dans l'état avec CVO</i> : ces incidences sont constantes pendant toutes la durée de simulation pour les patients du bras SoC et les patients n'ayant pas atteint l'efficacité du traitement par exa-cel dans le bras exa-cel. La population 3 de l'étude SNDS est utilisée pour l'estimation des incidences des complications (10). – <i>Dans l'état sans CVO</i> : • pour l'estimation des incidences et prévalences des complications, des hazard ratio, issues de la littérature (Bailey <i>et al.</i> (2019) (17)) et diminués de moitié, ont été appliqués pour les patients de cet état par rapport aux patients ayant ≥ 2 CVO par an dans l'étude SNDS (population 3) (10). • Pour les patients ayant une perte d'effet, l'incidence des complications est estimée à partir des complications observées dans l'étude SNDS chez les patients avec un nombre annualisé de CVO < 2.	CVO – Le choix de modéliser une fréquence de CVO constante tout au long de l'horizon temporel n'est pas cliniquement plausible. En effet, une dégradation au cours du temps des patients sous traitement SoC est attendue. Néanmoins cette hypothèse simplificatrice n'est pas en faveur d'exa-cel. – La source et la méthode d'estimation de la fréquence des CVO chez les patients du bras exa-cel avec perte d'efficacité ne sont pas décrites par l'industriel ce qui engendre de l'incertitude non explorée. Par ailleurs, cette incertitude est accentuée par l'utilisation de la médiane pour estimer la fréquence, et non la moyenne, sans justification alors que la moyenne est utilisée pour le nombre de CVO dans l'état avec CVO. Cette incertitude n'est pas explorée et l'impact sur les résultats est inconnu. Complications – <i>Dans l'état avec CVO</i> : à l'instar de la méthode d'estimation des CVO, la considération de taux d'incidence constants est un choix peu plausible cliniquement mais, n'est pas en faveur d'exa-cel. Le choix de se fonder sur la population 3 de l'étude SNDS n'est pas homogène avec l'estimation des CVO dans cet état. Toutefois, ce choix est cohérent avec le devenir des patients visés par l'AMM (patients ayant eu au moins une délivrance d'hydroxyurée ou une transfusion) et la comparabilité des prévalences des complications chroniques et aiguës de la population 3 à la population 2 du SNDS, montre des différences très faibles. – <i>Dans l'état sans CVO</i> : la source utilisée (Bailey <i>et al.</i> (2019) (17)) pour estimer des événements n'est pas présentée, et notamment les caractéristiques des patients. – Pour les patients ayant une perte d'effet, la source et la méthode d'estimation considérée n'est pas présentée, comme pour l'estimation des CVO dans cette population (cf. ci-dessus).	Importante

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
Validation		
Validation interne : comparaison des complications modélisés à 5 ans pour l'état avec CVO avec les données observées dans la population 2 et 3 de l'étude SNDS pour l'état avec CVO. Validation externe : – la survie globale des patients du bras SoC a été comparée à des données de la littérature (étude de Jiao <i>et al.</i> (2023) (18)) ; – les rapports de risques entre les deux bras de complications sont comparés avec les HR issus d'une étude sur le SNDS menée par Arlet <i>et al.</i> (publiée en 2021 (19) et 2024 (20)) ; – les complications et la mortalité ont été comparés aux données de la littérature (Piel <i>et al.</i> (2021) (13)) à 10 ans dans le bras SoC ; – le coût global de la prise en charge du bras SoC par l'étude sur le SNDS. Validation croisée : comparaison de la méthode et des résultats modélisés avec l'évaluation économique publiée par l'ICER (2023) (21) .	Validation interne : – Le modèle sous-estime la fréquence de CVO annualisée sur 5 ans : 4,15 vs. 5,59 dans la population 2 et 5,71 dans la population 3 du SNDS. Cette sous-estimation peut être expliquée par le choix de conserver la fréquence de CVO identique tout au long de l'horizon temporel, ce choix reste en faveur d'exa-cel. Par ailleurs, l'industriel a mené une analyse de sensibilité en simulant le nombre de CVO de la population SNDS 2, une diminution du RDCR de 16% est observée. – Les complications modélisées comparées sont similaires aux données observées dans l'étude SNDS. – Aucune validation interne des données estimées dans le bras exa-cel n'a été faite, la comparaison avec les données de l'essai CLIMB-121 aurait dû être faite. Validation externe : – La validation des complications aiguës est limitée par manque de données disponibles. – Concernant les complications chroniques : • le rapport de risques entre les deux bras estimés dans le modèle semble sous-estimé par rapport aux données d'Arlet <i>et al.</i> (publiée en 2021 (19) et 2024 (20)), notamment les nécroses avasculaires (3,4 vs. 1,9) et l'insuffisance cardiaque (4,1 vs. 1,7). Cette sous-estimation n'est pas en faveur d'exa-cel ; • en revanche la comparaison avec l'étude de Piel <i>et al.</i> (2021) (13) montre une sur-estimation des AVC (53,4% vs. 5,5%) et des insuffisances rénales chroniques (20,5% vs 7%) – Aucune validation externe des données estimées dans le bras exa-cel n'a été faite par manque de données disponibles. Validation croisée : L'exercice de validation croisée avec l'évaluation économique publiée par l'ICER est bien décrit. Les choix structurants et les hypothèses de modélisation sont comparés et une description de l'impact sur les résultats des modèles est faite.	Mineure
Estimation de l'utilité		
Scores d'utilité des états de santé Source de données :	Scores d'utilité des états de santé La source de données et les méthodes d'estimation retenues présentent des limites ne permettant pas l'estimation des scores d'utilité robustes :	Importante

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve									
- Recueil de données au cours de l'essai clinique CLIMB-121 via le questionnaire EQ-5D-5L. - Temps de recueil : à l'inclusion puis aux 3, 6, 12, 18 et 24 mois après l'administration d'exa-cel. - Valorisation via la matrice des préférences de la population française (Andrade <i>et al.</i> 2020 (22)). Méthode d'estimation L'estimation des scores d'utilité pour les états de santé avec CVO récurrentes et sans CVO s'appuie sur les données de qualité de vie recueillies auprès de la population PES de l'essai CLIMB-121 respectivement à l'inclusion et au 24^e mois post-administration (cf. Tableau 17). Scores d'utilité intégrés dépendants de l'état de santé <table> <tr> <th>Etat de santé</th><th>Utilité (ET)</th><th>Source</th></tr> <tr> <td>Patients avec CVO récurrentes</td><td>0,87 (0,16)</td><td>Population PES, moyenne à l'inclusion</td></tr> <tr> <td>Patients sans CVO</td><td>0,94 (0,08)</td><td>Population PES, moyenne à 24 mois</td></tr> </table> <i>Analyses de sensibilité : état avec CVO : estimation à partir de CLIMB-121 à 12 mois (RDCR -3%), états CVO et sans CVO : estimation à partir du score d'utilité moyen à l'initiation de CLIMB-121 (RDCR +24%), état avec CVO : estimation à partir de l'étude PRO Vertex (23–25) (RDCR -21%), état avec CVO : estimation à partir de l'étude PRO Vertex et absence de complications (RDCR +7%).</i> Désutilité Liée aux CVO - Source de données : étude de Anie <i>et al.</i> (2012) (26), documentant notamment une relation, auprès de patients britanniques atteints de drépanocytose, entre les scores d'utilité des patients mesurés par le questionnaire ED-5D-3L et l'intensité auto-évaluée de la douleur liée à la drépanocytose. - Méthode d'estimation et intégration : - Estimation de la différence entre les scores associés à une douleur sévère (0,430) et à une absence de douleur (0,887) : 0,450	Etat de santé	Utilité (ET)	Source	Patients avec CVO récurrentes	0,87 (0,16)	Population PES, moyenne à l'inclusion	Patients sans CVO	0,94 (0,08)	Population PES, moyenne à 24 mois	- Concernant la source de données : - l'essai CLIMB-121 est un essai non-comparatif et seules les données recueillies à l'inclusion sont disponibles pour documenter le score d'utilité relatif à l'état avec CVO ; - la qualité de vie des patients de l'essai CLIMB-121 dont l'âge est inférieur à 18 ans n'est pas prise en compte dans l'estimation des scores d'utilité. - Concernant la méthode d'estimation : - il n'est pas fait recours à une méthode d'ajustement statistique permettant de tenir compte notamment de l'aspect longitudinal des données de qualité de vie recueillies au cours de l'essai CLIMB-121. Les scores considérés pour documenter les états de santé traduisent uniquement des différences non-statistiquement significatives. - l'industriel justifie cette absence par l'effectif de la population FAS de l'essai (=30). Cet argument ne suffit pas à lui seul à justifier l'absence d'une méthode d'ajustement statistique. Les données issues d'un tel ajustement auraient dû être présentées. - Pour explorer l'incertitude liée à son choix, l'industriel a développé des éléments de discussion et conduit des analyses de sensibilité en scénario : - mobilisant les données de CLIMB-121 : estimation du score des patients sans CVO à partir des données à 12 mois (diminution du RDCR de 3% par rapport à l'AR). Ces analyses de sensibilité sont informatives mais ne permettent pas de s'affranchir de l'incertitude liées au manque de robustesse du design de l'essai et de la méthode d'estimation ; - mobilisant les données d'une enquête de qualité de vie menée par le laboratoire conduite auprès de patients français, britanniques et américains atteints de drépanocytose sévère et traités par la prise en charge standard (caractéristiques des patients et données associées présentées dans le Tableau 20 et Tableau 21) (23–25). Lorsque l'estimation du score de l'état de santé avec CVO repose sur cette enquête, le RDCR diminue de 21% en comparaison à l'AR. Une seconde analyse de sensibilité mobilise les données de cette enquête et suppose une absence de désutilité liée spécifiquement aux complications, car aucune donnée relative aux complications subies par les patients de l'enquête n'est disponible. Le RDCR associé augmente alors de 7% en comparaison à l'AR ; - enfin une analyse de sensibilité en scénario suppose un score identique entre les deux états de santé (score d'utilité moyen à l'initiation de CLIMB-121) : le RDCR augmente alors de 24% en comparaison à l'AR ;	
Etat de santé	Utilité (ET)	Source									
Patients avec CVO récurrentes	0,87 (0,16)	Population PES, moyenne à l'inclusion									
Patients sans CVO	0,94 (0,08)	Population PES, moyenne à 24 mois									

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
- Pondération par la durée : application pendant un demi-cycle, soit une désutilité intégrée de 0,225 Liée aux complications - Source de données : étude de Sullivan <i>et al.</i> (2006) (27), dont l'objectif était de développer un catalogue de scores EQ-5D valorisés selon les préférences de la population américaine pour des pathologies chroniques. Les désutilités rapportées (cf. Tableau 23) ont été estimées à partir d'une régression (<i>censored least absolut deviations</i>) dont les covariables étaient l'âge, le sexe, l'ethnie, le niveau de revenu, le diplôme, et le nombre de complications chroniques. - Méthode d'estimation et intégration : • Application de la désutilité pour : - les complications aiguës : pendant un cycle (1 mois) ; - les complications chroniques : à chaque cycle jusqu'au décès ; • Agrégation des désutilités liées à la survenue de plusieurs complications selon une méthode multiplicative Liée à l'administration d'exa-cel - Période de traitement • Source de données : avis économique rendu par la CEESP relatif à ZYNTGLO (2020) dans la β-thalassémie, au sein duquel est considéré une désutilité de 0,22 pendant les phases d'administration et post-administration du produit, dont l'estimation a reposé sur des hypothèses et sur l'étude de Sruamsiri <i>et al.</i> (2013) (28) . • Application pendant la période de traitement (12 premiers cycles du module). - Infertilité • Application jusqu'à ce que la cohorte atteigne l'âge de 51 ans d'une désutilité de 0,06. <i>Analyse de sensibilité : absence de désutilité liée à l'administration du traitement (RDCR -3%)</i>	• Enfin, il est souligné que les scores d'utilité liés aux états de santé ne sont pas intégrés à l'analyse de sensibilité probabiliste. Désutilités Liée aux CVO L'estimation des désutilités liées aux CVO suscite les commentaires suivants : - L'étude d'Anie <i>et al.</i> (2012) (26) porte sur des douleurs liées à la drépanocytose, dont l'intensité est auto-évaluée, et non pas spécifiquement liées aux CVO, et sur une population dont la transposabilité à la population d'analyse n'est pas assurée. Mais l'industriel n'a pas identifié d'autre source de données susceptible d'être mobilisée dans l'estimation de la désutilité liée aux CVO. - Le choix de la durée au cours de laquelle la désutilité est appliquée n'est ni étayé, ni exploré en analyse de sensibilité. - Au regard de la définition des états de santé, se fondant sur la survenue des CVO et de l'application de désutilités liées à la survenue des CVO, une analyse de sensibilité en scénario sans désutilité liée aux CVO aurait été attendue. - D'après l'analyse de sensibilité déterministe sur la variabilité des paramètres, des variations de +/-20% de la désutilité liée aux CVO conduisent à de faibles variations du RDCR (de l'ordre de +/-4%). Mais cette analyse de sensibilité est insuffisante au regard des sources d'incertitude exposées aux points ci-dessus. Compte-tenu de ces éléments, la valeur intégrée de la désutilité liée à la survenue d'une CVO est incertaine, et l'exploration de l'incertitude liée à la méthode d'estimation est insuffisante. Liée aux complications L'estimation des désutilités liées aux CVO suscite notamment les commentaires suivants : - La source de données considérée (Sullivan <i>et al.</i> (2006) (27)) a été favorisée afin de recourir à une unique source de données mais, cette dernière n'a pas été testée en analyse de sensibilité. Au-delà de la valorisation selon les préférences de la population américaine et de l'ajustement sur les covariables retenues, le choix de la source de données considérée suppose que l'impact sur la qualité de vie des complications dans la drépanocytose sévère est comparable à celle de la population de l'étude. En l'absence de données spécifiques, cette hypothèse est acceptable mais reste incertaine. - Les durées au cours desquelles les désutilités sont appliquées sont pertinentes.	Importante

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
	– Dans l'analyse de sensibilité déterministe sur la variabilité des paramètres, des variations univariées de +/-20% des désutilités liées aux complications conduisent à des variations maximales de +/- 1% du RDCR en comparaison à l'analyse de référence. – Compte-tenu de ces éléments, l'estimation des désutilités liées aux complications est acceptable. Liée à l'administration d'exa-cel – La considération d'une perte de qualité de vie liée aux différentes phases de la période de traitement semble pertinente au regard du parcours de soins (dont l'aphérèse, la mobilisation, et administration) des patients, mais la valeur de la désutilité appliquée est incertaine. – L'estimation de la désutilité liée à l'infertilité est insuffisamment décrite, la source de données considérée n'est pas décrite. – Par ailleurs, les analyses de sensibilité montrent que l'application de ces désutilités a un faible impact sur les résultats. Les valeurs estimées des désutilités liées à l'administration de exa-cel sont fortement incertaines, mais l'impact sur les résultats de l'application de ces désutilités est faible.	

Estimation des coûts

Actualisation des coûts en Euros2023 selon l'indice des prix à la consommation de l'INSEE (29).

Coûts liés au traitement par exa-cel :

- Coûts liés à la phase de mobilisation et d'aphérèse : identification et mesure par l'essai CLIMB-121. Valorisation par BdM_IT pour le traitement médical (plerixafor) et par le tarif ATIH pour les séances.
- Coûts liés à la phase de conditionnement et d'administration : identification et mesure par l'essai CLIMB-121. Valorisation par le tarif ATIH et le journal officiel pour les hospitalisations, et prix revendiqué par l'industriel pour exa-cel (HT).
- Coûts liés à la préservation de la fertilité : valorisation via l'Open data d'Ameli pour les consultations, l'ENCC pour le séjour hospitalier lié à la préservation des ovocytes, par le tarif Ameli pour les actes et la TNB pour les examens biologiques.

Coûts liés à la prise en charge standard :

L'estimation des coûts est globalement cohérente. Certaines imprécisions sont relevées et concernent :

- le prix modélisé d'exa-cel : le prix modélisé correspond au prix revendiqué HT, alors que conformément aux recommandations méthodologiques, le prix TTC doit être modélisé. Une analyse menée par la HAS retenant le prix TTC montre une augmentation du RDCR de 3% en comparaison à l'AR (181 316 €) ;
- la méthode d'identification et de mesure des ressources relatives à la préservation de la fertilité qui n'est pas décrite ;
- le nombre de transfusions, le choix de considérer la médiane n'est pas étayé ;
- prise en charge des complications : la méthode de valorisation n'est pas explicitée, notamment concernant la valorisation de la prise en charge des complications chroniques se basant sur des hypothèses arbitraires. Aucune analyse de sensibilité en scénario n'a été menée. L'impact sur les résultats est inconnu mais il est attendu faible au regard des résultats des analyses déterministes sur ces paramètres (+7,7% pour la variation des coûts relatifs à la prise en charge des CVO et <1% pour les variations des coûts de prise en charge relatifs aux autres complications).

Mineure

Mineure

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
- Hydroxycarbamide : identification et mesure à partir des données de l'essai CLIMB-121 et de l'Open Medic 2022. Valorisation à partir de BdM_IT, Ameli ; - Transfusions : valorisation à partir d'ENCC pour les séances et par le journal officiel et l'agence Française de Sécurité Sanitaire pour les produits sanguins ; - Chélateur de fer : identification et mesure par Open Medic 2022 et l'étude SNDS (10). Valorisation à partir de la BdM_IT et Ameli pour les traitements et LPP pour l'administration. Coûts de suivi des patients : identification et mesure d'après le PNDS pour le bras SoC et le SFGM-TC pour le bras exa-cel (30). Valorisation via l'open data (2021) d'Ameli pour les consultations, par le CCAM pour l'imagerie, la TNB pour la biologie. Coûts de prise en charge des complications - Complications aiguës : identification par le PNDS (5) et mesure par l'étude du SNDS (10) et valorisés par l'ENCC ; - Complications chroniques : identification par le PNDS et mesure par l'étude du SNDS (10) et valorisés par les données issues de l'Assurance maladie (31) et de l'ENCC. Coûts de fin de vie : hypothèse que 100% de la prise en charge liée à la fin de vie est hospitalière, identification et mesure sur la base du CIM-10 et valorisation par ENCC. Coûts de transport : mesure par l'étude SNDS et valorisation via les rapports de la cour des comptes (32) et de la DRESS. Les coûts intégrés sont présentés dans le Tableau 25.		
Exploration de l'incertitude		
Analyse déterministe sur la variabilité des paramètres : - Bornes inférieures et supérieures des IC95% lorsqu'elles étaient disponibles (notamment pour les variables démographiques de la population simulée, le CJP d'exa-cel, les scores d'utilité des états de santé, le nombre de CVO à l'inclusion) sinon variations arbitraires de $\pm 20\%$. - Variables intégrées (liste complète présentée en complément C) : variables démographiques de la population simulée, incidences des complications,	Les scores d'utilité selon l'état de santé et les paramètres liés à la perte d'efficacité du traitement (cf. section gestion de la dimension temporelle et estimation de l'utilité) ne sont pas intégrés à l'analyse de sensibilité probabiliste. L'absence de ces paramètres clefs limite la portée de l'analyse probabiliste. De plus, les choix des distributions associées aux paramètres de l'analyse probabiliste sont insuffisamment justifiés.	

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
données de mortalité, âge infertilité, coûts liés aux traitements, coûts liés à la prise en charge des complications, coûts liés au suivi, scores d'utilité et désutilités. Analyses de sensibilité en scenario déterministes – Sur des hypothèses et choix méthodologiques de modélisation (détails présentés en complément et ci-avant) : horizon temporel, taux d'actualisation, caractéristiques de la population simulée, maintien de l'effet du traitement, mortalité des patients selon l'état de santé, estimation des scores d'utilité, préservation de la fertilité, coût de suivi post-transplantation. – Prix d'acquisition d'exa-cel (PFHT) : -5%, -10% et -20%. Analyse probabiliste (liste complète en Complément C) – Analyse fondée sur 1000 simulations de Monte Carlo – Distributions de probabilité associées aux paramètres du modèle : • Bêta : efficacité d'exa-cel, incidences des complications, utilisation des traitements constitutifs de la prise en charge standard, désutilités, poids, sexe ; • Gamma : variables portant sur les coûts ; • Normale : âge à l'initiation de l'analyse ; • Log-normale : Surrisque de mortalité des patients sans CVO.		Mineure

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

Ces résultats doivent être lus en tenant compte des réserves formulées dans l'avis de la CEESP.

Résultats de l'analyse de référence

Résultats

Pour un horizon temporel de 45 ans, le RDCR de exa-cel vs. SoC est de 175 918 €.

Stratégie	Coûts (€)	QALY	AV	RDCR (€/AV)	RDCR (€/QALY)
SoC	812 526	14,49	26,05	-	-
Exa-cel	2 112 884	21,88	20,75	245 351	175 918

Variation du RDCR en fonction du prix

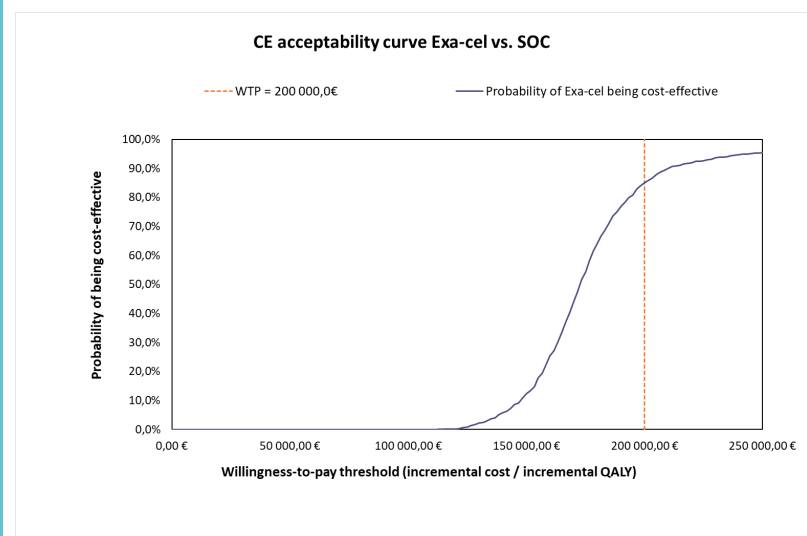
	RDCR (€/QALY)	
Prix HT -5%	163 066	-7,3%
Prix HT -10%	150 214	-14,6%
Prix HT -20%	124 510	-29,2%

Analyses de sensibilité associées

Analyses probabilistes

La probabilité de 80% pour exa-cel d'être efficient est atteinte pour une disposition à payer de 193 000€/QALY.

Courbe d'acceptabilité

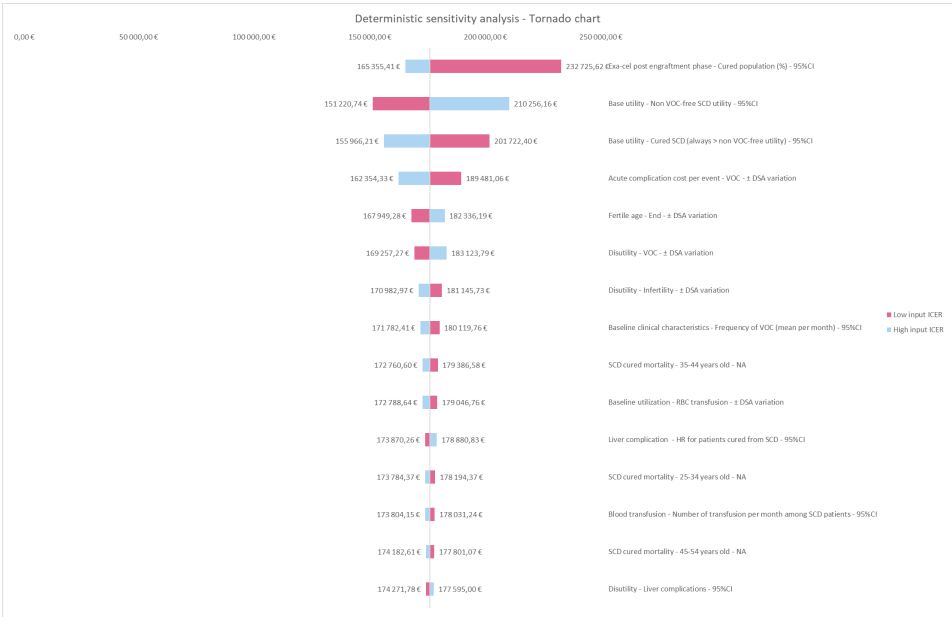


Analyses déterministes (variabilité des bornes des paramètres)

Toutes choses égales par ailleurs, les 3 paramètres ayant le plus d'impact sur les résultats sont :

- la proportion de patients ayant atteint le CJP, associé à un RDCR de 165 355 €/QALY (-6%) pour la borne basse et 232 726 €/QALY (+32%) pour la borne haute ;
- le score d'utilité de l'état « patients avec CVO récurrentes », associé à un RDCR de 210 256 €/QALY (+20%) pour la borne basse et 151 221 €/QALY (-14%) pour la borne haute ;
- le score d'utilité de l'état « patients sans CVO récurrente », associé à un RDCR de 155 966 €/QALY (-11%) pour la borne basse et 201 722 €/QALY (+15%) pour la borne haute.

Diagramme de Tornado de l'analyse de sensibilité déterministe



Analyses de sensibilité en scénario

Analyse principale	RDCR (€/QALY)	
Taux d'actualisation à 4,5%/an	321 178	+82,6%
Taux d'actualisation à 0%/an	69 095	-60,7%
Taux d'actualisation à 1,2%/ans	115 203	-34,5 %
Perte d'effet progressive du traitement chez 50% des patients	228 989	+30,2%
Source estimation utilité dans l'état avec CVO et sans CVO : CLIMB-121 à l'inclusion	217 603	+23,7%
Horizon temporel à 60 ans	135 260	-23,1%
Source estimation utilité dans l'état avec CVO : étude PRO menée par Vertex	139 196	-20,9%

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

Évaluation déposée par l'industriel		Analyse critique SEM	Réserve
Objectif			
Evaluer les conséquences financières annuelles liées à l'introduction dans le panier de soins remboursables de CASGEVY (exagamglogene autotemcel), dans le traitement de la drépanocytose sévère chez les patients âgés de 12 ans et plus présentant des crises vaso occlusives récurrentes (CVO) éligibles à une greffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) et pour lesquels un donneur apparenté HLA (Antigène leucocytaire humain) compatible n'est pas disponible.		L'objectif formulé est cohérent avec la demande d'inscription dans laquelle s'inscrit la présente analyse.	Aucune
Choix structurants			
Perspective : Assurance Maladie obligatoire (AMO).		Conforme aux recommandations méthodologiques.	Aucune
Horizon temporel : 3 ans. Début de l'analyse : 2025.		Le choix d'un horizon temporel de 3 ans est conforme aux recommandations méthodologiques. Compte-tenu notamment de l'incertitude liée à l'estimation de la population rejointe, cette durée est acceptable.	Aucune
Population d'analyse : population de l'indication, soit les patients âgés de 12 ans et plus présentant des CVO récurrentes, éligibles à une greffe de CSH et pour lesquels un donneur apparenté HLA (antigène leucocytaire humain) compatible n'est pas disponible.		La population d'analyse correspond à la population pour laquelle le remboursement est sollicité, ce qui est acceptable.	Aucune
Population cible Estimation de l'effectif de la population cible		Le recours à l'étude SNDS pour documenter la prévalence de la drépanocytose en France est cohérent avec les données d'une étude transversale réalisée selon les données de l'assurance maladie (33). En l'absence de registre national, l'estimation de la population cible à partir de l'étude SNDS conduite par l'industriel est acceptable. L'estimation du nombre de nouveaux patients éligibles annuel à partir des données du rapport d'activité de 2020 du Centre national de coopération du dépistage néonatal est acceptable, même si le recours aux données plus récentes aurait été préférable (rapport de 2021).	Aucune
Sous-population	Effectif		
Prévalence	29 771		
Patients ayant une récurrence de 2 CVO ou plus par an.	2 964 – 4 602		
Patients les plus sévères et appelés à être pris en charge par un traitement de fond	2 024 – 3 040	Etude du SNDS (10)	

Évaluation déposée par l'industriel			Analyse critique SEM	Réserve						
- patients qui pourront bénéficier d'une allo-greffe grâce à un donneur HLA-compatible géno-identique issu de la fratrie	18%	Estimation								
Total	1 660 – 2 494 (moyenne : 2 077)									
Le nombre de nouveaux patients éligibles au traitement par exa-cel est estimé à 47 par an (16). Evolution de l'effectif de la population cible <table><tr><th>Année 1</th><th>Année 2</th><th>Année 3</th></tr><tr><td>2 077</td><td>2 124</td><td>2 171</td></tr></table>			Année 1	Année 2	Année 3	2 077	2 124	2 171		
Année 1	Année 2	Année 3								
2 077	2 124	2 171								
Scénarios comparés : – Scénario « sans exa-cel », dans lequel les patients peuvent uniquement être pris en charge par la prise en charge standard (SoC – <i>Standard of Care</i>). – Scénario « avec exa-cel », dans lequel les patients peuvent être pris en charge par exa-cel ou par le SoC. Pour rappel, la prise en charge standard repose sur l'administration d'hydroxycarbamide et sur des transfusions sanguines chroniques associées à un traitement par chélateurs du fer.			Les scénarios comparés sont cohérents avec l'objectif formulé par l'industriel.	Aucune						
Parts de marché et population rejointe										
L'estimation de la population rejointe par exa-cel repose principalement sur les éléments suivants : – le nombre de centres pouvant administrer exa-cel ; – les contraintes organisationnelles subies par ces centres ; – une montée en puissance progressive s'expliquant par les différentes étapes pré-alables nécessaires à l'injection d'exa-cel ; – estimation du nombre de patients traités par an par centre : 1,7 en année 1 (aucun patient injecté avant 6 mois), 3 en année 2 et 5 en année 3. Nombre de patients traités par exa-cel dans le scénario « avec exa-cel »			Les hypothèses et le raisonnement sous-jacent à l'estimation du nombre de patients annuels traités par exa-cel ont été décrits et présentés par l'industriel. Au-delà des capacités liées au système de santé exposées par l'industriel, il aurait été intéressant de discuter également d'éventuelles contraintes liées à la capacité de production du laboratoire. L'exercice de projection du nombre attendu de patients traités est par nature incertain. Toutefois, les éléments apportés par l'industriel et les analyses de sensibilité conduites permettent de quantifier l'impact d'éventuelles variations de la population traitée, en comparaison aux données estimées dans l'analyse principale, montrant une variation proportionnelle de l'impact budgétaire avec le nombre de patients totaux traités.	Aucune						

Évaluation déposée par l'industriel					Analyse critique SEM	Réserve
	2025	2026	2027	Total		
Nombre de patients traités	■	■	■	■		
Analyses de sensibilité : +/- 10% de patients traités par an (IB +/-10%), 100 patients (soit +40%) traités en année 3 (IB +26%).						

Modèle de l'AIB

Approche de modélisation analytique à cohorte ouverte avec considération des patients incidents et des décès (cf. Figure 13). Le modèle repose sur les traces issues du modèle de Markov développé dans le cadre de l'analyse de l'efficacité.

Analyse complémentaire : intégration des patients ayant interrompu la stratégie de prise en charge par exa-cel après la phase de mobilisation (IB -23%)

Le modèle choisi par l'industriel est acceptable au regard de l'histoire naturelle de la pathologie, des données épidémiologiques et des hypothèses relatives au traitement par exa-cel des patients dans le temps.

Néanmoins, le modèle reposant sur les traces du modèle de l'analyse de l'efficacité, le choix de considérer uniquement les patients ayant reçu exa-cel fait l'objet d'une analyse critique transposable à celle de l'analyse de l'efficacité.

L'industriel a conduit une analyse complémentaire prenant en compte les patients ayant interrompu la stratégie de prise en charge par exa-cel après la phase de mobilisation, dans laquelle les coûts liés à l'acquisition d'exa-cel ne sont notamment pas comptabilisés. Cette analyse, insuffisamment détaillée, suggère à une diminution de l'impact budgétaire en comparaison à l'AR, qui semble principalement s'expliquer par la diminution du nombre d'unité d'exa-cel acquise au sein d'une population rejointe identique à celle de l'AR.

Considérant l'argumentaire de l'industriel relatif à l'estimation de la population rejointe reposant principalement sur les capacités du système de santé, une éventuelle réévaluation de la population rejointe à la hausse pourrait, toutes choses égales par ailleurs, être attendue en compensation d'au moins une partie de la proportion de patients qui interrompent la stratégie de prise en charge par exa-cel avant l'administration du produit. Cet élément n'a pas été discuté par l'industriel et invite notamment à une lecture prudente des résultats de cette analyse complémentaire.

Importante

Données cliniques mobilisées

L'intégration des données cliniques, exposées ci-dessous, repose sur les traces du modèle de Markov de l'analyse de l'efficacité :

- caractéristiques des patients à l'initiation ;
- incidence des CVO et des complications ;

L'estimation des données cliniques repose sur le modèle de l'analyse d'efficacité. Mis à part les paramètres relatifs à mortalité, les données cliniques intégrées ne sont pas présentées dans le rapport technique mais sont accessibles dans le modèle.

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
– efficacité d'exa-cel ; – mortalité des patients. <i>Analyse de sensibilité : caractéristiques démographiques de la population reposant sur CLIMB-121 (IB <1%), borne inférieure de l'IC95% du CJP de l'efficacité d'exa-cel (IB <1%), surrisque de mortalité pour les patients ayant reçu exa-cel dérivé de Martin et al. (2022) (16) (IB <1%), Mortalité liée à la drépanocytose à partir de Piel et al. (2021) (13) (IB <1%), données de mortalité issues de Desai et al. (2020) (14) (IB <1%).</i>	L'estimation des données cliniques fait l'objet d'une analyse critique transposable à celle de l'analyse de l'efficience, en particulier concernant : – la transposabilité des caractéristiques à l'initiation de la population simulée à la population française susceptible d'être traitée par exa-cel n'est pas assurée en particulier s'agissant de la sévérité de la pathologie et de l'âge des patients ; – l'analyse des EIs au cours de l'étude CLIMB-121 dans la population FAS et non sur l'ensemble de la population ayant initié la stratégie thérapeutique comprenant exa-cel, à savoir la population SAS.	Importante Mineure
Mesure et valorisation des coûts		
Les postes de coûts considérés sont similaires à ceux de l'analyse d'efficience, à savoir : – les coûts liés au traitement par exa-cel, incluant les coûts relatifs à la phase mobilisation et d'aphérèse, les coûts relatifs à la préservation de la fertilité, les coûts relatifs à l'hospitalisation d'administration de exa-cel (incluant l'hospitalisation, le conditionnement, et le traitement exa-cel) ; – les coûts liés à la prise en charge standard, qui prennent en compte les coûts liés aux transfusions, au traitement par les chélateurs de fer et au traitement par l'hydroxycarbamide ; – les coûts de suivi ; – les coûts de prise en charge des complications ; – les coûts de fin de vie ; – les coûts des transports. Les coûts sont exprimés en Euros₂₀₂₃ et actualisés selon l'indice des prix à la consommation pour les biens et services de santé, l'ensemble des coûts est valorisé par des tarifs. <i>Analyse de sensibilité : coûts associés à la mobilisation – nombre médian de cycles (IB <1%), coût de suivi post-transplantation non pris en compte (IB <1%), non prise en compte de la préservation de la fertilité dans l'analyse (IB <1%%).</i>	L'estimation des coûts fait l'objet d'une analyse critique transposable à celle de l'analyse de l'efficience, notamment concernant : – le choix du prix modélisé d'exa-cel, correspondant au prix revendiqué HT. Une analyse menée par la HAS retenant le prix TTC montre une augmentation du montant de l'IB de 2% en comparaison à l'AR (226 276 621 €) ; – la méthode de valorisation des coûts de prise en charge des complications qui n'est pas explicitée, notamment la valorisation des complications chroniques qui se fonde sur des hypothèses arbitraires.	Mineure Mineure
Exploration de l'incertitude		
Analyse déterministe sur la variabilité des paramètres : variables démographiques de la population simulée, population cible, infertilité, coûts liés aux traitements, coûts liés à la prise en charge des complications, coûts liés au suivi.	Les analyses de sensibilité sont présentées et la méthode sur laquelle elles reposent est acceptable. Toutefois la liste des variables incluses n'est pas présentée dans le rapport technique mais est accessible dans le modèle.	Aucune

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
Analyses de sensibilité en scenario déterministes (détails présentés en complément D) : — nombre de patients traités par exa-cel, caractéristiques démographiques de la population, efficacité d'exa-cel, risque de mortalité, nombre de cycle de mobilisation des patients, coûts de suivi post-transplantation, coût de préservation de la fertilité ; — prix d'acquisition d'exa-cel (PFHT) : -5%, -10% et -20%.		

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

Ces résultats doivent être lus en tenant compte des réserves formulées dans l'avis de la CEESP.

Résultats de l'analyse d'impact budgétaire

Population rejointe

Dans le scénario avec exa-cel, le nombre de patients traités en cumulé sur 3 ans est de 114, avec une majorité de patients recevant le traitement standard.

Scénario sans exa-cel	2025	2026	2027
Population traitée par SoC	2077	2124	2171
Scénario avec exa-cel			
Population traitée par exa-cel	■	■	■
Population traitée par SoC,	■	■	■

Impact budgétaire

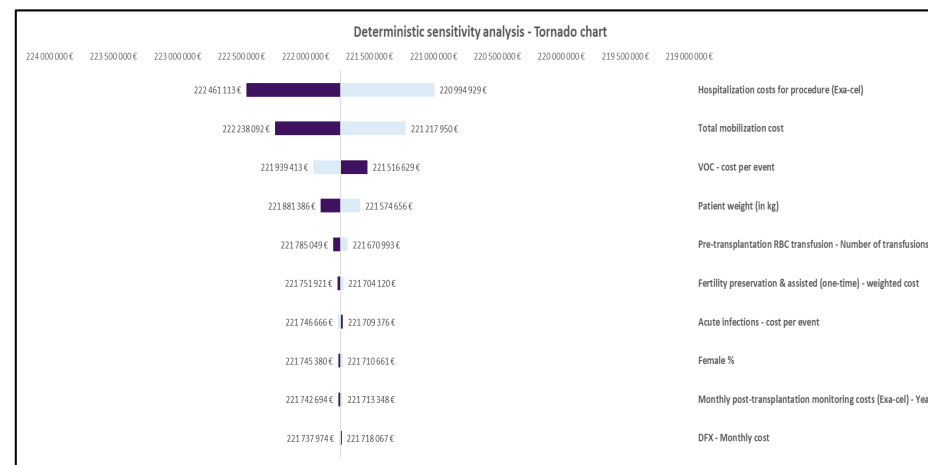
L'impact budgétaire cumulé à 3 ans lié à l'introduction d'exa-cel dans l'indication entraine une augmentation de ■ €. En termes d'impact budgétaire annuel net, l'introduction d'exa-cel entraine une hausse de dépenses de ■ € en année 1, de ■ € en année 2 et de ■ € en année 3.

Années	2025	2026	2027	Total
Pré-transplantation	223 715 €	738 260 €	1 588 378 €	2 550 354 €
Transplantation	321 532 €	1 061 054 €	2 282 874 €	3 665 459 €
Suivi post-transplantation	6 882 €	28 044 €	71 790 €	106 717 €
Traitement (exa-cel/Hydroxycarbamide)	■	■	■	■
Transfusions sanguines	9 171 €	16 288 €	8 790 €	34 248 €
Chélateurs du fer	-1 €	-19 772 €	-79 679 €	-99 452 €

Analyse de l'incertitude

Analyse de sensibilité déterministe

Diagramme de tornade



Principales analyses de sensibilité en scénario

Paramètre	Analyse de sensibilité	Variation de l'IB
Population rejointe	Année 3 : ■ s	+25,6%
Population rejointe	+10% chaque année	+10%
	-10% chaque année	-10%

Variation du prix d'acquisition de exa-cel

Prix (HT)	IB (en €)	Variation de l'IB
Diminution de -5%	■	-5%
Diminution de -10%	■	-10%
Diminution de -20%	■	-20%

Complications aiguës	-10 €	-225 937 €	-957 665 €	-1 183 613 €
Complications chroniques	0 €	-1 337 €	-23 321 €	-24 658 €
Suivi des patients drépanocytaires	-1 868 €	-7 870 €	-20 138 €	-29 875 €
Préservation de la fertilité	10 871 €	36 260 €	78 842 €	125 973 €
Fin de vie	4 €	-355 €	-1 586 €	-1 938 €
Total				

4. Complément C. de l'analyse de l'efficience

4.1. Choix structurants

4.1.1. Population d'analyse

Tableau 6. Résultats sur le critère principal d'absence de CVO sévères pendant au moins 12 mois consécutifs – étude CLIMB-121 extraction du 16/09/2022 (Population PES) – Analyses en sous-groupes - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – mai 2024

	CLIMB-121 - Population PES (N=17)
Sexe	
Homme, n/N (%) [IC95]	9/9 (100) [66,4 ; 100]
Femme, n/N (%) [IC95]	7/8 (87,5) [47,3 ; 99,7]
Antécédents de CVO sévères, annualisés, sur les 2 dernières années	
≥3, n/N (%) [IC95]	10/11 (90,9) [58,7 ; 99,8]

4.2. Modélisation

4.2.1. Population simulée

Figure 1. Schéma d'attrition des patients de l'étude SNDS - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – mai 2024

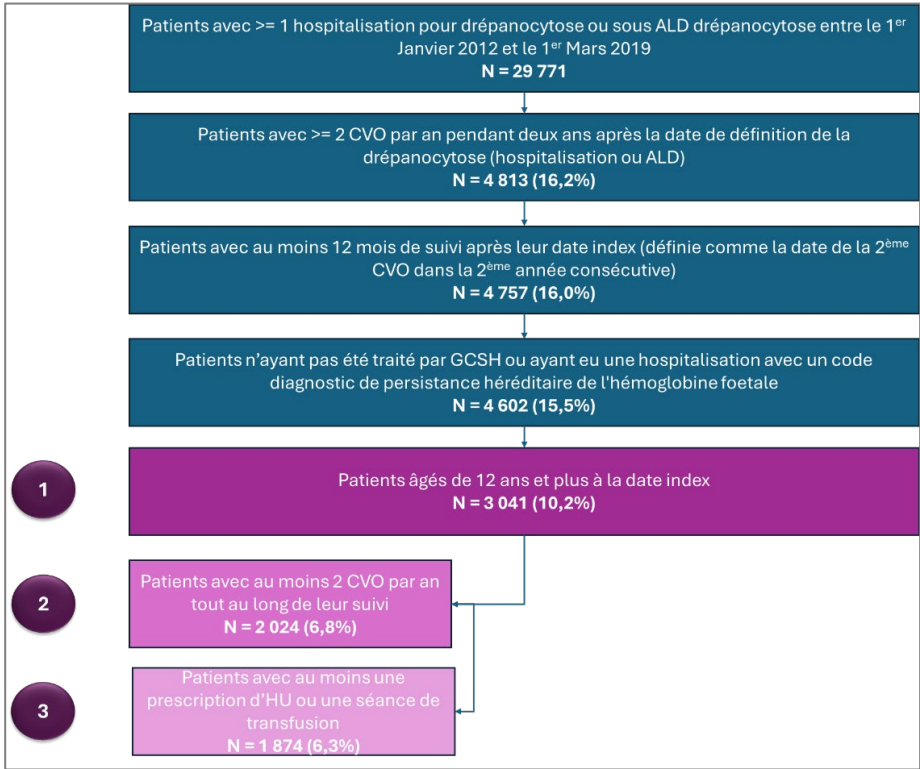


Tableau 7. Transposabilité des caractéristiques de la population simulée - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – mai 2024

Caractéristiques	CLIMB-121 Population in- cluse (N = 63)	CLIMB-121 Population FAS (N = 43)	CLIMB-121 Population PES (N = 29)	SNDS – Po- pulation 1 N = 3 041	SNDS – Po- pulation 2 (N = 2 024)	SNDS – Po- pulation 3 (N = 1 874)
Sexe, n (%)						
– Masculin	36 (57,1)	24 (55,8)	16 (55,2)	1 394 (45,84)	956 (47,23)	859 (45,84)
– Féminin	27 (42,9)	19 (44,2)	13 (44,8)	1 647 (54,16)	1 068 (52,77)	1 015 (54,16)
Age						
– Moyenne (ET)	21,9 (6,0)	21,2 (6,1)	22,2 (6,1)	26,7 (11,3)	25,9 (11,1)	25,9 (11,1)
– Médiane (min – max)	21,0 (12 – 35)	20,0 (12 – 34)	21,0 (12 – 34)	25 (12 – 76)	24 (12 – 74)	24 (12 – 74)
– 12 – 18 ans, n (%)	13 (20,6)	12 (27,9)	6 (20,7)	699 (23,0)	494 (24,4)	456 (24,3)
– 18+, n (%)	50 (79,4)	31 (72,1)	23 (79,3)	2 342 (77,0)	1 530 (75,6)	1 418 (75,7)
Antécédents de CVO sévères, annualisés, sur les 2 dernières années, n (%)						
– Moyen (ET)	4,7 (3,4)	4,2 (3,0)	3,9 (2,2)	3,55 (4,5)	4,33 (4,0)	4,46 (4,01)
– Médiane (Min- Max)	3,5 (2,0-19,0)	3,5 (2,0-18,5)	3,0 (2,0-9,5)	NR	3,0 (1,0 – 36,0)	3,0 (1,0 – 36,0)
Traitement par hydroxyurée, n (%)	36 (62,1)*	29 (67,4)	ND	2 204 (72,5)	1 599 (79,0)	1 599 (85,3)
Programme transfusionnel, n (%)*#	ND	11 (25,6) / 5 (11,6)	4 (13,8) / 2 (6,9)	19,0%	19,0%	19,0%
Antécédents de complications, n (%)						
– Accident vas- culaire céré- bral	ND	1 (2,3)	ND	ND	47 (3,2)	47 (2,51)
– Insuffisance rénale aigüe	ND	1 (2,3)	ND	ND	33 (1,6)	33 (1,7)
– Infections	ND	18 (41,9)	ND	ND	285 (14,1)	270 (14,4)
– Calculs bi- liaires	ND	1 (2,3)	ND	ND	102 (5,0)	100 (5,3)

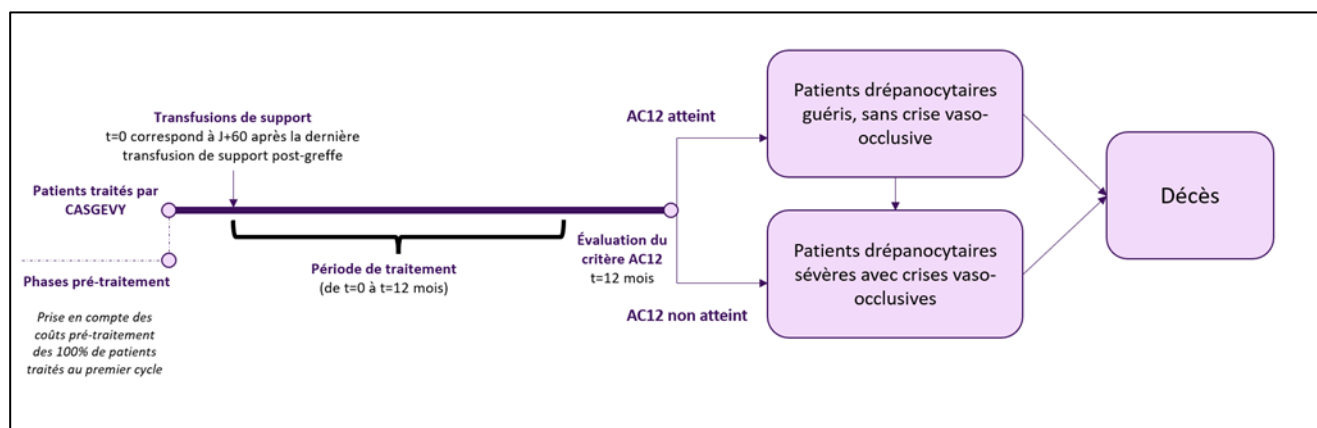
*Non disponible dans la population incluse, rapporté pour la population SAS

** Pour les populations CLIMB-121, le traitement par programme transfusionnel est défini comme 6 transfusions ou plus et /ou 24 unités de CGR sur un an

Pour les populations SNDS ? le traitement par programme transfusionnel est défini comme 6 transfusions ou plus sur un an. Par ailleurs, cette analyse n'était disponible que sur la population 2 sans exclusion des patients âgés de 12 ans et plus (564 / 2964)

4.2.2. Structure du modèle

Figure 2. Structure du modèle - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – mai 2024



4.2.3. Prise en compte de la dimension temporelle

Tableau 8. Synthèse de l'impact d'une perte d'effet traitement sur les composants de l'analyse - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – mai 2024

Années depuis l'entrée dans le modèle	Patients drépanocytaires sévères avec CVO récurrentes	Patients guéris, sans CVO	Patients avec perte d'effet
Entrée	100%	0%	0%
1 an	0%	100%	0%
15 ans	0%	0%	100%
CVO			
Nombre de CVO annualisé	4,3	0	1,3
Risque de complications			
Sources utilisées pour la survenue des complications	SNDS – Population 3 CVO ≥ 2	HR issu de Bailey, correspondant à des patients drépanocytaires sans CVO	SNDS – Population ad-hoc CVO < 2
Mortalité			
Risque de mortalité	Taux de mortalité de patients drépanocytaires	Taux de mortalité de la population générale et application d'une surmortalité relative au conditionnement et aux complications résiduelles	Taux de mortalité de patients drépanocytaires et application d'une surmortalité relative au conditionnement
Coûts récurrents appliqués			
Poste de coûts récurrents	Coût de la prise en charge standard Coûts liés aux complications Coûts de suivi	Coûts liés aux complications Coûts de suivi post-transplantation	Coût de la prise en charge standard Coûts liés aux complications Coûts de suivi

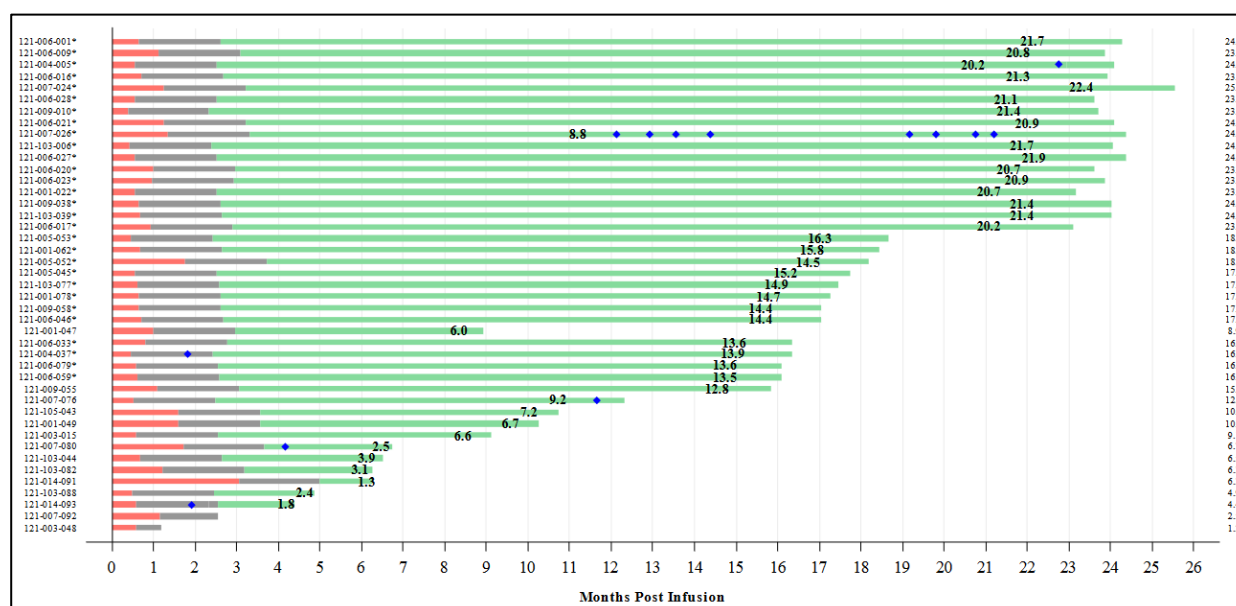
4.2.4. Estimation des probabilités de transitions

4.2.4.1. Données d'efficacité intégrées dans le modèle – réduction de la fréquence de CVO

Tableau 9. Rappel des résultats sur le critère principal AC12 - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – mai 2024

	CLIMB-121 - Population PES (N=29)
Patients ayant atteint l'AC12, n (%)	28 (96,6)
[IC95]	[82,2 ; 99,9]
p	<0,0001

Figure 3. Durées des différentes périodes de l'étude et survenue de CVO sévères pour chaque patient - Etude CLIMB-121 extraction du 16/04/2023 (Population FAS) - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – mai 2024



4.2.4.2. Estimation de la mortalité

Tableau 10. Données de mortalité issues de Piel *et al.* (13) - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – mai 2024

Piel <i>et al.</i> - CVO ≥ 4 sur 2009-2010	N	Décès	% (10 ans)	% annuel
0 – 9 ans	172	2	1,2%	0,12%
10 – 19 ans	320	15	4,7%	0,48%
20 – 29 ans	324	14	4,3%	0,44%
30 – 39 ans	212	31	14,6%	1,57%
40 – 49 ans	114	25	21,9%	2,44%
≥ 50 ans	29	7	24,1%	2,72%
Total	1 171	94	8,0%	0,83%

Tableau 11. Risques de mortalité selon le nombre annualisé de CVO (Desai *et al.* (14)) - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – mai 2024

Nombre annualisé de CVO de CVO	HR (référence = CVO < 2)	HR (référence = CVO ≥ 5)
< 2	1	0,31 (0,28 – 0,34)
≥ 5	3,23 (2,95 – 3,53)	1

Tableau 12. Transposabilité des données utilisées pour la mortalité - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – mai 2024

	Piel <i>et al.</i> (13) CVO ≥ 4 sur 2009-2010 (N = 1 171)	Population 2 (N = 2 024)	CLIMB-121 Population FAS (N = 43)
Age			
– Moyenne	23,4 (ND)	25,93 (11,09)	21,2 (6,1)
– Médiane (Q1-Q3)	22 (15-32)	24,00 (18,00 – 32,00)	20,0 (12 – 34)
Sexe, n (%)			
– Hommes	562 (48)	956 (47,23)	24 (55,8)
– Femmes	602 (52)	1 068 (52,77)	19 (44,2)
Nombre annualisé de CVO (2009-2010)	4,5 (ND)	4,33 (3,98)	4,2 (3,0)
Nombre annualisé de CVO (2011-2018)	5,5 (ND)	5,59 (4,02)	NA

Tableau 13. Taux annuels de mortalité pour les patients drépanocytaires par classe d'âge - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – mai 2024

Classes d'âges	Taux annuel de mortalité (toutes causes) pour les patients drépanocytaires
20-24 ans	0,53%
25-34 ans	1,00%
35-44 ans	1,86%
45-54 ans	2,59%
55-64 ans	3,37%
65-74 ans	3,88%
75+ ans	6,25%

Tableau 14. Taux annuels de mortalité selon les états de santé - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – mai 2024

Âge	Mortalité de la population générale	Mortalité des patients dans l'état sans CVO	Mortalité des patients dans l'état avec CVO
20	0,03677%	0,04596%	0,5254%
25	0,04463%	0,05579%	1,0000%
30	0,05429%	0,06787%	1,0000%
35	0,07759%	0,09698%	1,8644%
40	0,10934%	0,13668%	1,8644%
45	0,17952%	0,22440%	2,5932%
50	0,29250%	0,36562%	2,5932%
55	0,45149%	0,56437%	3,3729%
60	0,71034%	0,88792%	3,3729%
65	1,03555%	1,29444%	3,8814%
70	1,44282%	1,80352%	3,8814%

4.2.5. Estimation d'occurrence des événements intercurrents

4.2.5.1. Complications

Source de données

Tableau 15. Identification des complications au cours du suivi dans le SNDS - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – mai 2024

Complications	Nombre d'événements/de patients présentant des complications au cours du suivi de l'étude SNDS – Population traitée par hydroxycarbamide ou transfusion au cours du suivi de l'étude SNDS (n=1874)
Complications aiguës (n d'événements)	
Syndrome thoracique aigu	0
AVC	449
Insuffisance rénale aiguë	354
Embolisme pulmonaire	0
Infections aiguës	2598
Calculs biliaires	586
Ulcères du membre inférieur	1132
Complications chroniques (n de patients)	
Hypertension pulmonaire	149
Insuffisance cardiaque	210
Maladies du foie	229
Insuffisance rénale chronique	202
Déficits cognitifs	95
Nécrose avasculaire/osseuse	304
Rétinopathies drépanocytaires	0

Méthode d'intégration dans le modèle

Tableau 16. Incidence de survenue par complication par cycle du modèle selon les états du modèle - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – mai 2024

Complications	Patients drépanocytaires sévères, avec CVO récurrentes		Patients drépanocytaires, sans CVO			Patients drépanocytaires, sans CVO, avec perte d'effet	
	Probabilité mensuelle	Source	HR	Probabilité mensuelle	Source	Probabilité mensuelle	Source
Complications aiguës							
AVC	0,0043	SNDS – Population 3	0,22	0,0010	HR issu de Bailey <i>et al.</i> (2019) (17).	0,0016	SNDS – Population ayant ≤ 2 CVO annualisé
Insuffisance rénale aiguë	0,0034		0,13	0,0004		0,0005	
Infections aiguës	0,0284		0,18	0,0051		0,0099	
Calculs biliaires	0,0057		0,19	0,0010		0,0045	
Ulcères du membre inférieur	0,0113		0,24	0,0013		0,0013	
Complications chroniques							
Hypertension pulmonaire	0,0015	SNDS – Population 3	0,19	0,0003	HR issu de Bailey <i>et al.</i> (2019) (17).	0,0003	SNDS – Population ayant ≤ 2 CVO annualisé
Insuffisance cardiaque	0,0021		0,39	0,0006		0,0006	
Maladies du foie	0,0023		0,16	0,0004		0,0008	
Insuffisance rénale chronique	0,0020		0,42	0,0005		0,0005	
Déficits cognitifs	0,0009		0,19	0,0002		0,0003	
Nécrose avasculaire/osseuse	0,0031		0,20	0,0006		0,0011	

* Non disponible, il a donc été considéré comme conservateur de ne pas les prendre en compte

4.3. Mesure et valorisation des états de santé en utilité

4.3.1. Source des données d'utilité liées aux états de santé

4.3.1.1. CLIMB-121

Tableau 17. Scores d'utilité EQ-5D-5L CLIMB-121 (gel de données du 16/04/2023) - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – mai 2024

	EQ-5D-5L France Index Population FAS adulte (n=30)		EQ-5D-5L France Index Population FAS adulte Ayant répondu à chaque visite (n=14)		EQ-5D-5L France Index Population PES adulte (n=23)		EQ-5D-5L France Index Population PES adulte Ayant répondu à chaque visite (n=14)	
	N	Moyenne (ET)	N	Moyenne (ET)	N	Moyenne (ET)	N	Moyenne (ET)
Inclusion	30	0,86 (0,18)	14	0,84 (0,16)	22	0,87 (0,16)	14	0,84 (0,16)
Mois 12	24	0,95 (0,07)	14	0,93 (0,08)	23	0,95 (0,07)	14	0,93 (0,08)
Mois 18	16	0,95 (0,09)	14	0,97 (0,03)	16	0,95 (0,09)	14	0,97 (0,03)
Mois 24	15	0,94 (0,08)	14	0,93 (0,09)	15	0,94 (0,08)	14	0,93 (0,09)

Tableau 18. Utilités de la population générale française - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – mai 2024

Groupes d'âges	Hommes (n = 6 641)	Femmes (n = 8 359)	Total (n = 15 000)
18 – 24 ans	0,927 (0,127)	0,919 (0,125)	0,923 (0,126)
25 – 34 ans	0,915 (0,143)	0,928 (0,113)	0,927 (0,129)
35 – 44 ans	0,927 (0,136)	0,918 (0,147)	0,922 (0,142)
45 – 54 ans	0,915 (0,153)	0,898 (0,163)	0,904 (0,158)
55 – 64 ans	0,901 (0,169)	0,887 (0,165)	0,894 (0,167)
65 – 74 ans	0,915 (0,128)	0,889 (0,161)	0,905 (0,148)
75 ans et plus	0,883 (0,163)	0,830 (0,235)	0,850 (0,211)

4.3.1.2. Sources alternatives

Tableau 19. Relation entre utilité et niveau de douleur selon l'échelle visuelle - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – mai 2024

Niveau de douleur	Utilité
Douleur sévère	0,437
Douleur modérée	0,492
Douleur faible	0,557
Absence de douleur	0,887

Tableau 20. Caractéristiques des patients inclus dans l'étude PRO menée par Vertex (23–25) - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – mai 2024

	Adultes drépanocytaires (N = 142)
Région, n (%)	
– Etats unis	85 (59,9)
– Europe	57 (40,1)
Sexe, n (%)	
– Femme	102 (71,8)
– Homme	39 (27,5)
Age, moyenne (SD)	38,5 (10,8)
Nombre de CVO sévères sur les 12 derniers mois, moyenne (SD)	5,9 (4,8)
– 2-3	55 (38,7)
– 4-6	44 (31,0)
– 7-9	20 (14,1)
– ≥ 10	23 (16,2)
Prise en charge durant le dernier mois, n (%)	
– Hydroxyurée	88 (62,0)
– Anti-douleurs	36 (25,4)
– Transfusions ou échange transfusionnel	21 (14,8)

Tableau 21. Utilités valorisées selon la matrice française issues de l'étude PRO menée par Vertex (23–25) - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – mai 2024

	Inclusion (N=142)	Mois 3 (N=118)	Mois 6 (N=110)	Total (N=370)
Moyenne (SD)	0,756 (0,219)	0,738 (0,226)	0,795 (0,215)	0,762 (0,221)
Médiane (Q1-Q3)	0,829 (0,655 ; 0,907)	0,819 (0,605 ; 0,904)	0,860 (0,738 ; 0,940)	0,838 (0,653 ; 0,918)
Min – Max	0,016 – 1,000	0,017 – 0,980	0,028 – 1,000	0,016 – 1,000

4.3.2. Intégration dans le modèle

Tableau 22. Synthèse des scores d'utilité - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – mai 2024

Etat de santé	Valeur d'utilité	Source
Patients drépanocytaires sévères, avec CVO récurrentes	0,87	CLIMB-121 utilité à l'inclusion – Population PES
Patients guéris, sans CVO	0,94	CLIMB-121 utilité après 24 mois – Population PES

4.3.3. Désutilités liées aux complications

Tableau 23. Désutilités modélisées - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – mai 2024

	Désutilités	
CVO	-0,2300	Anie <i>et al.</i> (26) Hypothèse d'une durée de désutilité d'un demi-cycle (0,887-0,437)/2
AVC	-0,0524	Sullivan <i>et al.</i> (27)
Insuffisance rénale aiguë	-0,0527	Application des désutilités sur 1 cycle
Embolie pulmonaire	-0,0198	
Infection aiguë	-0,0500	
Calculs biliaires	-0,0288	
Ulcère de la jambe	-0,0272	
Hypertension pulmonaire	-0,0428	
Insuffisance rénale chronique	-0,0603	
Insuffisance cardiaque	-0,0635	
Nécrose vasculaire	-0,0380	
Rétinopathie	-0,0498	
Complications hépatiques	-0,0567	
Post-AVC	-0,0524	
Troubles neurocognitifs	-0,0494	

4.4. Mesure et valorisation des coûts

Tableau 24. Proportion de patients traités par chaque composant de la prise en charge standard dans le modèle - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – mai 2024

Traitements	Proportion de patients traités
Hydroxycarbamide	79,0%
Programme transfusionnel (9,26 transfusions annuelles dans le modèle)	19,0%
Traitement chélateur du fer (parmi les patients transfusés)	89,9%
Déféroxamine (DFO)	8,1%
Déférasirox (DFX)	29,9%
Défériprone (DFP)	44,4%
DFO + DFX	2,7%
DFO + DFP	4,1%

Tableau 25. Synthèse des coûts dans le modèle - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – mai 2024

Poste de coût	Estimations	Coût par cycle	Justification
Patients traités par CASGEVY et entrant dans l'état « Patients drépanocytaires guéris, sans CVO»			
Coût de la phase de mobilisation et d'aphérèse	Le schéma de cette phase est celui de CLIMB-121. La posologie du plerixafor est issue de son RCP. Les coûts proviennent des référentiels de coûts français (BdM_IT, ENCC et GHS). Un coût de transport spécifique a été appliqué.	43 283 € appliqué en une fois au 1 ^{er} cycle	Etant donné la non-actualisation des coûts la 1 ^{ère} année, et la durée de cette phase estimé à 3 mois au maximum, l'application en une fois au 1 ^{er} cycle est acceptable.
Coût de CASGEVY	Le coût unitaire correspond au montant de l'indemnité maximale réclamée aux établissements de santé dans le cadre de l'AAP de CASGEVY	██████ € appliqué en une fois au 1 ^{er} cycle	Etant donné la non-actualisation des coûts la 1 ^{ère} année, et le délai entre le début de la phase de mobilisation/aphérèse et l'administration de CASGEVY
Coût d'administration de CASGEVY	Le coût de l'hospitalisation a été estimée d'après le tarif GHS (sous-estimation du coût issu de l'ENCC), en considérant un supplément lié à l'administration d'une thérapie génique, et un coût de transport spécifique. Aucun coût de traitement du conditionnement n'est pris en compte après le retrait de ce traitement de la liste en sus.	32 153 € appliqué en une fois au 1 ^{er} cycle	(au max. 6 mois), l'application en une fois au 1 ^{er} cycle est acceptable.
Coût de préservation de la fertilité			
– Préservation de la fertilité	Les coûts proviennent des référentiels de coûts français (open DAMIR, CCAM, TNB, ENCC et GHS). Il est considéré que 100% des patients traités par CASGEVY sont concernés	1 112 € au 1 ^{er} cycle	Il est attendu que la procédure de préservation de la fertilité soit réalisée entre la phase de mobilisation /aphérèse et l'administration (après confirmation de la fabrication de la dose de CASGEVY). De fait, son application en une fois au 1 ^{er} cycle est acceptable.
– Coûts récurrents pour conservation	Les coûts récurrents proviennent des tarifs de la TNB.	3,25 € par cycle	-
Coût suivi post-CASGEVY	Les ressources consommées sont issues des recommandations pour GCSH. Les coûts proviennent des référentiels de coûts français (open DAMIR, CCAM, TNB, ENCC et GHS). Une décroissance du suivi est considérée dans le modèle en accord avec les recommandations.	Année 1 : 76,48 € par cycle Année 2 à année 5 : 59,80 € par cycle Année 6 à Année 10 : 50,24 € par cycle Année 10 à année 15 : 15,45 € Année 15 : 0 €	
Coûts relatifs aux complications			

Poste de coût	Estimations	Coût par cycle	Justification
– Complications aiguës	Les coûts des complications aiguës sont valorisés pour un coût d'hospitalisation selon l'ENC.	CVO : 6 151,98 € AVC : 6 188,80 € Insuffisance rénale aiguë : 9 564,06 € Embolie pulmonaire : 5 561,62 € Infections : 1 461,05 € Calculs biliaires : 3 714,85 € Ulcères des jambes : 2 681,18 €	Les coûts des complications aiguës sont appliqués au cycle où l'évènement apparaît. (appliqués en 1 fois) En accord avec la définition de complications aiguës.
– Complications chroniques	Les coûts des complications chroniques ont été valorisés en majorité par les coûts moyen par patient atteint de ces complications. En l'absence de donnée, des hypothèses ont été posées.	Hypertension pulmonaire : 52,14 € par cycle Insuffisance rénale chronique : 453,73 € par cycle Insuffisance cardiaque : 206,06 € par cycle Maladies du foie : 194,04 € par cycle Déficits cognitifs : 33,31 € par cycle Rétinopathies drépanocytaires : 3,69 € par cycle Suivi post-AVC : 230,93 € Nécrose avasculaire/osseuse : 497,96 € (appliqué en 1 fois)	Les coûts des complications chroniques sont appliqués à chaque cycle après l'apparition des complications. En accord avec la définition des complications chroniques (complications persistantes).
Coûts de fin de vie	Les coûts sont issus de l'ENCC pour soins palliatifs.	7 517,38 € par cycle (au cycle d'entrée dans l'état « Décès »)	-
Patients traités par CASGEVY et entrant dans l'état « Patients drépanocytaires sévères, avec CVO »			
Coût de la phase de mobilisation et d'aphérèse	Le schéma de cette phase est celui de CLIMB-121. La posologie du plerixafor est issue de son RCP. Les coûts proviennent des référentiels de coûts français (BdM_IT, ENCC et GHS). Un coût de transport spécifique a été appliqué.	43 283 € appliqué en une fois au 1 ^{er} cycle	Etant donné la non-actualisation des coûts la 1 ^{ère} année, et la durée de cette phase estimé à 3 mois au maximum, l'application en une fois au 1 ^{er} cycle est acceptable.
Coût de CASGEVY	Le coût unitaire correspond au montant de l'indemnité maximale réclamée aux établissements de santé dans le cadre de l'AAP de CASGEVY	██████ € appliqué en une fois au 1 ^{er} cycle	Etant donné la non-actualisation des coûts la 1 ^{ère} année, et le délai entre le début de la phase de mobilisation/aphérèse et l'administration de CASGEVY
Coût d'administration de CASGEVY	Le coût de l'hospitalisation a été estimée d'après le tarif GHS (sous-estimation du coût issu de l'ENCC), en considérant un supplément lié à l'administration d'une thérapie génique, et un coût de transport spécifique. Aucun coût de traitement du conditionnement	32 153 € appliqué en une fois au 1 ^{er} cycle	(au max. 6 mois), l'application en une fois au 1 ^{er} cycle est acceptable.

Poste de coût	Estimations	Coût par cycle	Justification
	n'est pris en compte après le retrait de ce traitement de la liste en sus.		
Coût de préservation de la fertilité			
– Préservation de la fertilité	Les coûts proviennent des référentiels de coûts français (open DAMIR, CCAM, TNB, ENCC et GHS). Il est considéré que 100% des patients traités par CASGEVY sont concernés	1 112 € au 1 ^{er} cycle	Il est attendu que la procédure de préservation de la fertilité soit réalisée entre la phase de mobilisation /aphérèse et l'administration (après confirmation de la fabrication de la dose de CASGEVY). De fait, son application en une fois au 1 ^{er} cycle est acceptable.
– Coûts récurrents pour conservation	Les coûts récurrents proviennent des tarifs de la TNB.	3,25 € par cycle	-
Coût de suivi de la drépanocytose	Les coûts proviennent des référentiels de coûts français (open DAMIR, CCAM, TNB, ENCC et GHS). Les ressources et fréquences ont été obtenus du PNDP.	24,40 € par cycle	-
Coûts relatifs aux complications			
– Complications aiguës	Les coûts des complications aiguës sont valorisés pour un coût d'hospitalisation selon l'ENC.	CVO : 6 151,98 € AVC : 6 188,80 € Insuffisance rénale aiguë : 9 564,06 € Embolie pulmonaire : 5 561,62 € Infections : 1 461,05 € Calculs biliaires : 3 714,85 € Ulcères des jambes : 2 681,18 €	Les coûts des complications aiguës sont appliqués au cycle où l'évènement apparaît. (appliqués en 1 fois) En accord avec la définition de complications aiguës.
– Complications chroniques	Les coûts des complications chroniques ont été valorisés en majorité par les coûts moyen par patient atteint de ces complications. En l'absence de donnée, des hypothèses ont été posées.	Hypertension pulmonaire : 52,14 € par cycle Insuffisance rénale chronique : 453,73 € par cycle Insuffisance cardiaque : 206,06 € par cycle Maladies du foie : 194,04 € par cycle Déficits cognitifs : 33,31 € par cycle Rétinopathies drépanocytaires : 3,69 € par cycle Suivi post-AVC : 230,93 €	Les coûts des complications chroniques sont appliqués à chaque cycle après l'apparition des complications. En accord avec la définition des complications chroniques (complications persistantes).

Poste de coût	Estimations	Coût par cycle	Justification
		Nécrose avasculaire/osseuse : 497,96 € (appliqué en 1 fois)	
Coûts de fin de vie	Les coûts sont issus de l'ENCC pour soins palliatifs.	7 517,38 € par cycle (au cycle d'entrée dans l'état « Décès »)	-
Patients sous prise en charge standard et entrant dans l'état « Patients drépanocytaires sévères, avec CVO»			
Coûts associés à la prise en charge standard			
– Hydroxyurée	Le coût unitaire de l'hydroxyurée est issu de BdM_IT. La posologie est issue du RCP. La proportion de patients sous hydroxyurée est basée sur la proportion identifiée dans le SNDS pour la population d'analyse. Il est fait l'hypothèse que cette proportion reste constante dans le temps.	7,69 € par cycle	Ces coûts sont appliqués à chaque cycle. Ils sont constants dans le temps, bien qu'une augmentation de la proportion de patients sous ces traitements avec l'âge soit attendue.
– Transfusions	Le coût unitaire est issu des coûts de l'ENCC et des tarifs des produits sanguins. La proportion de patients sous programme transfusionnelle est basée sur la proportion identifiée dans le SNDS pour la population d'analyse. Il est fait l'hypothèse que cette proportion reste constante dans le temps.	360,37 € par cycle	
– Chélateurs de fer	Le coût unitaire des chélateurs est issu de BdM_IT. Les posologies sont issues des RCP. La proportion de patients sous chélateur est basée sur la proportion identifiée dans le SNDS pour la population d'analyse. Il est fait l'hypothèse que cette proportion reste constante dans le temps.	173,15 € par cycle	
Coût de suivi de la drépanocytose	Les coûts proviennent des référentiels de coûts français (open DAMIR, CCAM, TNB, ENCC et GHS). Les ressources et fréquences ont été obtenus du PNDS.	24,40 € par cycle	-
Coûts relatifs aux complications			
– Complications aiguës	Les coûts des complications aiguës sont valorisés pour un coût d'hospitalisation selon l'ENC.	CVO : 6 151,98 € AVC : 6 188,80 € Insuffisance rénale aigue : 9 564,06 € Embolie pulmonaire : 5 561,62 € Infections : 1 461,05 € Calculs biliaires : 3 714,85 €	Les coûts des complications aiguës sont appliqués au cycle où l'évènement apparaît. (appliqués en 1 fois) En accord avec la définition de complications aiguës.

Poste de coût	Estimations	Coût par cycle	Justification
		Ulcères des jambes : 2 681,18 €	
– Complications chroniques	Les coûts des complications chroniques ont été valorisés en majorité par les coûts moyen par patient atteint de ces complications. En l'absence de donnée, des hypothèses ont été posées.	Hypertension pulmonaire : 52,14 € par cycle Insuffisance rénale chronique : 453,73 € par cycle Insuffisance cardiaque : 206,06 € par cycle Maladies du foie : 194,04 € par cycle Déficits cognitifs : 33,31 € par cycle Rétinopathies drépanocytaires : 3,69 € par cycle Suivi post-AVC : 230,93 € Nécrose avasculaire/osseuse : 497,96 € (appliqué en 1 fois)	Les coûts des complications chroniques sont appliqués à chaque cycle après l'apparition des complications. En accord avec la définition des complications chroniques (complications persistantes).
Coûts de fin de vie	Les coûts sont issus de l'ENCC pour soins palliatifs.	7 517,38 € par cycle (au cycle d'entrée dans l'état « Décès »)	-

4.5. Validation

4.5.1. Validation interne

Tableau 26. Incidences des complications aiguës obtenues par le modèle, et données sources issues du SNDS - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – mai 2024

Complications	Nombre moyen annualisés par patient sur une durée de 5 ans (modèle)	Etude SNDS	
		Population 2 (N=2 024) (suivi médian : 5,1 ans)	Population 3 (N = 1 874) (suivi médian : 5,3 ans)
CVO	4,1548	5,59	5,71
AVC	0,0497	0,05	0,05
Infections	0,3271	0,31	0,32
Insuffisance rénale aigue	0,0389	0,05	0,05
Calculs biliaires	0,0653	0,07	0,07
Embolie pulmonaire	0,0000	ND	ND
Ulcères des jambes	0,1300	0,11	0,12

Tableau 27. Prévalences des complications chroniques obtenues par le modèle, et données sources issues du SNDS - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – mai 2024

Complications	Modèle (patients sous prise en charge standard)		Etude SNDS	
	HT : 5 ans	HT : 6 ans	Population 2 (N=2 024) (suivi médian : 5,1 ans)	Population 3 (N = 1 874) (suivi médian : 5,3 ans)
Insuffisance rénale chronique	9,2%	11,2%	10,2%	12,9%
Hypertension pulmonaire	6,8%	8,3%	7,6%	7,9%
Nécrose avasculaire	13,9%	16,9%	15,7%	16,2%
Insuffisance cardiaque	9,5%	11,7%	10,7%	11,2%
Déficits cognitifs	4,3%	5,3%	4,7%	5,1%
Maladies du foie	10,4%	12,7%	11,8%	12,2%

4.5.2. Validation externe

4.5.2.1. Survie globale

Figure 4. Courbes de survies globales issues de Jiao *et al.* (18) - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – mai 2024

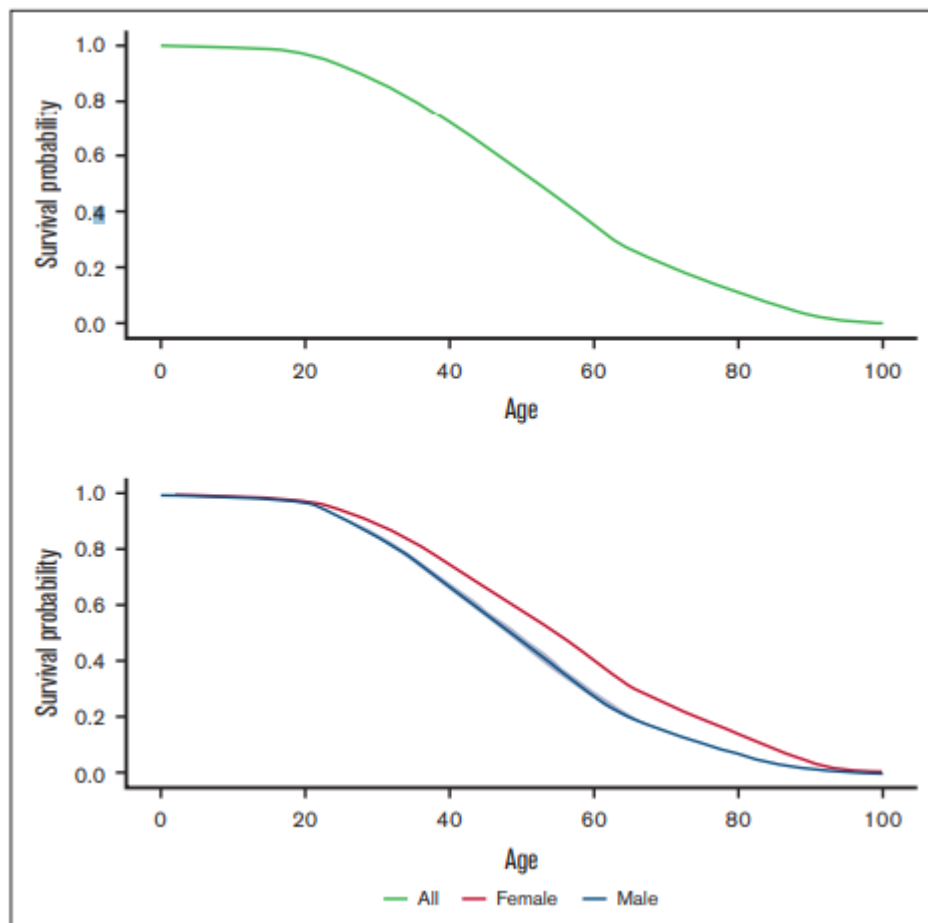
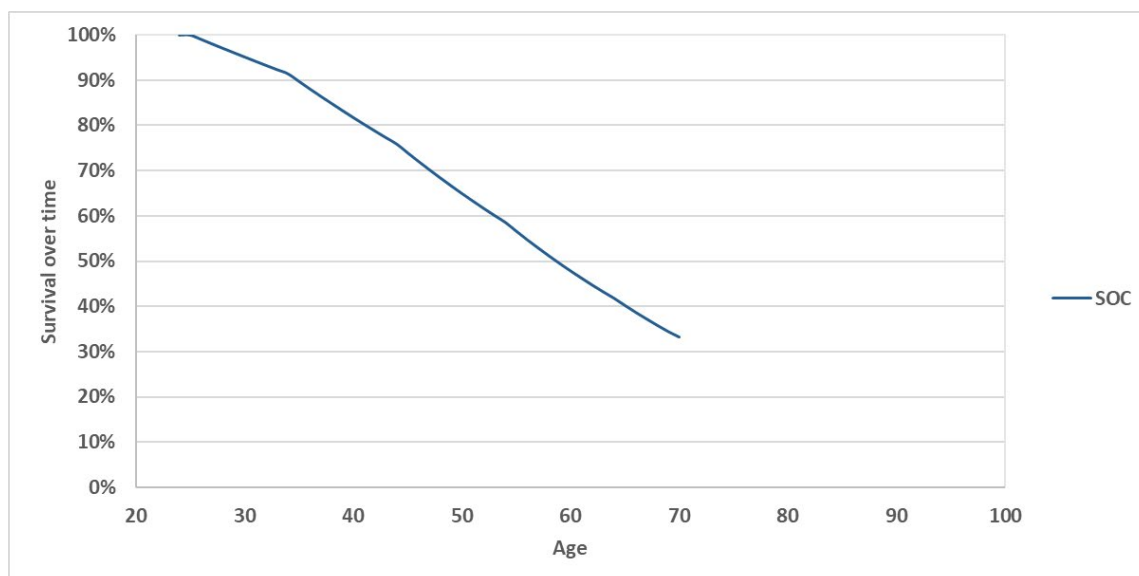


Figure 5. Survie globale modélisée pour les patients sous prise en charge standard - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – mai 2024



4.5.2.2. Complications

Tableau 28. Incidences des complications aiguës obtenues par le modèle, et données sources issues du SNDS - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – mai 2024

Nombre moyen d'évènement par patient au cours de l'horizon temporel	Patients traités par CASGEVY	Patients sous prise en charge standard	Différence (rapport des risques)	HR issu d'Arlet et al. (19,20)
CVO	11,6	133,3	-	ND
AVC	0,564	1,593	2,826	ND
Infections	3,196	10,498	3,285	3,102
Insuffisance rénale aiguë	0,288	1,250	4,346	ND
Calculs biliaires	0,710	2,095	2,952	ND
Embolie pulmonaire	0,000	0,000	Non modélisée	3,613
Ulcères des jambes	0,896	4,172	4,654	ND

Tableau 29. Prévalences des complications chroniques obtenues par le modèle - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – mai 2024

Complications	Patients traités par CASGEVY	Patients sous prise en charge standard	Différence (rapport des risques)	HR issu d'Arlet et al. (19,20)
Insuffisance rénale chronique	26,0%	49,3%	1,891	ND
Hypertension pulmonaire	16,4%	39,6%	2,416	2,869
Nécrose avasculaire	33,1%	63,3%	1,9142	3,397
Insuffisance cardiaque	30,2%	50,6%	1,6716	4,103
Déficits cognitifs	10,9%	27,7%	2,5392	ND
Maladies du foie	22,5%	53,5%	2,3825	ND

Tableau 30. Validation externe selon les données de Piel et al. (13) - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – mai 2024

Complications	Piel et al. CVO ≥ 4 sur 2009-2010 N = 1 171	Piel et al. CVO ≥ 4 et transfusions > 6 N = 1 372	Données obtenues par la modélisation à 10 ans (bras prise en charge standard)
Taux de mortalité à 10 ans	8,4%	8,9%	10,3%
Insuffisance rénale chronique	7,0%	11,9%	20,5%
Hypertension pulmonaire	12,3%	12,0%	15,4%
Nécrose avasculaire	31,3%	28,2%	30,0%
AVC	5,5%	7,5%	53,4%
Infections	26,1%	24,8%	35,1%

4.5.3. Validation croisée

Tableau 31. Validation croisée (évaluation des thérapies géniques dans la drépanocytose par l'ICER) - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – mai 2024

	Comparaison	Impact
Horizon temporel	Les deux évaluations prennent en compte un horizon temporel vie entière. La durée de simulation est définie à 45 ans dans la présente évaluation suite à l'échange technique. La durée de simulation utilisée dans l'évaluation de l'ICER n'est pas précisée mais un horizon temporel vie entière est fréquemment modélisé jusqu'à l'âge de 100 ans (environ 80 ans).	Comme démontré dans les analyses de sensibilité, le choix de la durée de simulation limitée à 45 ans engendre un RDCR plus élevé que lorsque l'horizon temporel vie entière (60 ans) est défini. L'approche de la présente analyse est donc conservatrice.
Perspective	Les deux évaluations prennent en compte une perspective système de santé.	Pas d'impact attendu.
Actualisation	Les taux d'actualisation de la présente évaluation sont en ligne avec les recommandations de la HAS. Dans l'évaluation de l'ICER, le taux d'actualisation était de 3%.	Comme démontré dans les analyses de sensibilité, le RDCR augmente avec le taux d'actualisation.
Population d'analyse	Les populations d'analyse sont identiques entre la présente évaluation et l'évaluation de l'ICER.	Pas d'impact attendu.
Compareurs	La présente évaluation compare l'efficacité de CASGEVY par rapport à la prise en charge standard. L'analyse de l'ICER comparait l'efficacité de CASGEVY par rapport à la prise en charge standard, mais également l'efficacité de lovo-cel par rapport à la prise en charge standard. Cependant, ce traitement n'est pas inclus, car non disponible en Europe.	Pas d'impact attendu.
Population simulée	Dans la présente analyse, en analyse de référence, les données de la population française issue du SNDS sont prises en compte. Dans l'évaluation de l'ICER, les caractéristiques des patients provenaient d'une étude en vie réelle conduite aux Etats-Unis sur la base Medicaid (34).	Les patients sont considérés légèrement plus jeunes dans l'analyse de l'ICER, ce qui entraîne une légère augmentation du RDCR. Cependant, l'analyse de l'ICER prend un nombre moyen de CVO à l'entrée de 5,1 par an. Comme démontré en analyse de sensibilité, l'augmentation du nombre de CVO entraîne une diminution significative du RDCR.
Structure et parcours dans le modèle	Les deux évaluations prennent en compte un modèle de Markov. Les deux modèles prennent en compte l'apparition de crises vaso-occlusives, et un certain nombre de complications aiguës et chroniques. Les complications incluses dans les deux modèles sont similaires. A noter que dans l'évaluation de l'ICER, deux complications supplémentaires sont modélisées. Cependant, en l'absence de données disponibles et afin de privilégier une approche conservatrice ces complications ne sont pas prises en compte dans le présent modèle. En termes d'occurrence de complications, l'évaluation de l'ICER prend en compte des incidences annuelles de complications, issues de différentes publications et pondère ces	

	Comparaison	Impact
	incidences par des hasard ratios issue d'une étude au Royaume-Uni (17). Dans la présente analyse, les incidences de complications pour les patients expérimentant des CVO (au moins 2 CVO sévères par an), issue de l'étude menée sur le SNDS. A noter que ces deux méthodes génèrent des incidences et prévalences de complications au cours du temps assez similaires.	
Mortalité	Dans l'évaluation de l'ICER, les risques de mortalité des patients sous prise en charge standard sont issus de l'étude de Desai <i>et al.</i> (2020) (14). La présente analyse prend en compte l'étude de Paulukonis <i>et al.</i> (12). Ce choix s'est fondé sur la disponibilité de données de mortalité par âge. En effet, l'étude de Desai permet de documenter la surmortalité des patients atteints de drépanocytose, en fonction de leur nombre de CVO, mais ne documente les probabilités de mortalité au cours du temps directement. Dans le rapport de l'ICER, aucune information n'est donnée sur la méthode d'estimation des données utilisées dans le modèle.	L'utilisation des données issues de Desai. <i>et al.</i> a été testée en analyse de sensibilité dans la présente analyse. Cependant, les données issues de cette étude ne sont pas assez détaillées au niveau de l'âge. De plus, le HR utilisé pour la mortalité des patients répondeurs au traitement issu de Desai, surestime la mortalité de ces patients (patients avec moins de 2 CVO) ;
Valorisation des utilités	Dans la présente analyse, les données issues de CLIMB-121 ont été utilisées en analyse de référence. Ces données permettent de documenter les utilités liées aux états de santé. Les utilités utilisées dans l'évaluation de l'ICER proviennent de la littérature. En comparaison, l'utilité des patients à l'inclusion dans CLIMB-121 est estimé à 0,87 selon la matrice française. L'utilité rapportée dans l'analyse de l'ICER est de 0,80 (26). La différence peut être expliquée d'une part par le questionnaire et d'autre part, par la pondération par la matrice des préférences de la population générale française. En effet, dans la publication de Anie <i>et al.</i> (26), le questionnaire utilisé est le questionnaire EQ-5D-3L, et la matrice des préférences de la population générale britannique a été utilisée. De plus, le bénéfice en termes d'utilité du traitement par CASGEVY, l'ICER considère un incrément d'utilité de 0,05, choisi de manière arbitraire. La présente analyse utilise donc les données issues de l'essai CLIMB-121 qui permet de documenter le bénéfice en termes d'utilité du traitement par CASGEVY.	Au regard des données pour les états de santé rapportées dans le rapport de l'ICER, leur utilisation dans la présente analyse aurait un impact à la hausse sur le RDCR. Cependant, certaines des données utilisées proviennent d'hypothèses arbitraires, ou de données issues de méthodes de vignettes. Il apparaît que les sources utilisées dans la présente analyse sont robustes, et l'exploration des analyses de sensibilité a permis de renforcer la confiance autour de ces estimations.
Valorisation des coûts	Les postes de coûts pris en compte dans les deux évaluations sont identiques. Le prix de CASGEVY est fixé à 2 000 000 \$ dans l'analyse de l'ICER. Les coûts relatifs à la prise en charge standard et les coûts liés aux complications ont été obtenus d'après des données de la littérature.	Au regard des différences de système de santé, aucune comparaison ne peut être réalisée.
Résultats	Dans le rapport de l'ICER, le RDCR de CASGEVY est estimé à 183 000 \$ / QALY selon la perspective système de santé, et de 162 000 \$ / QALY selon la perspective	Les résultats apparaissent cohérents au regard des différences de modélisation.

	Comparaison	Impact
	sociétale. Ces RDCR sont fondés sur un prix de CASGEVY à 2 000 000 \$. Dans la présente analyse, le RDCR de l'analyse de référence est de 97 054 €/QALY.	

4.6. Analyse de l'incertitude

Tableau 32. Analyses de sensibilité déterministes sur les choix structurants et les choix de modélisation - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – mai 2024

Paramètre	Analyse principale	Analyse de sensibilité	Justification
Horizon temporel	45 ans	60 ans	Guide méthodologique HAS
Taux d'actualisation des coûts et des QALY	2,5% / an puis diminution à 1,5% à partir de 30 ans	0% / an	Guide méthodologique HAS
		4,5% / an	Exploration d'un potentiel changement du taux d'actualisation
		1,2% / an (35)	
Population simulée	Caractéristiques de la population 2 du SNDS (excepté le poids non disponible dans le SNDS) Age : 25,9 ans Poids : 64,9 kg % femmes : 52,8% Nb annualisé CVO : 4,33 % HU : 79,0% % transf. : 19,0% % Chélateurs : 89,9% (parmi les 19%)	Age de la population FAS de CLIMB-121 (21,2 ans)	Permet d'explorer l'incertitude du choix des caractéristiques de la population simulée et de la prise en charge standard
		% femmes de la population FAS de CLIMB-121 (44,2%)	
		Nombre de CVO annualisés de la population FAS de CLIMB-121 (4,2)	
		Proportion de patients sous hydroxyurée (67,4%)	
		Proportion de patients avec programme transfusionnel (25,6%)	
		Caractéristiques de la population FAS de CLIMB-121	
Nombre de CVO	Issu de la population 2 du SNDS, sur la base de l'historique des patients (4,33)	Issu de la population 2 du SNDS, sur la base du suivi (5,59)	Permet d'explorer l'impact de ce paramètre au regard de l'exercice de validation interne
Hypothèse de perte d'effet du traitement à long-terme	Après 15 ans, 10% des patients retournent dans l'état « Patients drépanocytaires sévères, avec CVO récurrentes », mais avec un nombre de CVO amélioré par rapport à leur inclusion	Maintien de l'effet traitement tout au long de l'horizon temporel	Permet d'explorer une analyse en ligne avec l'effet attendu de CASGEVY, au regard de son mécanisme d'action et des résultats obtenus à ce jour
		25% des patients	Au regard du caractère non cliniquement pertinent de l'hypothèse de non-maintien de l'effet traitement, permettent
		25% des patients avec perte d'effet progressive sur l'horizon temporel	
		50% des patients	

Paramètre	Analyse principale	Analyse de sensibilité	Justification
		50% des patients avec perte d'effet progressive sur l'horizon temporel	d'explorer l'impact des paramètres choisis
Mortalité des patients de l'état « Patients drépanocytaires sévères, avec CVO récurrentes »	Taux de mortalité annuels issu de Paulukonis <i>et al.</i> (12)	Taux de mortalité annuels issu de Piel <i>et al.</i> (13)	Permet d'explorer le choix de Paulukonis, source la plus détaillée malgré l'incertitude autour de sa transposabilité
		Taux de mortalité annuels issu de Desai <i>et al.</i> (14)	
Mortalité des patients de l'état « Patients drépanocytaires sévères, avec CVO récurrentes »	Taux de mortalité annuels de la population générale d'après l'INSEE	Non prise en compte du risque de surmortalité de 1,25	Du fait d'un choix arbitraire, permet d'estimer l'incertitude autour de ce choix
	Application d'un risque de surmortalité de 1,25	Prise en compte d'un risque de surmortalité issu de Martin <i>et al.</i> (16)	
Mortalité pour les deux états	Avec CVO : Taux de mortalité annuels issu de Paulukonis <i>et al.</i> (12) Sans CVO : Taux de mortalité annuels de la population générale et application d'un risque de surmortalité de 1,25	Avec CVO : Paulukonis <i>et al.</i> (12) Sans CVO : Paulukonis <i>et al.</i> (12) et application d'un HR de 0,31 (Desai <i>et al.</i> (14))	Permet de tester une autre méthode de modélisation de la mortalité
		Avec CVO : Desai <i>et al.</i> Sans CVO : Desai et application d'un HR de 0,31 (Desai <i>et al.</i> (14))	
Utilités	Sans CVO : CLIMB-121 à 24 mois Avec CVO : CLIMB-121 à l'inclusion Désutilités liées aux complications : CVO (Anie <i>et al.</i> (26)) et Sullivan <i>et al.</i> (27) pour les autres complications	Sans CVO : CLIMB-121 à 24 mois Avec CVO : étude PRO menée par Vertex Désutilités liées aux complications : non prise en compte	Permet d'estimer l'incertitude entourant les utilités
		Sans CVO : CLIMB-121 à 24 mois Avec CVO : étude PRO menée par Vertex Désutilités liées aux complications : prises en compte	
	Sans CVO : CLIMB-121 à 24 mois	Sans CVO : CLIMB-121 à 12 mois	Permet d'estimer l'incertitude autour d'un choix
	Désutilité liée au traitement : - 0,22 d'après l'avis de ZYNTGLO (référence source : (28))	Désutilité liée au traitement : non prise en compte	Permet d'estimer l'incertitude autour d'un choix
	Sans CVO : CLIMB-121 à 24 mois Avec CVO : CLIMB-121 à l'inclusion	Sans CVO : CLIMB-121 à l'inclusion Avec CVO : CLIMB-121 à l'inclusion	Demande de l'évaluateur (choix extrêmement conservateur, sans fondement)
Préservation de la fertilité	Oui (100% des patients)	Non	Permet d'explorer l'impact de certains postes de coûts sur les résultats
Coût du suivi post-transplantation	Recommandations de HSVT	Non pris en compte	

Paramètre	Analyse principale	Analyse de sensibilité	Justification
Coût de la mobilisation	Nombre moyen de cycles dans CLIMB-121 (2)	Nombre médian de cycles dans CLIMB-121 (2,21)	
Prix de CASGEVY		-5% ()	Guide méthodologique de la HAS
		-10% ()	
		-20% ()	

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

Tableau 33. Résultats de l'analyse coût-utilité actualisés - Analyse de référence - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – mai 2024

Stratégies	Coût total (€)	QALY	Δ		RDCR (€/QALY)
			Coûts (€)	QALY	
Prise en charge standard	812 526	14,49	-	-	-
CASGEVY+/- prise en charge standard	2 112 884	21,88	1 300 359	7,39	175 918 €

Tableau 34. Résultats de l'analyse coût-efficacité actualisés - Analyse de référence - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – mai 2024

Stratégies	Coût total (€)	AV	Δ		RDCR (€/AVG)
			Coûts (€)	AVG	
Prise en charge standard	812 526	26,05	-	-	-
CASGEVY +/- prise en charge standard	2 112 884	20,75	1 300 359	5,30	245 351

4.7.1.2. Résultats de l'étude de coût

Tableau 35. Résultats actualisés sur les coûts totaux et désagrégés par poste de coût – Analyse de référence - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – mai 2024

Poste de coûts	CASGEVY	Prise en charge standard	Différence
Coûts des médicaments ou des transplantations			
Coûts de mobilisation, d'aphérèse, de conditionnement et de pré-traitement	43 283 €	-	43 283 €
Coûts supplémentaires liés à la transplantation	38 911 €	-	38 911 €
Coûts d'hospitalisation pour la procédure (Exa-cel)	32 153 €	-	32 153 €
Coûts de suivi post-transplantation	6 758 €	-	6 758 €
Coûts de transfusion sanguine			
Coûts de la thérapie de chélation du fer	5 609 €	43 142 €	-37 533 €
Coûts des complications aiguës	62 224 €	590 688 €	-528 465 €
Coûts des CVO (crises vaso-occlusives)	51 568 €	552 860 €	-501 292 €

Poste de coûts	CASGEVY	Prise en charge standard	Différence
Coûts des complications chroniques	39 979 €	77 916 €	-37 937 €
Coûts de suivi	790 €	6 076 €	-5 286 €
Coûts de préservation de la fertilité	1 826 €	0 €	+1 826 €
Coûts de fin de vie	1 014 €	2 998 €	-1 983 €
Total	2 112 884 €	812 526 €	+ 1 300 359 €

N/A : Non applicable.

4.7.1.3. Résultats de l'étude des résultats de santé

Tableau 36. Résultats actualisés en termes d'années de vie et de QALY – Analyse de référence - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – mai 2024

Résultats actualisés		CASGEVY +/- prise en charge standard	Prise en charge standard	Différence
Année de vie	Total	26,05	20,75	+5,30
QALY	Guéri/drépanocytose sans complications	24,30	18,06	+6,25
	Perte de QALY complications	-2,42	-3,56	-1,15
	Total	21,88	14,49	+7,39

Tableau 37. Proportion de patients dans chaque état de santé et pour chaque bras de traitement au cours de l'horizon temporel - Analyse de référence - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – mai 2024

Horizon temporel	CASGEVY +/- prise en charge standard			Prise en charge standard			
	Avec CVO	Guéri sans CVO	Décès	Avec CVO	Guéri sans CVO	Décès	
Entrée du modèle	100,0%	0,0%	0,0%	100,00%	0,0%	0,00%	
1 an	3,4%	95,6%	1,0%	99,00%	0,0%	1,00%	
2 ans	3,4%	95,5%	1,1%	98,02%	0,0%	1,98%	
3 ans	3,4%	95,5%	1,2%	97,04%	0,0%	2,96%	
4 ans	3,3%	95,4%	1,3%	96,08%	0,0%	3,92%	
5 ans	3,3%	95,4%	1,4%	95,12%	0,0%	4,88%	
10 ans	3,2%	95,0%	2,0%	89,70%	0,0%	10,30%	
15 ans	3,0%	94,5%	2,9%	81,71%	0,0%	18,29%	
20 ans	2,7%	93,0%	4,6%	73,89%	0,0%	26,11%	
30 ans	2,4%	87,9%	10,4%	56,54%	0,0%	43,46%	
40 ans	1,7%	79,1%	19,8%	40,12%	0,0%	59,88%	
45 ans	1,1%	73,0%	26,1%	33,19%	0,0%	66,81%	

Tableau 38. Nombre moyen d'événements par personne au cours de l'horizon temporel - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – mai 2024

Nombre moyen d'événements par personne au cours de l'horizon temporel	CASGEVY	Prise en charge standard
CVO	8,7	142,6
Syndrome thoracique aigu	0,000	0,000
AVC	0,115	1,892
Infections aiguës	0,758	12,468
Insuffisance rénale aiguë	0,090	1,484
Calculs biliaires	0,151	2,488
Embolisme pulmonaire	0,000	0,000
Ulcère du membre inférieur	0,301	4,956

Tableau 39. Proportion de patients ayant développé des complications chroniques au cours de l'horizon temporel - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – mai 2024

Proportion de patients ayant développé des complications chroniques au cours de l'horizon temporel	CASGEVY	Prise en charge standard
Insuffisance rénale chronique	26,0%	49,3%
Hypertension pulmonaire	16,4%	39,6%
Nécrose avasculaire	33,1%	63,3%
Insuffisance cardiaque	30,2%	50,6%
Déficits cognitifs	10,9%	27,7%
Séquelles d'AVC	17,5%	33,1%
Rétinopathies drépanocytaires	0,0%	0,0%
Maladie du foie	22,5%	53,5%

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

4.7.2.1. Analyse de l'incertitude liée aux choix structurants

Tableau 40. Résultats des analyses de sensibilité sur les choix structurants - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – mai 2024

Paramètre	Analyse principale	Analyse de sensibilité	RD CR	ΔRD CR (par rapport à l'analyse de référence)
Horizon temporel	45 ans	60 ans	135 260 €	-23,1%
Taux d'actualisation des coûts et des QALY	2,5% / ans puis diminution à 1,5% à partir de 30 ans	0% / an	69 095 €	-60,7%
		4,5% / an	321 178 €	+82,6%
		1,2% / an (35)	115 203 €	-34,5%

4.7.2.2. Analyse de l'incertitude liée aux choix de modélisation

Tableau 41. Résultats des analyses de sensibilité sur les choix de modélisation - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – mai 2024

Paramètre	Analyse principale	Analyse de sensibilité	RDCR	ΔRDCR (par rapport à l'AR)
Population simulée	Caractéristiques de la population 2 du SNDS (excepté le poids non disponible dans le SNDS)	Age de la population FAS de CLIMB-121	182 498 €	+3,7%
		% femmes de la population FAS de CLIMB-121	176 946 €	< 1%
		Nombre de CVO annualisés de la population FAS de CLIMB-121	179 062 €	+1,8%
		Proportion de patients sous hydroxyurée de la population FAS de CLIMB-121	175 952 €	< 1%
		Proportion de patients avec programme transfusionnel de la population FAS de CLIMB-121	170 530 €	-3,0%
		Caractéristiques de la population FAS de CLIMB-121	180 796 €	2,8%
Nombre de CVO	Issu de la population 2 du SNDS, sur la base de l'historique des patients (4,33)	Issu de la population 2 du SNDS, sur la base du suivi (5,59)	147 293 €	-16,3%
Hypothèse de non- maintien de l'effet du traitement à long-terme	Après 15 ans, 10% des patients retournent dans l'état « Patients drépanocytaires sévères, avec CVO récurrentes », mais avec un nombre de CVO amélioré par rapport à leur inclusion	Maintien de l'effet traitement tout au long de l'horizon temporel	165 748 €	-5,8%
		25% des patients	193 189 €	+9,8%
		25% des patients avec perte d'effet progressive sur l'horizon temporel	180 388 €	+2,5%
		50% des patients	228 989 €	+30,2%
		50% des patients avec perte d'effet progressive sur l'horizon temporel	199 992 €	+13,7%
Mortalité des patients de l'état « Patients drépanocytaires sévères, avec CVO récurrentes »	Taux de mortalité annuels issu de Paulukonis <i>et al.</i> (12)	Taux de mortalité annuels issu de Piel <i>et al.</i> (13)	174 334 €	-0,9%
		Taux de mortalité annuels issu de Desai <i>et al.</i> (14)	149 359 €	-15,1%
Mortalité des patients de l'état « Patients drépanocytaires sévères, avec CVO récurrentes »	Taux de mortalité annuels de la population générale d'après l'INSEE Application d'un risque de surmortalité de 1,25	Non prise en compte du risque de surmortalité de 1,25	172 510 €	-1,9%
		Prise en compte d'un risque de surmortalité issu de Martin <i>et al.</i> (16)	204 877 €	+16,5%
		Avec CVO : Paulukonis <i>et al.</i>	208 769 €	+18,7%

Paramètre	Analyse principale	Analyse de sensibilité	RDCR	ΔRDCR (par rapport à l'AR)
Mortalité pour les deux états	Avec CVO : Taux de mortalité annuels issu de Paulukonis <i>et al.</i> (12)	Sans CVO : Paulukonis et application d'un HR de 0,31 (Desai <i>et al.</i>)		
	Sans CVO : Taux de mortalité annuels de la population générale et application d'un risque de surmortalité de 1,25	Avec CVO : Desai <i>et al.</i> Sans CVO : Desai et application d'un HR de 0,31 (Desai <i>et al.</i>)	207 407 €	+17,9%
Utilités	Sans CVO : CLIMB-121 à 24 mois	Sans CVO : CLIMB-121 à 24 mois	188 175 €	+7,0%
	Avec CVO : CLIMB-121 à l'inclusion	Avec CVO : étude PRO menée par Vertex		
	Désutilités liées aux complications : CVO (Anie <i>et al.</i>) et Sullivan <i>et al.</i> pour les autres complications	Désutilités liées aux complications : non prise en compte		
		Sans CVO : CLIMB-121 à 24 mois	139 196 €	-20,9%
		Avec CVO : étude PRO menée par Vertex		
		Désutilités liées aux complications : prises en compte		
	Sans CVO : CLIMB-121 à 24 mois	Sans CVO : CLIMB-121 à 12 mois	170 529 €	-3,1%
	Désutilité liée au traitement : issue de l'avis CEESP ZYNTEGLO	Désutilité liée au traitement : non prise en compte	170 858 €	-2,9%
	Sans CVO : CLIMB-121 à 24 mois	Sans CVO : CLIMB-121 à l'inclusion	217 603 €	+23,7%
	Avec CVO : CLIMB-121 à l'inclusion	Avec CVO : CLIMB-121 à l'inclusion		
Préservation de la fertilité	Oui (100% des patients)	Non	175 671 €	-0,1%
Coût du suivi post-transplantation	Recommandations de HSVT	Non pris en compte	175 003 €	-0,5%
Coût de la mobilisation	Nombre moyen de cycles dans CLIMB-121 (2)	Nombre médian de cycles dans CLIMB-121 (2,21)	175 361 €	-0,3%

4.7.2.3. Analyse de l'incertitude liée aux paramètres

Analyse déterministe

Figure 6. Diagramme en tornade des analyses de sensibilité déterministes - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – mai 2024

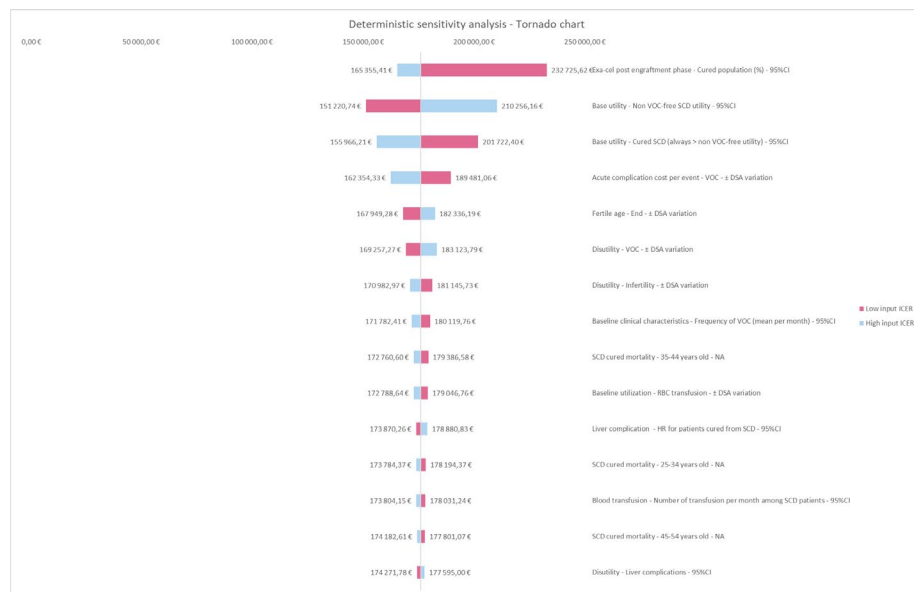


Tableau 42. Résultats des analyses de sensibilité déterministes - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – mai 2024

Paramètre	AR	Borne haute	Borne basse	RDCR (borne haute)	% variation AR	RDCR (borne basse)	% variation AR
Proportion de patients ayant atteint AC12 – IC95%	96,6%	100,0%	82,2%	165 355	-6,0%	232 726	+32,3%
Utilité de l'état "Patients SCD, avec CVO récurrente" - IC95%	0,87	0,94	0,80	210 256	+19,5%	151 221	-14,0%
Utilité de l'état "Patients SCD guéris, sans CVO récurrente" - IC95%	0,94	0,98	0,90	155 966	-11,3%	201 722	+14,7%
Coût par événement, CVO - ± 20%	6 151,98	7 382,38	4 921,58	162 354	-7,7%	189 481	+7,7%
Age de fin de fertilité, - ± 20%	51	61	41	182 336	+3,6%	167 949	-4,5%
Désutilité liée aux CVO – ± 20%	-0,23	-0,184	-0,276	183 124	+4,1%	169 257	-3,8%
Désutilité liée à l'infertilité – ± 20%	-0,058	-0,0464	-0,0696	170 983	-2,8%	181 146	+3,0%
Nb annualisés de CVO à l'inclusion – IC95%	0,361	0,375	0,346	171 782	-2,4%	180 120	+2,4%
Taux de mortalité SCD avec CVO récurrentes - 35-44 ans - ± 20%	0,0186	0,0224	0,0149	172 761	-1,8%	179 387	+2,0%
Proportion de patients sous programme transfusionnel, - IC95%	19,0%	22,8%	15,2%	172 789	-1,8%	179 047	+1,8%
Risque de développement de complications du foie, pour les patients de l'état « Patients SCD guéris, sans CVO récurrente » - IC95%	0,161	0,685	0,038	178 881	+1,7%	173 870	-1,2%
Mortalité des patients SCD - 25-34 ans - ± 20%	0,01	0,012	0,008	173 784,37 €	1,2%	178 194	1,3%

Paramètre	AR	Borne haute	Borne basse	RDCR (borne haute)	% variation AR	RDCR (borne basse)	% variation AR
# de transfusions par mois - 95%CI	0,77	0,93	0,62	173 804	-1,2%	178 031	+1,2%
Mortalité des patients SCD - 45-54 ans ± 20%	0,026	0,031	0,021	174 183	-1,0%	177 801	+1,1%
Désutilité liée aux maladies du foie - ± 20%	-0,0567	-0,0344	-0,0789	177 595	+1,0%	174 272	-0,9%
Taux d'insuffisance rénale chronique pour patients avec CVO récurrentes ± 20%	0,0020	0,0024	0,0016	174 508	-0,8%	177 517	+0,9%
Taux d'insuffisance cardiaque pour patients avec CVO récurrentes ± 20%	0,0021	0,0025	0,0017	174 725	-0,7%	177 278	+0,8%
Désutilité liée aux ostéonécroses / nécroses avasculaires - ± 20%	-0,038	-0,023	-0,0529	177 044	+0,6%	174 806	-0,6%
Désutilité liée à l'insuffisance cardiaque - ± 20%	-0,0635	-0,039	-0,088	177 023	+0,6%	174 827	-0,6%
Désutilité liée au traitement de conditionnement par busulfan - ± 20%	-0,22	-0,176	-0,264	174 882	-0,6%	176 966	+0,6%
HR pour patient guéris – Nécrose avasculaire/osseuse – IC95%	0,202	0,309	0,132	177 031	+0,6%	175 137	-0,4%
HR pour patient guéris – Insuffisance cardiaque – IC95%	0,388	0,862	0,173	175 918	+0,0%	174 032	-1,1%
Coût de l'hospitalisation d'administration de CASGEVY - ± 20%	32 153	38 584	25 722	176 788	+0,5%	175 048	-0,5%
Mortalité des patients SCD - 55-64 ans ± 20%	0,0337	0,0405	0,0270	175 087	-0,5%	176 812	+0,5%
Coût unitaire du plerixafor - ± 20%	4 757,55	5 709,06	3 806,04	176 771	+0,5%	175 064	-0,5%

Analyse probabiliste

Tableau 43. Résultats de l'analyse probabiliste – analyse coût-utilité - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – mai 2024

Stratégies	Coût total (€)	QALY	Δ		RDCR (€/QALY)
			Coûts (€)	QALY	
Prise en charge standard	814 567	14,50	1 297 547	7,37	176 051 €
CASGEVY +/- prise en charge standard	2 112 114	21,87			

QALY : Année de vie pondérée par la qualité de vie ; RDCR : Ratio différentiel coût-résultat

Figure 7. Plan coût-QALY de l'analyse probabiliste - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – mai 2024

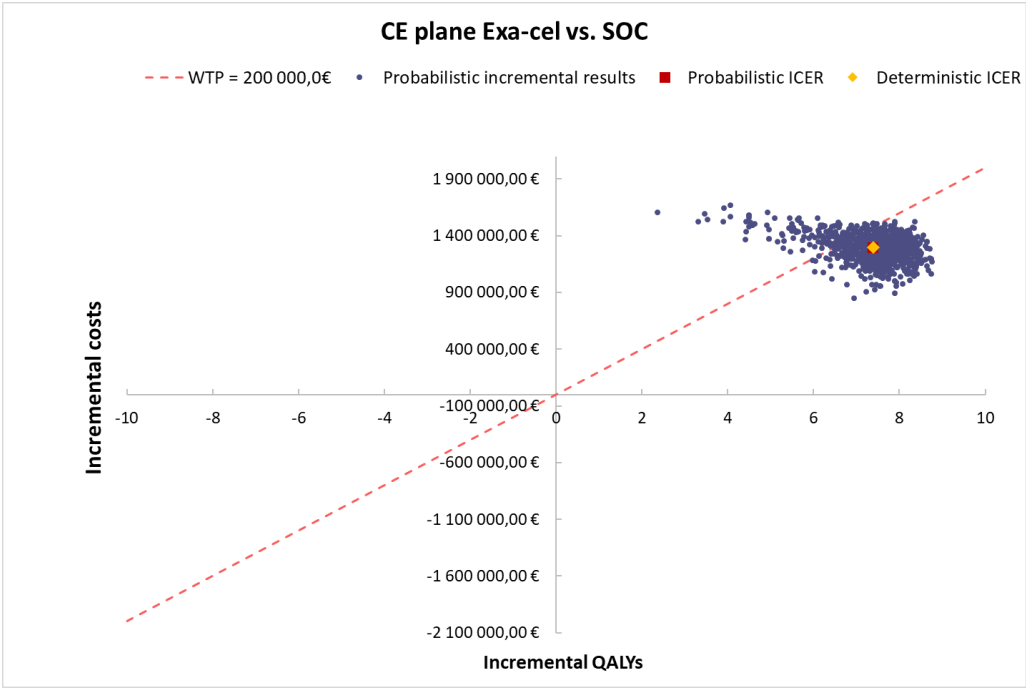
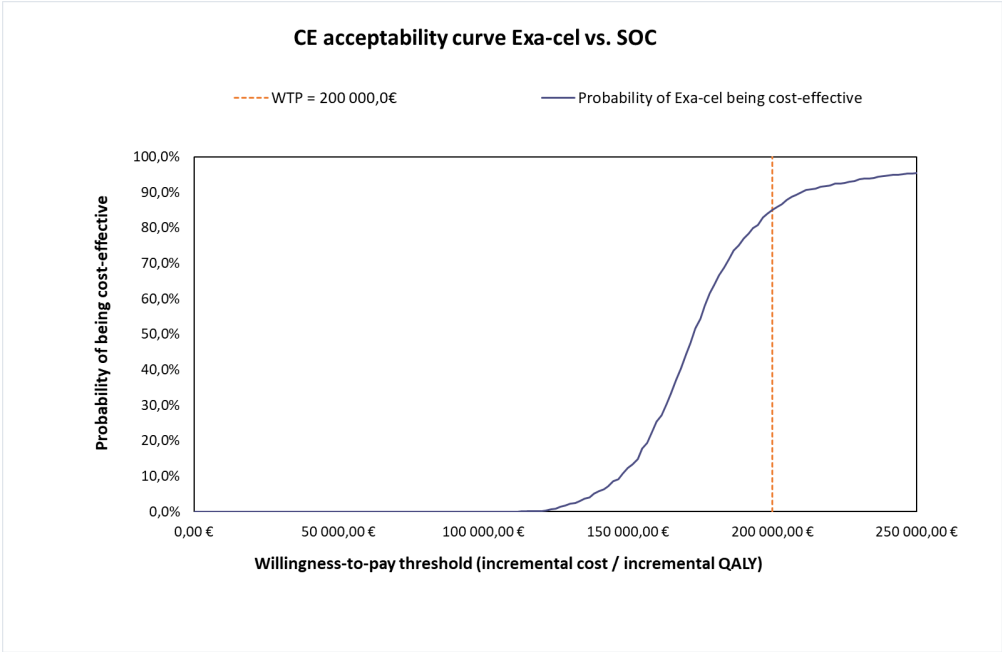


Figure 8. Courbe d'acceptabilité - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – mai 2024



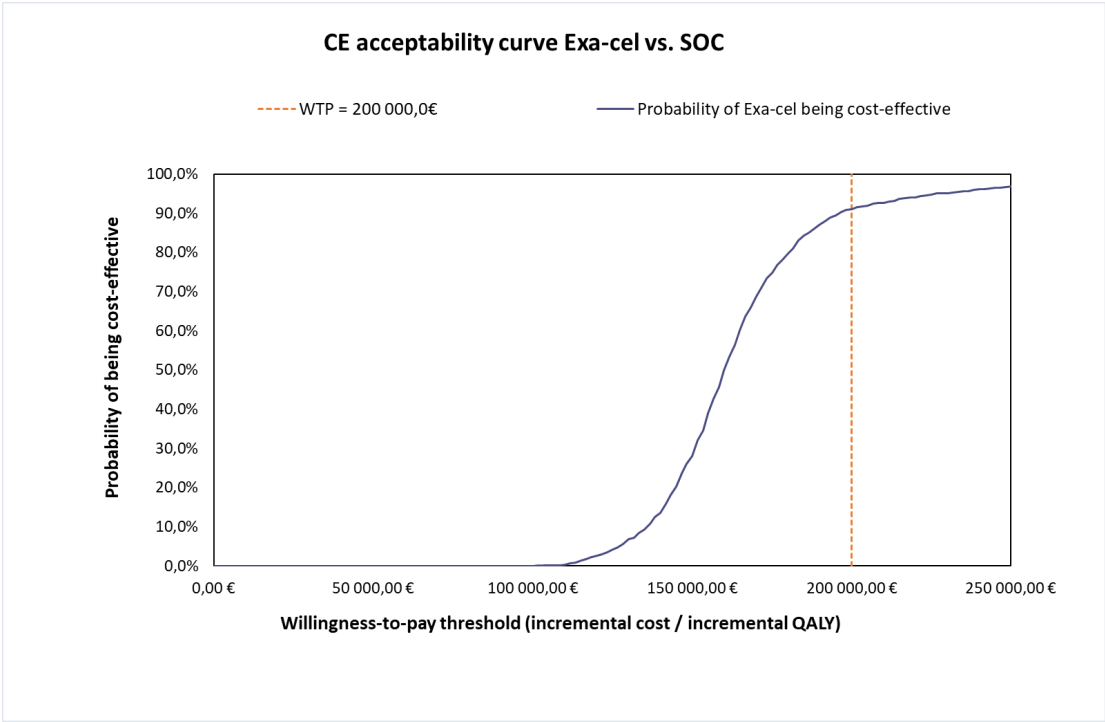
4.7.2.4. Analyse de l'incertitude via des scénarios alternatifs

Résultats pour la simulation à la baisse 1 (10%)

Tableau 44. Résultats de l'analyse pour une baisse de prix de 10% - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – mai 2024

Stratégies	Coût total (€)	QALY	Δ		RDCR (€/QALY)
			Coûts (€)	QALY	
Prise en charge standard	812 526	14,49	1 205 359	7,39	163 066 €/QALY (-7,3%)
CASGEVY	2 017 884	21,88			

Figure 9. Courbe d'acceptabilité multi-option (analyse de sensibilité pour une baisse de prix de 5%) - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – mai 2024

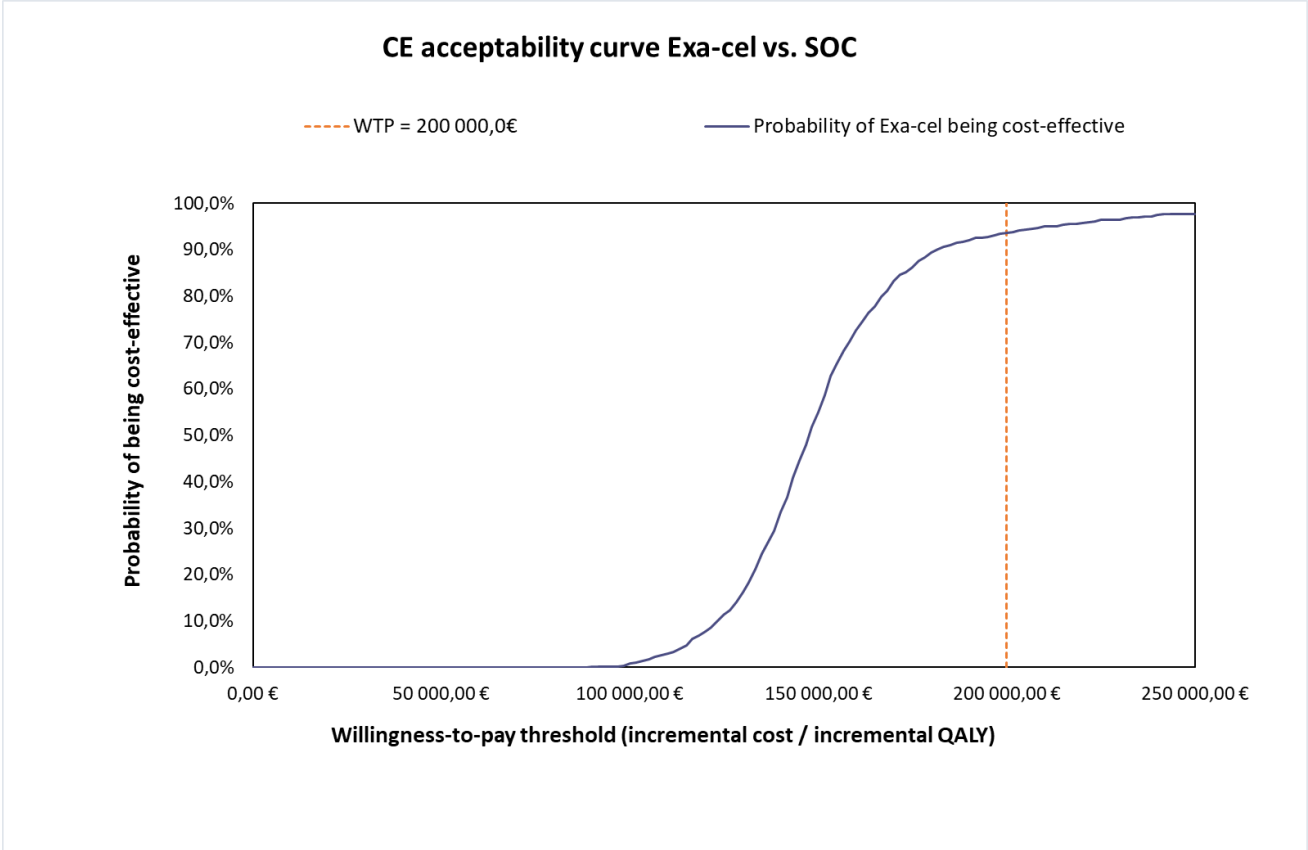


Analyse pour la simulation à la baisse 2 (20%)

Tableau 45. Résultats de l'analyse pour une baisse du prix de CASGEVY de 20% - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – mai 2024

Stratégies	Coût total (€)	QALY	Δ		RDCR (€/QALY)
			Coûts (€)	QALY	
Prise en charge standard	812 526	14,49	1 110 359	7,39	150 214 € (-14,6%)
CASGEVY	1 922 884	21,88			

Figure 10 . Courbe d'acceptabilité multi-option (analyse de sensibilité pour une baisse de prix de 10%) - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – mai 2024

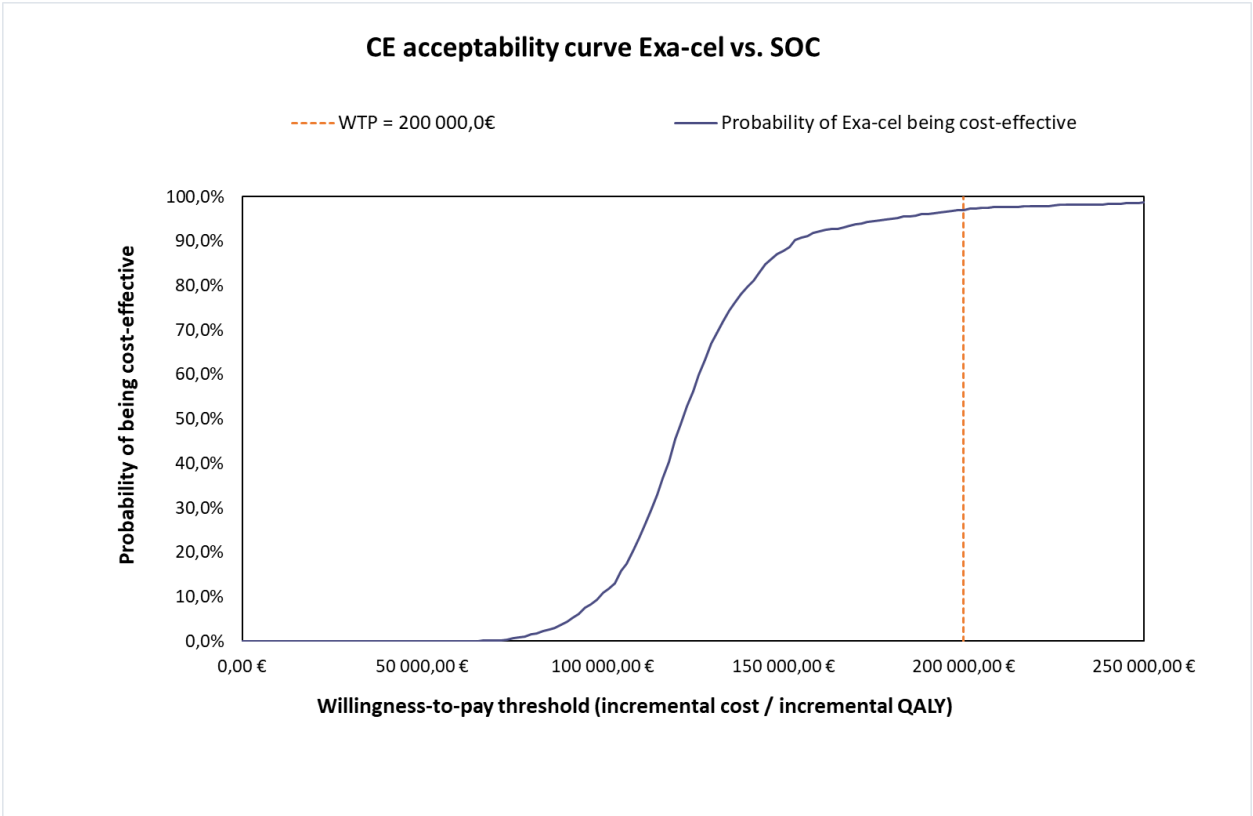


Analyse pour la simulation à la baisse 3 (3 %)

Tableau 46. Résultats de l'analyse pour une baisse du prix de CASGEVY de 3 % - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – mai 2024

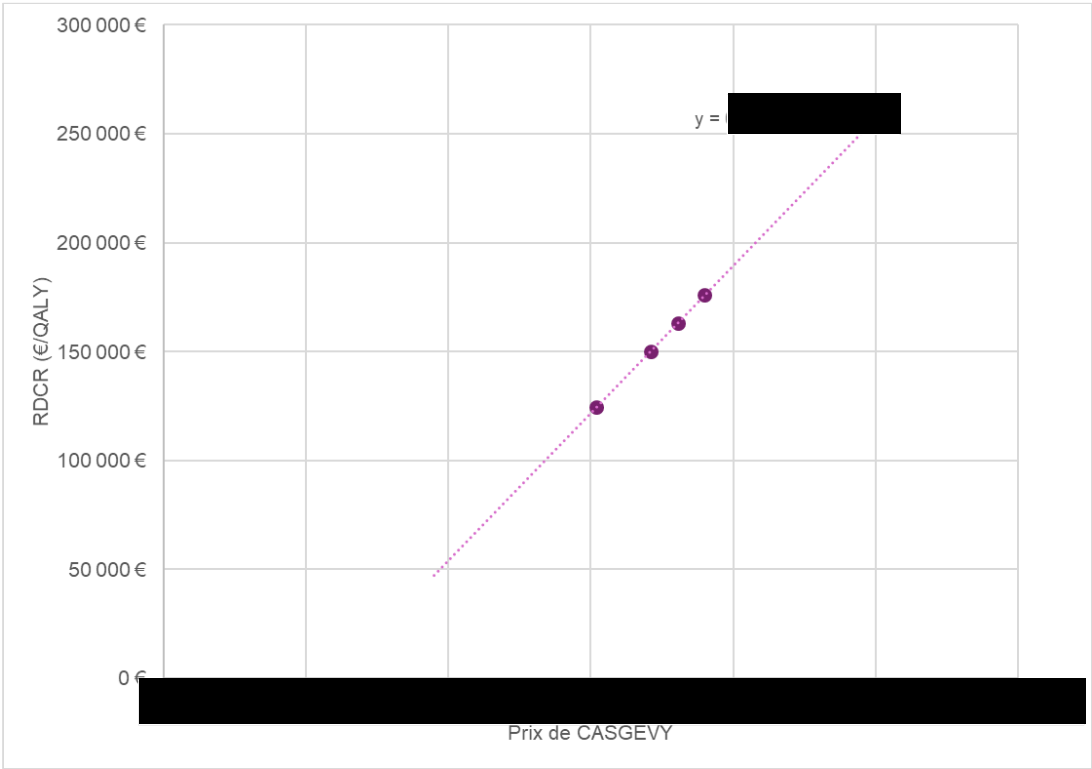
Stratégies	Coût total (€)	QALY	Δ		RDCR (€/QALY)
			Coûts (€)	QALY	
Prise en charge standard	812 526	14,49	920 359	7,39	124 510 € (-29,2%)
CASGEVY	1 732 884 €	21,88			

Figure 11. Courbe d'acceptabilité - Analyse de sensibilité sur le prix de CASGEVY - Baisse de 20% - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – mai 2024



Evolution du RDCR en fonction du prix de CASGEVY

Figure 12. Evolution du RDCR en fonction du prix de CASGEVY - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – mai 2024



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

5.1.1. Modèle

Figure 13. Suivi des cohortes dans le modèle d'AIB - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – mai 2024

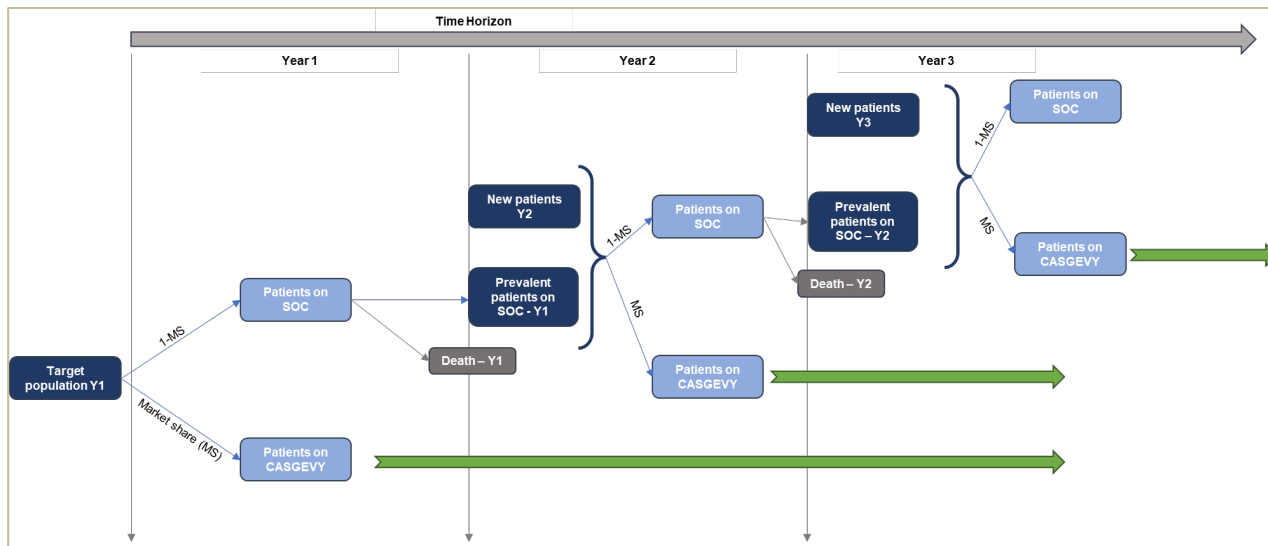
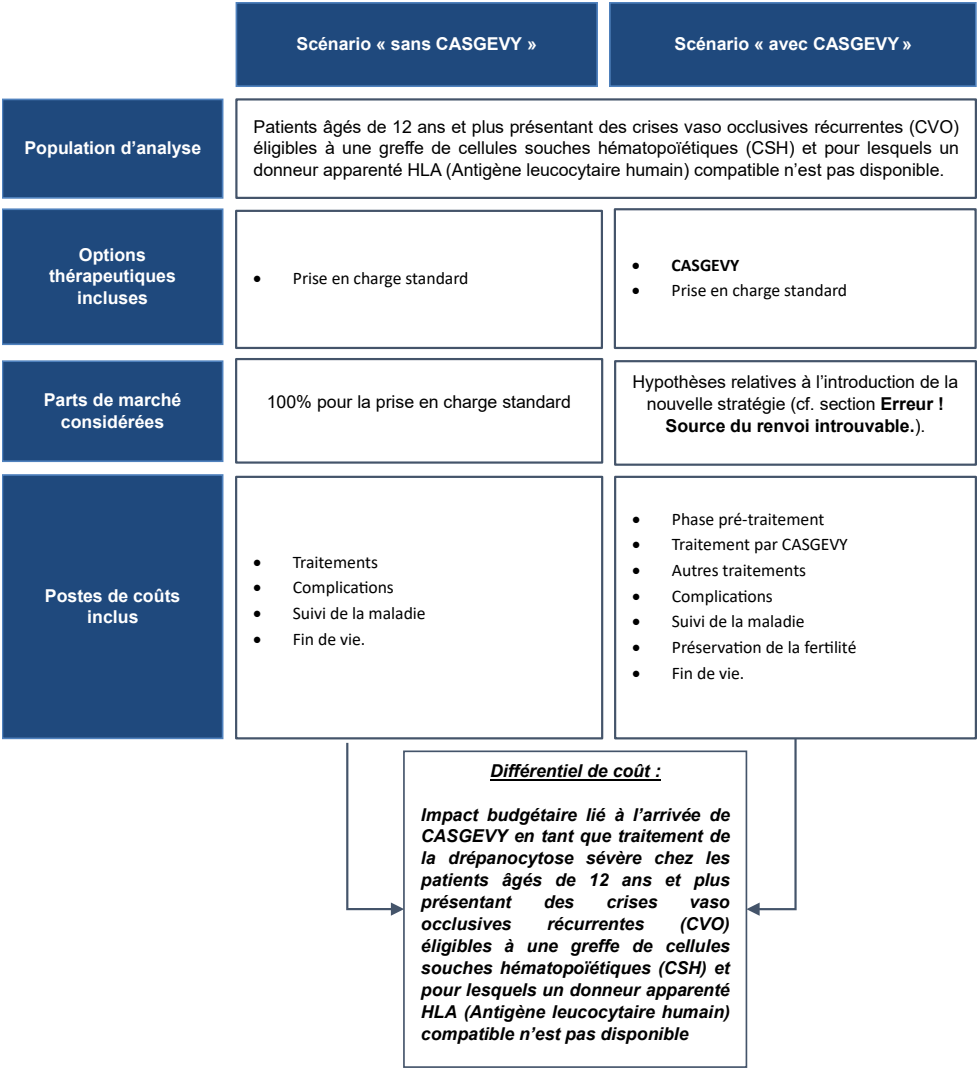


Figure 14. Représentation graphique de la méthode de calcul de l'AIB de l'introduction et de la diffusion du produit en France dans l'indication d'intérêt - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – mai 2024



5.2. Données cliniques mobilisées

Tableau 47. Incidence de survenue par complication par cycle du modèle - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – mai 2024

Complications	Incidence recalculée (par mois)
Complications aigües	
Syndrome thoracique aigu	0
AVC	0,0043
Insuffisance rénale aigüe	0,0034
Embolisme pulmonaire	0
Infections aigües	0,0284
Calculs biliaires	0,0057
Ulcères du membre inférieur	0,0113
Complications chroniques	

Complications	Incidence recalculée (par mois)
Hypertension pulmonaire	0,0015
Insuffisance cardiaque	0,0021
Maladies du foie	0,0023
Insuffisance rénale chronique	0,0020
Déficits cognitifs	0,0009
Nécrose avasculaire/osseuse	0,0031
Rétinopathies drépanocytaires	0

Tableau 48. Proportion cumulée de patients décédée au cours du temps par traitement - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – mai 2024

	% cumulé de décès chez les patients traités par la prise en charge standard	% cumulé de décès chez les patients traités par CASGEVY
Année 1	0,95%	0,96%
Année 2	1,94%	1,09%
Année 3	2,92%	1,19%

5.3. Exploration de l'incertitude (méthode)

Tableau 49. Paramètres testés dans l'ASD et variations - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – mai 2024

Paramètre	Valeur en AR	Variation du paramètre	Valeur min	Valeur max
Population cible estimée en année 1	2077	+/- 20%	1661,6	2492,4
Nombre de patients incidents	47	+/- 20%	37,6	56,4
Poids de la population simulée (en kg)	64,9	SE	59,51	70,28
% femmes dans la population simulée	53%	+/- 20%	42%	63%
Coût total de la mobilisation	22 371,53 €	+/- 20%	17 897,22 €	26 845,83 €
Nombre de transfusions pré-transplantation CASGEVY	3,00	+/- 20%	2,40	3,60
Coût d'hospitalisation pour administration de CASGEVY	32 153,15 €	+/- 20%	25 722,52 €	38 583,78 €
Coût de suivi post-transplantation – Année 1	58,79 €	+/- 20%	47,04 €	70,55 €
Coût de suivi post-transplantation – Année 2	44,91 €	+/- 20%	35,93 €	53,89 €
Coût de suivi post-transplantation – Année 3	44,91 €	+/- 20%	35,93 €	53,89 €
Coût d'une transfusion	833,74 €	+/- 20%	666,99 €	1 000,49 €
Coût mensuel de l'hydroxycarbamide	9,39 €	+/- 20%	7,51 €	11,26 €
Coût mensuel - DFO	2 040,59 €	+/- 20%	1 632,47 €	2 448,71 €
Coût mensuel - DFX	1 165,90 €	+/- 20%	932,72 €	1 399,08 €
Coût mensuel - DFP	342,14 €	+/- 20%	273,72 €	410,57 €

Paramètre	Valeur en AR	Variation du paramètre	Valeur min	Valeur max
Coût par événement - CVO	4 851,27 €	+/- 20%	3 881,02 €	5 821,52 €
Coût par événement - Syndrome thoracique aigu	4 851,27 €	+/- 20%	3 881,02 €	5 821,52 €
Coût par événement - AVC	5 136,23 €	+/- 20%	4 108,98 €	6 163,48 €
Coût par événement - Insuffisance rénale aigüe	6 826,74 €	+/- 20%	5 461,39 €	8 192,09 €
Coût par événement - Embolisme pulmonaire	4 171,57 €	+/- 20%	3 337,26 €	5 005,88 €
Coût par événement - Infection	6 720,11 €	+/- 20%	5 376,09 €	8 064,13 €
Coût par événement - Calculs biliaires	2 553,63 €	+/- 20%	2 042,90 €	3 064,36 €
Coût par événement - Ulcère du membre inférieur	2 427,74 €	+/- 20%	1 942,19 €	2 913,29 €
Coût mensuel – Hypertension pulmonaire	52,14 €	+/- 20%	41,71 €	62,56 €
Coût mensuel – Insuffisance rénale chronique	467,95 €	+/- 20%	374,36 €	561,54 €
Coût appliqué en une fois - Nécrose avasculaire	299,36 €	+/- 20%	239,49 €	359,23 €
Coût mensuel – Séqu Shore d'AVC	230,93 €	+/- 20%	184,74 €	277,11 €
Coût mensuel – Trouble cognitif	146,89 €	+/- 20%	117,51 €	176,27 €
Coût mensuel – Rétinopathie drépanocytaire	2,63 €	+/- 20%	2,10 €	3,15 €
Coût mensuel – Insuffisance cardiaque	206,06 €	+/- 20%	164,85 €	247,27 €
Coût mensuel – Maladie du foie	194,04 €	+/- 20%	155,23 €	232,85 €
Coût mensuel – suivi d'un patient drépanocytaire	14,95 €	+/- 20%	11,96 €	17,94 €
Coût appliqué au premier cycle – Préservation de la fertilité	933,29 €	+/- 20%	746,63 €	1 119,95 €
Coût mensuel – Préservation de la fertilité	3,25 €	+/- 20%	2,60 €	3,90 €
Coût de fin de vie	4 290,92 €	+/- 20%	3 432,74 €	5 149,10 €
Préservation de la fertilité - % d'hommes	100%	+/- 20%	80%	100%
Préservation de la fertilité - % de femmes	100%	+/- 20%	80%	100%

5.4. Présentation des résultats et exploration de l'incertitude

5.4.1. Résultats de l'analyse d'impact budgétaire

Coûts totaux et désagrégés par poste

Tableau 50. Coût en € décomposés par poste de coûts dans le scénario sans CASGEVY - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – mai 2024

Années	Année 1	Année 2	Année 3	Total
Coûts pré-transplantation	0,00 €	0,00 €	0,00 €	0,00 €
Coût de la transplantation	0,00 €	0,00 €	0,00 €	0,00 €
Suivi post-transplantation	0,00 €	0,00 €	0,00 €	0,00 €
Coût du traitement (CASGEVY/Hydroxycarbamide)				
Transfusions sanguines	3 290 319,50 €	3 080 282,11 €	3 118 379,20 €	9 488 980,82 €
Chélateurs du fer	4 654 590,67 €	4 357 465,09 €	4 411 358,45 €	13 423 414,21 €
Complications aiguës	50 277 393,11 €	50 914 632,51 €	51 545 525,88 €	152 737 551,50 €
Complications chroniques	392 687,65 €	1 078 326,86 €	1 749 487,47 €	3 220 501,98 €
Suivi des patients drépanocytaires	401 762,65 €	376 116,15 €	380 767,98 €	1 158 646,78 €
Indemnités journalières d'arrêt de travail	0,00 €	0,00 €	0,00 €	0,00 €
Coût de préservation de la fertilité	0,00 €	0,00 €	0,00 €	0,00 €
Coûts de fin de vie	85 032,61 €	89 793,32 €	90 907,36 €	265 733,29 €
Total				

Tableau 51. Coût en € décomposés par poste de coûts dans le scénario avec CASGEVY - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – mai 2024

Années	Année 1	Année 2	Année 3	Total
Patients traités par la prise en charge standard				
Coûts pré-transplantation	0,00 €	0,00 €	0,00 €	0,00 €
Coût de la transplantation	0,00 €	0,00 €	0,00 €	0,00 €
Suivi post-transplantation	0,00 €	0,00 €	0,00 €	0,00 €
Coût du traitement (CASGEVY/Hydroxycarbamide)				
Transfusions sanguines	3 274 477,81 €	3 013 532,57 €	2 947 450,92 €	9 235 461,29 €
Chélateurs du fer	4 632 180,51 €	4 263 039,06 €	4 169 557,86 €	13 064 777,42 €
Complications aiguës	50 035 325,74 €	49 876 152,43 €	48 810 213,45 €	148 721 691,62 €
Complications chroniques	390 797,00 €	1 066 938,75 €	1 695 512,75 €	3 153 248,50 €
Suivi des patients drépanocytaires	399 828,31 €	367 965,74 €	359 896,87 €	1 127 690,92 €

Années	Année 1	Année 2	Année 3	Total
Indemnités journalières d'arrêt de travail	0,00 €	0,00 €	0,00 €	0,00 €
Coût de préservation de la fertilité	0,00 €	0,00 €	0,00 €	0,00 €
Coûts de fin de vie	84 623,21 €	88 019,24 €	86 163,00 €	258 805,45 €
Total				
Patients traités par CASGEVY				
Coûts pré-transplantation	223 715,26 €	738 260,36 €	1 588 378,34 €	2 550 353,96 €
Coût de la transplantation	321 531,50 €	1 061 053,95 €	2 282 873,65 €	3 665 459,10 €
Suivi post-transplantation	6 882,39 €	28 044,46 €	71 789,88 €	106 716,73 €
Coût du traitement (CASGEVY/Hydroxycarbamide)				
Transfusions sanguines	25 012,20 €	83 037,42 €	179 718,25 €	287 767,87 €
Chélateurs du fer	22 409,27 €	74 653,90 €	162 121,30 €	259 184,48 €
Complications aiguës	242 056,96 €	812 543,30 €	1 777 646,96 €	2 832 247,22 €
Complications chroniques	1 890,53 €	10 051,42 €	30 653,84 €	42 595,79 €
Suivi des patients drépanocytaires	66,62 €	280,57 €	733,32 €	1 080,51 €
Indemnités journalières d'arrêt de travail	0,00 €	0,00 €	0,00 €	0,00 €
Coût de préservation de la fertilité	10 870,91 €	36 259,89 €	78 842,44 €	125 973,24 €
Coûts de fin de vie	412,91 €	1 418,70 €	3 158,60 €	4 990,21 €
Total				
Total du scénario avec CASGEVY				
Coûts pré-transplantation	223 715,26 €	738 260,36 €	1 588 378,34 €	2 550 353,96 €
Coût de la transplantation	321 531,50 €	1 061 053,95 €	2 282 873,65 €	3 665 459,10 €
Suivi post-transplantation	6 882,39 €	28 044,46 €	71 789,88 €	106 716,73 €
Coût du traitement (CASGEVY/Hydroxycarbamide)				
Transfusions sanguines	3 299 490,01 €	3 096 569,99 €	3 127 169,17 €	9 523 229,17 €
Chélateurs du fer	4 654 589,78 €	4 337 692,96 €	4 331 679,16 €	13 323 961,90 €
Complications aiguës	50 277 382,70 €	50 688 695,73 €	50 587 860,42 €	151 553 938,84 €
Complications chroniques	392 687,54 €	1 076 990,17 €	1 726 166,58 €	3 195 844,29 €
Suivi des patients drépanocytaires	399 894,94 €	368 246,30 €	360 630,19 €	1 128 771,43 €
Indemnités journalières d'arrêt de travail	0,00 €	0,00 €	0,00 €	0,00 €
Coût de préservation de la fertilité	10 870,91 €	36 259,89 €	78 842,44 €	125 973,24 €

Années	Année 1	Année 2	Année 3	Total
Coûts de fin de vie	85 036,12 €	89 437,94 €	89 321,60 €	263 795,66 €
Total				

Tableau 52. Résultats des analyses de sensibilité déterministes sur les paramètres - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – mai 2024

Paramètres	IB avec valeur min (€)	% variation par rapport à l'AR	IB avec valeur max (€)	% variation par rapport à l'AR
Coût de l'hospitalisation pour administration de CASGEVY		0,33%		0,33%
Coût total de la mobilisation/aphérèse		0,23%		0,23%
CVO – coût par événement		0,10%		0,10%
Poids des patients (en kg)		0,07%		0,07%
Nombre de transfusions pré-transplantation		0,03%		0,03%
Coût de préservation de la fertilité (au premier cycle)		0,01%		0,01%
Infections – coût par événement		0,01%		0,01%
% de Femmes dans la population		0,01%		0,01%
Coût de suivi post-transplantation – Année 1		0,01%		0,01%
Coût mensuel DFX		0,00%		0,00%
Coût par transfusion		0,00%		0,00%
Coût de suivi mensuel des patients drépanocytaires		0,00%		0,00%
Coût mensuel DFO		0,00%		0,00%
Coût de suivi post-transplantation – Année 2		0,00%		0,00%
Coût mensuel DFP		0,00%		0,00%
Coût mensuel de l'hydroxycarbamide		0,00%		0,00%
Ulcères du membre inférieur – coût par événement		0,00%		0,00%
Insuffisance rénale aiguë – coût par événement		0,00%		0,00%
Patients incidents de l'indication par an		0,00%		0,00%
Insuffisance rénale chronique – coût mensuel		0,00%		0,00%
Calculs biliaires – coût par événement		0,00%		0,00%
Coût de suivi post-transplantation – Année 3		0,00%		0,00%

Paramètres	IB avec valeur min (€)	% variation par rapport à l'AR	IB avec valeur max (€)	% variation par rapport à l'AR
Coût mensuel de prise en charge de la fertilité		0,00%		0,00%
Maladies du foie – coût mensuel		0,00%		0,00%
Insuffisance cardiaque – coût mensuel		0,00%		0,00%
Séquelles d'AVC – coût mensuel		0,00%		0,00%
Coûts de fin de vie		0,00%		0,00%
Déficits cognitifs – coût mensuel		0,00%		0,00%
Hypertension pulmonaire – coût mensuel		0,00%		0,00%
Nécrose avasculaire (one-off)		0,00%		0,00%

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

Tableau 53. Analyses de sensibilité sur les données cliniques intégrées au modèle d'AIB - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – mai 2024

Analyse	Impact budgétaire total sur 3 ans (€)	%variation de l'IB par rapport à l'AR
Analyse de référence		Référence
Caractéristiques démographiques et de la maladie de la cohorte (âge, %sexe, fréquence des CVO)		0,04%
Efficacité de CASGEVY – 100%		-0,02%
Efficacité de CASGEVY – Borne basse CI95%		0,2%
Mortalité avec CVO : Taux de mortalité annuels issu de Piel et al.		-0,01%
Mortalité avec CVO : Taux de mortalité annuels issu de Desai et al.		0,02%
Surmortalité patients traitée par CASGEVY : Prise en compte d'un risque de surmortalité issu de Martin et al.		0,0%

Tableau 54. Analyses de sensibilité sur les coûts - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – mai 2024

Analyse	Impact budgétaire total sur 3 ans (€)	%variation de l'IB par rapport à l'AR
Analyse de référence		Référence
Coûts associés à la mobilisation – nombre médian de cycles		-0,08%
Coût de suivi post-transplantation non pris en compte		-0,05%
Non prise en compte de la préservation de la fertilité dans l'analyse	€	-0,06%

Table des annexes

Annexe 1.	Documents supports	79
Annexe 2.	Échange technique avec l'industriel	80

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 (version actualisée du 27/05/2024 faisant suite à l'échange technique) ;
- rapport technique de l'analyse de l'efficience (version actualisée du 27/05/2024 faisant suite à l'échange technique) ;
- rapport technique de l'analyse d'impact budgétaire (version actualisée du 27/05/2024 faisant suite à l'échange technique)
- versions électroniques des modèles au format Excel (version actualisée du 27/05/2024 faisant suite à l'échange technique)
- réponses aux questions techniques.

Des documents complémentaires ont également été fournis dans le dossier, notamment :

- Bibliographies du rapport de présentation et des rapports techniques.

Annexe 2. Échange technique avec l'industriel

La liste de questions techniques ci-dessous a été adressée à l'industriel. L'industriel a adressé des réponses écrites à la HAS du 27/05/2024.

L'échange technique est à l'initiative du Service Évaluation des Médicaments (SEM) et n'a pas vocation à être systématique. Il a pour objectif de questionner certains choix méthodologiques retenus par l'industriel, sans visée d'exhaustivité à ce stade de l'expertise.

Les approches recommandées par la CEESP sont développées dans les guides méthodologiques dédiés à l'analyse de l'efficience et à l'analyse d'impact budgétaire.

Les questions développées invitent les auteurs à expliquer et/ou justifier certains choix méthodologiques et, le cas échéant, à les modifier faute d'arguments solides. Les questions posées peuvent amener l'industriel à proposer d'autres modifications non spécifiées par le service, dès lors qu'elles sont dûment argumentées, et d'autres analyses de sensibilité que celles proposées, s'il le juge pertinent.

Les éléments en gras doivent être traités en priorité. Lorsque des modifications sont recommandées dans le modèle d'efficience ou le modèle d'impact budgétaire, l'ensemble des analyses de sensibilité doivent être mises à jour.

Les rapports techniques, les modèles d'efficience et d'impact budgétaire, les modèles statistiques et les données mobilisées (ex. méta-analyses, extrapolation, qualité de vie) et les références bibliographiques mis à jour suite à l'échange technique doivent être fournis. Les rapports techniques sont mis à jour en identifiant clairement les éléments modifiés.

Tout dossier incomplet entraînera sa suspension.

PREAMBULE

La disponibilité de nouvelles données issues d'un gel de base datant de mars 2024 a été portée à la connaissance du SEM via votre mail du 28/04/2024. Il est attendu que ces nouvelles données soient intégrées au présent dossier médico-économique.

Les questions de l'échange technique ont été développées en tenant compte des éléments à la possession du SEM lors du dépôt de votre dossier, le 06/03/2024. Les réponses développées devront tenir compte des nouvelles données disponibles.

Analyse d'efficience

DONNEES CLINIQUES ET CONTEXTE EPIDEMIOLOGIQUE

1. Pouvez-vous, notamment sous la forme d'un tableau, présenter une synthèse des différentes populations issues de l'étude SNDS évoquées dans le rapport technique ?
2. Dans la partie décrivant la prise en charge (rapport technique de l'efficience, page 20), il est fait mention de recommandations d'un consensus d'un groupe d'experts, pouvez-vous expliciter sa composition et fournir le compte rendu relatif à la réunion des experts ?

CHOIX STRUCTURANTS DE L'EVALUATION

Horizon temporel

3. Disposez-vous de données relatives à l'espérance de vie des patients atteints spécifiquement de drépanocytose sévère ?

4. Au-delà du choix d'un horizon temporel vie entière pouvant s'événer pertinent compte-tenu de l'argumentaire développée, la durée de la simulation doit davantage tenir compte de l'âge de la population simulée à l'initiation, des données d'espérance de vie dans la drépanocytose sévère et dans la population générale française, de l'incertitude générée par les choix et hypothèses de modélisation, notamment relatifs à la durabilité de l'effet du traitement et de ses implications dans l'analyse. Ainsi, une réduction de cette durée est attendue en analyse de référence.
5. En lien avec la question précédente, il est attendu la conduite d'analyses de sensibilité en scénario retenant des horizons temporels alternatifs.

CHOIX DE MODELISATION

Population simulée

6. Dans le tableau 20 du rapport technique, pouvez-vous également présenter :
 - a. les données des populations SAS ?
 - b. les données issues des différents gels de base ?
7. Compte-tenu de la population d'analyse et de la stratégie comparée, pouvez-vous discuter et envisager la simulation des caractéristiques de la population à partir d'une population moins « restreinte » que la population PES ? La discussion pourra aborder les éventuelles différences observées entre les caractéristiques des populations et leur impact attendu sur les résultats de l'analyse.
8. Concernant la proportion de patients traités par hydroxycarbamide, la proportion de patients sous-programme transfusionnel et la proportion de patients traités par chélateur de fer parmi ceux sous-programme transfusionnel, pouvez-vous comparer les données de l'essai clinique CLIMB-121 à celles de l'étude SNDS, et justifier le recours aux données du SNDS pour simuler la population en analyse de référence ?
9. Pouvez-vous mener une analyse plus approfondie de la représentativité de la population simulée à la population française, notamment en complétant les caractéristiques liées aux traitements ultérieurs et antécédents de complication ?
10. En pratique courante, quel est l'âge moyen attendu des patients qui se verront proposer le traitement par exagamglogène autotémcel (exa-cel) ? Pouvez-vous comparer cet âge à celui de la population simulée à l'initiation de la simulation, et discuter de l'impact sur les résultats de l'analyse de l'éventuel écart d'âge attendu ? Des analyses de sensibilité en scénario faisant varier l'âge tout en réévaluant la durée de la simulation (afin de tenir compte de l'espérance de vie de la cohorte) devraient être proposées et, si jugé pertinent et en fonction des éléments apportés, une adaptation de l'analyse de référence.

Choix et structure du modèle

11. Pouvez-vous décrire et justifier les différents nœuds considérés dans l'arbre de décision, et montrer explicitement que ces derniers sont cohérents avec les différentes phases préalables à l'administration d'exa-cel aux patients (screening, mobilisation, fabrication, conditionnement, administration) et aux risques associés (dont la mortalité liée au conditionnement myéloablatif mentionnée dans le rapport technique mais dont l'intégration n'est pas décrite) ? Une actualisation de la figure décrivant la structure du modèle est attendue.

Événements intercurrents

12. Pouvez-vous indiquer comment les complications aiguës et chroniques présentées à la page 64 du rapport technique ont été identifiées ?
13. Il est supposé que les événements indésirables sont pris en charge lors de l'hospitalisation au cours de laquelle exa-cel est administrée. Pouvez-vous davantage discuter cette hypothèse au

regard notamment de la durée d'hospitalisation des patients, du délai d'apparition des EI, et de la durée résolution des EI ?

Gestion de la dimension temporelle

14. Concernant l'hypothèse formulée, pour les patients entrants dans l'état de santé sans CVO, d'un maintien dans le temps de l'efficacité du traitement par exa-cel, s'apparentant à une « guérison fonctionnelle » :

a. pouvez-vous davantage discuter la plausibilité clinique de cette hypothèse, notamment au regard du mécanisme d'action du produit et du taux d'HbS encore présents, et de ses implications dans le temps sur le risque de récurrence de CVO sévères et de complications ?

b. pouvez-vous, en lien notamment avec les éléments de réponses apportés à la réponse précédente (a.), confronter cette hypothèse de guérison fonctionnelle, aux hypothèses formulées dans cet état relatives à la survie (application d'un surrisque de mortalité), à la prise en charge, et à l'estimation du score d'utilité des patients ?

c. pouvez-vous présenter des analyses de sensibilité en scénario explorant l'incertitude générée par cette hypothèse et ses implications, compte-tenu des données disponibles et au regard des éléments de discussion développés (par exemple : perte de l'effet du traitement à partir de durées définies pour la totalité/une partie des patients, survenue de complications résiduelles pour les patients dans l'état sans CVO, etc.) ?

A la lumière des éléments de réponses apportés aux questions a. b. et c., les hypothèses relatives au maintien de l'efficacité dans le temps en analyse de référence pourraient être modifiées.

15. En lien avec la question 11, pouvez-vous préciser et discuter la durée associée aux différentes phases préalables à l'administration d'exa-cel (correspondant à l'arbre de décision) ? Au regard de l'impact attendu sur les résultats de l'analyse d'une variation de cette durée, et en particulier si l'ensemble des phases considérées conduisent à une administration du produit après un an de simulation, des analyses de sensibilité pourront être proposées.

Intégration des données cliniques

Bras exa-cel

16. En lien avec les questions 11 et 15, pouvez-vous présenter les probabilités intégrées associées à l'arbre de décision ?

17. Parmi les patients du bras exa-cel, pouvez-vous préciser explicitement la proportion de patients pour lesquels la thérapie génique est administrée ?

18. Les patients traités par exa-cel n'ayant pas atteint le critère principal de l'essai CLIMB-121, rejoignent les hypothèses associées aux patients du bras traitement standard. Au-delà du caractère conservateur de ce choix, pouvez-vous apporter des éléments cliniques permettant de discuter de l'impact sur la survenue des CVO et des complications chez les patients n'ayant pas atteint le critère principal ?

19. Concernant l'estimation des incidences des complications aiguës et chroniques, des sources de données alternatives sont-elles disponibles ? Le cas échéant, pouvez-vous présenter une analyse de sensibilité en scénario prenant en compte une source alternative ?

Mortalité

20. Concernant l'estimation de la mortalité des patients dans l'état sans CVO, un surrisque est appliqué pour ces patients traduisant, d'après les informations du rapport technique, l'impact sur la survie du conditionnement myéloablatif nécessaire à la greffe, et les conséquences de la maladie survenue avant l'administration du traitement :

- a. le SMR choisi et appliqué aux données de mortalité de la population générale recouvre-t-il les deux risques mentionnés précédemment ?
- b. pouvez-vous davantage décrire la source de données sur laquelle repose l'estimation du SMR et discuter de la plausibilité clinique de la valeur de celui-ci dans l'indication ? Des analyses de sensibilité sont attendues afin d'explorer l'incertitude de la source mobilisées.
- c. pouvez-vous présenter les taux annuels de mortalité, après application du SMR, et les comparer à ceux appliqués aux patients dans l'état drépanocytose sévère ?
- d. pourquoi le surrisque lié au conditionnement myéloablatif est appliqué uniquement aux patients dans l'état sans CVO, alors que l'ensemble des patients qui reçoivent un conditionnement myéloablatif y sont, en principe, exposés ?

21. Concernant l'estimation de la mortalité des patients dans l'état drépanocytose sévère :

- a. pouvez-vous discuter de la transposabilité des données considérées, issue de Paulukonis et al. (2016), à la population d'analyse ?
- b. il est mentionné qu'une revue de la littérature a été menée :
 - pouvez-vous présenter la méthode et les résultats de celle-ci en annexe ?
 - a-t-elle permis l'identification de plusieurs sources de données pour estimer la survie des patients atteints de drépanocytose sévère (dont l'étude de Desai et al. (2020) évoquée dans la section relative à la validation croisée) ? Le cas échéant, il est attendu une discussion pour justifier le choix de la source de données mobilisée en analyse de référence et des analyses de sensibilité en scénario mobilisant les sources de données alternatives.

IDENTIFICATION, MESURE ET VALORISATION DES UTILITES

Scores d'utilité associés aux états de santé

22. Concernant l'estimation des scores d'utilité selon les états de santé :

- a. les données de qualité de vie ont été recueillies dans le cadre d'un essai non-comparatif, pouvez-vous discuter des limites liées à cet aspect et quelles ont été les mesures mises en place pour les pallier ?
- b. pouvez-vous justifier l'absence d'utilisation d'un modèle statistique tenant compte de l'aspect longitudinal des données de l'essai CLIMB-121 ? Pouvez-vous également justifier le choix d'estimer le score correspondant à l'état guérison sans CVO, à partir des données mesurées à 24 mois ?
- c. au regard des éléments de discussion apportés aux questions précédentes, pouvez-vous conduire des analyses de sensibilité en scénario, dont un scénario sans différenciation des scores d'utilité selon l'état de santé ?

23. Pouvez-vous discuter de la plausibilité clinique des scores d'utilités intégrés ?

24. Pouvez-vous discuter de l'impact sur les résultats de l'analyse de l'absence d'un ajustement des scores d'utilité sur l'âge de la population simulée ?

Complications et administration d'exa-cel

25. Pouvez-vous présenter le processus ayant permis l'identification des sources de données ?

26. Pouvez-vous décrire la méthode sur laquelle repose l'estimation des désutilités liées aux complications et à l'administration d'exa-cel ? En particulier, il est attendu que la source de données initiale considérée pour l'estimation de la désutilité liée à l'administration d'exa-cel soit décrite.

27. Pouvez-vous effectuer une discussion approfondie quant à :

- a. la cohérence des sources de données mobilisées ?

b. la transposabilité des sources de données mobilisées à la population d'analyse ?

28. Pouvez-vous indiquer les durées au cours desquelles ? les désutilités sont appliquées ? Pouvez-vous également discuter de la plausibilité clinique de ces durées, en tenant notamment compte du caractère aiguë ou chronique des complications considérées ?

IDENTIFICATION, MESURE ET VALORISATION DES COUTS

29. Conformément aux indications du format du rapport technique, un tableau synthétisant les coûts par cycle du modèle est attendu dans le rapport d'efficacité.
30. Pouvez-vous justifier le recours, en analyse de référence, au nombre médian de cycles de aphérèses ?
31. Pouvez-vous discuter de l'observance en pratique courante des traitements constitutifs de la prise en charge standard et, au regard des éléments apportés, proposer des analyses de sensibilité ?
32. Pouvez-vous détailler le nombre de centres qualifiés dans lesquels le traitement par exa-cel sera disponible ? Dans la valorisation des coûts de transports, pourriez-vous envisager des hypothèses tenant compte du nombre de centres et de leur répartition sur le territoire ?
33. En lien avec la question 11 relative à l'arbre de décision, pouvez-vous indiquer précisément les coûts engagés dans le processus de traitement par exa-cel à chaque étape de l'élaboration de celui-ci et la manière dont ceux-ci sont comptabilisés (notamment en cas d'interruption avant l'administration du traitement) ? En particulier, pouvez-vous préciser quand le coût d'acquisition d'exa-cel est engagé dans l'analyse ?
34. Concernant le coût des complications suivantes : insuffisance rénale chronique, déficits cognitifs, nécrose osseuse et rétinopathies drépanocytaires, sur quelles sources se fondent la fréquence des hospitalisations ?

VALIDATION

35. Pouvez-vous réaliser un exercice de validation interne ?
36. Dans le cadre d'un exercice de validation externe :
- a. pouvez-vous compléter l'exercice par une discussion du nombre moyens de complications modélisées par patient, en distinguant éventuellement par évènement ?
- b. pouvez-vous envisager la comparaison de l'efficacité d'exa-cel, à différents temps t, à travers la survie et les complications modélisées avec les données disponibles dans littérature portant sur les patients ayant bénéficié d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques ?
- c. cet exercice pourra être étendu, ou a minima discuté, à la comparaison des résultats modélisés avec les données disponibles dans la littérature portant sur des patients drépanocytaires sévères ayant bénéficié d'autres thérapies géniques, tel que lovetibeglogene autotemcel.
37. Dans le cadre de l'exercice de validation croisée, pouvez-vous davantage discuter de l'impact attendu sur les résultats de l'analyse des différences observées entre les choix et hypothèses formulées dans l'analyse de l'*institute for clinical and economic review* (ICER) et ceux de la présente analyse ?

ANALYSES DE SENSIBILITE

D'une manière générale, il est rappelé que les sources d'incertitude associées aux choix structurants de l'évaluation, aux choix de modélisation et aux estimations des paramètres du modèle font l'objet d'une exploration systématique. De plus, les analyses de sensibilité présentées font notamment l'objet d'une justification de la pertinence des scénarios envisagés visant à alimenter leurs apports à la compréhension de l'évaluation.

38. Pouvez-vous présenter l'ensemble des paramètres sur lesquels reposent les analyses de sensibilité en scénario menés (tableau 60 du rapport technique) ?

RESULTATS

39. Pouvez-vous commenter, par bras, l'évolution des patients dans le temps entre les états du modèle (à partir des traces du modèle) ? Pouvez-vous présenter et commenter l'évolution du nombre de CVO dans le temps par bras ?

Analyse 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.

CHOIX STRUCTURANTS DE L'EVALUATION

Estimation des populations et parts de marché

1. Combien de patients atteints de drépanocytose sévère bénéficient annuellement d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques issue d'un donneur apparenté compatible en France non issu de la fratrie ? Au regard de la réponse apportée, pouvez-vous discuter l'impact sur l'estimation de l'impact budgétaire de l'absence de considération de cette alternative ?
2. Concernant l'estimation de la population rejointe par exa-cel :
 - a. pouvez-vous compléter la description de la méthode d'estimation des effectifs dans le temps, en apportant par exemple et, dans la mesure du possible, des éléments quantitatifs pour illustrer les 3 principaux arguments exposés à la page 18 du rapport de l'AIB ?
 - b. pouvez-vous exprimer ces effectifs sous forme de parts de marché au sein de la population cible ?
 - c. dans quelle mesure les projections présentées sont contraintes par la capacité d'administration du produit (administration dans un centre de traitement qualifié et capacité de prise en charge du système hospitalier), et/ou par votre capacité de production ?
3. Au-delà des analyses de sensibilité en scénario faisant varier de +/-10% le nombre de patients annuel traités, pouvez-vous présenter des scénarios traduisant des dynamiques alternatifs de pénétration du marché par exa-cel ?

IDENTIFICATIONS, MESURE ET VALORISATION DES COÛTS

4. Conformément aux recommandations du guide méthodologique relatifs aux choix méthodologiques pour l'analyse de l'impact budgétaire à la HAS, pouvez-vous intégrer les indemnités journalières liées aux arrêts de travail dans une analyse complémentaire et non en analyse principale ?

Table des illustrations et des tableaux

Table des figures

Figure 1. Schéma d'attrition des patients de l'étude SNDS - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – mai 2024	37
Figure 2. Structure du modèle - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – mai 2024	39
Figure 3. Durées des différentes périodes de l'étude et survenue de CVO sévères pour chaque patient - Etude CLIMB-121 extraction du 16/04/2023 (Population FAS) - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – mai 2024	40
Figure 4. Courbes de survies globales issues de Jiao <i>et al.</i> (18) - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – mai 2024	53
Figure 5. Survie globale modélisée pour les patients sous prise en charge standard - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – mai 2024	53
Figure 6. Diagramme en tornade des analyses de sensibilité déterministes - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – mai 2024	64
Figure 7. Plan coût-QALY de l'analyse probabiliste - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – mai 2024	66
Figure 8. Courbe d'acceptabilité - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – mai 2024	66
Figure 9. Courbe d'acceptabilité multi-option (analyse de sensibilité pour une baisse de prix de 5%) - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – mai 2024	67
Figure 10. Courbe d'acceptabilité multi-option (analyse de sensibilité pour une baisse de prix de 10%) - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – mai 2024	68
Figure 11. Courbe d'acceptabilité - Analyse de sensibilité sur le prix de CASGEVY - Baisse de 20% - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – mai 2024	69
Figure 12. Evolution du RDCR en fonction du prix de CASGEVY - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – mai 2024	69
Figure 13. Suivi des cohortes dans le modèle d'AIB - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – mai 2024	70
Figure 14. Représentation graphique de la méthode de calcul de l'AIB de l'introduction et de la diffusion du produit en France dans l'indication d'intérêt - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – mai 2024	71

Table des tableaux

Tableau 1. Synthèse des réserves sur l'étude d'efficience	8
Tableau 2. Synthèse des réserves sur l'étude d'impact budgétaire	10
Tableau 3. Contexte administratif*	11
Tableau 4. Contexte clinique	12

Tableau 5. Essais cliniques en cours	13
Tableau 6. Résultats sur le critère principal d'absence de CVO sévères pendant au moins 12 mois consécutifs – étude CLIMB-121 extraction du 16/09/2022 (Population PES) – Analyses en sous-groupes - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – mai 2024	37
Tableau 7. Transposabilité des caractéristiques de la population simulée - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – mai 2024	38
Tableau 8. Synthèse de l'impact d'une perte d'effet traitement sur les composants de l'analyse - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – mai 2024	39
Tableau 9. Rappel des résultats sur le critère principal AC12 - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – mai 2024	40
Tableau 10. Données de mortalité issues de Piel <i>et al.</i> (13) - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – mai 2024	40
Tableau 11. Risques de mortalité selon le nombre annualisé de CVO (Desai <i>et al.</i> (14)) - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – mai 2024	41
Tableau 12. Transposabilité des données utilisées pour la mortalité - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – mai 2024	41
Tableau 13. Taux annuels de mortalité pour les patients drépanocytaires par classe d'âge - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – mai 2024	41
Tableau 14. Taux annuels de mortalité selon les états de santé - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – mai 2024	42
Tableau 15. Identification des complications au cours du suivi dans le SNDS - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – mai 2024	42
Tableau 16. Incidence de survenue par complication par cycle du modèle selon les états du modèle - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – mai 2024	43
Tableau 17. Scores d'utilité EQ-5D-5L CLIMB-121 (gel de données du 16/04/2023) - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – mai 2024	44
Tableau 18. Utilités de la population générale française - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – mai 2024	44
Tableau 19. Relation entre utilité et niveau de douleur selon l'échelle visuelle - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – mai 2024	44
Tableau 20. Caractéristiques des patients inclus dans l'étude PRO menée par Vertex (23–25) - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – mai 2024	45
Tableau 21. Utilités valorisées selon la matrice française issues de l'étude PRO menée par Vertex (23–25) - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – mai 2024	45
Tableau 22. Synthèse des scores d'utilité - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – mai 2024	45
Tableau 23. Désutilités modélisées - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – mai 2024	46
Tableau 24. Proportion de patients traités par chaque composant de la prise en charge standard dans le modèle - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – mai 2024	46

Tableau 25. Synthèse des coûts dans le modèle - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – mai 2024	47
Tableau 26. Incidences des complications aiguës obtenues par le modèle, et données sources issues du SNDS - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – mai 2024	52
Tableau 27. Prévalences des complications chroniques obtenues par le modèle, et données sources issues du SNDS - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – mai 2024	52
Tableau 28. Incidences des complications aiguës obtenues par le modèle, et données sources issues du SNDS - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – mai 2024	54
Tableau 29. Prévalences des complications chroniques obtenues par le modèle - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – mai 2024	54
Tableau 30. Validation externe selon les données de Piel <i>et al.</i> (13) - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – mai 2024	54
Tableau 31. Validation croisée (évaluation des thérapies géniques dans la drépanocytose par l'ICER) - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – mai 2024	55
Tableau 32. Analyses de sensibilité déterministes sur les choix structurants et les choix de modélisation - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – mai 2024	57
Tableau 33. Résultats de l'analyse coût-utilité actualisés - Analyse de référence - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – mai 2024	59
Tableau 34. Résultats de l'analyse coût-efficacité actualisés - Analyse de référence - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – mai 2024	59
Tableau 35. Résultats actualisés sur les coûts totaux et désagrégés par poste de coût – Analyse de référence - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – mai 2024	59
Tableau 36. Résultats actualisés en termes d'années de vie et de QALY – Analyse de référence - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – mai 2024	60
Tableau 37. Proportion de patients dans chaque état de santé et pour chaque bras de traitement au cours de l'horizon temporel - Analyse de référence - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – mai 2024	60
Tableau 38. Nombre moyen d'événements par personne au cours de l'horizon temporel - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – mai 2024	61
Tableau 39. Proportion de patients ayant développé des complications chroniques au cours de l'horizon temporel - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – mai 2024	61
Tableau 40. Résultats des analyses de sensibilité sur les choix structurants - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – mai 2024	61
Tableau 41. Résultats des analyses de sensibilité sur les choix de modélisation - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – mai 2024	62
Tableau 42. Résultats des analyses de sensibilité déterministes - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – mai 2024	64

Tableau 43. Résultats de l'analyse probabiliste – analyse coût-utilité - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – mai 2024	65
Tableau 44. Résultats de l'analyse pour une baisse de prix de 5% - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – mai 2024	67
Tableau 45. Résultats de l'analyse pour une baisse du prix de CASGEVY de 10% - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – mai 2024	67
Tableau 46. Résultats de l'analyse pour une baisse du prix de CASGEVY de 20% - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – mai 2024	68
Tableau 47. Incidence de survenue par complication par cycle du modèle - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – mai 2024	71
Tableau 48. Proportion cumulée de patients décédée au cours du temps par traitement - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – mai 2024	72
Tableau 49. Paramètres testés dans l'ASD et variations - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – mai 2024	72
Tableau 50. Coût en € décomposés par poste de coûts dans le scénario sans CASGEVY - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – mai 2024	74
Tableau 51. Coût en € décomposés par poste de coûts dans le scénario avec CASGEVY - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – mai 2024	74
Tableau 52. Résultats des analyses de sensibilité déterministes sur les paramètres - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – mai 2024	76
Tableau 53. Analyses de sensibilité sur les données cliniques intégrées au modèle d'AIB - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – mai 2024	77
Tableau 54. Analyses de sensibilité sur les coûts - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – mai 2024	77

Références bibliographiques

1. Lubeck D, Agodoa I, Bhakta N, Danese M, Pappu K, Howard R, et al. Estimated Life Expectancy and Income of Patients With Sickle Cell Disease Compared With Those Without Sickle Cell Disease. *JAMA Netw Open*. 2019 Nov 1;2(11):e1915374.
2. Kato GJ, Piel FB, Reid CD, Gaston MH, Ohene-Frempong K, Krishnamurti L, et al. Sickle cell disease. *Nat Rev Dis Primers*. 2018 Mar 15;4:18010.
3. HAS. Avis de la Commission de la Transparence – OXBRYTA. Juillet 2022.
4. Kanter J, Liem RI, Bernaudin F, Bolaños-Meade J, Fitzhugh CD, Hankins JS, et al. American Society of Hematology 2021 guidelines for sickle cell disease: stem cell transplantation. *Blood Adv*. 2021 Sep 28;5(18):3668–89.
5. Haute Autorité de Santé. Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) concernant les syndromes drépanocytaires majeurs de l'adulte, actualisé en janvier 2014. Available from: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2010-04/ald_10_guide_drepano_adulte_web.pdf
6. Wang J, Udeze C, Ogunbile FJ, Xie Y, Mujumdar U, Yang H. EE194 Modelling Long-Term Clinical Outcomes of Patients With Sickle Cell Disease With Recurrent Vaso-Occlusive Crises in the United States. *Value in Health*. 2022;(25(12):S91).
7. Habibi A, Arlet JB, Stankovic K, Gellen-Dautremer J, Ribeil JA, Bartolucci P, et al. [French guidelines for the management of adult sickle cell disease: 2015 update]. *Rev Med Interne*. 2015 May 11;36(5 Suppl 1):5S3-84.
8. Haute Autorité de Santé. Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) concernant les syndromes drépanocytaires majeurs de l'enfant et de l'adolescent, actualisé en janvier 2010. Available from: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2017-03/dir3/pnds_27_-_syndromes_drepanocytaires_majeurs_de_l'enfant_et_de_l'adolescent_-_synthese_a_destination_du_medecin_traitant.pdf
9. Haute Autorité de Santé. Recommandations de la HAS/ANSM sur les bonnes pratiques de transfusion de globules rouges homologues : produits, indications alternatives, actualisées en 2014. Available from: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2015-02/transfusion_de_globules_rouges_homologues_-_produits_indications_alternatives_-_recommandations.pdf
10. VERTEX - Economic and clinical burden of Sickle cell disease in France. 2023.
11. ASH. 1051 Efficacy, Safety, and Health-Related Quality of Life (HRQOL) in Patients with Sickle Cell Disease (SCD) Who Have Received Lovotibeglogene Autotemcel (Lovo-cel) Gene Therapy: Up to 60 Months of Follow-up. Available from: <https://ash.confex.com/ash/2023/webprogram/Paper174229.html>
12. Paulukonis ST, Eckman JR, Snyder AB, Hagar W, Feuchtbaum LB, Zhou M, et al. Defining Sickle Cell Disease Mortality Using a Population-Based Surveillance System, 2004 through 2008. *Public Health Rep*. 2016;131(2):367–75.
13. Piel FB, Jobanputra M, Gallagher M, Weber J, Laird SG, McGahan M. Co-morbidities and mortality in patients with sickle cell disease in England: A 10-year cohort analysis using hospital episodes statistics (HES) data. *Blood Cells Mol Dis*. 2021 Jul;89:102567.

14. Desai RJ, Mahesri M, Globe D, Mutebi A, Bohn R, Achebe M, et al. Clinical outcomes and healthcare utilization in patients with sickle cell disease: a nationwide cohort study of Medicaid beneficiaries. *Ann Hematol*. 2020 Nov;99(11):2497–505.
15. INSEE. Évolution et structure de la population en 2018 France métropolitaine [Internet]. Available from: <https://www.insee.fr/fr/statistiques/5397441?sommaire=5397467&geo=METRO-1>
16. St. Martin A, Hebert KM, Serret-Larmande A, Jouhet V, Hughes E, Stedman J, et al. Long-term Survival after Hematopoietic Cell Transplant for Sickle Cell Disease Compared to the United States Population. *Transplantation and Cellular Therapy*. 2022 Jun;28(6):325.e1-325.e7.
17. Bailey M, Abioye A, Morgan G, Burke T, Disher T, Brown S, et al. Relationship between Vaso-Occlusive Crises and Important Complications in Sickle Cell Disease Patients. *Blood*. 2019 Nov 13;134(Supplement_1):2167–2167.
18. Jiao B, Johnson KM, Ramsey SD, Bender MA, Devine B, Basu A. Long-term survival with sickle cell disease: a nationwide cohort study of Medicare and Medicaid beneficiaries. *Blood Adv*. 2023 Mar 20;7(13):3276–83.
19. Arlet JB, Lennon H, Bailey M, Herquelot E, Lamarsalle L, Raguideau F, et al. Association between Hospitalised Vaso-Occlusive Crises and Acute/Chronic Complications in Sickle Cell Disease Patients Aged 16 Years and Older Using the French National Health Insurance Database (SNDS). *Blood*. 2021 Nov 5;138(Supplement 1):3107–3107.
20. Arlet JB, Herquelot E, Lamarsalle L, Raguideau F, Bartolucci P. Impact of hospitalized vaso-occlusive crises in the previous calendar year on mortality and complications in adults with sickle cell disease: a French population-based study. *Lancet Reg Health Eur*. 2024 May;40:100901.
21. ICER. Gene Therapies for Sickle Cell Disease. 2023. Available from: https://icer.org/wp-content/uploads/2023/08/ICER_SCD_Final_Report_FOR_PUBLICATION_082123.pdf
22. Andrade LF, Ludwig K, Goni JMR, Oppe M, de Pouvourville G. A French Value Set for the EQ-5D-5L. *Pharmacoeconomics*. 2020 Apr 1;38(4):413–25.
23. Drahos J, Boateng-Kuffour A, Calvert M, Valentine A, Mason A, Pakbaz Z, et al. Health-Related Quality of Life, Disease Impacts, and Health Equity Concerns in Adults with Sickle Cell Disease with Recurrent Vaso-Occlusive Crises: Preliminary Results from a Global Longitudinal Survey. *Blood*. 2022 Nov 15;140(Supplement 1):1387–8.
24. Drahos J, Boateng-Kuffour A, Calvert M, Valentine A, Mason A, Li N, et al. The Impact of Recent Vaso-Occlusive Crisis on Health-Related Quality of Life in Adults with Sickle Cell Disease. *Blood*. 2023 Nov 28;142(Supplement 1):3678–3678.
25. GLOBAL PRO MIXED-METHODS STUDY. 2023.
26. Anie KA, Grocott H, White L, Dzingina M, Rogers G, Cho G. Patient self-assessment of hospital pain, mood and health-related quality of life in adults with sickle cell disease. *BMJ Open*. 2012;2(4):e001274.
27. Sullivan PW, Ghushchyan V. Preference-Based EQ-5D Index Scores for Chronic Conditions in the United States. *Med Decis Making*. 2006 Jul;26(4):410–20.
28. Sruamsiri R, Chaiyakunapruk N, Pakakasama S, Sirireung S, Sripaiboonkij N, Bunworasate U, et al. Cost utility analysis of reduced intensity hematopoietic stem cell transplantation in adolescence and young adult with severe thalassemia compared to hypertransfusion and iron chelation program. *BMC Health Services Research*. 2013 Feb 5;13(1):45.

29. Indice annuel des prix à la consommation - Base 2015 - Ensemble des ménages - France - Services de santé | Insee [Internet]. [cited 2024 Feb 18]. Available from: <https://www.insee.fr/fr/statistiques/serie/001765159>
30. Pugnet G, Castilla-Llorente C, Puyade M, Terriou L, Badoglio M, Deligny C, et al. Indications et suivi des autogreffes de cellules souches hématopoïétiques dans les maladies auto-immunes et auto-inflammatoires : recommandations de la Société francophone de greffe de moelle et de thérapie cellulaire (SFGM-TC). *Bulletin du Cancer*. 2017 Dec;104(12):S169–80.
31. Assurance Maladie. Data pathologies. [cited 2024 Jul 17]. Available from: <https://data.ameli.fr/pages/data-pathologies/>
32. RALFSS-2019-06-transports-programmes-secteurs-sanitaire-medicosocial.pdf. Available from: <https://www.ccomptes.fr/system/files/2019-10/RALFSS-2019-06-transports-programmes-secteurs-sanitaire-medicosocial.pdf>
33. Leleu H, Arlet JB, Habibi A, Etienne-Julan M, Khellaf M, Adjibi Y, et al. Epidemiology and disease burden of sickle cell disease in France: A descriptive study based on a French nationwide claim database. *PLoS One*. 2021;16(7):e0253986.
34. Mahesri M, Lee SB, Levin R, Imren S, Zhang L, Beukelman T, et al. P1482: PATIENTS WITH SEVERE SICKLE CELL DISEASE ON STANDARD OF CARE TREATMENT ARE VERY UNLIKELY TO BECOME VOC FREE FOR ONE YEAR: A COHORT STUDY OF MEDICAID ENROLLEES. *HemaSphere*. 2022 Jun 23;6:1364–5.
35. France Stratégie. Guide de l'évaluation socioéconomique des investissements publics - Complément opérationnel 1 - Révision du taux d'actualisation. Available from: https://www.strategie.gouv.fr/sites/strategie.gouv.fr/files/atoms/files/fs-guide-evaluation-i-taux_dactualisation-23novembre-final.pdf

Abréviations et acronymes

ACE	Analyse coût-efficacité
ACU	Analyse coût-utilité
AMM	Autorisation de mise sur le marché
AR	Analyse de référence
ASMR	Amélioration du service médical rendu
ATIH	Agence technique de l'information sur l'hospitalisation
AV	Année de vie
AVC	Accident vasculaire cérébral
BDM_IT	Base des médicaments et des informations tarifaires
CEESP	Commission d'évaluation économique et de santé publique
CIM-10	Classification internationale des maladies (10 ^e édition)
CJP	Critère de jugement principal
CSH	cellules souches hématopoïétiques
CVO	crises vaso-occlusives
DFO	Déféroxamine
DFP	Défériprone
DFX	Déférasirox
DRESS	Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques
EI	Evénements indésirables
EMA	Agence européenne du médicament (<i>European Medicines Agency</i>)
ENCC	Étude nationale de coûts à méthodologie commune
EPO	Erythropoïétine
FAS (population)	Ensemble des patients inclus ayant reçu le traitement par exa-cel (<i>Full Analysis Set</i>)
G-CSF	Facteur de croissance hématopoïétique granulocytaire humain (<i>Granulocyte-Colony Stimulating Factor</i>)
GCSH	Greffe de cellules souches hématopoïétiques
HAS	Haute Autorité de santé
HbF	Hémoglobine fœtale
HLA	Antigène leucocytaire humain (<i>Human Leukocyte Antigen</i>)
HT	Hors taxe
IC	Intervalle de confiance
ITT	Intention de traiter (<i>Intent-To-Treat</i>)
MTI	Médicament de thérapie innovante
PES (population)	Population évaluable pour la réponse (<i>Primary Efficacy Set</i>)
PFHT	Prix fabricant hors taxe
PNDs	Protocoles nationaux de diagnostic et de soins

PP	Per Protocol
QALY	Année de vie pondérée par la qualité (<i>Quality-adjusted life year</i>)
RDCR	Ratio différentiel coût-résultat
SAS (population)	Ensemble des patients inclus ayant initié la phase de mobilisation (<i>Safety analysis Set</i>)
SEM	Service évaluation des médicaments
SFGM-TC	Société Francophone de Greffe de Moelle et de Thérapie Cellulaire
SMR	Service médical rendu
SNDS	Système nationale des données de Santé
SoC	Prise en charge standard (<i>Standard of Care</i>)
STA	Syndrome thoracique aigu
TDT	β -thalassémie dépendante des transfusions
TNB	Table nationale de codage en biologie
TTC	Toutes taxes comprises

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

