



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

ÉVALUER

LES TECHNOLOGIES DE SANTÉ

AVIS ECONOMIQUE

CASGEVY (exagamglogene autotemcel)

Traitement de la β -thalassémie dépendante des transfusions (TDT) chez les patients âgés de 12 ans et plus, éligibles à une greffe de CSH, et pour lesquels un donneur apparenté HLA compatible n'est pas disponible

Validé par la CEESP le 10 décembre 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	6
1.1.5. Données complémentaires	7
1.2. Synthèse des réserves émises par la CEESP	7
2. Complément A. Contexte de la demande	9
3. Complément B. Tableaux de synthèse	12
3.1. Étude d'efficience : synthèse de l'analyse critique	12
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. Analyse et résultats de l'étude d'efficience	37
4.1. Modélisation	37
4.1.1. Population simulée	37
4.1.2. Structure du modèle	40
4.1.3. Hypothèse d'extrapolation	41
4.1.4. Estimation des probabilités de transitions	41
4.1.5. Mesure et valorisation des états de santé en utilité	45
4.1.6. Mesure et valorisation des coûts	46
4.1.7. Validation	49
4.2. Présentation des résultats et exploration de l'incertitude	56
4.2.1. Résultats dans l'analyse de référence	56
4.2.2. Exploration de l'incertitude	59
5. Complément D. Analyse et résultats de l'analyse d'impact budgétaire	68
5.1. Population cible	68
5.2. Méthode et hypothèses	69
5.2.1. Description du modèle	69
5.2.2. Données cliniques mobilisées	70
5.3. Présentation des résultats et exploration de l'incertitude	70
5.3.1. Résultats de l'analyse d'impact budgétaire	70
5.3.1. Analyses de sensibilité de l'analyse d'impact budgétaire	74

Table des annexes	79
Table des illustrations et des tableaux	87
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 – décembre 2024 – ISBN : 978-2-11-172700-7

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 atteints de β -thalassémie dépendante des transfusions (TDT), âgés de 12 ans et plus, 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 9/02/2024 en procédure centralisée.

Le médicament est un médicament de thérapie innovante.

L'industriel estime la population cible à 261 patients par an.

Le montant de l'indemnité maximale dans le cadre de l'accès précoce était de 1 900 000 € HT.

1.1.1.2. Revendications de l'industriel

L'industriel revendique :

- un service médical rendu important et une amélioration du service médical rendu attendu importante (ASMR II) ;
- un RDCR de 150 065 €/QALY versus la prise en charge standard au prix de 1 939 900 € TTC retenu dans la modélisation – invalidé par la CEESP ;
- un impact budgétaire de 77 millions d'euros sur trois ans au prix de [REDACTED] € TTC 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 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 β -thalassémie dépendante des transfusions chez les enfants de 2 à 11 ans et dans la drépanocytose sévère.

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

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 β -thalassémie dépendante des transfusions (TDT) chez les patients âgés de 12 ans et plus éligibles à une greffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH), et pour lesquels un donneur apparenté HLA (antigène leucocytaire humain) 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-utilité du produit dans la population de l'indication n'est pas acceptable. Elle soulève une réserve majeure, une réserve importante et sept réserves mineures.

La réserve méthodologique majeure porte sur l'estimation des scores d'utilité des états de santé du modèle, pour laquelle l'industriel n'a pas recouru aux données de l'essai pivot CLIMB-111. La source de données alternative mobilisée (Shah *et al.* 2021) et la méthode d'estimation des scores d'utilité intégrés ne permettent pas d'assurer leur cohérence et leur robustesse.

La réserve importante porte sur l'exploration insuffisante de l'incertitude liée à l'hypothèse de maintien de l'effet d'exa-cel dans le temps.

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

L'analyse fondée sur les années de vie gagnées ajustées par la qualité de vie, conséquence attendue importante de l'intervention évaluée, est invalidée par la réserve majeure portant sur l'estimation des scores d'utilité.

Une analyse coût-efficacité, a été menée en complément de l'analyse coût-utilité. Les résultats de cette analyse sont empreints d'une forte incertitude principalement liée au maintien de l'efficacité du traitement par CASGEVY (exa-cel) sur la dépendance transfusionnelle à moyen et long terme. De plus, l'exercice d'exploration de l'incertitude est incomplet¹. Par conséquent, les résultats de cette analyse **doivent être lus avec précaution et sont présentés à titre indicatif**.

Au prix de [REDACTED] € TTC 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 1 237 085 €, égal à la différence entre les coûts totaux actualisés s'élevant à 2 101 995 € pour le bras CASGEVY (exa-cel) et à 864 911 € pour le bras prise en charge standard. Le surcoût total repose notamment sur une augmentation des coûts liés à l'acquisition de CASGEVY (exa-cel) ([REDACTED] €) et sur une diminution des coûts liés à la prise en charge des patients à travers les transfusions sanguines (- 397 000 €) et le traitement par chélateurs de fer (- 278 000 €) ;
- un gain actualisé de 4 années de vie (AV) égal à la différence entre les bénéfices de 27 AV pour le bras CASGEVY (exa-cel) et de 23 AV pour le bras prise en charge standard ;
- un RDCR de 316 975 €/AV.

¹ Dans l'analyse coût-efficacité, l'exercice d'exploration de l'incertitude se limite à l'analyse de sensibilité déterministe sur la variabilité des paramètres liés aux coûts et au RDCR moyen issu de l'analyse de sensibilité probabilité.

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 β -thalassémie dépendante des transfusions (TDT) chez les patients âgés de 12 ans et plus éligibles à une greffe de CSH, et pour lesquels un donneur apparenté HLA 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 une réserve importante et quatre réserves mineures.

La réserve importante porte sur l'estimation de l'efficacité de CASGEVY (exa-cel) qui repose uniquement sur les patients ayant reçu CASGEVY (exa-cel) s'apparentant à une population *per protocole*. L'impact de ce choix sur les résultats est inconnu en l'absence de discussion et d'analyse de sensibilité en scénario.

Les réserves 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] € TTC 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 77 millions d'euros cumulés sur 3 ans, soit une augmentation de 292%, portée à [REDACTED] % par l'acquisition de CASGEVY (exa-cel).

Ce résultat, repose sur un nombre annuel constant de patients traités ([REDACTED]) au cours des trois années de l'horizon temporel. Ainsi à l'issue de l'horizon temporel de l'analyse, [REDACTED] patients sont supposés être traités, soit [REDACTED] % de la population cible attendue en 2027, composée de 292 patients.

L'analyse de référence développée ne tient pas compte des patients qui interrompent la stratégie de prise en charge avant l'administration de CASGEVY (exa-cel).

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, à l'exception des analyses de sensibilité portant sur l'effectif de la population rejointe.

1.1.4. Conclusion de la commission

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 stratégie de prise en charge, incluant les patients interrompant cette dernière avant l'administration de CASGEVY (exa-cel).

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

- l'analyse, fondée sur les années de vie gagnées ajustées par la qualité de vie, est invalidée par la réserve majeure portant sur l'estimation des scores d'utilité des états de santé du modèle, pour laquelle l'industriel n'a pas recouru aux données de l'essai pivot CLIMB-111. La source de données alternative mobilisée et la méthode d'estimation des scores d'utilité intégrés ne permettent pas d'assurer leur cohérence et leur robustesse ;
- l'analyse fondée sur les années de vie gagnées (AV) est présentée à **titre indicatif**. Au prix revendiqué de [REDACTED] € TTC pour une injection unique et sous les hypothèses et choix méthodologiques retenus par l'industriel, CASGEVY (exa-cel) est associé à un RDCR de [REDACTED]

316 975 €/AV par rapport au traitement standard, sur un horizon temporel de 45 ans. Ce résultat est empreint d'une forte incertitude principalement liée au maintien de l'efficacité du traitement par CASGEVY (exa-cel) sur la dépendance transfusionnelle à moyen et long terme ;

- l'introduction de CASGEVY (exa-cel) dans le panier de soins remboursables génère une augmentation des dépenses de l'Assurance Maladie d'environ 77 millions d'euros cumulés sur 3 ans (+ 292%) pour le traitement de ■■■ patients, portée à ■■■% par l'acquisition de CASGEVY (exa-cel).

1.1.5. Données complémentaires

Considérant les sources d'incertitude identifiées, les résultats de l'analyse de l'efficience ont besoin d'être corroborés par des données comparatives, idéalement recueillies en vie réelle, visant notamment à documenter l'efficacité de CASGEVY (exa-cel) sur l'indépendance transfusionnelle et son profil de tolérance.

1.2. Synthèse des réserves émises par la CEESP

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

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

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

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

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

Libellé de la réserve	-	+	++
Modélisation			
Structure du modèle L'absence de 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. Toutefois, compte tenu des proportions observées et attendues de patients concernés, l'impact de ce choix sur les résultats de l'analyse est attendu faible.	-		
Complications Les hypothèses formulées concernant l'absence d'ostéoporose chez les patients dans l'état TI et la survenue des complications indépendantes de l'âge ne sont pas justifiées.	-		
Evénements 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. Toutefois au regard des données présentées dans l'essai pivot, l'impact attendu de ce choix est attendu faible.	-		
Maintien de l'effet du traitement L'exploration de l'incertitude liée à l'hypothèse de maintien de l'effet d'exa-cel dans le temps est insuffisante. Des analyses de sensibilité supplémentaires étaient attendues afin de renseigner l'impact spécifique de chacun des paramètres entrant en jeu dans la modélisation de la perte d'effet.		+	
Méthodes d'estimation des probabilités de transition L'estimation de la probabilité de transition de l'état de santé TD vers TI du bras exa-cel au 25 ^e cycle de l'analyse ne reflète pas les données et le suivi à disposition, et conduit à surestimer l'effet du traitement.	-		

Libellé de la réserve	-	+	++
Une analyse de sensibilité en scénario suggère un faible impact de ce choix sur les résultats de l'analyse (+4%).			
La méthode d'estimation du surrisque de mortalité appliqué dans l'état de santé TD n'est pas décrite et la valeur considérée n'est pas explicitement retrouvée dans l'étude de Jobanputra <i>et al.</i> (2020).	-		
Méthode d'estimation des événements intercurrents			
Compte-tenu du recours à plusieurs sources de données pour estimer l'incidences des complications, une analyse de sensibilité en scénario mobilisant une source unique (registre NaThaLY par exemple) était attendue.	-		
La méthode d'estimation de l'incidence de l'ostéoporose n'est pas présentée.	-		
Estimation de l'utilité			
L'absence de recours aux données de l'essai pivot CLIMB-111 n'est pas acceptable. La source de données alternative mobilisée (Shah <i>et al.</i> 2021) et la méthode d'estimation des scores d'utilité intégrés ne permettent pas d'assurer leur cohérence et leur robustesse.			++

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

Libellé de la réserve	-	+	++
Données cliniques mobilisées			
L'estimation de la probabilité de transition de l'état de santé TD vers TI du bras exa-cel au 25 ^e cycle de l'analyse ne reflète pas les données et le suivi à disposition, et conduit à surestimer l'effet du traitement (<i>en cohérence avec l'analyse de l'efficacité</i>).	-		
L'absence de 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. L'impact de ce choix sur les résultats est inconnu en l'absence de discussion et d'analyse de sensibilité en scénario.		+	
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. Toutefois au regard des données présentées dans l'essai pivot, l'impact attendu de ce choix est attendu faible (<i>en cohérence avec l'analyse de l'efficacité</i>).	-		
Compte-tenu du recours à plusieurs sources de données pour estimer l'incidences des complications, une analyse de sensibilité en scénario mobilisant une source unique (registre NaThaLY par exemple) était attendue (<i>en cohérence avec l'analyse de l'efficacité</i>).	-		
La méthode d'estimation de l'incidence de l'ostéoporose n'est pas présentée (<i>en cohérence avec l'analyse de l'efficacité</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 (exagamglogene autotemcel) est indiqué dans le traitement des patients âgés de 12 ans et plus, atteints de β -thalassémie dépendante aux transfusions, éligibles à une greffe de CSH et pour lesquels un donneur apparenté HLA-compatible n'est pas disponible.
Indication demandée au remboursement	Traitement des patients âgés de 12 ans et plus, atteints de β -thalassémie dépendante aux transfusions, éligibles à une greffe de CSH et pour lesquels un donneur apparenté HLA-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 pré-AMM depuis le 18/01/2024. 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 CSH et pour lesquels un donneur apparenté HLA 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) : [REDACTED] en année [REDACTED] € en année 2, [REDACTED] en année 3. – Population rejointe : [REDACTED] patients en année 1, [REDACTED] patients en année 2, [REDACTED] patients en année 3.
Population cible revendiquée	Population cible : 261 patients (2023).
CA annuel toutes indications confondues	CA toutes indications confondues : [REDACTED] d'euros HT en 2 ^e année pleine de commercialisation de l'indication évaluée.
Commercialisation et prise en charge à l'étranger dans l'indication, telle que déclarée par l'industriel	Allemagne : non commercialisé. Espagne : non commercialisé. Italie : non commercialisé. Royaume-Uni : non commercialisé.

AAP : 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 (exa-cel). 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	La β-thalassémie est une maladie rare répandue dans le bassin méditerranéen et dans le Sud-Est asiatique. L'incidence mondiale de la β-thalassémie symptomatique a été estimée à 1/100 000 naissances/an, et à 1,4/100 000 naissances/an, en France (1). La β-thalassémie est une hémoglobinopathie héréditaire, de transmission autosomique récessive (2–4). Les symptômes de la maladie s'expriment dès les premiers mois de la vie, conséquence d'un déficit total ou partiel de synthèse des chaînes de β-globine de l'hémoglobine (Hb). Une production altérée de la β-globine entraîne une accumulation des chaînes α-globine qui peuvent précipiter et endommager la membrane des précurseurs des globules rouges induisant une érythropoïèse inefficace, une hémolyse des globules rouges et par conséquent, une anémie hémolytique chronique (5). Cette anémie est à l'origine d'un apport insuffisant d'oxygène aux organes et aux tissus (6,7) pouvant provoquer une atteinte de ces organes (ischémie cérébrale et/ou myocardique) et mettre en danger la vie du patient (8). Une érythropoïèse inefficace entraîne également une accumulation de fer par hyperabsorption digestive inappropriée provoquant un dysfonctionnement cellulaire, une apoptose, une nécrose et des lésions des organes cibles, en particulier le foie et le cœur. La surcharge en fer qui en résulte est aggravée par les transfusions de globules rouges utilisées pour traiter l'anémie. Une distinction entre les patients ayant une β-thalassémie intermédiaire ou non transfuso-dépendante (TNDT) des patients ayant une β-thalassémie majeure ou TDT est faite. La TDT conduit à une morbi-mortalité importante. Les complications sont majeures et se manifestent essentiellement à l'âge l'adulte et comprennent les conséquences liées à l'anémie chronique avec dysérythropoïèse et les conséquences de la surcharge en fer secondaire aux transfusions et à l'hyperabsorption digestive du fer (atteintes cardiaques, hépatiques, endocriniennes) (2,4,9–14). Il s'agit d'une maladie ayant un impact important sur la qualité de vie des patients. Toutes les dimensions de la qualité de vie sont dégradées : la fonction physique et les activités quotidiennes (douleur/fatigue et transfusions), la fonction psychologique et émotionnelle (anxiété/dépression), la vie de famille/vie sociale et vie professionnelle.
Prise en charge thérapeutique	La prise en charge de la TDT a fait l'objet de plusieurs recommandations au cours des dernières années au niveau national (15) et au niveau international (9,16). Les principaux objectifs de la prise en charge des TDT sont : – de corriger l'anémie et de freiner l'érythropoïèse inefficace par un régime transfusionnel régulier et adapté afin d'assurer une croissance et une activité normales et de réduire les manifestations de la dysérythropoïèse ; – de rechercher un donneur HLA-compatible, d'évaluer la faisabilité d'une greffe de CSH, proposée de préférence dans la petite enfance ; – d'assurer le suivi paraclinique régulier de la surcharge en fer post-transfusionnelle, en particulier par l'IRM cardiaque et hépatique, afin de prévenir au mieux les complications cardiaques, hépatiques et endocriniennes de la surcharge en fer ; – de dépister à un stade pré-symptomatique les atteintes d'organe liées à la surcharge en fer et de traiter précocement par une intensification du traitement chélateur et un éventuel traitement symptomatique ; – de discuter le traitement des autres complications de la maladie, ostéoporose en particulier ;

	– d'accompagner les patients tout au long de leur existence en prenant en compte les spécificités médicales et psychologiques aux différents âges. La greffe de CSH est actuellement le seul traitement curatif disponible de la TDT. Il est recommandé de la proposer à un âge précoce, ou avant le développement des complications dues à la surcharge en fer, pour tous les patients avec un donneur apparenté HLA identique. En France, la greffe de CSH conduit à un taux de survie globale à 15 ans de 86,7% et un taux de survie sans thalassémie de 69%. Pour les patients sans donneur HLA géno-identique apparenté ne pouvant pas bénéficier d'une allo-greffe de CSH, le seul traitement disponible à ce jour est un traitement symptomatique reposant sur les transfusions fréquentes et régulières, à vie de culots de globules rouges (CGR). La greffe de CSH peut être discutée au cas par cas chez les patients sans donneur apparenté compatible mais disposant d'un donneur non-apparenté HLA compatible (10/10) et dans l'impossibilité de poursuivre le traitement transfusionnel (allo-immunisation) ou chélateur.
Place revendiquée dans la stratégie thérapeutique	CASGEVY (exa-cel) est une nouvelle modalité de prise en charge de la TDT susceptible d'apporter un changement substantiel aux patients en matière d'efficacité. Il constitue ainsi une alternative au traitement conventionnel symptomatique administré à vie par transfusions sanguines associées aux chélateurs du fer, pour les patients âgés de 12 ans et plus, dépendants aux transfusions, éligibles à une greffe de CSH, et pour lesquels un donneur apparenté HLA-compatible n'est pas disponible. La mise en place du traitement repose sur une décision : – prise en RCP au niveau locale et nationale, – partagée entre le professionnel de santé et le patient, intégrant une évaluation psychologique du patient.

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 IIb, 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. Résultats attendus en février 2025
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. Résultats attendus en mai 2026
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. Résultats attendus en mai 2026

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 d'exa-cel dans le traitement des patients âgés de 12 et plus atteints de β -thalassémie dépendante des transfusions (TDT), pour lesquels un donneur HLA (antigène leucocytaire humain) compatible apparenté 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. Une revue de la littérature a été menée par l'industriel pour documenter l'impact de la maladie sur les aidants mais aucune donnée robuste n'a été identifiée.	Aucune
Horizon temporel : 45 ans L'argumentaire du choix de l'horizon temporel repose notamment sur : – l'impact attendu du traitement sur les coûts de prise en charge des patients et sur leur durée et qualité de vie ; – l'espérance de vie des patients atteints de TDT ; – l'incertitude générée par les hypothèses d'extrapolation formulées ; – une discussion au regard des horizons temporels retenus dans d'autres avis économiques rendus par la CEESP. <i>Analyses de sensibilité : 40 ans (RDCR +19%), 60 ans (RDCR -29%).</i>	Au regard de l'impact attendu du traitement par exa-cel à long terme sur les patients en matière d'efficacité et de coûts, le choix d'un horizon temporel long est cohérent. L'industriel a explicité les arguments sur lesquels a reposé l'arbitrage et qui a conduit à retenir une durée de simulation de 45 ans. Au regard des éléments exposés, en particulier en lien avec l'impact attendu d'exa-cel, l'espérance de vie des patients atteints de TDT et l'incertitude générée par les hypothèses notamment relatives à l'effet du traitement, la survie des patients et l'estimation de l'utilité, le choix de cette durée est acceptable. Des durées alternatives plus courte, 40 ans, et plus longue, 60 ans, sont testées en analyse de sensibilité en scénario, et conduisent à des variations respectives du RDCR de +19% et -29% en comparaison à l'analyse de référence (AR).	Aucune
Actualisation : 2,5% jusqu'à 30 ans puis 1,5% après. <i>Analyses de sensibilité : 0% (RDCR -62%), 4,5% (RDCR +72%), 1,2% (RDCR -36%).</i>	Le choix des taux d'actualisation est conforme aux recommandations méthodologiques.	Aucune

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
Population d'analyse : population de l'indication, soit les patients âgés de 12 ans et plus atteints de TDT pour lesquels un donneur HLA compatible apparenté 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 (protocole national de diagnostic et de soins, PNDS 2021) (15)) et internationales (17,18). – Intervention évaluée : exagamlogène autotemcel (exa-cel). – Comparateur : prise en charge standard (<i>Standard of Care</i>, SoC) reposant sur des transfusions sanguines régulières associées à un traitement par chélateurs de fer. Comparateurs non retenus : greffe de cellule souche hématopoïétique (GCSH), ZYNTELGO (bétibéglogène autotemcel), REBLOZYL (luspatercept), hydroxycarbamide.	L'identification des différentes options thérapeutiques dans la prise en charge des patients de l'indication est étayée. Concernant les comparateurs non retenus, la justification apportée par l'industriel pour chacun est acceptable : – 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 : cette option peut être proposée à certains patients éligibles à la greffe pour lesquels il n'y a pas de donneur apparenté HLA-compatible disponible et dans l'impossibilité de poursuivre le traitement transfusionnel. Pouvant s'avérer pertinente cliniquement, cette option n'est proposée toutefois 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 ; – le luspatercept n'est ni remboursé ni utilisé en France ; – le bétibéglogène autotemcel n'a plus d'AMM depuis avril 2022 ; – l'hydroxycarbamide, traitement utilisé hors-AMM chez 13% des patients dans l'étude du SNDS. Toutefois, cette option n'est pas recommandée dans les dernières recommandations internationales de 2017 et 2022 (19) et le PNDS ne précise pas la place du traitement en raison de l'absence de données robustes disponibles.	Aucune
Modélisation		
Population simulée : la population simulée correspond à la population FAS (<i>Full Analysis Set</i>) de l'essai CLIMB-111, c'est-à-dire aux patients inclus dans l'essai et ayant reçu le traitement par exa-cel (sexe : 53,7% d'homme ; âge moyen : 21,3 ans ; nombre moyen annualisé d'unité de transfusions de GR : 36,4 ans). L'essai CLIMB-111 est une étude de phase I/II/III, multicentrique, simple bras évaluant l'efficacité et la tolérance d'exa-cel, avec comme critère de jugement principal	– Le choix d'utiliser les caractéristiques issues de la population FAS de l'essai CLIMB-111 permet de s'appuyer sur un échantillon de patients plus important par rapport à la population PES (<i>Population efficacy set</i>). Les caractéristiques des deux populations sont comparables. – La comparaison des caractéristiques des patients de la population simulée à ceux des patients français suggère :	Aucune

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
la proportion de patients atteignant une indépendance transfusionnelle sur 12 mois consécutifs, dans le traitement des patients âgés de 12 à 35 ans atteints de TDT, éligibles à une greffe de CSH mais n'ayant pas de donneur apparenté HLA-compatible disponible (cf. Figure 1) (20). Analyse de la représentativité : comparaison des caractéristiques des patients simulées aux caractéristiques (cf. Tableau 7) : - des patients du registre national des thalassémies (registre NaThalY) : - atteints de TDT ; - ayant les mêmes critères d'inclusion que l'essai CLIMB-1111 – population CLIMB-like. - des patients d'une étude SNDS menée par le laboratoire : - âgés de 12 et plus avec au moins 8 transfusions par an durant les deux années précédant la date index – population 1 ; - âgés de 12 et plus avec au moins 8 transfusions par an durant les deux années précédant la date index et durant toute la période de suivi – population 2 ; - âgés entre 12 et 35 ans à la date index et avec au moins 8 transfusions par an durant les deux années précédant la date index et durant toute la période de suivi – population 3. <i>Analyses de sensibilité : caractéristiques de la population PES de l'essai CLIMB-111 (RDCR <1%), caractéristiques démographiques issues du registre NaThalY (RDCR -3%), caractéristiques des niveaux de surcharge en fer issues du registre NaThalY (RDCR <1%).</i>	- un âge moyen inférieur dans la population simulée (21,3 ans) par rapport aux patients TDT du registre NaThalY (25,4 ans) ainsi que les patients CLIMB-like (avec une restriction sur l'âge) (23,2 ans) et aux patients de l'étude SNDS (33,5 ans dans la population 1, 33,4 ans dans la population 2 et 23,7 ans dans la population 3). Au regard des patients inclus dans l'essai CLIMB-111, une incertitude demeure quant aux risques du conditionnement myéloablatif dans la population TDT au-delà de 35 ans (aucune donnée disponible). Cet aspect n'est pas discuté par l'industriel. Néanmoins, la commission de transparence, a émis un avis favorable, au regard des données disponibles, au remboursement d'exa-cel uniquement chez les patients âgés de 12 et 35 ans. L'âge simulée paraît donc cohérent avec l'âge des patients à qui sera administré exa-cel en pratique courante. - des caractéristiques de surcharge en fer (ferritinémie, T2 cardiaque et concentration de fer dans le foie) différentes entre la population simulée et les patients du registre NaThalY. Une analyse de sensibilité en scénario modélisant les caractéristiques du registre montre un faible impact sur le RDCR (<1%) ; - une différence du nombre moyen de transfusions annualisés entre la population simulée et les populations de l'étude SNDS (16,5 vs. 13,9 dans la population 1, 14,6 dans la population 2 et 3). L'analyse de sensibilité en scénario mobilisant les données issues du SNDS montre un faible impact sur le RDCR (1,9%). En conclusion, la population simulée est acceptable.	
Modèle : Modèle de Markov non-homogène à 3 états de santé (cf. Figure 2). Etats et sous-états de santé du modèle : - Transfusion-dépendance (TD) ; - Transfusion-indépendance (TI) ; - Dans les états TD et TI, le niveau de surcharge en fer des patients est modélisé à travers 3 indicateurs : la ferritinémie, le T2* cardiaque (évaluant la surcharge en fer cardiaque) et la concentration de fer dans le foie (LIC) (évaluant la surcharge en fer hépatique). 4 sous-états sont respectivement considérés pour ces indicateurs : normal, faible, modéré et élevé. Les définitions de ces états sont présentées dans le Tableau 8. - Décès.	Le choix d'une structure de modèle, reposant sur le statut transfusionnel et prenant en compte le niveau de surcharge en fer, semble cohérent avec la pathologie évaluée et avec l'effet attendu du traitement. De plus, les valeurs considérées pour définir les différents niveaux de surcharge en fer sont des valeurs de référence, notamment mentionnées dans le PNDS. Le choix d'un modèle de Markov non-homogène est adapté pour tenir compte de la temporalité différée de l'effet du traitement sur certains patients et de la mortalité (cf. méthode d'estimation des probabilités de transition). Par ailleurs, la stratégie de prise en charge par exa-cel est composée de plusieurs phases successives. L'approche de modélisation proposée en AR simule uniquement les patients ayant reçu exa-cel, s'apparentant à une population <i>per protocole</i>.	

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
Justification de l'industriel : le choix de la structure du modèle repose sur l'histoire naturelle de la maladie, sur les effets attendus d'exa-cel sur le statut transfusionnel du patient, en lien avec le critère de jugement principal de l'essai CLIMB-111 et sur la surcharge en fer, et est en accord avec la structure du modèle considérée dans l'avis économique de la CEESP relatif à la spécialité ZYNTEGLO (2020) (21). Transition entre états – A l'initiation : les patients des deux bras entrent dans le modèle dans l'état TD. – A chaque cycle, le décès peut intervenir en événement transitionnel. Bras exa-cel : – Lors de la période de traitement (d'une durée de 12 mois) les patients restent dans l'état TD. La période de traitement est composée des phases successives suivantes : l'identification des patients, la mobilisation et l'aphérèse, le conditionnement puis l'administration du produit, la prise de greffe et le suivi. – A la suite de la période de traitement, l'efficacité d'exa-cel est modélisée par : • l'atteinte de l'indépendance transfusionnelle, à travers la transition vers l'état TI ; • la normalisation de la surcharge en fer à travers la transition progressive vers les sous-états « normal ». <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>	Au gel de base du 16/04/2023 de l'essai CLIMB-111, 3 patients sur les 59 de la population de tolérance (<i>Safety Analysis Set</i> (SAS)) étaient sortis de l'étude après l'étape de mobilisation mais avant celle du conditionnement et donc de l'administration d'exa-cel. 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. 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). Toutefois, compte tenu des proportions observées (5%) et attendue de patients concernés par l'interruption de la stratégie de prise en charge après la phase de mobilisation, l'impact de ce choix sur les résultats de l'analyse est attendu faible.	Mineure
Événements intercurrents Complications Les complications suivantes sont modélisées : – liées à la surcharge en fer, secondaires aux transfusions : • complications cardiaques, dont la survenue est dépendante de la surcharge en fer cardiaque (T2* cardiaque) ; • complications hépatiques, dont la survenue est dépendante de la surcharge en fer hépatique (LIC) ; • complications endocriniennes (diabète et hypogonadisme), dont la survenue est dépendante de la surcharge en fer (ferritinémie et T2* cardiaque) et de l'âge ;	Complications L'industriel s'appuie principalement sur l'avis de ZYNTEGLO pour justifier le choix des complications modélisées mais l'absence de certaines complications, notamment les infectieuses et l'hypothyroïdie, auraient pu être davantage justifiées. Le choix de modéliser des complications secondaires aux transfusions dont la survenue est dépendante des niveaux de surcharge de fer est cohérent. Par ailleurs, le choix de ne pas modéliser d'impact sur la qualité de vie des complications (hors infertilité) aurait pu être davantage discuté. En revanche, les éléments apportés par l'industriel ne sont pas suffisants pour justifier certaines hypothèses : – la survenue des complications cardiaques et hépatiques est indépendante de l'âge. Or, l'étude de Li <i>et al.</i> (2023) (étude menée par l'industriel) montre un	

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
– l'ostéoporose, complication d'origine multifactorielle, dont la survenue est dépendante de l'âge, du genre et de l'état de santé (seulement pour les patients de l'état TD) ; – l'infertilité, dont la survenue est dépendante de l'âge et du bras de traitement. L'ensemble des complications a un impact sur les coûts et l'infertilité a également un impact sur la qualité de vie. Absence d'impact sur la mortalité. Le choix des complications modélisées a reposé sur le PNDS, la littérature et l'avis d'experts. <i>Analyses de sensibilité : absence de modélisation du diabète (RDCR <1%), absence de modélisation des complications cardiaques (RDCR <1%), absence de modélisation de l'hypogonadisme (RDCR <1%), absence de modélisation de l'ostéoporose (RDCR +2,4%).</i> 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.	impact de l'âge sur le risque de ces complications. Une discussion aurait pu être menée par l'industriel à ce sujet ; – le choix de ne pas modéliser l'ostéoporose pour les patients dans l'état T1 n'est pas justifié par l'industriel. En effet, l'essai CLIMB-111 n'a pas pour objectif de démontrer un effet d'exa-cel sur les complications liées à la pathologie, comme c'est le cas pour l'ostéoporose. Il n'existe actuellement aucune donnée probante confortant cette hypothèse. Une analyse de sensibilité en scénario a été menée avec l'absence de modélisation de complication de l'ostéoporose et l'impact sur le RDCR est faible (2,4%). 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 : – aucune discussion quant à l'impact que pourrait avoir la survenue de ces EI sur la durée d'hospitalisation n'est apportée. – l'analyse des EI au cours de l'étude CLIMB-111 aurait dû se faire sur l'ensemble de la population ayant initié la stratégie thérapeutique comprenant exa-cel, à savoir la population de tolérance comprenant 59 patients, et non pas la population FAS comprenant 48 patients. Ces deux éléments génèrent une incertitude, dont l'impact sur les résultats de l'analyse est attendu faible au regard des données présentées de l'essai CLIMB-111 concernant les EI (type, grade et durée de résolution).	Mineure Mineure
Gestion de la dimension temporelle – Durée de simulation : 45 ans. – Cycles : 1 mois, avec correction de demi-cycle. Hypothèses d'extrapolation : – Durée de la normalisation de la surcharge en fer : délai supposé de 4 ans à partir de l'administration d'exa-cel. Le choix de cette durée par l'industriel repose sur : • les données des essais CLIMB-111 et CLIMB-131 (cf. section 4.2.3 en compléments) ; • l'identification d'études portant sur l'allogreffe de CSH dans le traitement de la TDT documentant le délai de la période de normalisation de la surcharge en fer (cf. section 4.2.3 en compléments) ;	Le choix de la durée des cycles a été argumenté afin de tenir compte du rythme d'administration des transfusions et des chélateurs de fer, et de l'occurrence des complications. Cette durée semble cohérente avec la fréquence des événements modélisés et leur prise en charge. Concernant le choix de la durée de normalisation de la surcharge en fer : la durée de 4 ans, retenue en AR, semble cohérente avec les données disponibles et présentées par l'industriel. Les variations de la durée de normalisation testées en analyses de sensibilité en scénario (2 et 5 ans) suggèrent un impact inférieur à 3% sur le RDCR. Concernant l'hypothèse de maintien de l'effet du traitement par exa-cel sur la dépendance transfusionnelle :	

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
- la durée (4 ans) considérée dans l'avis économique de la CEESP relatif à la spécialité ZYNTÉGLO (betibeglogene autotemcel) dans la β-thalassémie (2020). <i>Analyses de sensibilité : durées de 2 et 5 ans (respectivement RDCR -2% et +1%).</i> – Effet du traitement dans le temps : après transition dans l'état de santé TI suite à l'application de l'effet d'exa-cel, il est supposé un maintien de cet effet dans le temps. 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-111 et CLIMB-131 à travers : - le critère de jugement principal (atteint pour 92,9% des patients de la population PES au gel de base d'avril 2023) au cours de l'essai CLIMB-111 et avec une durée moyenne de 31 mois (maximum 59,4 mois) d'indépendance transfusionnelle parmi ces patients ; - le taux d'Hb totale (moyenne ≥ 12 g/dl) et d'HbF (moyenne ≥ 11 g/dl) ; - la proportion de cellules souches éditées dans la moelle osseuse ou dans les leucocytes du sang périphérique. - le recul à long-terme relatif à l'allogreffe de CSH ; - le recul (jusqu'à 9 ans) avec d'autres thérapies géniques dans la drépanocytose (lovotibeglogene autotemcel, études HGB-206 et HGB-210 (22)) et dans la β-thalassémie (betibeglogene autotemcel, étude LTF-303). <i>Analyses de sensibilité : perte d'effet partielle annuelle du traitement pour 0,271% des patients à partir de l'année 7 (RDCR +3%), perte d'effet totale annuelle pour 1% des patients à partir de l'année 10 (RDCR +17%).</i> – Mortalité : - Pour les patients dans l'état TI : un surrisque est appliqué à la mortalité de la population générale, afin de tenir compte de l'impact du conditionnement myéloablatif et des conséquences de la β-thalassémie survenue avant l'administration d'exa-cel. - Pour les patients dans l'état TD : un surrisque est appliqué à la mortalité de la population générale, afin de tenir compte notamment des conséquences de la β-thalassémie et des complications engendrées. <i>Analyse de sensibilité : Absence de surmortalité pour les patients dans l'état TI (RDCR -2%).</i>	- un argumentaire étayé est développé pour soutenir ce maintien de l'effet, modélisé à travers le maintien dans l'état TI de l'ensemble des patients atteignant cet état. Cette hypothèse demeure incertaine à moyen et long terme notamment compte-tenu du suivi médian de 33 mois à disposition dans les essais CLIMB-111 et CLIMB-131 (suivi dans la population FAS au gel de base du 19/03/2024) et de la persistance d'une hémolyse pour la moitié des patients à 12 et 24 mois (taux élevé de réticulocytes et de bilirubine libre). - à l'occasion de l'échange technique, l'industriel a conduit, toutes choses égales par ailleurs, les deux analyses de sensibilité en scénario suivantes : - perte d'effet partielle annuelle du traitement (-50% par rapport à la fréquence à l'inclusion) pour 0,271% des patients à partir de l'année 7 : ce scénario s'inspire de l'hypothèse de perte d'effet modélisée de betibeglogene autotemcel en AR dans l'étude conduite par l'<i>Institute for Clinical and Economic Review</i> (ICER) en 2022, et s'appuyait sur la durée maximale de suivi à disposition. Cette hypothèse arbitraire conduit à une augmentation du RDCR de 3% en comparaison à l'AR ; - perte d'effet totale annuelle pour 1% des patients à partir de l'année 10 : ce scénario s'inspire d'une analyse de sensibilité conduite par l'<i>Evidence Review Group</i> (ERG) lors de l'évaluation de betibeglogene autotemcel par le NICE (<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>). Cette hypothèse arbitraire conduit à une augmentation du RDCR de 17% en comparaison à l'AR. - Bien qu'arbitraires, ces analyses permettent, en partie, l'exploration de l'incertitude liée au maintien de l'effet. Toutefois, elles ne permettent pas de renseigner l'impact spécifique de chacun des paramètres entrant en jeu dans la modélisation de la perte d'effet, à savoir : la durée avant l'application de la perte, la proportion de patients concernés et la quantité d'effet perdu. Des analyses de sensibilité en scénario supplémentaires sur ces paramètres étaient attendues. - Compte-tenu de ces éléments, l'exploration de l'incertitude liée à l'hypothèse de maintien de l'effet du traitement sur l'ensemble de la durée de l'analyse est insuffisante. Concernant les hypothèses relatives à la mortalité, le choix d'estimer des mortalités spécifiques aux états TI et TD, supérieures à celle de la population générale, sont respectivement cliniquement pertinentes et cohérentes avec l'histoire naturelle de la pathologie.	Importante

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
Méthodes d'estimation des probabilités de transition Sources de données – Essai CLIMB-111 et son étude d'extension ouverte (CLIMB-131, gel de base du 16/04/2023). Probabilités de transition entre états de santé (cf. complément C pour le détail de l'ensemble des probabilités de transition) – De l'état TD vers l'état TI (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. • Au 13^e cycle : estimation à partir des données de l'essai CLIMB-111 dans la population PES (critère de jugement principal : 92,9%). • Au 25^e cycle : 100%. • A partir du 26^e cycle : les patients ne transitent plus. <i>Analyses de sensibilité : 100% des patients vivants transitent vers TI à 12 mois, (RDCR <1%), 100% des patients vivants transitent vers TI à 24 mois (RDCR +6%), Données du gel de base de 19/03/2024 (RDCR +4%).</i> Répartition et probabilités de transition entre les sous-états de santé Dans le bras SoC et dans le bras exa-cel à l'initiation : – Répartition des patients entre les sous états selon les données de l'essai CLIMB-111 à l'initiation de l'essai (population FAS) : • ferritinémie (faible / modérée / élevée) : 37,0% / 42,6% / 20,4% ; • T2 cardiaque (faible / modérée / élevée) : 94,4% / 5,6% / 0% ; • LIC (faible / modérée / élevée) : 76,6% / 23,4% / 0%. Dans le bras exa-cel uniquement : – Entre le 13^e cycle et le 61^e cycle (correspondant à la durée de la normalisation de la surcharge en fer) : estimation de probabilités de transition afin de modéliser une évolution linéaire des patients depuis les sous-états non-normalisés vers le sous-état normalisé. <i>Analyses de sensibilité : estimation de probabilités de sorte à modéliser une normalisation de la surcharge en fer à la fin de la période de normalisation (RDCR <1%).</i> Mortalité	Probabilités de transition entre états de santé Les sources de données mobilisées sont décrites. L'industriel s'appuie sur les données issues d'un gel de base intermédiaire (avril 2023) des études CLIMB-111 et CLIMB-131, également déposées à la Commission de Transparence. Il s'agit d'un gel de base demandé par l'EMA. Le choix de mobiliser ce gel de base est acceptable. De plus, des données issues d'un gel de base plus récent (mars 2024), mais non-prévu au protocole, montrent des résultats cohérents notamment sur le CJP (92,9% (39/42) et 94,2% (49/52) des patients évaluable avaient respectivement atteint le CJP aux gels de base d'avril 2023 et mars 2024). Concernant les probabilités de transition de l'état TD vers TI dans le bras exa-cel : – la probabilité appliquée au 13^e cycle est cohérente avec les données disponibles dans l'essai CLIMB-111. – en revanche au 25^e cycle, le choix de faire transiter l'ensemble des patients restants de l'état TD, n'est pas cohérent avec les données et le suivi à disposition, et conduit à surestimer l'effet du traitement : • effectivement, parmi les 3 patients n'ayant pas atteints le CJP en avril 2023, 1 était toujours dépendant des transfusions en mars 2024 ; • de plus, dans l'analyse de sensibilité en scénario mobilisant les données du gel de base de mars 2024, l'industriel considère au 25^e cycle, conformément aux données, une probabilité de transition qui conduit à ce qu'une proportion résiduelle (1,9%) de patients soient maintenus dans l'état TD. Dans cette analyse, le RDCR augmente de 4% en comparaison à l'AR. Répartition et probabilités de transition entre les sous-états de santé – Dans le bras exa-cel : l'hypothèse d'une normalisation progressive linéaire au cours de la période de normalisation semble cliniquement cohérente. La méthode d'estimation des probabilités associées est insuffisamment décrite. – Dans le bras SoC : l'hypothèse d'un maintien des patients entre les sous-états de santé selon la répartition observée à l'initiation de l'essai n'est cliniquement pas plausible. Une dégradation de l'état de santé des patients transfusion-dépendants est attendue dans le temps. Néanmoins cette hypothèse simplificatrice n'est pas en faveur d'exa-cel. Mortalité	Mineure

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
Mortalité générale : estimation à partir des données de l'INSEE (23). Surrisque de mortalité dans l'état TI : En l'absence de données spécifique, application d'un coefficient de surmortalité standardisé (SMR) arbitraire de 1,25 à la survie de la population générale. <i>Analyses de sensibilité</i> : SMR=3,2, dérivé de Martin <i>et al.</i> (2022) (RDCR +13 %). Surrisque de mortalité dans l'état TD SMR de 9,82 dérivé de l'étude de Jobanputra <i>et al.</i> (2020) conduite en vie réelle au Royaume-Uni dont l'objectif était d'estimer la surmortalité des patients TDT par rapport à la population générale. <i>Analyses de sensibilité</i> : SMR=3,9, dérivé de Delea <i>et al.</i> (2007) (RDCR +11,5%), SMR=13,5, dérivé de Ladis <i>et al.</i> (2011) (RDCR -5%). Les courbes de mortalité par bras et en comparaison à la population générale sont représentées dans la Figure 3.	Surrisque de mortalité dans l'état TI En l'absence de donnée relative à la mortalité des patients devenus indépendants aux transfusions, le recours à un SMR arbitraire est acceptable. Cependant, cela constitue une source d'incertitude, explorée, en partie, à travers une analyse de sensibilité en scénario se fondant sur le SMR rapporté par Martin <i>et al.</i> (2022) (24). Dans cette étude, documentant les taux de survie des patients atteints de drépanocytose traités par allogreffe aux Etats-Unis et les comparent à la population générale, un SMR de 3,2 est estimé sur une période de 7 ans post-greffe, avec un ajustement sur l'âge, le sexe et l'ethnie. Toutes choses égales par ailleurs, en intégrant ce SMR, le RDCR augmente de 13% en comparaison à l'AR. Toutefois, dans cette étude, 44% des décès survenus avaient pour cause une réaction du greffon contre l'hôte (GVHD), or ce risque est nul après un traitement par exa-cel. L'argument de l'industriel de ne pas retenir l'étude de Martin <i>et al.</i>, et par conséquent un SMR de 3,2, pour estimer la mortalité des patients dans l'état TI en raison d'une possible surestimation de ce risque est pertinent. Surrisque de mortalité dans l'état TD L'industriel a retenu en AR l'étude de Jobanputra <i>et al.</i> (2020), notamment car d'après lui la population de l'étude est comparable à la population simulée. Cette comparaison s'appuyant uniquement sur le sexe, l'âge et le nombre de transfusions par an, elle ne permet pas d'assurer pleinement la comparabilité des populations. De plus, l'estimation du surrisque à partir de cette source de données questionne : – le SMR considéré n'est pas explicitement retrouvé dans l'étude et la méthode d'estimation utilisée n'est pas décrite ; – dans l'étude, des taux de mortalité par classe d'âge de 10 ans sont rapportés. Ainsi, l'usage d'un SMR constant au cours du temps, estimé auprès d'un groupe d'âge étendu (12 à 35 ans), alors que des taux de mortalité par classe d'âges sont disponibles, questionne, et n'a pas été discuté par l'industriel. En analyse de sensibilité en scénario, l'industriel a mobilisé les SMR rapportés par deux études alternatives identifiées : les SMR de 3,9 (-60% vs. AR) rapporté par Delea <i>et al.</i> (2007), et de 13,5 (+37% vs. AR) rapporté par Ladis <i>et al.</i> (2011), conduisent respectivement à une augmentation de 11,5% et à une réduction de 5% du RDCR en comparaison à l'AR. Les sources de données identifiées témoignent d'une incertitude quant à l'estimation de la survie des patients atteints de TDT. Mais les analyses de sensibilité	Mineure

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
	conduites suggèrent un faible impact sur le RDCR en comparaison aux variations du surrisque testées.	
Méthodes d'estimation des événements intercurrents Complications – Estimation d'une incidence par cycle pour chaque complication liée à la surcharge en fer à partir des données de l'étude de Pepe <i>et al.</i> (2018) (25) pour les complications cardiaques, l'étude de Angelucci <i>et al.</i> (2022) (26) pour les complications hépatiques, et l'étude de Ang <i>et al.</i> (2014) (27) pour le diabète et l'hypogonadisme. – Estimation de l'incidence de l'ostéoporose à partir des données de Hippisley-Cox <i>et al.</i> (2009) (28) pour l'âge et de Li <i>et al.</i> (2023) (29) pour le statut transfusionnel. <i>Analyses de sensibilité : sources alternatives pour les complications cardiaques : Kirk et al. (2009) (30) (RDCR <1%) et Derchi et al. (2018) (31) (<1%).</i>	Complications De manière générale, pour chaque complication, l'estimation est fondée sur une source différente avec une population différente de la population simulée, notamment concernant l'âge. Le choix de se fonder sur ces études est justifié par l'industriel afin d'utiliser des données plus robustes et ajustées par niveau de surcharge en fer. Néanmoins, le registre NaThaY pouvait constituer une source alternative avec des données de vie réelle et permettait la mobilisation d'une seule source avec une transposabilité assurée dans la population CLIMB-Like de ce registre. Une analyse en scénario avec cette source aurait dû être menée, l'impact attendu sur le RDCR est toutefois attendu faible. Concernant les complications hépatiques, l'exercice de comparabilité entre la source de données et la population simulée n'est pas fait. Or, avec un âge moyen de 8,7 ans pour la population de l'étude Angelucci <i>et al.</i> (2022), la transposabilité des facteurs de risque est discutable. D'autant que seul un risque de complication pour les patients ayant une concentration élevée de fer dans le foie est modélisé et aucun patient simulé ne présente cette concentration au cours de la simulation. Un risque de fibrose corrélé à une teneur moyenne en fer hépatique était estimé dans cette étude mais n'a pas été transposé dans le modèle. Concernant les complications endocriniennes, les facteurs de risque modélisés ne correspondent pas à ceux de la publication, aucune précision n'est apportée. Toutefois l'impact sur le RDCR est attendu faible, puisqu'en absence de modélisation de diabète ou d'hypogonadisme le RDCR est impacté de moins de 1% en comparaison respectivement à l'AR (cf. section événements intercurrents). Concernant l'ostéoporose, bien que les sources considérées soient mentionnées, la méthode d'estimation n'est pas présentée par l'industriel.	Mineure Mineure
Validation		
Validation interne : comparaison de la proportion des patients transitant de l'état TD à l'état TI modélisée au cycle 13 avec les données de l'essai CLIMB-111 au gel de base du 16/04/2023. Validation externe :	Validation interne : la proportion de patients modélisée transitant de l'état TD à l'état TI au cycle 13 est cohérente avec les données de l'essai CLIMB-111 (92,5% vs. 92,9%). Validation externe :	Aucune

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
– La survie globale (SG) des patients traités par la prise en charge standard a été comparée avec les données de l'étude SNDS et des données issues de la littérature (Delea <i>et al.</i> 2007 (32), Ladis <i>et al.</i> 2011 (33) et Forni <i>et al.</i> 2023 (34)). – Les complications modélisées ont été comparées aux données du registre NaThalY et de l'étude SNDS. – Le coût global de la prise en charge des patients traités par la prise en charge standard a été comparé avec les données issues de l'étude SNDS. – Les données liées à la surcharge en fer dans le bras exa-cel ont été comparés aux données de l'essai CLIMB-111. Validation croisée : comparaison de la méthode et des résultats modélisés avec l'avis de la CEESP relatif à la spécialité ZYNTGLO (betibeglogene autotemcel) dans la β-thalassémie (2020) (21).	Concernant la SG des patients traités par prise en charge standard, la comparaison avec les données externes suggère une surestimation de la SG modélisée par rapport aux données de l'étude SNDS, l'étude de Delea <i>et al.</i> (2007) (32) et l'étude de Ladis <i>et al.</i> (2011) (33) (58 ans vs. 51 ans, 51 ans et 55 ans). Concernant les complications, les comparaisons menées suggèrent : – une surestimation du taux des complications cardiaques dans le modèle par rapport aux patients du registre NaThalY ayant les mêmes caractéristiques que la population simulée (population NaThalY CLIMB-like) (6,3% vs. 3% à 5 ans et 11,4% vs. 6,5% à 10 ans) mais une sous-estimation par rapport aux données de l'étude SNDS à 5 ans (17,4%) ; – une surestimation du taux de diabète dans le modèle par rapport à la population NaThalY CLIMB-like (2,4% vs. 0,6% à 5 ans, 5,5% vs. 1,8% à 10 ans) mais une sous-estimation par rapport aux données de l'étude SNDS à 5 ans (7,4%) ; – une sous-estimation de l'hypogonadisme dans le modèle par rapport à la population NaThalY CLIMB-like (8,5% vs. 13,3% à 5 ans, 18,8% vs. 22,3%) mais une estimation comparable aux données de l'étude SNDS à 5 ans (8%). – une sous-estimation du taux de l'ostéoporose par rapport à l'étude SNDS (3,9% vs. 8,2%). Concernant la comparaison des données liées à la surcharge en fer : – il aurait été préférable de présenter la répartition par niveau dans l'essai CLIMB-111 ; – concernant la répartition par niveau de ferritinémie, la comparaison suggère une normalisation des patients plus importante dans le modèle que dans l'essai CLIMB-111, à 12 mois 23,2% des patients sont normalisés alors que le minimum dans l'essai à 12 mois est supérieur à la borne de ce niveau (300,9 ng/ml) ; – concernant la répartition des patients selon le niveau de T2 cardiaque, la comparaison avec les données de l'essai est cohérente. Concernant les coûts, la comparaison du coût total modélisé pour les patients traités par la prise en charge standard avec les données de l'étude SNDS suggère une surestimation d'environ 7%. Validation croisée : l'exercice de validation croisée avec l'avis de la CEESP relatif à la spécialité ZYNTGLO est bien décrit. Les choix structurants et les hypothèses de modélisation sont comparés et une description de l'impact sur les résultats des analyses est réalisée.	

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
Estimation de l'utilité Scores d'utilité des états de santé Sources de données : – Etude de Shah <i>et al.</i> (2021) (11) : étude observationnelle multicentrique menée auprès de patients atteints de TDT dans des centres de santé britanniques où l'utilité est collectée via l'EQ-5D-3L pour les patients âgés d'au moins 16 ans. – Avis de la CEESP relatif à la spécialité ZYNTEGLO (betibeglogene autotemcel) dans la β-thalassémie (2020) (21) rapportant les scores d'utilité estimés de Shah <i>et al.</i> (2021) (11) valorisés selon les préférences de la population française (matrice de Chevalier <i>et al.</i> 2013 (35)). – Szende <i>et al.</i> (2014) (36) : enquêtes sur la santé de la population générale. Arguments de l'industriel soutenant l'absence de recours aux données de l'essai CLIMB-111 : – la taille de l'effectif sur lequel les données sont mesurées est assez faible ; – la pertinence des scores obtenue peut être discutée du fait d'une utilité plus grande que celle observée dans la population générale française ainsi qu'une proportion importante de patients de l'essai CLIMB-111 ayant répondu au questionnaire EQ-5D rapportant une utilité de 1 ; – l'EQ-5D collecté auprès du patient n'est pas suffisamment sensible vis-à-vis de la pathologie et de sa prise en charge ; – le score d'utilité associée à l'état « TD » reposait alors sur un seul questionnaire par patient et sans aucune prise en compte du délai depuis la dernière transfusion, ce qui pourrait engendrer une mesure incohérente avec le réel état de santé du patient. Méthode d'estimation : – Pour l'état TD, le score d'utilité considéré est celui rapporté dans l'avis économique ZYNTEGLO (betibeglogene autotemcel). – Pour l'état TI, le score d'utilité est estimé à partir du score de la population générale française âgée de 18 à 24 ans (0,95) rapporté par Szende <i>et al.</i> (2014), auquel est appliqué un décrétement de 0,2 fixé arbitrairement (identique à celui considéré dans l'avis économique ZYNTEGLO).		
	Les arguments développés par l'industriel pour justifier l'absence de recours aux données recueillies au cours de l'essai CLIMB-111 sont discutables, effectivement : – concernant le faible effectif de la population de l'essai : dans le cadre d'une maladie rare, cela est fréquemment observé ; – concernant le manque de cohérence des données cliniques : bien que les scores issus de l'essai soient supérieurs à ceux de la population française (Gautier <i>et al.</i> 2023 (38)), il est préférable de se fonder sur deux populations comparables, issues de l'essai clinique pivot en l'espèce, pour alimenter les états de santé d'un modèle. Par ailleurs, afin de discuter davantage l'incohérence revendiquée des données de l'essai, un mapping de la version 5L vers la version 3L du questionnaire EQ-5D, aurait dû être effectué, et les données ainsi obtenues comparées avec celles de la population générale ; – concernant le manque de sensibilité du questionnaire EQ-5D : il s'agit d'un questionnaire générique et non-spécifique à la pathologie. Dès lors, il ne peut aborder tous les domaines de la santé qui sont pertinents pour une maladie donnée. Son utilisation demeure toutefois recommandée car il permet notamment la comparaison des interventions quel que soit l'aire thérapeutique ; – concernant le manque de sensibilité lié aux moments de recueil du questionnaire dans l'essai CLIMB-111, qui pourraient être différents d'un patient à un autre (à distance ou pas des transfusions) : aucune information n'est néanmoins apportée sur les dates de recueil permettant d'exclure que la moyenne des scores rapportés ne refléterait pas l'état moyen des patients. Les éléments soulevés par l'industriel afin de discuter du manque de robustesse des données issues de l'essai CLIMB-111, ne constituent pas des arguments suffisants pour justifier l'absence de mobilisation de ces données pour documenter les scores d'utilité des états de santé en analyse de référence comme de sensibilité. De plus, ce sont les seules données disponibles chez les patients traités par exel dans la TDT. Concernant le choix et l'identification des sources de données externes mobilisées : – la méthode de la revue de la littérature ayant permis l'identification des sources de données n'est pas présentée.	

Évaluation déposée par l'industriel		Analyse critique SEM	Réserve
Scores d'utilité introduits dans le modèle		- Le choix de l'étude de Shah <i>et al.</i> (2021) sélectionnée par l'industriel soulève les critiques suivantes : - dans son argumentaire pour discréditer les données de l'essai CLIMB-111, l'industriel discute notamment le manque de sensibilité du questionnaire EQ-5D dans la TDT. Dans l'étude Shah <i>et al.</i> (2021), c'est le questionnaire EQ-5D-3L qui a été administré. Le manque de sensibilité invoqué précédemment, n'est alors pas discuté. Or, la version 5L, administrée dans l'essai, présentant plus de dimensions devrait être plus sensible. - la transposabilité des données issues de l'étude Shah <i>et al.</i> (2021) à la population simulée n'est pas assurée. En effet, au-delà de différences mineures (moins de transfusion et une surcharge en fer plus important que la population simulée), l'âge, critère de sévérité important de la pathologie, semble nettement différent. Dans l'étude de Shah <i>et al.</i> (2021), aucune donnée du questionnaire EQ-5D-3L n'a été recueillie chez les patients entre 12 et 16 ans, et la proportion de patients âgés de 16 à 35 ans paraît minoritaire comparativement aux autres classes d'âges de l'étude. Contrairement à ce qui est avancé par l'industriel, cette composition différente des populations est problématique et n'est pas discutée. Enfin, concernant l'estimation des scores d'utilité : - le choix d'utiliser les scores d'utilité de l'étude de Shah <i>et al.</i> pour l'état TD est également justifié par la mobilisation de cette source dans l'avis économique relatif à la spécialité ZYNTGLO (betibeglogene autotemcel) dans la β-thalassémie (2020). Or, cette étude avait été utilisée pour calculer un décrétement d'utilité qui était appliqué à la population générale en fonction de l'âge, ce qui n'est pas le cas dans ce dossier. Cette méthode avait l'avantage de lier les scores d'utilité à l'âge. L'indépendance des scores d'utilité à l'âge n'est pas discutée par l'industriel. - dans l'état de santé TI : - l'industriel justifie l'estimation du décrétement par son utilisation dans un avis antérieur de la CEESP. Cette justification n'est pas suffisante ; - par ailleurs, les scores d'utilité dans l'état TI sont indépendants des sous-états. Le choix de ne pas appliquer une désutilité plus élevée durant les quatre années de normalisation aurait pu être testée et, <i>a minima</i>, aurait dû être discuté. Effectivement, les patients indépendants des transfusions continuent durant 4 ans un traitement par chélateurs, considéré comme contraignant et lourd pour les patients.	
Etat de santé	Utilité		
TD	0,650 (0,034)		
TI	0,926 (0,006)		
Analyses de sensibilité : pour l'état TI : considération de l'utilité dans la population générale sans décrétement (RDCR -6%), pour l'état TD : application de l'utilité sans complication cardiaque de l'étude Li et al. (RDCR +15%), pour l'état TD : application de l'utilité avec complication cardiaque de l'étude Li et al. (RDCR -12,7%).			
Désutilités liées à l'administration d'exa-cel			
- Administration d'exa-cel : - 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) (37). - Application pendant la période de traitement (12 premiers cycles du modèle). - Infertilité : - Application jusqu'à ce que la cohorte atteigne l'âge de 51 ans d'une désutilité de 0,06.			
Analyses de sensibilité : non prise en compte de la désutilité liée à l'infertilité (RDCR -13,1%), non prise en compte de la désutilité liée à l'administration d'exa-cel (RDCR -2,6%), inclusion des désutilités liés aux complications (RDCR -15,3%).			

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
	- le score d'utilité correspondant à l'état TI n'est également pas dépendant de l'âge, un score d'utilité constant est appliqué. Or, comme mentionné ci-dessus, l'industriel argumente notamment le manque de robustesse des données de l'essai CLIMB-111 par les scores d'utilité supérieurs à ceux de la population générale. Avec la démarche alternative considérée, indépendante de l'âge, le score d'utilité appliqué devient supérieur à la population générale dès l'âge de 35 ans (Szende <i>et al.</i> (2014)), rendant l'argument de l'industriel caduque. En résumé, au-delà de l'absence au recours aux données de l'essai pivot CLIMB-111 : - la source de données alternative mobilisée (Shah <i>et al.</i> 2021) ne pallie pas les limites soulevées par l'industriel pour justifier l'absence de recours aux données issues de l'essai CLIMB-111 ; - la méthode d'estimation des scores d'utilité intégrés ne permet pas d'assurer leur cohérence et leur robustesse ; - l'exploration de l'incertitude est insuffisante. Désutilités - Le choix de ne pas appliquer de désutilités pour les complications est questionable. Néanmoins, étant donné que la plupart des complications sont liées à la prise en charge standard, l'absence de prise en compte d'un impact sur l'utilité lié aux complications est un choix en défaveur du produit, comme le suggère l'analyse de sensibilité en scénario incluant des désutilités liées aux complications (RDCR -15%). - 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. - La source de données considérée pour l'estimation de la désutilité liée à l'infertilité est insuffisamment décrite. - Les valeurs estimées des désutilités liées à l'administration d'exa-cel sont fortement incertaines, mais l'impact sur les résultats de l'application de ces désutilités est faible.	Majeure

Estimation des coûts

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
Actualisation des coûts en Euros₂₀₂₃ selon l'indice des prix à la consommation de l'INSEE (39). Coûts liés au traitement par exa-cel : – Coûts liés à la phase de mobilisation et d'aphérèse : identification et mesure par l'essai CLIMB-111 et de l'Open Medic 2022 (40) pour l'acquisition et la nomenclature générale des actes professionnels (NGAP) pour l'administration de fil-grastim. Valorisation par BdM_IT pour l'acquisition des traitements médicamenteux, par le tarif Ameli pour les actes 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-111. Valorisation par le tarif ATIH et le journal officiel pour les hospitalisations, et prix revendiqué par l'industriel pour exa-cel (TTC). – 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 : – Transfusions : identification et mesure par l'essai CLIMB-111 et l'agence Française de Sécurité Sanitaire pour les produits de santé (AFSSAPS). Valorisation à partir de l'ENCC pour les séances et par le journal officiel et l'AFSSAPS ; – Chélateurs de fer : identification et mesure par le PNDS, Open Medic 2022 et le registre NaThalY. Valorisation à partir de la BdM_IT et Ameli pour les traitements et par la Liste des Produits et Prestations Remboursables (LPPR) pour l'administration de déféroxamine. Hypothèse d'une observance totale des patients. Coûts de suivi des patients : identification et mesure d'après le PNDS pour le bras SoC et le RCP et SFGM-TC pour le bras exa-cel (41). Valorisation via l'open data (2021) d'Ameli pour les consultations, par le CCAM pour l'imagerie, la TNB pour les examens de biologie. Coûts de prise en charge des complications : – pour les complications cardiaques, hépatiques et le diabète : identifiés, mesurés et valorisés via Data Pathologies (42) ; – pour l'hypogonadisme : identifiés et mesurés par le PNDS ;	L'estimation des coûts est globalement cohérente. Certaines imprécisions sont relevées et concernent : – l'hypothèse d'une observance à 100% des patients aux chélateurs de fer. Or dans sa description de la pathologie, l'industriel évoque des problèmes d'observance. Afin d'explorer l'incertitude liée à cette problématique, l'industriel a mené une AS où seulement 60% des patients sont observants montrant un impact sur le RDCR de 9%. – l'estimation des coûts liés à la prise en charge des complications (cf. section complications) : • l'industriel n'a pas discuté l'absence de mobilisation de l'étude menée sur le SNDS ; • concernant l'estimation des coûts pour l'hypogonadisme, la méthode de valorisation et de mesure via le PNDS n'est pas présentée ; • la méthode d'estimation des coûts de l'ostéoporose n'est pas présentée explicitement. – les coûts de transports, qui ont été revalorisés suite à l'échange technique afin de prendre en compte la distance aux centres qualifiés, ont été appliqués aux postes de coûts liés aux phases de mobilisation, d'aphérèse et d'administration d'exa-cel. Mais les autres hospitalisations considérées ne sont pas associées à des transports sanitaires, ce choix n'est pas discuté.	Aucune

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
– pour l'ostéoporose : identifiés, mesurés et valorisés par un rapport du Sénat (43). Coûts de fin de vie : hypothèse d'une prise en charge hospitalière, identification et mesure sur la base du CIM-10 et valorisation par ENCC. Les coûts intégrés sont présentés dans le Tableau 21. <i>Analyses de sensibilité : nombre médian de cycles de mobilisation (RDCR <1%), absence de prise en compte des coûts de suivi post-transplantation (RDCR <1%), coûts des chélateurs de fer basé sur les posologies maximales (RDCR -2,8%), absence de prise en compte des coûts de préservation de la fertilité (RDCR -2,7%), prix d'exa-cel diminué de 5% (RDCR -7,8%), de 10% (RDCR -15,7%), de 20% (RDCR -31,4%), taux d'observance à 60% des chélateurs de fer (RDCR +9%), distribution des chélateurs avec l'étude du SNDS Population 1 : réestimation de distribution (RDCR -3,6%), effectifs par traitement (RDCR +6,2%), effectifs par traitement et redistribution des associations (RDCR +6,0%).</i>		

Exploration de l'incertitude

Analyse déterministe sur la variabilité des paramètres : – Bornes inférieures et supérieures des IC95% lorsqu'elles étaient disponibles (notamment pour les paramètres démographiques de la population simulée, liés au niveau de surcharge en fer, liés à l'efficacité d'exa-cel et à la survenue des complications, liés aux scores d'utilité des états de santé) sinon variations arbitraires de $\pm 20\%$. – Paramètres intégrés (liste complète présentée en complément C) : paramètres démographiques de la population simulée et de l'efficacité du traitement, niveau de surcharge en fer, incidences des complications, surrisques de mortalité, coûts liés aux traitements, à la prise en charge des complications et au suivi, scores d'utilité et désutilités. Analyses de sensibilité en scénario 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, perte d'effet du traitement, durée et dynamique de la normalisation en fer, mortalité des patients selon l'état de santé, occurrence des complications, estimation des scores d'utilité,	Les analyses de sensibilité déterministes et les choix des distributions des variables testées dans l'analyse probabiliste sont décrits.	Aucune
--	---	--------

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
préservation de la fertilité, coût de suivi post-transplantation, observance et distribution des chélateurs de fer. – Prix d'acquisition d'exa-cel (PPTTC) : -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 : sexe, efficacité d'exa-cel, incidence de l'ostéoporose et des complications hépatiques, scores d'utilité et désutilité ; • Gamma : nombre annuel de transfusions et paramètres de coûts ; • Normale : âge et poids à l'initiation de l'analyse, surrisques de mortalité ; • Dirichlet : paramètres liés aux niveaux de surcharge en fer, utilisation des chélateurs de fer.		

3.2. Étude d'efficience : 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

Sur un horizon temporel de 45 ans, les RDCR d'exa-cel en comparaison à la prise en charge standard sont de 150 065 €/QALY et 316 975 €/AV.

Stratégie	Coûts (€)	QALY	AV	RDCR (€/AV)	RDCR (€/QALY)
SoC	864 911	15,01	23,09	-	-
Exa-cel	2 101 995	23,25	26,99	316 975	150 065

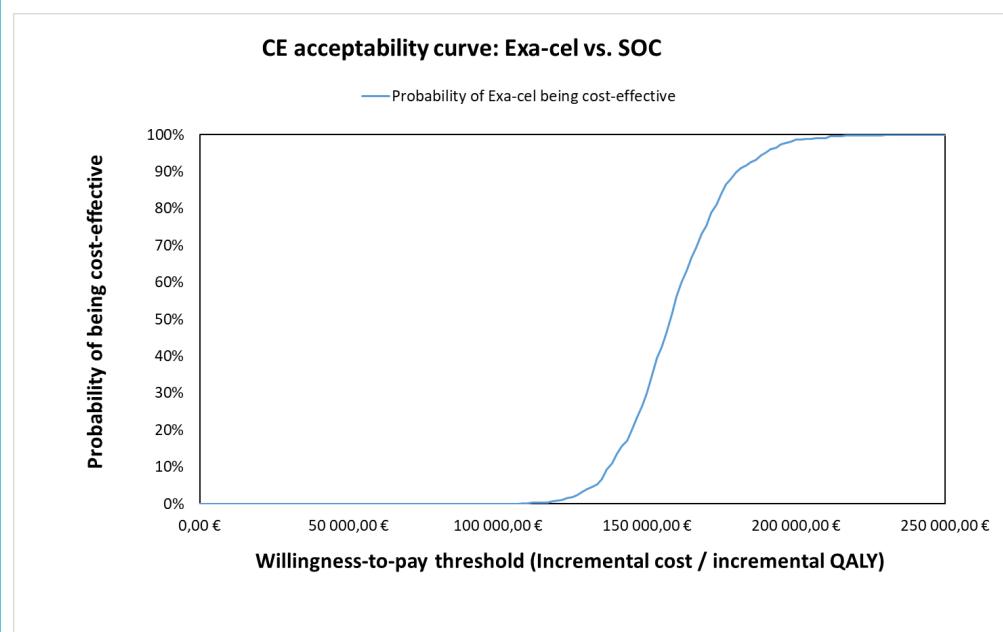
Variation du RDCR en fonction du prix

	RDCR (€/QALY)	
Prix TTC ■ %	138 299	-7,8%
Prix TTC ■ %	126 533	-15,7%
Prix TTC ■ %	103 001	-31,4%

Analyse probabiliste associée

La probabilité de 80% pour exa-cel d'être efficient est atteinte pour une disposition à payer de 173 000 €/QALY.

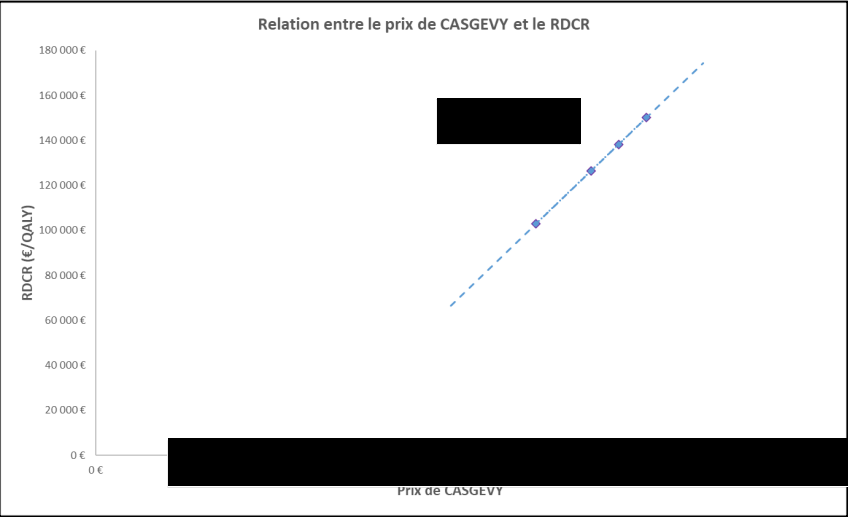
Courbe d'acceptabilité



Analyses déterministes (variabilité des bornes des paramètres)

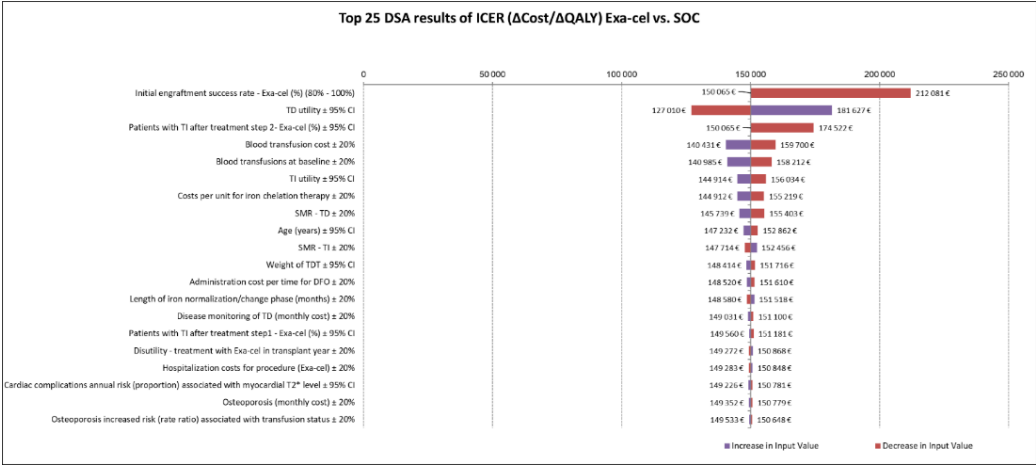
Toutes choses égales par ailleurs, les 3 paramètres ayant le plus d'impact sur les résultats sont :

- la proportion de prise de greffe, associé à un RDCR de 212 081 €/QALY (+41%) pour la borne basse (80%) ;
- le score d'utilité de l'état TD, associé à un RDCR de 127 010 €/QALY (-15%) pour la borne basse et 181 627 €/QALY (+21%) pour la borne haute ;



– la probabilité de transition de TD vers TI à 12 mois, associé à un RDCR de 174 522 €/QALY (+16%) pour la borne.

Diagramme de Tornado



Analyses de sensibilité en scénario (variation de +15%)

Analyse principale	RDCR (€/QALY)	
Taux d'actualisation à 4,5%/an	258 401	+72,2%
Taux d'actualisation à 0%/an	56 910	-62,1%
Taux d'actualisation à 1,2%/ans	96 283	-35,8%
Horizon temporel à 60 ans	106 600	-29,0%
Horizon temporel à 40 ans	178 540	+19,0%
Perte d'effet traitement selon le scénario proposé par le NICE	175 125	+16,7%

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 (exagamglogène autotémcel), dans le traitement de la β -thalassémie dépendante des transfusions (TDT) chez les patients âgés de 12 ans et plus, 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 et est cohérent avec le rythme de stabilisation de la diffusion de l'intervention sur le marché, attendue d'après l'industriel dès la première année de mise sur le marché.	Aucune																		
Population d'analyse : les patients âgés de 12 ans et plus, éligibles à une greffe de CSH et pour lesquels un donneur apparenté HLA 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 L'effectif de la population cible pour lequel le remboursement est sollicité est estimée à partir d'une analyse menée sur le Registre national des Thalassémies (NaThalY) en juin 2023. Estimation de la population cible de CASGEVY <table border="1"> <thead> <tr> <th></th><th>Valeurs</th><th>Population</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Patients atteints de TDT vivants en 2023</td><td></td><td>446</td></tr> <tr> <td>– Agés de 12 ans</td><td>73,1%</td><td>326</td></tr> <tr> <td>– Sans antécédent de greffe</td><td>94,8%</td><td>309</td></tr> <tr> <td>Eligibilité à une greffe :</td><td></td><td></td></tr> <tr> <td>– Sans maladie du foie</td><td>86,4%</td><td>267</td></tr> </tbody> </table>		Valeurs	Population	Patients atteints de TDT vivants en 2023		446	– Agés de 12 ans	73,1%	326	– Sans antécédent de greffe	94,8%	309	Eligibilité à une greffe :			– Sans maladie du foie	86,4%	267	Le recours au registre national NaThalY est un choix cohérent pour estimer la population cible.	Aucune
	Valeurs	Population																		
Patients atteints de TDT vivants en 2023		446																		
– Agés de 12 ans	73,1%	326																		
– Sans antécédent de greffe	94,8%	309																		
Eligibilité à une greffe :																				
– Sans maladie du foie	86,4%	267																		

Évaluation déposée par l'industriel			Analyse critique SEM	Réserve
– Sans maladie du cœur		98,9%	264	
Sans donneur HLA-compatible connu en 2023		98,9%	261	
Intégration et évolution de l'effectif de la population cible (prise en compte des patients incidents et de la mortalité, détails cf. Tableau 46 et Tableau 47)				
2025	2026	2027		
276	284	292		
<i>Analyses de sensibilité : non prise en compte des critères d'éligibilité sur le T2*cardiaque et sur la concentration hépatique en fer (323 patients prévalents et 10 nouveaux patients par an) (IB -14,4%).</i>				
Scénarios comparés :			Les scénarios comparés sont cohérents avec l'objectif formulé par l'industriel.	Aucune
– 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 des transfusions sanguines régulières associées à un traitement par chélateurs de fer.				

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 ;

Nombre de patients traités par exa-cel dans le scénario « avec exa-cel »

	2025	2026	2027	Total
Nombre de patients traités	■	■	■	■

Analyses de sensibilité : +/- 10% de patients traités par an (IB +/-10%), dynamiques alternatives des patients traités [15, 12, 12] et [12, 12, 15] (respectivement IB <1%).

Le raisonnement sous-jacent à l'estimation du nombre de patients annuels traités par exa-cel a été décrit par l'industriel, sans toutefois la présentation explicite d'hypothèse chiffrée, par exemple relative au nombre de patients traités par centre. De plus, l'évolution du nombre de patients traités dans le temps questionne :

- la première année, compte-tenu des phases préalables à l'administration du traitement par exa-cel, il est attendu un nombre moindre de patients traités comparativement aux années suivantes ;
- avant l'échange technique, le nombre de patients annuels attendus s'établissait respectivement à ■ en année 1, 2 et 3. Questionné au sujet de cette dynamique baissière dans le temps, l'industriel a modifié la dynamique attendue par une dynamique de pénétration constante (cf. ci-contre). Finalement, avant et après échange technique, en analyse de référence comme dans les analyses de sensibilité en scénario, où l'industriel

Aucune

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
	teste des dynamiques différentes, le nombre total de patients traités sur l'horizon temporel s'établit systématiquement à ■■■ patients, sans que l'estimation de cet effectif total cumulé ne soit explicitement décrite. Les différentes dynamiques testées n'ont quasiment pas d'impact sur les résultats de l'analyse. Le nombre total de patients traités sur l'horizon temporel estimé par l'industriel, représente en année 3 environ ■■■ de la population cible de l'indication évaluée estimée en 2027. Les analyses de sensibilité conduites suggèrent que la relation entre l'impact budgétaire et le nombre total de patients traités est strictement linéaire.	
Modèle de l'AIB		
Approche de modélisation analytique à cohorte ouverte avec considération des patients incidents et des décès (cf. Figure 11). Le modèle repose sur les traces issues du modèle de Markov développé dans le cadre de l'analyse de l'efficacité.	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.	Aucune
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 complications ; – efficacité d'exa-cel ; – durée de la phase de normalisation de la surcharge en fer ; – mortalité des patients. <i>Analyse de sensibilité : 92,9% d'indépendance transfusionnelle à 12 mois (IB <1%), durée de 2 ans de normalisation de la surcharge en fer (IB <1%), surrisque de mortalité pour les patients T1 dérivé de Martin et al. (2022) (24) (IB <1%), estimation de l'incidence des complications cardiaques à partir des données respectivement de Kirk et al. (2009) et de Derchi et al. (2018) (IB <1%), absence de modélisation des complications, du diabète, de l'ostéoporose, et de l'hypogonadisme (IB <1%).</i>	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. L'estimation des données cliniques fait l'objet d'une analyse critique transposable à celle de l'analyse de l'efficacité, en particulier concernant : – l'estimation de l'efficacité d'exa-cel : • qui n'est pas cohérente avec les données et le suivi à disposition, et qui conduit à surestimer l'effet du traitement (cf. section méthode d'estimation des probabilités de transition) ; • qui repose uniquement sur les patients ayant reçu exa-cel, une population s'apparentant à une population <i>per protocole</i>. De plus, à la différence de l'analyse de l'efficacité, l'industriel n'a pas discuté l'impact de ce choix sur les résultats et n'a pas conduit d'analyse de sensibilité en scénario. – l'analyse des EIs au cours de l'étude CLIMB-111 dans la population FAS et non sur l'ensemble de la population ayant initié la stratégie	Mineure Importante Mineure

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
	thérapeutique comprenant exa-cel, à savoir la population de tolérance, l'impact sur les résultats est néanmoins attendu faible. – l'estimation de chaque complication est fondée sur une source différente avec une population différente de la population simulée, notamment concernant l'âge. Une analyse en scénario en mobilisant les données du registre NaThalY aurait dû être menée, mais l'impact attendu sur le RDCR est toutefois attendu faible ; – l'absence de présentation de la méthode d'estimation de l'incidence de l'ostéoporose.	Mineure 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 et au traitement par les chélateurs de fer ; – 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 : posologies alternatives des chélateurs de fer (IB -15%), réduction de l'observance aux chélateurs de fer (60%) (IB +18%), nombre de cycles de mobilisation (IB <1%), non prise en compte des coûts de suivi (IB +6%), non prise en compte des coûts de préservation de la fertilité (IB <1%), non prise en compte des indemnités journalières d'arrêt de travail (IB -1%).</i>	L'estimation des coûts fait l'objet d'une analyse critique transposable à celle de l'analyse de l'efficience.	Aucune
Exploration de l'incertitude		
Analyses déterministes sur la variabilité des paramètres : population cible, variables démographiques de la population simulée, efficacité d'exa-cel, population cible, infertilité,	Les analyses de sensibilité en scénarios menés sont présentées.	Aucune

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
coûts liés aux traitements, coûts liés à la prise en charge des complications, coûts liés au suivi. Analyses de sensibilité en scénario déterministes (détails présentés en complément D) : – effectif de la population cible, nombre de patients traités par exa-cel, caractéristiques démographiques de la population, efficacité d'exa-cel, durée de la phase de normalisation de la surcharge en fer, modélisation des complications, risque de mortalité, nombre de cycle de mobilisation des patients, coûts de suivi post-transplantation, coût de préservation de la fertilité, coûts des chélateurs de fer, considération des indemnités d'arrêt de travail ; – prix d'acquisition d'exa-cel (TTC) : -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.

Population rejointe

Dans le scénario avec exa-cel, le nombre de patients traités en cumulé sur 3 ans est de 39, avec une majorité de patients recevant le traitement standard.

Scénario sans exa-cel	2025	2026	2027
Population traitée par SoC	276	284	292
Scénario avec exa-cel			
Population traitée par exa-cel			
Population traitée par SoC			

Impact budgétaire

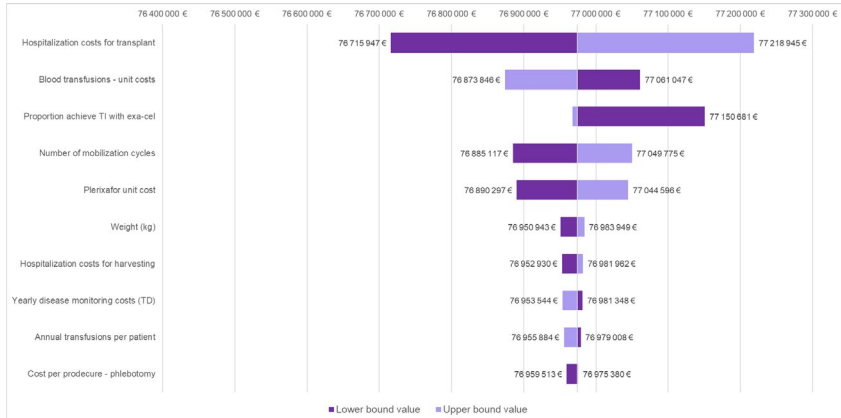
L'impact budgétaire cumulé à 3 ans lié à l'introduction d'exa-cel dans l'indication entraine une augmentation de 76 967 446 €. En termes d'impact budgétaire annuel net, l'introduction d'exa-cel entraine une hausse de dépenses de 25 839 783 € en année 1, de 25 655 441 € en année 2 et de 25 472 222 € en année 3.

Impact budgétaire (€)	Année 1	Année 2	Année 3	Total
Acquisition d'exa-cel (€)				
Pré-administration d'exa-cel (mobilisation, aphérèse, transfusions supplémentaires) (€)	183 086	183 086	183 086	549 258
Administration d'exa-cel (€)	419 165	419 165	419 165	1 257 495
Préservation de la fertilité (€)	12 413	12 918	13 423	38 754
Phlébotomie (€)	6 625	13 224	19 819	39 668

Exploration de l'incertitude

Analyse de sensibilité déterministe sur la variabilité des paramètres

Diagramme de tornade



Parameter	Lower bound value	Upper bound value
Hospitalization costs for transplant	76 715 947 €	77 218 945 €
Blood transfusions - unit costs	76 873 848 €	77 061 047 €
Proportion achieve TI with exa-cel		77 150 881 €
Number of mobilization cycles	76 885 117 €	77 049 775 €
Plerixafor unit cost	76 890 297 €	77 044 596 €
Weight (kg)	76 950 943 €	76 983 949 €
Hospitalization costs for harvesting	76 952 930 €	76 981 962 €
Yearly disease monitoring costs (TD)	76 953 544 €	76 981 348 €
Annual transfusions per patient	76 955 884 €	76 979 008 €
Cost per procedure - phlebotomy	76 959 513 €	76 975 380 €

Variation du prix d'acquisition d'exa-cel

Prix (HT)	IB (en €)	Variation de l'IB
Diminution de %	73 184 641	-4,9%
Diminution de %	69 401 836	-9,8%
Diminution de %	61 836 226	-19,7%

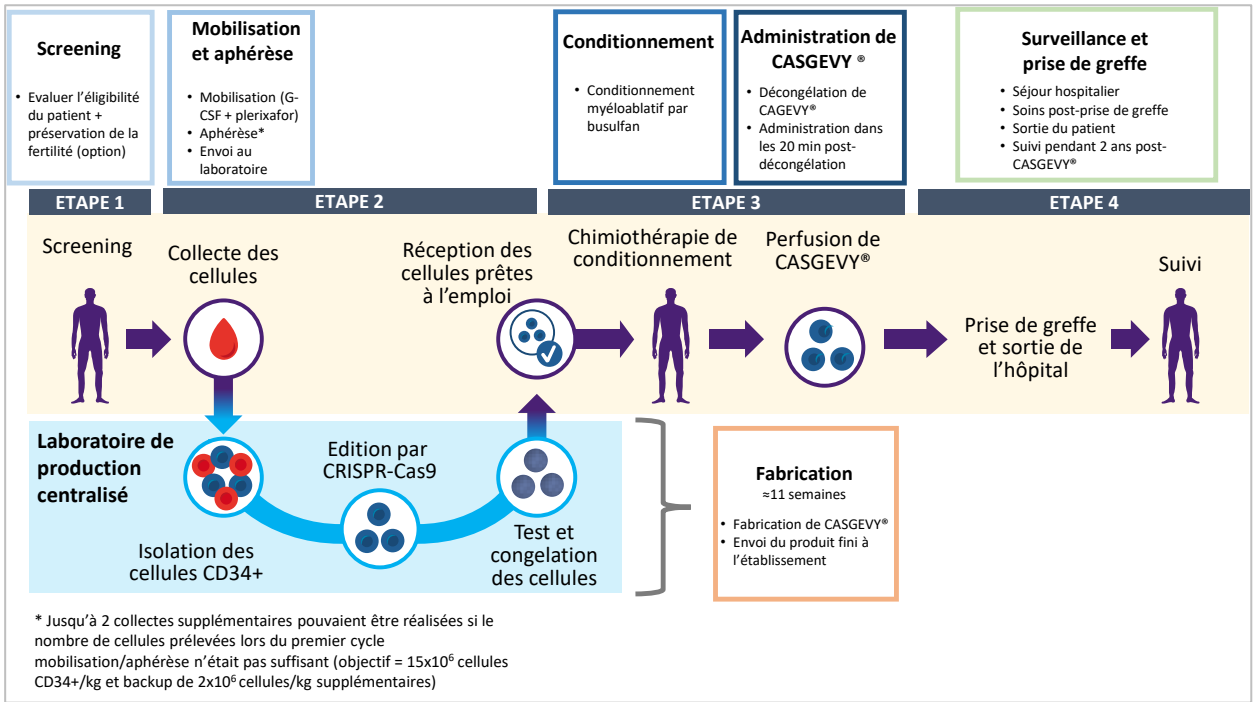
Transfusions (€)	■	■	■	■
Traitements par chélateur (€)	0	0	1 418	1 418
Suivi (€)	0	-14 093	-30 168	-44 261
Complications (€)	-205	762	2 069	2 626
– Complications cardiaques	-18	815	1 958	2 755
– Complications hépatiques	0	0	0	0
– Ostéoporose	-180	-125	-60	-365
– Diabète	-6	49	116	159
– Hypogonadisme	-1	23	56	78
Fin de vie (€)	0	-184	-393	-577
Impact budgétaire total (€)	25 839 783	25 655 441	25 472 222	76 967 446

4. Complément C. Analyse et résultats de l'étude d'efficience

4.1. Données cliniques

Figure 1. Schéma de traitement des patients dans le cadre de l'étude CLIMB-111

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – juillet 2024



4.2. Modélisation

4.2.1. Population simulée

4.2.1.1. Caractéristique de la population simulée

Tableau 6. Caractéristiques à l'entrée dans le modèle

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – juillet 2024

Caractéristiques	Valeurs	Sources
Age moyen (années)	21,3	Tables 10-2 et 10-3 du rapport de l'étude CLIMB-111 (gel de base du 16/04/2023)
Poids moyen (kg)	55,0	
Proportion de femmes	46,3%	
Ferritinémie		Analyse ad-hoc des données de CLIMB-111 au gel de base du 16/04/2023 (45)
Faible	37,0%	
Modérée	42,6%	
Elevée	20,4%	

Caractéristiques	Valeurs	Sources
T2* cardiaque		
Faible	94,4%	
Modérée	5,6%	
Elevée	0,0%	
Concentration de fer dans le foie		
Faible	76,6%	
Modérée	23,4%	
Elevée	0,0%	
Nombre moyen de séances de transfusions par an	16,5	Table 10-3 du rapport l'étude CLIMB-111 (gel de base du 16/04/2023)
Nombre moyen d'unités de CGR à chaque transfusion	2,21	Estimé d'après le rapport entre nombre annualisé d'unité et le nombre annualisé d'épisodes (Table 10-3 du rapport l'étude CLIMB-111 (gel de base du 16/04/2023)

4.2.1.2. Analyse de la représentativité

Tableau 7. Comparaison de la population simulée, et de la population éligible en France

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – juillet 2024

Caractéristiques	CLIMB-111 (16/04/2023)		NaThaIY (2023) (44)		Etude SNDS (46)		
	Population FAS N = 54	Population PES N = 42	Patients TDT N=446 ¹ N= 326 ²	CLIMB-like N=156	Population 1 N = 243	Population 2 N = 225	Population 3 N=133
Sexe			N=446 ¹	N=156			
Homme	29 (53,7)	21 (50,0)	221 (49,6)	87 (55,8)	115 (47,3)	108 (48,0)	71 (53,4)
Femme	25 (46,3)	21 (50,0)	225 (50,4)	69 (44,2)	128 (52,7)	117 (52,0)	71 (46,6)
Age (années)			N=446 ¹	N=156			
Moyenne (ET)	21,3 (6,6)	21,6 (6,4)	25,4 (13,9)	23,2 (6,0)	33,48 (15,23)	33,4 (14,6)	23,7 (7,0)
< 12 ans	-	-	120 (26,9)	-	-	-	-
12 – < 18	19 (35,2)	13 (31,0)	86 (19,3) ³	69 (44,2)	38 (15,6)	34 (15,1)	34 (25,6)
18 – 35	35 (64,8)	29 (69,0)	123 (27,9) ³	87 (55,8)	108 (44,4)	99 (44,0)	99 (74,4)
> 35	-	-	117 (26,2)	-	88 (36,2)	92 (40,9)	-
Poids (kg)			N=446 ¹	N=156			
Moyenne (ET)	55,0 (13,9)	54,6 (14,3)	0-11 ans : 21,0 (4 - 45) ⁴ 12-17 ans : 48,5 (30 - 66) ⁴	12-17 ans : 48,5 (30 - 66) ⁴ 18-35 ans : 56,0 (40 - 90) ⁴	Non disponible		

Caractéristiques	CLIMB-111 (16/04/2023)		NaThalY (2023) (44)		Etude SNDS (46)		
			18-35 ans : 57,0 (27 - 90) ⁴ 36+ ans : 56,0 (36 - 90) ⁴				
Génotype, n (%)			N= 359 ¹				
			N=359 ^{1*}	N=135*			
β0/β0-like β0/β0 β0/IVS-I-110;IVS-I-110/IVS-I-110	33 (61,1) 21 (38,9) 12 (22,3)	25 (59,5) 13 (31,0) 12 (28,6)	202 (56,35)	88 (65,25)	Non disponible		
Non-β0/β0-like β+/β+ β+/β0 βE/β0	21 (38,9) 4 (7,4) 12 (22,2) 5 (9,3)	17 (40,5) 4 (9,5) 9 (21,4) 4 (9,5)	157 (43,75)	47 (34,85)	Non disponible		
Ferritinémie, n (%)			N=308 ^{2*}	N=150*			
Faible (≤1,000 ng/ml)	20 (37,0)	15 (35,7)	170 (55,25)	75 (50,05)	Non disponible		
Modérée (1,000-2,500 ng/ml)	23 (42,6)	18 (42,9)	86 (27,95)	49 (32,75)			
Elevée (>2,500 ng/ml)	11 (20,4)	9 (21,4)	52 (16,95)	26 (17,35)			
T2*cardiaque, n (%)			N=172 ^{2*}	N=71*			
Faible (>20ms)	51 (94,4)	40 (95,2)	150 (87,25)	63 (88,75)	Non disponible		
Modérée (10-20 ms)	3 (5,6)	2 (4,8)	16 (9,35)	8 (11,35)			
Elevée (<10 ms)	0 (0,0)	0 (0,0)	6 (3,55)	0 (-)			
Concentration de fer dans le foie, n (%)			N= 207 ^{2*}	N=93*			
Faible (<7 mg/g)	36 (76,6)*	29 (76,3)*	120 (58,05)	68 (73,15)	Non disponible		
Modérée (7-15 mg/g)	11 (23,4)*	9 (23,7)*	41 (19,85)	25 (26,95)			
Elevée (≥15 mg/g)	0 (0,0)	0 (0,0)	46 (22,25)	0			
Episodes de transfusions annualisés							

Caractéristiques	CLIMB-111 (16/04/2023)		NaThalY (2023) (44)		Etude SNDS (46)		
Moyenne (ET)	16,5 (5,2)	17,0 (5,0)	Non disponible		13,9 (5,6)	14,6 (5,0)	14,6 (4,2)
Médiane	16,5	16,5			13,0	13,3	13,2
Min – Max	5,0 ; 34,5	10,5 ; 34,5			0,77 ; 54,3	8,1 ; 46,0	13,4 ; 44,4
Chélateurs de Fer							
n (%)	54 (100,0)	42 (100,0)			235 (96,7)	222 (98,7)	132 (99,3)

1 Cohorte incluant des patients TDT tous âges confondus
2 Cohorte incluant des patients TDT âgés de 12 ans et plus
3 La répartition des patients par âge dans NaThalY prend en compte les groupes suivantes '<12 ans', '12-20 ans', '20-35' et '>35 ans'
4 Seul le poids médian par classe d'âge est disponible dans NaThalY
5 Pourcentage recalculé en excluant les données manquantes
* Présence de données manquantes

4.2.2. Structure du modèle

Figure 2. Structure du modèle

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – juillet 2024

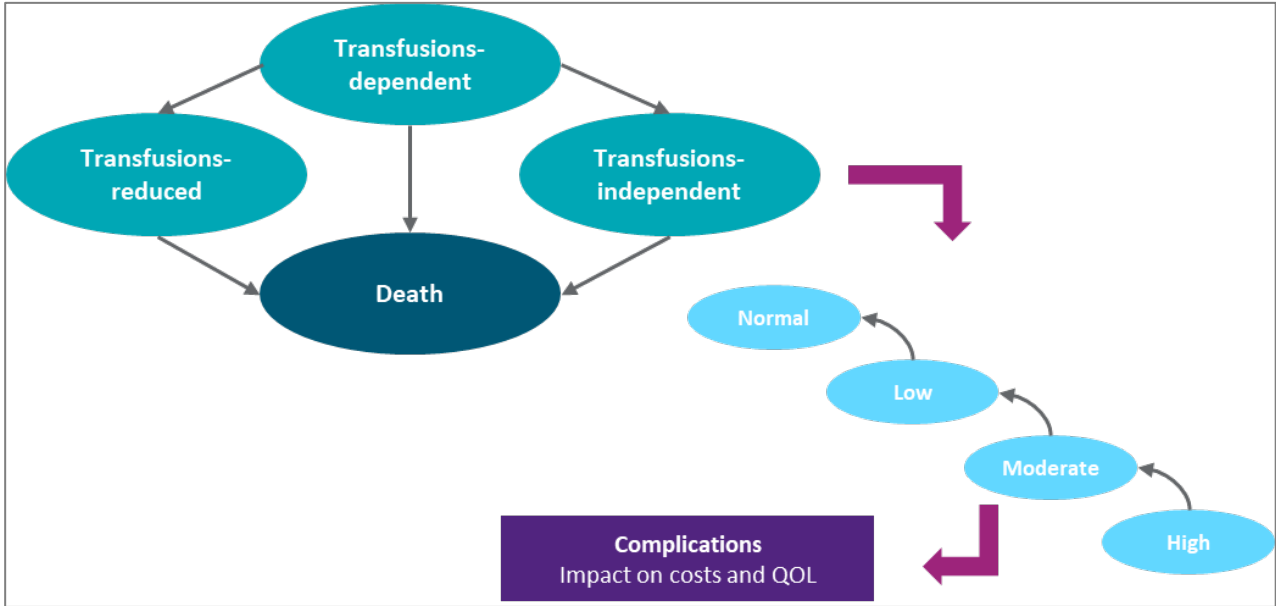


Tableau 8. Définitions des niveaux de surcharge en fer

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – juillet 2024

	Faible	Modérée	Elevée
Ferritinémie	≤ 1 000 ng/ml	1000 – 2 500 ng/ml	> 2 500 ng/ml
Cardiaque T2	> 20 ms	10 – 20 ms	< 10 ms
Concentration du fer dans le foie (LIC)	< 7 mg/g	7 – 15 mg/g	≥ 15 mg/g

4.2.3. Hypothèse d'extrapolation

Durée de la normalisation de la surcharge en fer

Données rapportées par l'industriel dans le rapport technique de l'efficience :

D'après les données de CLIMB-131, il apparaît qu'à 24 mois post-administration de CASGEVY, qu'au moins 50% des patients sont normalisés ou dans la catégorie faible et que moins de 25% des patients sont dans la catégorie élevée. A 36 mois post-administration de CASGEVY, les 5 patients avec ce suivi sont tous normalisés en termes de ferritinémie.

D'après l'analyse du T2 cardiaque mesuré dans les essais CLIMB-111 et CLIMB-131, il apparaît qu'à 24 mois post-administration de CASGEVY, 100% des patients sont dans la catégorie faible.

Par ailleurs, plusieurs études de la littérature relatives à l'allogreffe de cellules souches hématopoïétique pour le traitement de la TDT ont été identifiées à travers une revue ciblée de la littérature afin de documenter le délai pour la période de normalisation de la surcharge en fer sur des suivi plus longs :

- Inati *et al.* (2017) a montré que l'année suivant l'allogreffe une réduction de 50 % à 63 % du niveau de fer était observée (47) ;
- Chaudhury *et al.* (2017) a indiqué que le niveau de fer baissait à partir de la 4^e année post-allogreffe (48) ;
- Angelucci *et al.* (1997) a montré que la normalisation du niveau de fer s'observait au bout de 3 ans (étude sur la phlébotomie)(49) ;
- Aboobacker *et al.* (2021) reporte que pour les patients avec une ferritinémie $\geq 2,500$ ng/ml, le délai médian de normalisation (<300 ng/ml ou <500 ng/ml) était de 64 mois et 65 mois (50).

4.2.4. Estimation des probabilités de transitions

Tableau 9. Résultats sur le critère de jugement principal d'indépendance transfusionnelle pendant au moins 12 mois - Etude CLIMB-111 (Population PES)

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – juillet 2024

	CLIMB-111 (Gel de base : 16/04/2023) Population PES (N=42)
Patient atteignant l'indépendance transfusionnelle à 12 mois, n (%)	39 (92,9)
[IC95]	[80,5 ; 98,5]
p	<0,0001

Tableau 10. Données d'efficacité intégrées dans le modèle

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – juillet 2024

Paramètre	Valeurs en analyse de référence
Durée de la phase de traitement (mois)	12,0
Prise de greffe des neutrophiles	100,0%
Proportion qui transite vers l'état « TI » à 12 mois	92,9%
Proportion qui reste dans l'état « TD » à 12 mois	7,1%
Proportion qui transite vers l'état « TI » à 24 mois	100,0%
Proportion qui reste dans l'état « TD » à 24 mois	0,0%

Tableau 11. Probabilités de transitions pour la cohorte traitée par CASGEVY pendant les cycles de la phase de traitement

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – juillet 2024

De / Vers	TD	TR	TI	Décès
TD	1 – pdécèsTD	0	0	pdécèsTD
TR	-	-	-	-
TI	-	-	-	-
Décès	0	0	0	1

Tableau 12. Probabilités de transitions pour la cohorte traitée par CASGEVY au cycle 13

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – juillet 2024

De / Vers	TD	TR	TI	Décès
TD	1 – pTI - pdécèsTD	0	pTI (92,9%)	pdécèsTD
TR	-	-	-	-
TI	-	-	-	-
Décès	0	0	0	1

Tableau 13. Probabilités de transitions pour la cohorte traitée par CASGEVY entre le cycle 14 et le cycle 24

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – juillet 2024

De / Vers	TD	TR	TI	Décès
TD	1 - pdécèsTD	0	0	pdécèsTD
TR	-	-	-	-
TI	0	0	1- pdécèsTI	pdécèsTI
Décès	0	0	0	1

Tableau 14. Probabilités de transitions pour la cohorte traitée par CASGEVY au cycle 25

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – juillet 2024

De / Vers	TD	TR	TI	Décès
TD	1 – pTI2 - pdécèsTD	0	pTI2 (7,1%)	pdécèsTD
TR	-	-	-	-
TI	0	0	1- pdécèsTI	pdécèsTI
Décès	0	0	0	1

Tableau 15. Probabilités de transitions pour la cohorte traitée par CASGEVY entre le cycle 26 et la fin de l'horizon temporel

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – juillet 2024

De / Vers	TD	TR	TI	Décès
TD	-	-	-	-
TR	-	-	-	-
TI	0	0	1- pdécèsTI	pdécèsTI

Décès	0	0	0	1
-------	---	---	---	---

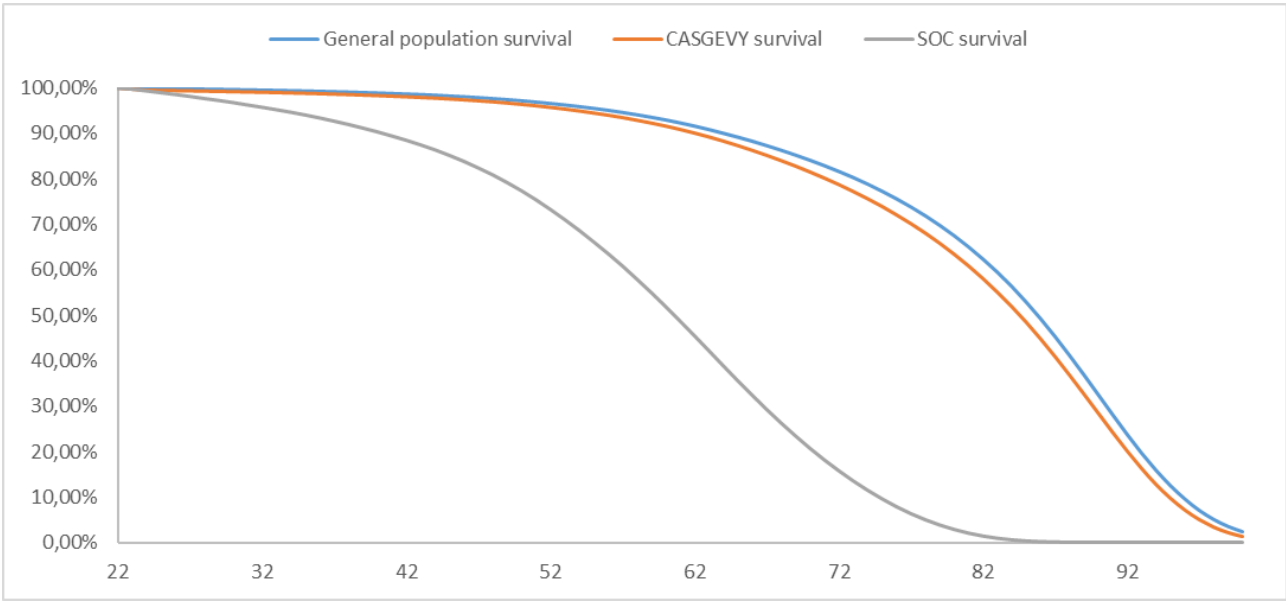
Tableau 16. Probabilités de transitions pour la cohorte traitée par prise en charge standard

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – juillet 2024

De / Vers	TD	TR	TI	Décès
TD	1 - pdécèsTD	0	0	pdécèsTD
TR	-	-	-	-
TI	-	-	-	-
Décès	0	0	0	1

Figure 3. Courbes de survie modélisées pour les patients traités par CASGEVY, les patients sous prise en charge standard et la population générale

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – juillet 2024



4.2.4.1. Estimation d’occurrence des événements intercurrents

Complications

Tableau 17. Modélisation des complications

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – juillet 2024

		Valeur	Référence
Complications cardiaques	T2* Normal	0,0%	Hypothèse
	T2* Faible	1,1%	Pepe <i>et al.</i> , 2018 (25)
	T2* Modérée	1,9%	
	T2* Elevée	4,0%	
Complications hépatiques	Concentration de fer dans le foie - Normal	0,0%	Hypothèse
	Concentration de fer dans le foie - Faible	0,0%	
	Concentration de fer dans le foie - Modérée	0,0%	
	Concentration de fer dans le foie - Elevée	8,5%	Angelucci <i>et al.</i> , 2002 (26)

		Valeur	Référence
Ostéoporose	Hommes		
	<30	0,0000225	Hippisley-Cox <i>et al.</i> , 2009 (28)
	30-34	0,0000450	
	35-39	0,0000475	
	40-44	0,0000475	
	45-49	0,0000508	
	50-54	0,0000600	
	55-59	0,0000725	
	60-64	0,0000883	
	65-69	0,0001242	
	70-74	0,0002117	
	75+	0,0003625	
	Femmes		
	<30	0,0000208	Hippisley-Cox <i>et al.</i> , 2009 (28)
	30-34	0,0000417	
	35-39	0,0000517	
	40-44	0,0000733	
	45-49	0,0001100	
	50-54	0,0001642	
	55-59	0,0002250	
	60-64	0,0003325	
	65-69	0,0004767	
	70-74	0,0006708	
	75+	0,0010092	
	Risque relatif pour l'ostéoporose		
	TI	0,00	Hypothèse
	TD	26,98	Li <i>et al.</i> 2023 (29)
Diabète	Risque annuel pour les patients normalisés	0,0%	Hypothèse
	Equation (log odds) selon la surcharge en fer		
	Constante	-8,02	Ang <i>et al.</i> , 2014 (27)
	Ferritinémie (modérée ou élevée)	2,69	
	T2* cardiaque (modérée ou élevée)	2,96	
	Age	0,10	
Hypogonadisme	Risque annuel pour les patients normalisés	0,0%	Hypothèse

		Valeur	Référence
	Equation (log odds) selon la surcharge en fer		
	Constante	-4,42	Ang <i>et al.</i> , 2014 (27)
	Ferritinémie (modérée ou élevée)	1,06	
	T2* cardiaque (modérée ou élevée)	1,36	
	Age	0,10	

4.2.5. Mesure et valorisation des états de santé en utilité

4.2.5.1. Sources de données

Données de l'essai CLIMB-111

Tableau 18. Scores d'utilité EQ-5D-5L – CLIMB-111 (16/04/2023)

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – juillet 2024

	EQ-5D-5L France Index Population FAS adulte		EQ-5D-5L France Index Population FAS adulte ayant répondu à chaque visite	
	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)
Inclusion	35	0,94 (0,09)	19	0,93 (0,11)
Mois 12 (change)	29	+0,00 (0,15)	19	+0,01 (0,18)
Mois 18 (change)	25	+0,02 (0,16)	19	+0,02 (0,18)
Mois 24 (change)	19	+0,03 (0,15)	19	+0,03 (0,15)

Source de données pour les patients de l'état « TD »

Tableau 19. Comparaison des populations – Shah *et al.* 2021 et population simulée

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – juillet 2024

	Shah <i>et al.</i> 2021 (N= 165)	Population simulée (CLIMB-111)
Age médian	24,1 (11,8 – 37,2)	21,6 (12 - 35)
Groupes d'âges, n (%)		
< 12 ans	42 (25,5%)	-
≥ 12 ans	123 (74,5%)	100%
Sexe, hommes, n (%)	82 (50,0%)	50,0%
Nombre de transfusions par an, moyenne (SD)	13,7 (3,2)	17,0 (0,77)
Ferritinémie		
Faible	22%	37%
Modérée	39%	43%
Elevée	38%	20%
T2* cardiaque		
Faible	80%	94%

	Shah <i>et al.</i> 2021 (N= 165)	Population simulée (CLIMB-111)
Modérée	11%	6%
Elevée	10%	0%
Concentration hépatique en fer		
Faible	60%	77%
Modérée	24%	23%
Elevée	16%	0%

4.2.5.2. Intégration dans le modèle

Tableau 20. Utilités liées aux états du santé du modèle

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – juillet 2024

Etats de santé	Utilités	Sources
TD	0,650 (0,034)	Shah <i>et al.</i> , selon la matrice française, rapportée dans l'avis économique de Zynteglo.
TI	0,926 (0,006)	Utilité de la population générale issue de Szende <i>et al.</i> diminuée par un décrement de 0,02 (Avis économique de Zynteglo).

4.2.6. Mesure et valorisation des coûts

Tableau 21. Synthèse des coûts dans le modèle

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – juillet 2024

Poste de coût	Estimations	Coût par cycle	Justification
Patients traités par CASGEVY et entrant dans l'état « Patients transfusion indépendant »			
Coût de la phase de mobilisation et d'aphérèse	Le schéma de cette phase est celui de CLIMB-111. 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 (cf. réponse à la question 35).	17 625 € appliqué en une fois au 1er cycle	Etant donné la non-actualisation des coûts la 1ère année, et la durée de cette phase estimé à 3 mois au maximum, l'application en une fois au 1er 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	██████ € TTC appliqué en une fois au 1er cycle	Etant donné la non-actualisation des coûts la 1ère année, et le délai entre le début de la phase de mobilisation/aphérèse et l'administration de CASGEVY (au max. 6 mois), l'application en une fois au 1er cycle est acceptable.
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 (cf. réponse à la question 35). Aucun coût de traitement du conditionnement n'est pris en compte après le retrait de ce traitement de la liste en sus.	32 243,44 € appliqué en une fois au 1er cycle	
Coût de préservation de la fertilité			

Poste de coût	Estimations	Coût par cycle	Justification
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	1 012,24 € au 1er 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 1er 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 : 161,29 € par cycle Année 2 : 17,26 € par cycle Année 3 : 0,46 € par cycle Année 4 et plus : 0€	
Coûts relatifs aux complications			
Complications	Les coûts des complications 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.	Insuffisance cardiaque Année 1 : 676,71 € par cycle Insuffisance cardiaque Année 2 et plus : 206,06 € par cycle Maladies du foie : 194,04 € par cycle Ostéoporose : 611,00 € par cycle Diabète : 190,31 € par cycle Hypogonadisme : 18,02 €	Les coûts des complications 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 sous prise en charge standard et entrant dans l'état « Patients transfusion dépendant »			
Coûts associés à la prise en charge standard			
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	1 505,60 € par cycle	Ces coûts sont appliqués à chaque cycle. Ils sont constants dans le temps, bien qu'une augmentation de

Poste de coût	Estimations	Coût par cycle	Justification
	sur la proportion identifiée dans l'essai CLIMB-111 pour la population d'analyse. Il est fait l'hypothèse que cette proportion reste constante dans le temps.		la proportion de patients sous ces traitements avec l'âge soit attendue.
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 registre NaThalY pour la population d'analyse. Il est fait l'hypothèse que cette proportion reste constante dans le temps.	1 254,36 € par cycle	
Coût de suivi de la Béta-thalassémie	Les coûts proviennent des référentiels de coûts français (open DAMIR, CCAM, TNB, ENCC et GHS). Les ressources et fréquences ont été obtenus du PNDS.	161,61 € par cycle	-
Coûts relatifs aux complications			
Complications	Les coûts des complications 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.	Insuffisance cardiaque Année 1 : 676,71 € par cycle Insuffisance cardiaque Année 2 et plus : 206,06 € par cycle Maladies du foie : 194,04 € par cycle Ostéoporose : 611,00 € par cycle Diabète : 190,31 € par cycle Hypogonadisme : 18,02 €	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 »)	-

4.2.7. Validation

4.2.7.1. Validité externe

Validation des résultats pour la prise en charge standard

Survie des patients sous prise en charge standard

Tableau 22. Validation externe - Survie des patients sous prise en charge standard - Age au décès

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – juillet 2024

Age au décès	Modélisation (analyse de référence)	Etude SNDS (12+) (N=243)	Modélisation (analyse de sensibilité Delea et al.)	Modélisation (analyse de sensibilité Ladis et al.)
N	-	15		
moyen (ET)	58,23	52,47 (21,96)	50,6	54,8
médiane (Q1 – Q3)	59,77 (50,27 – 67,6)	47 (41 – 78)	49,8 (40 – 60)	56,3 (47 – 64)

Figure 4. Survies globales des patients TDT selon la décennie de naissance (Ladis et al. 2011)

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – juillet 2024

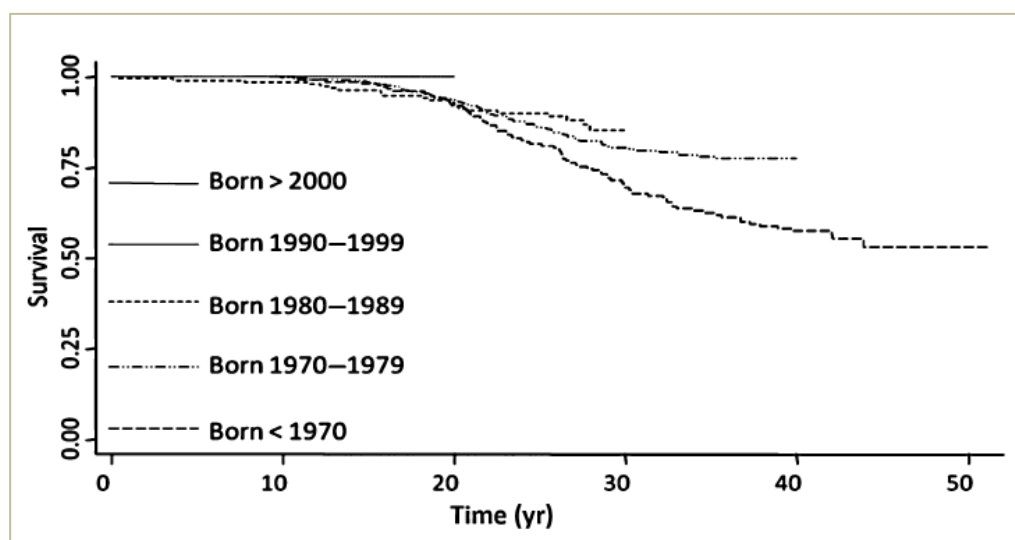


Tableau 23. Données digitalisées de survies globale issues de Ladis et al.

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – juillet 2024

Survie à l'âge de	Cohorte née avant 1970	Ré-estimation à 20 ans Cohorte née avant 1970	Cohorte née entre 1970-1979	Ré-estimation à 20 ans Cohorte née entre 1970-1979	Cohorte née entre 1980-1989	Ré-estimation à 20 ans Cohorte née entre 1980-1989	Modélisation
20 ans	91,6%		92,7%		93,3%		
30 ans	69,5%	75,9%	79,5%	85,8%	85,1%	91,2%	96%
40 ans	57,1%	62,3%	75,8%	81,8%	ND	-	90%
50 ans	53,4%	58,3%	ND	-	ND	-	76%

Figure 5. Survies globales des patients TDT selon les années de naissance (Forni et al. 2023)

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – juillet 2024

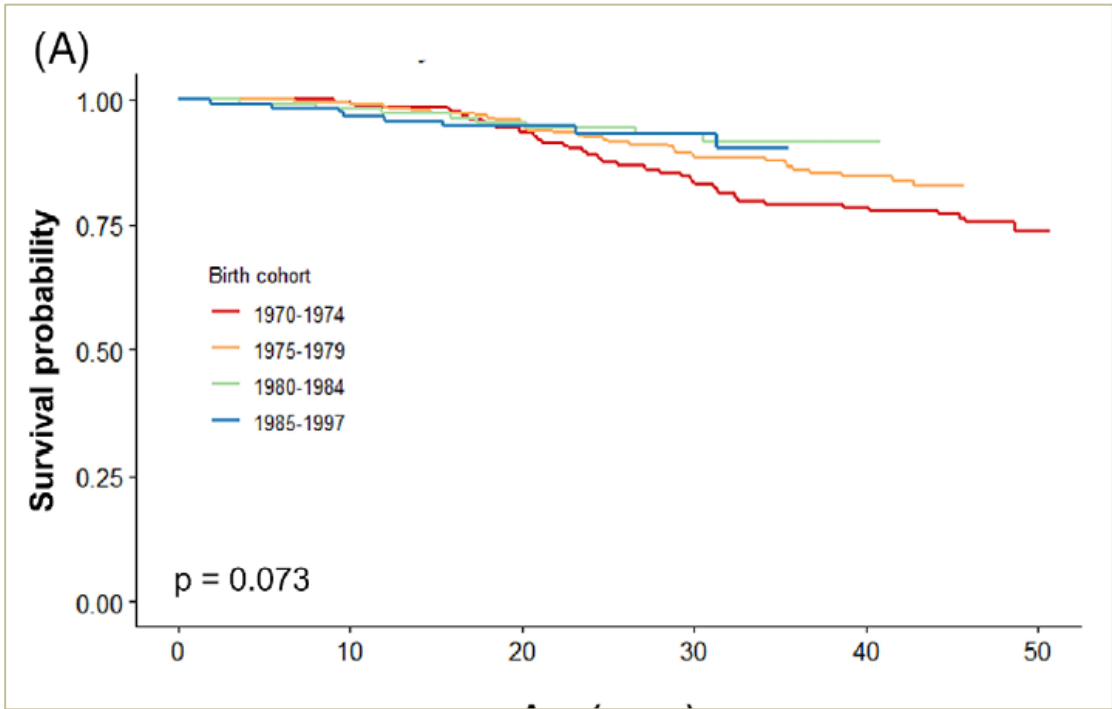


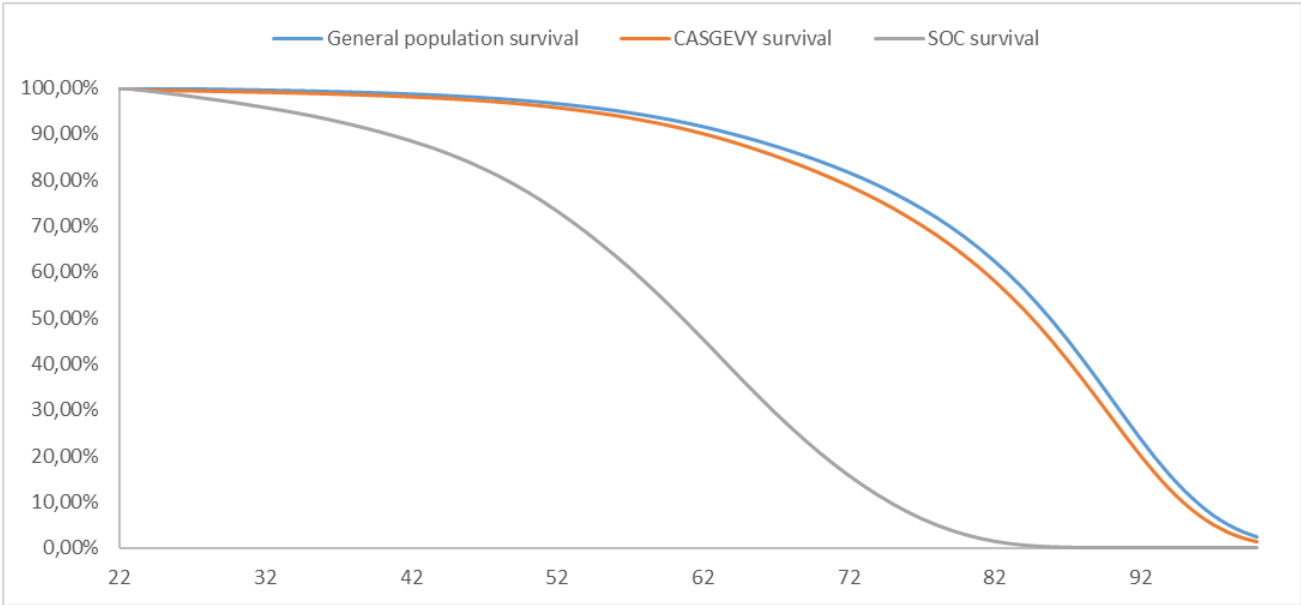
Tableau 24. Données digitalisées de survies globale issues de Forni et al.

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – juillet 2024

Survie à l'âge de	Cohorte née entre 1970 - 1974	Ré-estimation à 20 ans Cohorte née entre 1970 - 1974	Cohorte née entre 1975 - 1979	Ré-estimation à 20 ans Cohorte née entre 1975 - 1979	Cohorte née entre 1980- 1984	Ré-estimation à 20 ans Cohorte née entre 1980- 1984	Modélisation
20 ans	86,30%		87,90%		88,10%		
30 ans	73,30%	84,94%	80,70%	91,81%	84,10%	95,46%	96%
40 ans	66,20%	76,71%	74,40%	84,64%	ND		90%
50 ans	60,50%	70,10%	ND		ND		76%

Figure 6. Courbes de survie modélisées pour les patients traités par CASGEVY, les patients sous prise en charge standard et la population générale

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – juillet 2024



Occurrence des complications pour les patients sous prise en charge standard

Tableau 25. Validation externe – Occurrence des complications cardiaques

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – juillet 2024

Complications car- diaques	Modélisation de la prise en charge standard	NaThaIY (all)	NaThaIY (CLIMB- like)	Etude SNDS (12+)
5 ans	6,32%	0,3%	3,0%	17,4%
10 ans	11,44%	4,1%	6,5%	NR

Tableau 26. Validation externe – Occurrence du diabète

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – juillet 2024

Complications dia- bète	Modélisation de la prise en charge standard	NaThaIY (all)	NaThaIY (CLIMB- like)	Etude SNDS (12+)
5 ans	2,44%	0,3%	0,6%	7,4%
10 ans	5,54%	0,3%	1,8%	NR

Tableau 27. Validation externe – Occurrence de l'hypogonadisme

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – juillet 2024

Complications hy- pogonadisme	Modélisation de la prise en charge standard	NaThaIY (all)	NaThaIY (CLIMB- like)	Etude SNDS (12+)
5 ans	8,45%	1,1%	13,3%	8,0%
10 ans	18,79%	9,3%	22,3%	NR

Tableau 28. Validation externe – Occurrence de l’ostéoporose

Source : rapport technique de l’industriel après échange technique – juillet 2024

Complications ostéoporose	Modélisation de la prise en charge standard	Etude SNDS (12+)
5 ans	3,87%	8,2%

Validation des résultats pour les patients traités par CASGEVY

Tableau 29. Niveaux de surcharge en fer au cours du suivi de l'essai

Source : rapport technique de l’industriel après échange technique – juillet 2024

	Ferritinémie (pmol/L) CSR CTX001-131 (14.2.13.1a)	Conversion en ng/ml	Interprétation en termes de classes
Inclusion			La répartition présentée dans le tableau ci-dessus correspond à ces paramètres descriptifs (médiane, Q1, Q3)
N	42	42	
Moyenne (ET)	3 785,4 (2 908,2)	1 684,65	
Médiane (Q1-Q3)	3 157,0 (1 617,84 – 4 747,91)	1 404,98 (720,00 – 2 113,00)	
Min-Max	584,2 – 10 837,3	259,99 – 4 823,01	
Mois 1			A 1 mois, aucun patient n’est classé en catégorie faible (minimum de 2 000). Plus de 75% des patients sont dans la catégorie élevée.
N	39	39	
Moyenne (ET)	19 223,3 (36 533,5)	8 555,10	
Médiane (Q1-Q3)	11 765,3 (7 983,59 – 17798,49)	5 236,00 (3 553,00 – 7921)	
Min-Max	4 494,0 – 234 418,3	2000 – 104 325,01	
Mois 6			Dès 6 mois post-administration, près de 75% des patients sont dans les catégories faibles ou modérées.
N	42	42	
Moyenne (ET)	4 886.2 (3 408.6)	2 174,54	
Médiane (Q1-Q3)	3 823.3 (2534.62 – 6 174.76)	1 701,51 (1 128,00 – 2 748,00)	
Min-Max	1 444.8 – 16 313.2	642,99 – 7 259,99	
Mois 12			A 12 mois post-administration, plus de 75% des patients sont dans les catégories faibles ou modérées.
N	42	42	
Moyenne (ET)	3 670,2 (2 529,9)	1 633,38	
Médiane (Q1-Q3)	3 033,5 (2 060,50 – 4 428,84)	1 350,02 (917 – 1 971)	
Min-Max	676,1 – 13392,1	300,89 – 5959,99	
Mois 24			A 24 mois post-administration, plus de 50% des patients sont normalisés ou dans la catégorie faible.
N	23	23	
Moyenne (ET)	2 220,9 (1 655,2)	988,38	
Médiane (Q1-Q3)	1 727,9 (1 040,36 – 2 819,99)	768,98 (463- 1255)	
Min-Max	622,4 – 6 830,9	276,99 – 3040,01	
Mois 36			

	Ferritinémie (pmol/L) CSR CTX001-131 (14.2.13.1a)	Conversion en ng/ml	Interprétation en termes de classes
N	5	5	A 36 mois post-administration, plus de 50% des patients sont normalisés. L'ensemble des patients sont normalisés ou dans la catégorie faible.
Moyenne (ET)	899,7 (740,9)	400,40	
Médiane (Q1-Q3)	660,6 (474,12 – 1 031,37)	293,99 (211 – 458,55)	
Min-Max	218,0 – 2 114,4	97,02 – 940,99	

Tableau 30. Répartition des patients selon le niveau de ferritinémie d'après le modèle pour les patients traités CASGEVY

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – juillet 2024

Horizon temporel	Normalisation	Faible	Modérée	Elevée
Entrée du modèle	0,0%	37,0%	42,6%	20,4%
12	23,2%	28,4%	32,7%	15,6%
24	46,4%	19,8%	22,8%	10,9%
36	69,6%	11,2%	12,9%	6,2%
48	92,9%	2,6%	3,0%	1,5%
60	0,0%	37,0%	42,6%	20,4%

Tableau 31. Niveaux de surcharge en fer (T2* cardiaque) au cours du suivi de l'essai

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – juillet 2024

	T2* cardiaque (ms) CSR CTX001-131 (14.2.15.1a)	Interprétation en termes de classes
Inclusion		La répartition présentée dans le tableau ci-dessus correspond à ces paramètres descriptifs (médiane, Q1, Q3)
N	42	
Moyenne (ET)	35,0 (8,9)	
Médiane (Q1-Q3)	34,8 (29,8 – 39,6)	
Min-Max	12,4 – 61,1	
Mois 12		La répartition ne semble pas avoir été modifiée
N	42	
Moyenne (ET)	32,6 (8,2)	
Médiane (Q1-Q3)	34,8 (28,9 – 38,0)	
Min-Max	11,8 – 50,9	
Mois 24		A 24 mois post-administration de CASGEVY, l'ensemble des patients est dans la catégorie faible (minimum supérieur à 20 ms)
N	23	
Moyenne (ET)	33,0 (6,2)	
Médiane (Q1-Q3)	33,6 (28,1 – 38,4)	
Min-Max	20,5 – 44,6	
Mois 36		

	T2* cardiaque (ms) CSR CTX001-131 (14.2.15.1a)	Interprétation en termes de classes
N	3	A 36 mois post-administration de CASGEVY, l'ensemble des patients est dans la catégorie faible (minimum supérieur à 20 ms)
Moyenne (ET)	39,5 (6,4)	
Médiane (Q1-Q3)	37,2 (34,6 – 46,7)	
Min-Max	34,6 – 46,7	

Tableau 32. Répartition des patients selon le niveau de T2 cardiaque d'après le modèle pour les patients traités CASGEVY

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – juillet 2024

Horizon temporel	Normalisation	Faible	Modérée	Elevée
Entrée du modèle	0%	94%	6%	0%
12	0%	94%	6%	0%
24	23%	73%	4%	0%
36	46%	51%	3%	0%
48	70%	29%	2%	0%
60	93%	7%	0%	0%

4.2.7.2. Validité croisée

Tableau 33. Validation croisée

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – juillet 2024

	Comparaison
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. Dans l'évaluation de ZYNTGLO, la durée de simulation n'est pas directement rapportée mais peut être estimée à 65 ans.
Perspective	Les deux évaluations prennent en compte une perspective système de santé.
Actualisation	Les taux d'actualisation recommandés par la HAS ayant été actualisés en 2020, les deux évaluations ne sont basées sur des taux identiques. Toutefois, une analyse de sensibilité rapportée dans l'évaluation de ZYNTGLO prend en compte les taux d'actualisation de la présente évaluation.
Population d'analyse	Les deux populations d'analyse sont en ligne avec les populations des indications sollicitées au remboursement. A noter que ZYNTGLO était restreint aux patients qui n'ont pas de génotype $\beta 0/\beta 0$.
Comparateurs	Les deux évaluations prennent en compte un même comparateur, défini comme la prise en charge standard, composée de traitements symptomatiques (transfusions + chélateurs de fer).
Population simulée	L'évaluation de ZYNTGLO prend en compte différentes sources de données pour documenter la population. Les caractéristiques démographiques et liées à la maladie sont issues des essais 204 et 205. Par ailleurs, le nombre annuel de transfusions a été choisi d'après une étude menée sur le SNDS. Dans la présente évaluation, la même source a été utilisée pour l'ensemble des caractéristiques (démographiques, liées à la maladie, et transfusions). En analyse de référence, l'ensemble de ces données sont issues de CLIMB-111. Une analyse de sensibilité fondée sur les données de la population française a également été conduite.

	Comparaison
Structure et parcours dans le modèle	Le modèle utilisé pour l'évaluation de ZYNTGLO est un modèle de simulations DICE. La présente évaluation repose sur une structure plus simple (semi-Markov) et plus lisible pour l'évaluateur. Cependant, les deux modèles sont assez comparables. Après traitement, les patients sont répartis en fonction de son succès c'est-à-dire de l'atteinte de l'indépendance transfusionnelle. Pour tous les patients, un traitement de la surcharge en fer par des chélateurs, identique à celui des patients sous traitement de support seuls, est poursuivi après l'administration de CASGEVY ou de ZYNTGLO jusqu'à normalisation (4 ans). Après la phase de normalisation, les patients devenus indépendants des transfusions le restent à vie. Aucune rechute n'est modélisée. Les patients qui ne sont pas indépendants des transfusions reçoivent des transfusions et des chélateurs du fer à vie. La réduction du recours aux transfusions observée dans l'essai est appliquée sur tout l'horizon temporel.
Complications	Dans l'évaluation de ZYNTGLO, trois types de complications étaient prises en compte : complications cardiaques, hépatiques et endocriniennes. Le choix des complications est fondé dans la présente évaluation sur les complications mises en évidence dans le PNDS publié par la HAS. De fait, l'ostéoporose a été ajoutée par rapport à l'évaluation de ZYNTGLO, ce qui semble cohérent puisqu'il s'agit d'une complication importante liée à la pathologie.
Mortalité	Dans l'évaluation de ZYNTGLO, la mortalité des patients dépendait de l'âge, de la présence d'une complication cardiaque et de la dépendance aux transfusions. Des coefficients de surmortalité associés aux patients TD et TI étaient appliqués. Le coefficient de surmortalité des patients TD était issu de l'étude de Delea <i>et al.</i> 2007. Le coefficient de surmortalité des patients TI estimé d'après une étude sur le diabète de type 2. Au regard des commentaires de la HAS sur ces sources de données, une revue ciblée de la littérature a été conduite pour identifier la surmortalité des patients TDT. D'après cette revue, une autre source a été utilisée pour la mortalité, et aucune surmortalité spécifique aux complications n'a été prise en compte, afin d'éviter tout double compte. Pour les patients TI, aucune source n'a pu être identifiée, et l'hypothèse utilisée dans l'évaluation de ZYNTGLO a été reprise. L'utilisation d'un coefficient de surmortalité pour les patients TD différent de celui utilisé lors de l'évaluation de ZYNTGLO permet de prendre en compte un coefficient estimé sur des données observationnelles, et permet de limiter l'incertitude paramétrique du modèle en utilisant un unique paramètre de mortalité, là où deux paramètres issus de sources différentes étaient utilisés dans l'évaluation de ZYNTGLO. Cependant, ce choix a été testé en analyse de sensibilité.
Valorisation des utilités	L'utilité des patients TD rapportée dans l'évaluation de ZYNTGLO était issue d'une étude multicentrique et observationnelle menée au Royaume-Uni et depuis publiée. L'évaluation de ZYNTGLO rapportait alors l'utilité estimée dans cette étude et pondérée par la matrice des préférences françaises de Chevalier. Cette utilité était alors de 0,65. En l'absence de nouvelles données disponibles, et en raison des limites de la collecte de l'EQ-5D dans l'essai CLIMB-111, cette donnée a été également utilisée dans la présente analyse. De plus, pour les patients TI, un décrement de 0,02 était appliqué aux données d'utilité de la population générale dans l'évaluation de ZYNTGLO, sur la base que les patients ayant été traités par allogreffe retrouvaient une qualité de vie normale et comparable à celle de la population générale. La même hypothèse a donc été prise en considération dans la présente analyse. A la suite de l'échange technique, les désutilités liées aux complications n'ont pas été modélisées en analyse de référence dans le présent dossier, de manière similaire à l'évaluation de ZYNTGLO. De plus, de nombreuses analyses de sensibilité ont été conduites sur les valeurs d'utilité et sur leur application dans le modèle.
Valorisation des coûts	Des postes de coûts identiques ont été pris en compte dans les deux évaluations. Cependant, les différences suivantes sont à mettre en évidence : Coût du conditionnement par busulfan : depuis 2022, le busulfan n'est plus inscrit sur la liste en sus. De fait, aucun coût d'acquisition n'a été pris en compte dans la présente évaluation.

	Comparaison
	Coût de l'hospitalisation pour administration : dans la présente évaluation, le coût d'administration a été valorisé en considérant le supplément tarifaire lié à l'administration de CAR-T, qui permet d'approcher un coût d'administration futur pour les thérapies géniques. Ce supplément n'avait pas été pris en compte au moment de l'évaluation de ZYNTEGLO. Coût de suivi post-administration : une hypothèse très conservatrice était prise en compte dans l'évaluation de ZYNTEGLO avec la valorisation d'un hémogramme par an pendant 15 ans uniquement. Dans la présente évaluation, l'ensemble des ressources rapportées dans les recommandations post-autogreffe ont été prises en compte. Préservation de la fertilité : les coûts relatifs à la préservation de la fertilité ont été considérés uniquement dans le bras CASGEVY alors que l'évaluation de ZYNTEGLO considérait une préservation de la fertilité pour 47,8% des patients sous prise en charge standard. Coûts des chélateurs : ces coûts ont été mis à jour dans la présente évaluation en prenant en considération l'arrivée des génériques, les changements de posologie du DFX dus à sa nouvelle forme galénique disponible, et la prise en compte d'une marge de rétrocession mensuelle et non à chaque comprimé. L'ensemble des mises à jour réalisées ont été faites en privilégiant une approche conservatrice.
Résultats	Dans son analyse de référence sur une durée de simulation de 65 ans, l'évaluation de ZYNTEGLO rapportait un RDCR de 151 003 € par QALY, et dans l'analyse de sensibilité prenant en compte les taux d'actualisation actuellement recommandés par la HAS, le RDCR était alors de 73 103 € par QALY. Dans la présente analyse, sur une durée de simulation de 45 ans, le RDCR est estimé à 150 065 € par QALY. Les résultats apparaissent cohérents au regard des différences de modélisation.

4.3. Présentation des résultats et exploration de l'incertitude

4.3.1. Résultats dans l'analyse de référence

4.3.1.1. Résultats désagrégés (analyse principale)

Critères principaux de santé

Tableau 34. Résultats actualisés en termes d'années de vie et de QALY – Analyse de référence

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – juillet 2024

Résultats actualisés		CASGEVY +/- prise en charge standard	Prise en charge standard	Différence
Années de vie	Transfusions-dépendant	1,11	23,09	-21,98
	Transfusions-indépendant	25,88	0,00	25,88
	Total	26,99	23,09	3,90
QALY	Transfusions-dépendant	0,50	15,01	-14,51
	Transfusions-indépendant	23,99	0,00	23,99
	Perte de QALY complications	0,00	0,00	0,00
	Perte de QALY fertilité	-1,24	0,00	-1,24
	Total	23,25	15,01	8,24

Autres résultats de santé

Tableau 35. Résultats en termes de transfusions – Analyse de référence

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – juillet 2024

Transfusions (résultats non actualisés)	CASGEVY +/- prise en charge standard	Prise en charge standard	Différence
Nombre de séances de transfusions (hospitalisation de jour)	18	576	-558
Nombre de CGR (poches)	40	1 271	-1 230

Traces de Markov

Tableau 36. 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 – juillet 2024

Horizon temporel	CASGEVY +/- prise en charge standard	CASGEVY +/- prise en charge standard	CASGEVY +/- prise en charge standard	Prise en charge standard	Prise en charge standard	Prise en charge standard
Horizon temporel	TD	TI	Décès	TD	TI	Décès
Entrée du modèle	100,0%	0,0%	0,0%	100,0%	0,0%	0,0%
1 an	99,6%	0,0%	0,4%	99,6%	0,0%	0,4%
2 ans	7,1%	92,4%	0,5%	99,2%	0,0%	0,8%
5 ans	0,0%	99,4%	0,6%	98,0%	0,0%	2,0%
10 ans	0,0%	99,0%	1,0%	95,6%	0,0%	4,4%
15 ans	0,0%	98,6%	1,4%	92,5%	0,0%	7,5%
20 ans	0,0%	98,0%	2,0%	88,2%	0,0%	11,8%
30 ans	0,0%	95,6%	4,4%	72,6%	0,0%	27,4%
40 ans	0,0%	89,9%	10,1%	44,5%	0,0%	55,5%
45 ans	0,0%	84,9%	15,1%	28,4%	0,0%	71,6%

Résultats sur les coûts

Tableau 37. Résultats sur les coûts totaux et désagrégés par poste de coûts - Analyse de référence

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – juillet 2024

Coûts actualisés	CASGEVY +/- prise en charge standard	Prise en charge standard	Différence
Coût de CASGEVY	████████	██████	████████
Coût pré-administration (mobilisation, aphérèse, transfusions supplémentaires)	17 625 €	0 €	17 625 €
Coût de l'hospitalisation d'administration de CASGEVY	32 243 €	0 €	32 243 €
Coût de suivi post-transplantation	9 460 €	0 €	9 460 €
Coût des transfusions	████████	████████	████████

Coûts actualisés	CASGEVY +/- prise en charge standard	Prise en charge standard	Différence
Coût des chélateurs de fer (acquisition et administration)	71 599 €	349 438 €	-277 839 €
Coût des séances de phlébotomie	2 463 €	0 €	2 463 €
Coût de prise en charge des complications	4 795 €	50 879 €	-46 084 €
- Complications cardiaques	2 462 €	10 549 €	-8 087 €
- Complications hépatiques	0 €	0 €	0 €
- Ostéoporose	1 558 €	30 954 €	-29 396 €
- Diabète	539 €	7 539 €	-7 000 €
- Hypogonadisme	236 €	1 837 €	-1 601 €
Coût de préservation de la fertilité	1 233 €	0 €	1 233 €
Coût de suivi de la maladie	2 144 €	44 771 €	-42 627 €
Coût de fin de vie	556 €	2 726 €	-2 170 €
Total	2 101 995 €	864 911 €	1 237 085 €

4.3.1.2. Résultats de l'analyse coût-résultat

Tableau 38. Résultats de l'analyse coût-utilité actualisés – Analyse de référence

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – juillet 2024

Stratégies	Coût total (€)	QALY	Δ		RDCR (€ / QALY)
			Coûts (€)	QALY	
Prise en charge standard	864 911 €	15,01	-	-	-
CASGEVY+/- prise en charge standard	2 101 995 €	23,25	1 237 085 €	8,24	150 065 €

Tableau 39. Résultats de l'analyse coût-efficacité actualisés - Analyse de référence

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – juillet 2024

Stratégies	Coût total (€)	AV	Δ		RDCR (€/AVG)
			coûts (€)	AVG	
Prise en charge standard	864 911 €	23,09	-	-	-
CASGEVY +/- prise en charge standard	2 101 995 €	26,99	1 237 085 €	3,90	316 975 €

4.3.2. Exploration de l'incertitude

4.3.2.1. Incertitude relative aux données entrées dans le modèle

Analyses de sensibilité déterministes

Figure 7. Diagramme en tornade de l'ASD sur le RDCR

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – juillet 2024

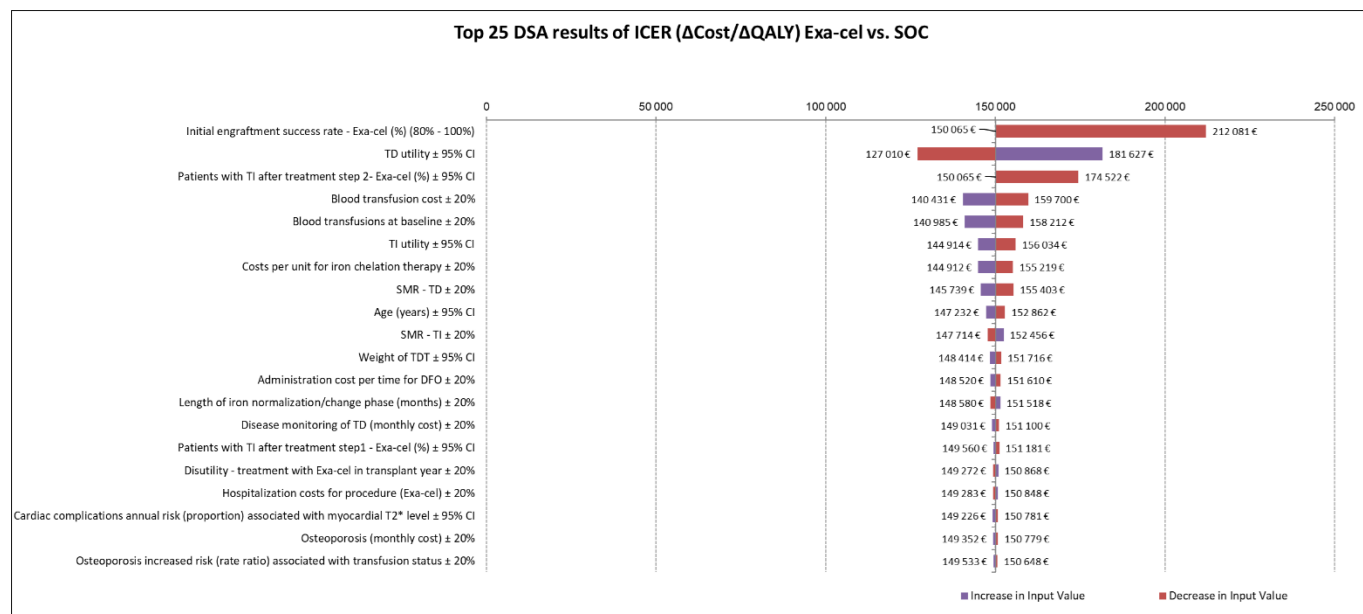


Tableau 40. Résultats des analyses de sensibilité déterministes sur la variabilité des résultats

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – juillet 2024

Paramètres	Analyse de référence	Borne basse	Borne haute	RDCR (borne basse)	RDCR (borne haute)	% par rapport à l'AR	% par rapport à l'AR
Caractéristiques des patients							
Age ± IC95%	21,3	19,5	23,1	152 862 €	147 232 €	1,9%	-1,9%
Poids ± IC95%	55,0	51,3	58,7	151 717 €	148 415 €	1,1%	-1,1%
Proportion de femmes ± IC95%	46,3%	45,7%	46,9%	149 984 €	150 148 €	<1%	<1%
Répartition des patients - Ferritinémie ± IC95%	Variation multivariée			150 125 €	150 003 €	<1%	<1%
Répartition des patients - T2 cardiaque ± IC95%	Variation multivariée			150 096 €	150 036 €	<1%	<1%
Répartition des patients - concentration de fer hépatique ± IC95%	Variation multivariée			150 065 €	150 065 €	0,0%	0,0%
Nombre de transfusions annuelles et nombre d'unité de sang ± IC95%	Variation multivariée			158 212 €	140 985 €	5,4%	-6,1%
Efficacité							
Prise de greffe (80% - 100%)	100,0%	80,0%	100,0%	212 081 €	150 065 €	41,3%	0,0%

Paramètres	Analyse de réfé- rence	Borne basse	Borne haute	RDCR (borne basse)	RDCR (borne haute)	% par rap- port à l'AR	% par rap- port à l'AR
Probabilité de transition TD vers TI à 12 mois (step 1) ± IC95%	92,9%	80,5%	98,5%	151 181 €	149 560 €	<1%	<1%
Probabilité de transition TD vers TI à 12 mois (step 2) ± IC95%	100,0%	92,9%	100,0%	174 522 €	150 065 €	16,3%	0,0%
Risque de complications car- diaques ± IC95%	Variation multivariée			150 781 €	149 226 €	<1%	<-1%
Risque d'ostéoporose ± IC95%	Variation multivariée			150 648 €	149 533 €	<1%	<1%
Coûts							
Coût total de la mobilisation ± 20%	17 625,0 €	14 100,0 €	21 150,0 €	149 638 €	150 493 €	<1%	<1%
Coût de l'hospitalisation d'ad- ministration de CASGEVY ± 20%	32 243,4 €	25 794,8 €	38 692,1 €	149 283 €	150 848 €	<1%	<1%
Coût de suivi post-transplanta- tion ± 20%	Variation multivariée			149 836 €	150 295 €	<1%	<1%
Coût de la transfusion ± 20%	Variation multivariée			159 700 €	140 431 €	6,4%	-6,4%
Coût des chélateurs ± 20%	Variation multivariée			155 219 €	144 912 €	3,4%	-3,4%
Coût de la phlébotomie ± 20%	25,3 €			149 767 €	149 767 €	<1%	<1%
Coût d'administration du DFO ± 20%	257,2 €			151 610 €	148 520 €	1,0%	-1,0%
Coût des complications car- diaques ± 20%	Variation multivariée			150 262 €	149 869 €	<1%	<1%
Coût de prise en charge de l'ostéoporose ± 20%	Variation multivariée			150 779 €	149 352 €	<1%	<1%
Coût de prise en charge du dia- bète ± 20%	Variation multivariée			150 235 €	149 896 €	<1%	<1%
Coût de prise en charge de l'h- ypogonadisme ± 20%	Variation multivariée			150 104 €	150 027 €	<1%	<1%
Coût de préservation de la fer- tilité (one-off) ± 20%	Variation multivariée			150 061 €	150 070 €	0,0%	0,0%
Coût de préservation de la fer- tilité (récurrent) ± 20%	Variation multivariée			150 045 €	150 086 €	<1%	<1%
Coût de suivi de la maladie ± 20%	161,6 €	129,3 €	193,9 €	151 100 €	149 031 €	<1%	<1%
Coût de fin de vie ± 20%	7 517,4 €	6 013,9 €	9 020,9 €	150 118 €	150 013 €	<1%	<1%
Utilité							
Utilité de l'état TI ± IC95%	0,93	0,91	0,94	156 034 €	144 914 €	4,0%	-3,4%

Paramètres	Analyse de référence	Borne basse	Borne haute	RDCR (borne basse)	RDCR (borne haute)	% par rapport à l'AR	% par rapport à l'AR
Utilité de l'état TD ± IC95%	0,65	0,58	0,72	127 010 €	181 627 €	-15,4%	21,0%
Désutilité liée au traitement par CASGEVY ± 20%	-0,22	-0,18	-0,26	149 272 €	150 868 €	-0,5%	0,53%
Mortalité							
SMR - TI ± 20%	1,3	1,0	1,5	147 714 €	152 456 €	-1,6%	1,6%
SMR - TD ± 20%	9,8	7,9	11,8	155 403 €	145 739 €	3,6	-2,9%

Analyse de sensibilité probabiliste

Tableau 41. Résultats de l'analyse de sensibilité probabiliste

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – juillet 2024

Stratégies	Coût total (€)	QALY	Δ		RDCR (€ / QALY)
			coûts (€)	QALY	
Prise en charge standard	788 733 €	15,01	1 297 334 €	8,23	157 646
CASGEVY +/- prise en charge standard	2 086 067 €	23,24			

Figure 8. Plan coût-efficacité de l'analyse d'efficience de CASGEVY versus prise en charge standard

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – juillet 2024

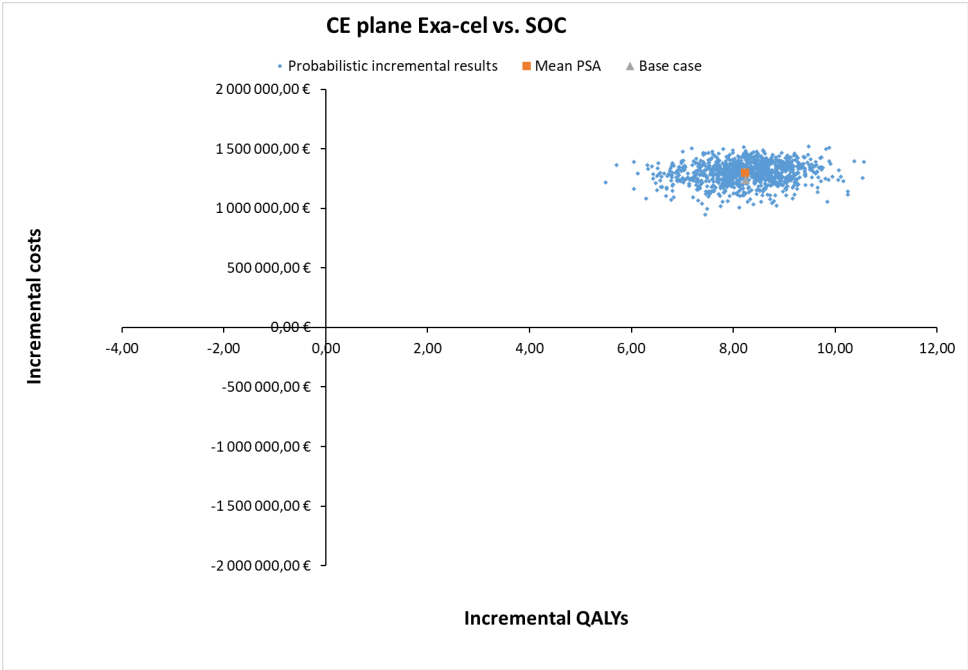
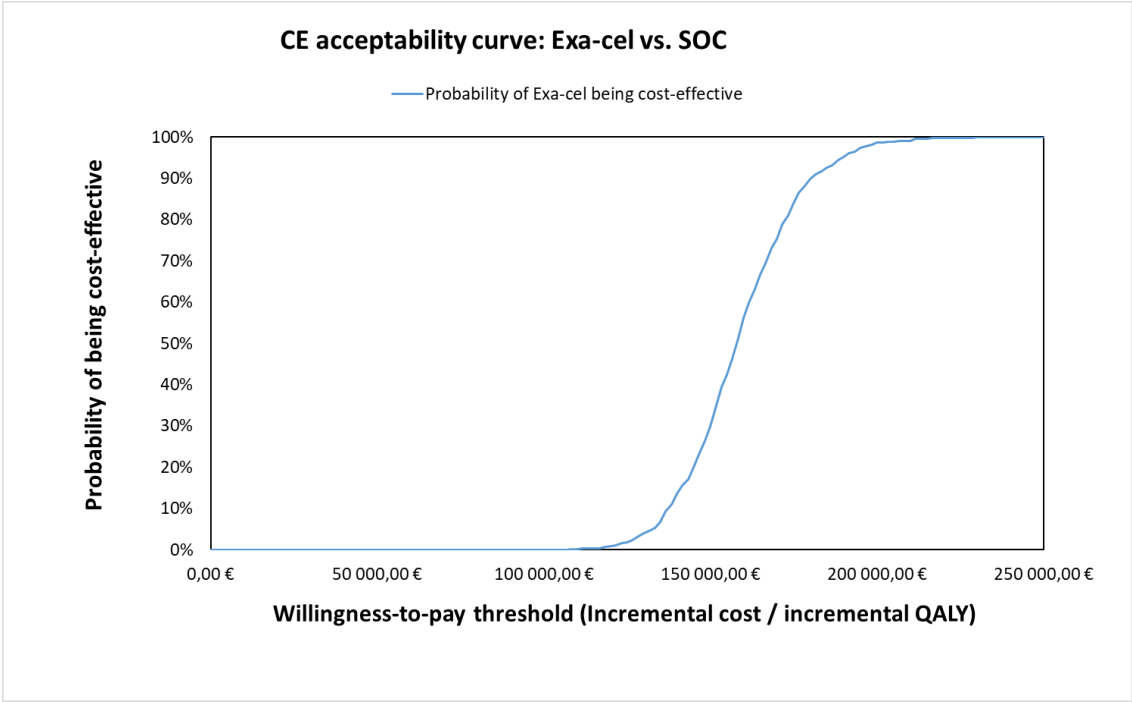


Figure 9. Courbe d'acceptabilité de CASGEVY par rapport à la prise en charge standard

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – juillet 2024



Incertitude associée aux choix structurants

Tableau 42. Analyses de sensibilité sur les choix structurants

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – juillet 2024

Analyse de référence	Analyse de sensibilité	Stratégies	Coût totaux (€)	QALY	RDCR	Variation par rapport à l'AR
Vie entière (durée de simulation de 45 ans)	60 ans	Prise en charge standard	892 954 €	15,41	106 600 €	-29,0%
		CASGEVY	2 104 082 €	26,77		
	40 ans	Prise en charge standard	833 750 €	14,54	178 540 €	+19,0%
		CASGEVY	2 101 212 €	21,64		
Taux d'actualisation à 2,5% et 1,5% après 30 ans	0%	Prise en charge standard	1 300 757 €	22,27	56 910 €	-62,1%
		CASGEVY	2 112 709 €	36,54		
	4,5%	Prise en charge standard	656 198 €	11,49	258 401 €	72,2%
		CASGEVY	2 095 838 €	17,07		
	1,2% / an (51)	Prise en charge standard	1 059 732 €	18,26	96 283 €	-35,8%
		CASGEVY	2 107 028 €	29,14		

Incertitude relative aux hypothèses et choix méthodologiques de modélisation

Tableau 43. Analyses de sensibilité sur les choix de modélisation

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – juillet 2024

Analyse de référence	Analyse de sensibilité	Stratégies	Coût total (€)	QALY	RDCR	Δ par rapport à l'AR
Caractéristiques de la population (Pop FAS)	Caractéristiques de la population (Pop PES)	Prise en charge standard	871 114 €	15,01	149 343 €	-0,5%
		CASGEVY	2 101 875 €	23,25		
	Utilisation des données issues du registre NaThalY pour les caractéristiques démographiques : Age : 25,4 Poids : 52,7 Femmes : 50,4%	Prise en charge standard	817 166 €	14,27	145 025 €	-3,4%
		CASGEVY	2 099 593 €	23,11		
	Utilisation des données issues du registre NaThalY pour les niveaux de surcharge en fer : Ferritinémie (faible / modérée / élevée) : 55,2% / 27,9% / 16,9% T2 cardiaque (faible / modérée / élevée) : 87,2% / 9,3% / 3,5% LIC (faible / modérée / élevée) : 58,0% / 19,8% / 22,2%	Prise en charge standard	871 791 €	15,01	149 637 €	-0,3%
		CASGEVY	2 105 341 €	23,25		
	Utilisation des données de l'étude menée sur le SNDS pour les consommations de transfusions : Nombre de transfusions par an : 14,6 Nombre d'unité de sang par transfusion : 2,5	Prise en charge standard	840 142 €	15,01	152 926 €	1,9%
		CASGEVY	2 100 809 €	23,25		
	Ensemble de données françaises	Prise en charge standard	799 724 €	14,27	147 233 €	-1,9%
		CASGEVY	2 101 674 €	23,11		
Observance aux traitements chélateurs à 100%	Observance aux traitements chélateurs à 60%	Prise en charge standard	725 136 €	15,01	163 547 €	9,0%
		CASGEVY	2 073 356 €	23,25		

Distribution chélateurs (NaThaY)	SNDS Population 1 : Réestimation de distribution	Prise en charge standard	841 661 €	14,44	144 663 €	-3,6%
		CASGEVY	2 097 232 €	23,12		
	SNDS Population 1 : effectifs par traitement	Prise en charge standard	768 484 €	15,01	159 366 €	6,2%
		CASGEVY	2 082 238 €	23,25		
	SNDS Population 1 : effectifs par traitement et redistribution des associations	Prise en charge standard	771 684 €	15,01	159 057 €	6,0%
		CASGEVY	2 082 894 €	23,25		
Probabilités de transition vers l'état TI : A 12 mois : 92,9% A 24 mois : 7,1%	Probabilité vers TI à 100% à 12 mois	Prise en charge standard	864 911 €	15,01	149 429 €	-0,4%
		CASGEVY	2 100 430 €	23,27		
	Probabilité vers TI à 100% à 24 mois	Prise en charge standard	864 911 €	15,01	160 292 €	+6,8%
		CASGEVY	2 135 062 €	22,93		
	Analyse exploratoire (gel de base du 19/03/2024, 1 patient sur 54 reste dans l'état TD)	Prise en charge standard	864 911 €	15,01	156 010 €	+4,0%
		CASGEVY	2 118 471 €	23,04		
Durée de la période de normalisation de la surcharge en fer : 48 mois	60 mois	Prise en charge standard	864 911 €	15,01	151 804 €	1,2%
		CASGEVY	2 116 330 €	23,25		
	24 mois	Prise en charge standard	864 911 €	15,01	146 454 €	-2,4%
		CASGEVY	2 072 223 €	23,25		
Normalisation de la surcharge en fer progressive	Normalisation de la surcharge en fer à la fin de la période de normalisation	Prise en charge standard	864 911 €	15,01	150 318 €	0,2%
		CASGEVY	2 104 079 €	23,25		
Mortalité des patients TI (SMR = 1,25)	Mortalité des patients TI (SMR = 3,2)	Prise en charge standard	864 911 €	15,01	169 820 €	13,2%
		CASGEVY	2 102 181 €	22,29		
	Pas de SMR (SMR=1)	Prise en charge standard	864 911 €	15,01	147 714 €	-1,6%

		CASGEVY	2 101 816 €	23,93		
Maintien de l'effet traitement	Perte d'effet traitement selon le scénario proposé par l'ICER	Prise en charge standard	864 911 €	15,01	155 050 €	3,3%
		CASGEVY	2 118 612 €	23,09		
	Perte d'effet traitement selon le scénario proposé par le NICE	Prise en charge standard	864 911 €	15,01	175 125 €	16,7%
		CASGEVY	2 161 211 €	22,41		
Coefficient de surmortalité (SMR) pour les patients TD appliqué à la mortalité de la population générale issu de Jobanputra 2020 Non prise en compte de mortalité spécifique aux complications car intégré dans le SMR	SMR pour les patients TD appliqué à la mortalité de la population générale issu de Delea 2007 + mortalité cardiaque	Prise en charge standard	931 713 €	16,10	167 378 €	11,5%
		CASGEVY	2 102 168 €	23,09		
	SMR de Jobanputra + mortalité cardiaque	Prise en charge standard	838 322 €	14,56	149 241 €	-0,5%
		CASGEVY	2 101 942 €	23,03		
	SMR pour les patients TD appliqué à la mortalité de la population générale issu de Ladis <i>et al.</i>	Prise en charge standard	815 389 €	14,19	142 580 €	-5,0%
		CASGEVY	2 101 855 €	23,21		
	Sources de risque de complications cardiaques : Pepe <i>et al.</i>	Prise en charge standard	874 049 €	15,01	149 308 €	-0,5%
		CASGEVY	2 104 891 €	23,25		
		Prise en charge standard	864 418 €	15,01	150 522 €	0,3%
		CASGEVY	2 105 267 €	23,25		
		Prise en charge standard	854 362 €	15,01	151 046 €	0,7%
		CASGEVY	2 099 534 €	23,25		
Modélisation de la complication : Diabète	Absence de modélisation de la complication	Prise en charge standard	857 372 €	15,01	150 915 €	0,6%
		CASGEVY	2 101 457 €	23,25		
Modélisation de la complication : Hypogonadisme	Absence de modélisation de la complication	Prise en charge standard	863 074 €	15,01	150 260 €	0,1%
		CASGEVY	2 101 759 €	23,25		

Modélisation de la complication : Ostéoporose	Absence de modélisation de la complication	Prise en charge standard	833 957 €	15,01	153 631 €	2,4%
		CASGEVY	2 100 438 €	23,25		
TI : utilité de la population générale et décremént de 0,02	TI : utilité de la population générale	Prise en charge standard	864 911 €	15,01	141 199 €	-5,9%
		CASGEVY	2 101 995 €	23,77		
TD : Shah <i>et al.</i> (sans désutilités)	TD ; Li <i>et al.</i> sans complication cardiaque	Prise en charge standard	864 911 €	16,11	171 932 €	14,6%
		CASGEVY	2 101 995 €	23,30		
	TD ; Li <i>et al.</i> avec complication cardiaque	Prise en charge standard	864 911 €	13,75	131 026 €	-12,7%
		CASGEVY	2 101 995 €	23,19		
Exclusion des désutilités liées aux complications	Non prise en compte de la désutilité liée à l'administration de CASGEVY	Prise en charge standard	864 911 €	15,01	146 180 €	-2,6%
		CASGEVY	2 101 995 €	23,47		
Inclusion de la désutilité liée à l'administration de CASGEVY et à l'infertilité	Non prise en compte de la désutilité liée à l'infertilité	Prise en charge standard	864 911 €	15,01	130 427 €	-13,1%
		CASGEVY	2 101 995 €	24,49		
	Prise en compte des désutilités	Prise en charge standard	864 911 €	13,29	127 112 €	-15,3%
		CASGEVY	2 101 995 €	23,02		
Nombre moyen de cycles de mobilisation	Nombre médian de cycles de mobilisation	Prise en charge standard	864 911 €	15,01	149 624 €	-0,3%
		CASGEVY	2 098 359 €	23,25		
Coût du suivi post-transplantation basé sur les recommandations de suivi de l'autogreffe	Non pris en compte	Prise en charge standard	864 911 €	15,01	148 918 €	-0,8%
		CASGEVY	2 092 535 €	23,25		
Coût des chélateurs de fer basé sur les posologies recommandées (RCP)	Coût des chélateurs de fer basé sur les posologies maximales	Prise en charge standard	906 908 €	15,01	145 865 €	-2,8%
		CASGEVY	2 109 367 €	23,25		
Coût de préservation de la fertilité (100% des patients)	Non pris en compte	Prise en charge standard	906 908 €	15,01	146 015 €	-2,7%

CASGEVY, 0% des patients sous prise en charge standard)	CASGEVY	2 110 601 €	23,25	
---	---------	-------------	-------	--

Analyses déterministes sur le prix de l'intervention évaluée

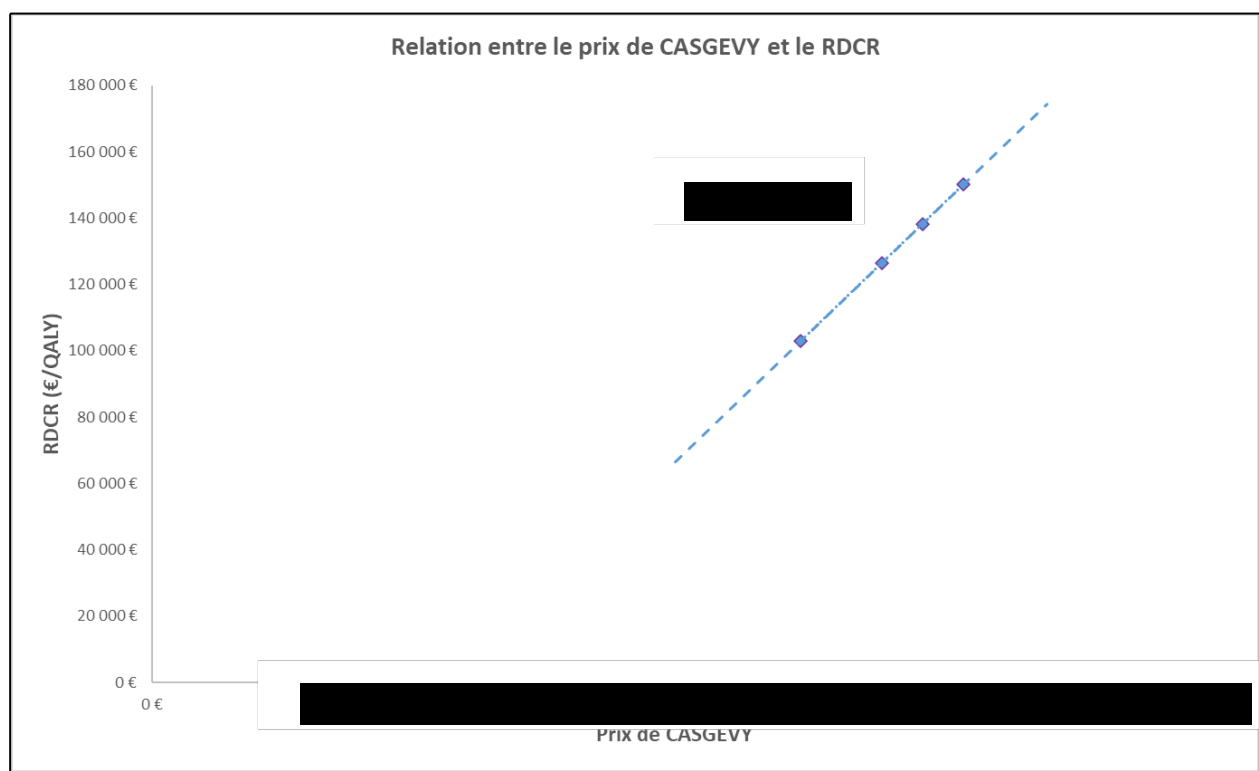
Tableau 44. Résultats des analyses de sensibilité – Incertitude associée au prix de CASGEVY

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – juillet 2024

Paramètre	Analyse de référence	Analyse de sensibilité	RDCR	ΔRDCR (par rapport à l'analyse de référence
Prix de CASGEVY			138 299 €	-7,8%
			126 533 €	-15,7%
			103 001 €	-31,4%

Figure 10. Evolution du RDCR en fonction du prix de CASGEVY

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – juillet 2024



Analyse complémentaire

Tableau 45. Résultats de l'analyse coût-utilité actualisés - Analyse complémentaire

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – juillet 2024

Stratégies	Coût total (€)	QALY	Δ		RDCR (€ / QALY)
			Coûts (€)	QALY	
Prise en charge standard	864 911 €	15,01	-	-	-
Démarrage d'un processus de traitement par CASGEVY	2 039 989 €	22,83	1 175 078 €	7,82	150 180 €

5. Complément D. Analyse et résultats de l'analyse d'impact budgétaire

5.1. Population cible

Tableau 46. Projection de la population cible en 2025

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – juillet 2024

	2023	2024	2025
Total population cible	261	269	276
Patients prévalents vivants	-	260	268
Nouveaux patients éligibles	-	9	9
Décès lors de la 1ère année de suivi	1,02	1,002	-
Décès lors de la 2ème année de suivi		0,034	-

Tableau 47. Evolution de la population cible dans le scénario sans CASGEVY

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – juillet 2024

	Année 1	Année 2	Année 3
Total population cible	276	284	292
Patients prévalents vivants	-	275	283
Nouveaux patients éligibles	-	9	9
Décès lors de la 1ère année de suivi	1,08	1,06	1,10
Décès lors de la 2ème année de suivi	-	0,03	0,03
Décès lors de la 3ème année de suivi	-	-	0,03

5.2. Méthode et hypothèses

5.2.1. Description du modèle

Figure 11. Suivi des cohortes dans le modèle d'AIB

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – juillet 2024

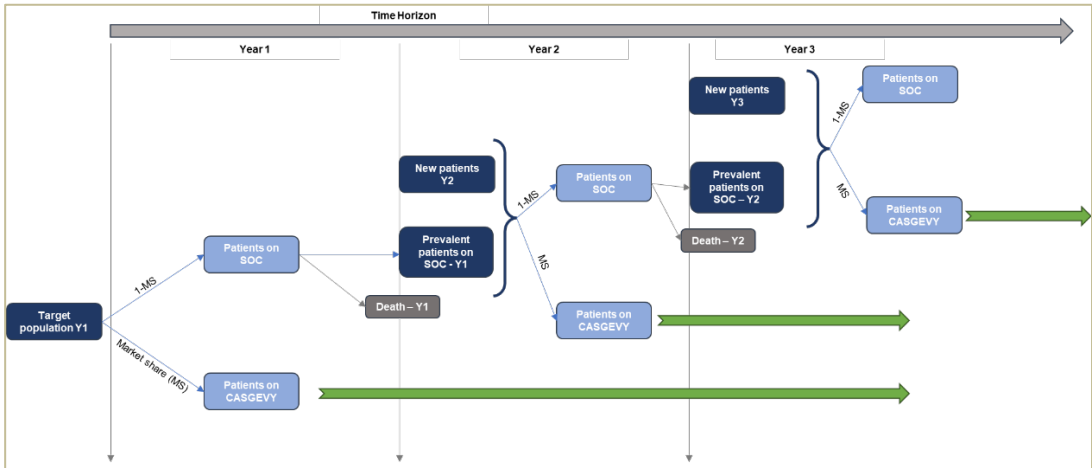


Figure 12. Méthode de calcul de l'AIB de l'introduction et de la diffusion de CASGEVY en France dans l'indication d'intérêt

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – juillet 2024

	Scénario « sans »	Scénario « avec »
Population d'analyse	Patients âgés de 12 ans et plus, atteints de β -thalassémie dépendante aux transfusions, éligibles à une greffe de CSH et pour lesquels un donneur apparenté HLA-compatible n'est pas disponible	
Options thérapeutiques incluses	Prise en charge standard (transfusions et chélateurs de fer)	CASGEVY - Prise en charge standard (transfusions et chélateurs de fer)
Parts de marché considérées	100% pour la prise en charge standard	Hypothèses relatives à l'introduction de la nouvelle stratégie
Postes de coûts inclus	- Transfusions - Chélateurs de fer - Complications - Suivi de la maladie - Fin de vie.	- Phase pré-traitement - Traitement par CASGEVY® - Transfusions - Chélateurs de fer - Complications - Suivi de la maladie - Fin de vie.

Différentiel de coût :
Impact budgétaire lié à l'arrivée de CASGEVY en tant que traitement des patients âgés de 12 ans et plus, atteints de β -thalassémie dépendante aux transfusions, éligibles à une greffe de CSH et pour lesquels un donneur apparenté HLA-compatible n'est pas disponible

5.2.2. Données cliniques mobilisées

Tableau 48. Prévalences des complications selon le statut transfusionnel – Issues des traces de Markov du modèle d'efficience

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – juillet 2024

Année	Complications cardiaques	Complications hépatiques	Ostéoporose	Diabète	Hypogonadisme
Patients avec indépendance transfusionnelle (TI)					
Année 1	1,87451%	0,00000%	0,78832%	0,57469%	2,09007%
Année 2	2,71499%	0,00000%	0,80474%	0,78125%	3,11734%
Année 3	3,28442%	0,00000%	0,80474%	0,88418%	3,85882%
Patients sans indépendance transfusionnelle (TD)					
Année 1	1,92635%	0,00000%	1,16608%	0,61733%	2,15835%
Année 2	3,06390%	0,00000%	1,85919%	1,02838%	3,58912%
Année 3	4,18796%	0,00000%	2,54744%	1,47239%	5,12808%

5.3. Présentation des résultats et exploration de l'incertitude

5.3.1. Résultats de l'analyse d'impact budgétaire

5.3.1.1. Présentation des populations

Tableau 49. Populations dans les scénarios sans et avec CASGEVY

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – juillet 2024

Scénario sans CASVEGY	Année 1	Année 2	Année 3	Cumul
Population sous prise en charge standard	276	284	292	853
- nouveaux patients	0	9	9	18
Scénario avec CASVEGY				
Population ayant reçu CASGEVY (cumul)	■	■	■	■
Population traitée par CASGEVY l'année courante	■	■	■	■
Population sous prise en charge standard	■	■	■	■
Total	276	284	292	853

5.3.1.2. Les postes de coûts

Tableau 50. Coûts (en €) décomposés par poste de coûts dans le scénario sans CASGEVY

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – juillet 2024

Scénario sans CASGEVY	Année 1	Année 2	Année 3	Cumul
Coûts des transfusions	■	■	■	■
Coûts des traitements par chélateur	4 185 107 €	4 301 584 €	4 417 855 €	12 904 546 €
Coût de suivi de la maladie	496 008 €	509 813 €	523 593 €	1 529 414 €

Scénario sans CASGEVY	Année 1	Année 2	Année 3	Cumul
Coût des complications	28 532 €	46 349 €	64 562 €	139 443 €
Complications cardiaques	14 106 €	22 795 €	31 586 €	68 487 €
Complications hépatiques	0 €	0 €	0 €	0 €
Ostéoporose	11 822 €	19 150 €	26 598 €	57 570 €
Diabète	1 960 €	3 314 €	4 803 €	10 076 €
Hypogonadisme	645 €	1 089 €	1 576 €	3 310 €
Indemnités journalières d'arrêt de travail	0 €	0 €	0 €	0 €
Coût de fin de vie	4 646 €	4 704 €	5 009 €	14 360 €
Coût total				

Tableau 51. Coûts (en €) décomposés par poste de coûts dans le scénario avec CASGEVY selon le traitement

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – juillet 2024

Scénario avec CASGEVY	Année 1	Année 2	Année 3	Cumul
Patients traités par CASGEVY				
Coût de CASGEVY				
Coût pré-administration de CASGEVY	183 086 €	183 086 €	183 086 €	549 257 €
Coût d'administration de CASGEVY	419 165 €	419 165 €	419 165 €	1 257 494 €
Coût de préservation de la fertilité	12 413 €	12 918 €	13 423 €	38 755 €
Coût de phlébotomie	6 625 €	13 224 €	19 819 €	39 668 €
Coûts des transfusions				
Coûts des traitements par chélateur	196 770 €	392 770 €	588 673 €	1 178 213 €
Coût de suivi post-transplantation	23 321 €	32 457 €	39 432 €	95 209 €
Coût des complications	27 191 €	44 212 €	61 648 €	133 051 €
Complications cardiaques	13 442 €	21 745 €	30 161 €	65 348 €
Complications hépatiques	0 €	0 €	0 €	0 €
Ostéoporose	11 266 €	18 268 €	25 397 €	54 931 €
Diabète	1 867 €	3 161 €	4 586 €	9 614 €
Hypogonadisme	615 €	1 039 €	1 504 €	3 158 €
Indemnités journalières d'arrêt de travail	0 €	0 €	0 €	0 €
Coût de fin de vie	218 €	246 €	274 €	738 €
Coût total	26 240 271 €	26 454 301 €	26 666 392 €	79 360 964 €
Patients traités sous prise en charge standard				
Coûts des transfusions				
Coûts des traitements par chélateur	3 988 337 €	3 908 814 €	3 830 600 €	11 727 751 €

Scénario avec CASGEVY	Année 1	Année 2	Année 3	Cumul
Coût de suivi de la maladie	472 687 €	463 263 €	453 993 €	1 389 943 €
Coût des complications	27 191 €	17 990 €	24 710 €	69 891 €
Complications cardiaques	13 442 €	246 €	274 €	13 962 €
Complications hépatiques	0 €	13 224 €	19 819 €	33 043 €
Ostéoporose	11 266 €	4 521 €	4 616 €	20 403 €
Diabète	1 867 €	0 €	0 €	1 867 €
Hypogonadisme	615 €	0 €	0 €	615 €
Indemnités journalières d'arrêt de travail	0 €	0 €	0 €	0 €
Coût de fin de vie	4 428 €	4 275 €	4 342 €	13 045 €
Coût total	8 117 496 €	7 973 142 €	7 832 074 €	23 922 712 €

Tableau 52. Coûts (en €) décomposés par poste de coûts dans le scénario avec CASGEVY

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – juillet 2024

Scénario avec CASGEVY	Année 1	Année 2	Année 3	Cumul
Coût de CASGEVY				
Coût pré-administration de CASGEVY (mobilisation, aphérèse, transfusions supplémentaires)	183 086 €	183 086 €	183 086 €	549 257 €
Coût d'administration de CASGEVY	419 165 €	419 165 €	419 165 €	1 257 494 €
Coût de préservation de la fertilité	12 413 €	12 918 €	13 423 €	38 755 €
Coût de phlébotomie	6 625 €	13 224 €	19 819 €	39 668 €
Coûts des transfusions				
Coûts des traitements par chélateur	4 185 107 €	4 301 584 €	4 419 273 €	12 905 964 €
Coût de suivi post-transplantation	23 321 €	32 457 €	39 432 €	95 209 €
Coût de suivi de la maladie	472 687 €	463 263 €	453 993 €	1 389 943 €
Coût des complications	28 327 €	47 111 €	66 631 €	142 068 €
Complications cardiaques	14 088 €	23 610 €	33 543 €	71 242 €
Complications hépatiques	0 €	0 €	0 €	0 €
Ostéoporose	11 642 €	19 025 €	26 537 €	57 204 €
Diabète	1 953 €	3 363 €	4 919 €	10 235 €
Hypogonadisme	644 €	1 112 €	1 631 €	3 388 €
Indemnités journalières d'arrêt de travail	0 €	0 €	0 €	0 €
Coût de fin de vie	4 646 €	4 521 €	4 616 €	13 783 €
Coût total	34 357 768 €	34 427 442 €	34 498 467 €	103 283 677 €

5.3.1.3. L'impact budgétaire

Tableau 53. Impact budgétaire par poste de coût et par année

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – juillet 2024

Impact budgétaire (€)	Année 1	Année 2	Année 3
Coût de CASGEVY			
Coût pré-administration de CASGEVY	183 086 €	183 086 €	183 086 €
Coût d'administration de CASGEVY	419 165 €	419 165 €	419 165 €
Coût de préservation de la fertilité	12 413 €	12 918 €	13 423 €
Coût de phlébotomie	6 625 €	13 224 €	19 819 €
Coûts des transfusions			
Coûts des traitements par chélateur	0 €	0 €	1 418 €
Coût de suivi	0 €	-14 093 €	-30 168 €
Coût des complications	-205 €	762 €	2 069 €
Complications cardiaques	-18 €	815 €	1 958 €
Complications hépatiques	0 €	0 €	0 €
Ostéoporose	-180 €	-125 €	-60 €
Diabète	-6 €	49 €	116 €
Hypogonadisme	-1 €	23 €	56 €
Indemnités journalières d'arrêt de travail	0 €	0 €	0 €
Coût de fin de vie	0 €	-184 €	-393 €
Impact budgétaire total (€)	25 839 783 €	25 655 441 €	25 472 222 €

Figure 13. Évolution de l'impact budgétaire annuel au cours du temps sur l'horizon temporel considéré (histogramme)

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – juillet 2024

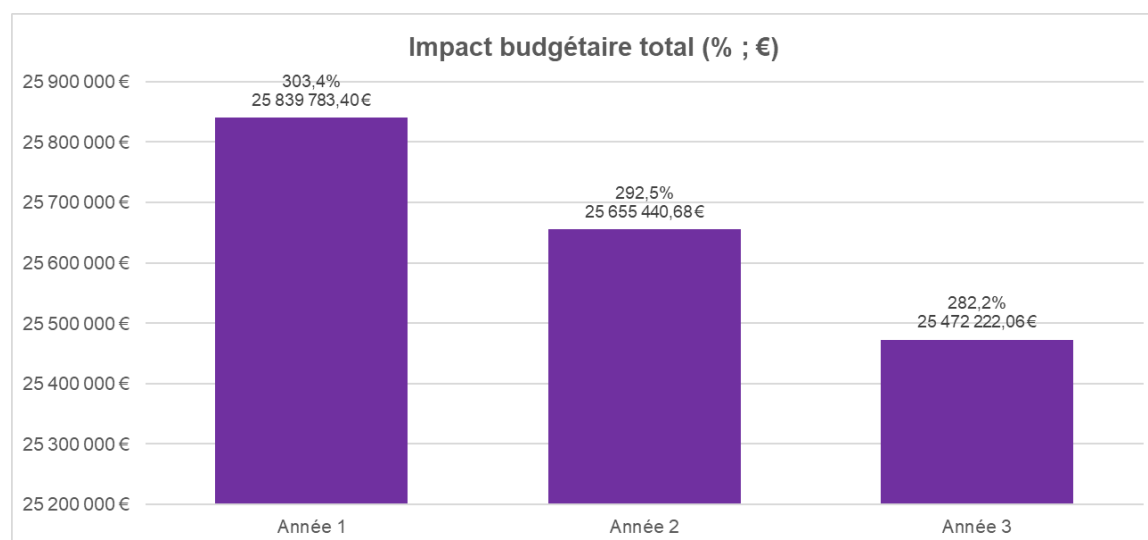


Tableau 54. Impact budgétaire total sur 3 ans

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – juillet 2024

Impact budgétaire	IB cumulé sur 3 ans (€)	IB cumulé sur 3 ans (%)
Coût de CASGEVY		-
Coût pré-administration de CASGEVY (mobilisation, aphérèse, transfusions supplémentaires)	549 257 €	-
Coût d'administration de CASGEVY	1 257 494 €	-
Coût de préservation de la fertilité	38 755 €	-
Coût de phlébotomie	39 668 €	-
Coûts des transfusions		-4,5%
Coûts des traitements par chélateur	1 418 €	0,0%
Coût de suivi	-44 261 €	-2,9%
Coût des complications	2 626 €	1,9%
Complications cardiaques	2 755 €	4,0%
Complications hépatiques	0 €	-
Ostéoporose	-365 €	-0,6%
Diabète	159 €	1,6%
Hypogonadisme	78 €	2,3%
Indemnités journalières d'arrêt de travail	0 €	-
Coût de fin de vie	-577 €	-4,0%
Coût total	76 967 446 €	292,5%

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

5.3.1.1. Analyses déterministes sur la variabilité des paramètres

Tableau 55. Résultats des analyses de sensibilité déterministes sur les paramètres

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – juillet 2024

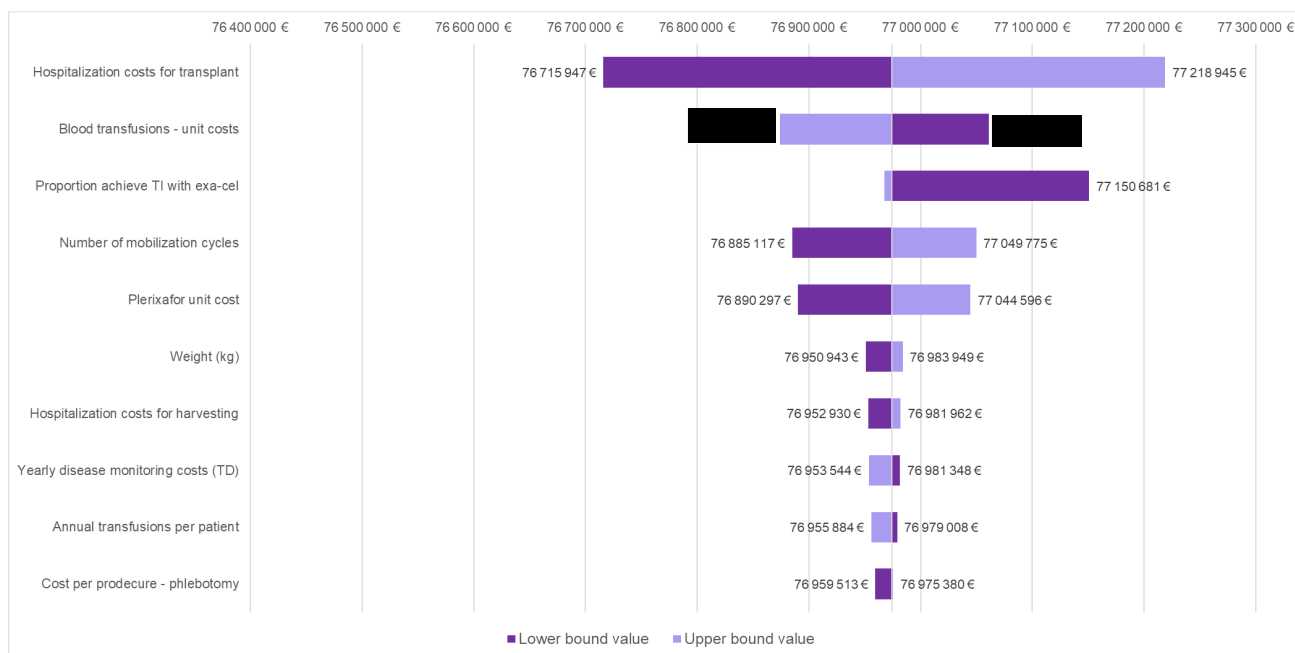
Paramètres	AR	Borne basse	Borne Haute	RDCR (BB)	RDCR (BH)	Variation / AR
Coût de l'administration						-0,33%
Coût pour une séance de transfusion						0,12%
Proportion de patients avec atteinte de l'indépendance transfusionnelle	100,0 %	80,5%	100,0%	77 150 681 €	76 967 446 €	0,24%
Nombre de cycles de mobilisation	1,26	1,008	1,512	76 885 117 €	77 049 775 €	-0,11%
Coût unitaire du plerixafor	4 758 €	3 806 €	5 709 €	76 890 297 €	77 044 596 €	-0,10%

Paramètres	AR	Borne basse	Borne Haute	RDCR (BB)	RDCR (BH)	Variation / AR
Poids (kg)	55,00 €	52,79 €	57,21 €	76 950 943 €	76 983 949 €	-0,02%
Coût d'une séance d'aphérèse	1861,04	1488,83	2233,25	76 952 930 €	76 981 962 €	-0,02%
Coût annuel de suivi de la maladie (TD)	1794	1435	2153	76 981 348 €	76 953 544 €	0,02%
Nombre de transfusions annuel par patient						0,02%
Coût de la phlébotomie	19,60	15,68	23,52	76 959 513 €	76 975 380 €	-0,01%
Coût de préservation de la fertilité pour les femmes	1 729,74 €	1 383,79 €	2 075,69 €	76 961 200 €	76 973 692 €	-0,01%
Coût unitaire du filgrastim	0,23 €	0,18 €	0,27 €	76 962 542 €	76 972 351 €	-0,01%
Coût de suivi post-administration (année 1)	705,54 €	564,43 €	846,65 €	76 963 792 €	76 971 101 €	0,00%
Post transplant monitoring following year	539 €	431 €	647 €	76 966 051 €	76 968 841 €	0,00%
Coût de suivi post-administration (années suivantes)	287 €	230 €	344 €	76 966 244 €	76 968 648 €	0,00%
Proportion de femmes	0,46 €	0,45 €	0,47 €	76 966 826 €	76 968 067 €	0,00%
Coût annuel de prise en charge des complications cardiaques	5 297 €	4 237 €	6 356 €	76 966 895 €	76 967 997 €	0,00%
Coût de préservation de la fertilité pour les hommes	39,000 0 €	31,2000 €	46,8000 €	76 967 283 €	76 967 609 €	0,00%
Coût annuel DFX	11 857 €	9 485 €	14 228 €	76 967 295 €	76 967 598 €	0,00%
Coût de conservation pour la préservation de la fertilité – femmes	39 €	31 €	47 €	76 967 306 €	76 967 586 €	0,00%
Age (années)	21 €	20 €	22 €	76 967 273 €	76 967 529 €	0,00%
Coût de fin de vie	4 291 €	3 433 €	5 149 €	76 967 561 €	76 967 331 €	0,00%
Coût annuel DFO	22 799 €	18 239 €	27 358 €	76 967 336 €	76 967 557 €	0,00%
Coût annuel de prise en charge de l'ostéoporose	7333,33	5866,66	8800,00	76 967 519 €	76 967 373 €	0,00%
Coût annuel de prise en charge du diabète	2 296 €	1 837 €	2 755 €	76 967 414 €	76 967 478 €	0,00%

Paramètres	AR	Borne basse	Borne Haute	RDCR (BB)	RDCR (BH)	Variation / AR
Coût annuel DFP	3522,23	2817,79	4226,68	76 967 425 €	76 967 468 €	0,00%
Coût annuel de prise en charge de l'hypogonadisme	216 €	173 €	259 €	76 967 431 €	76 967 462 €	0,00%

Figure 14. Diagramme en tornade de l'impact budgétaire cumulé à 3 ans – résultats des ASD sur les 10 paramètres les plus impactants

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – juillet 2024



5.3.1.2. Analyses de sensibilité sur les choix structurants, choix de modélisation et sur le prix de CASGEVY

Tableau 56. Analyses de sensibilité sur la taille de la population cible

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – juillet 2024

Analyses	IB cumulé à 3 ans (€)	IB cumulé à 3 ans (%)	Δ par rapport à l'analyse de référence (IB €)
Population cible estimée d'après la prévalence des patients atteints de TDT et prise en compte des critères d'éligibilité à CASGEVY (261 patients prévalents et 9 nouveaux patients par an)	76 967 446 €	292,5%	-
Non prise en compte des critères d'éligibilité sur le T2* cardiaque et sur la concentration hépatique en fer (323 patients prévalents et 10 nouveaux patients par an)	76 967 446 €	250,2%	0,0000%

Tableau 57. Analyses de sensibilité sur la population rejointe

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – juillet 2024

Analyses	IB cumulé à 3 ans (€)	IB cumulé à 3 ans (%)	Δ par rapport à l'analyse de référence (IB €)
Nombre de patients traités par CASGEVY	76 967 446 €	292,5%	-
Année 1 : ■			
Année 2 : ■			
Année 3 : ■			
Variation de -10%	69 270 702 €	263,2%	-10,0000%
Variation de +10%	84 664 191 €	321,7%	10,0000%
Dynamique alternative 1	76 923 764 €	292,3%	-0,0568%
Dynamique alternative 2	77 010 321 €	292,6%	+0,0557%

Tableau 58. Analyse de sensibilité sur la transposabilité de la population d'analyse

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – juillet 2024

Analyses	IB cumulé à 3 ans (€)	IB cumulé à 3 ans (%)	Δ par rapport à l'analyse de référence (IB €)
Analyse de référence	76 967 446 €	292,5%	-
Données françaises issues du registre NaThaIY et de l'étude SNDS en fonction de la disponibilité des données	77 040 376 €	320,2%	0,0948%

Tableau 59. Analyses de sensibilité sur la modélisation de l'efficacité

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – juillet 2024

Analyses	IB cumulé à 3 ans (€)	IB cumulé à 3 ans (%)	Δ par rapport à l'analyse de référence (IB €)
Analyse de référence	76 967 446 €	292,5%	-
Utilisation du critère principal de l'essai CLIMB-111	77 034 162 €	292,7%	0,0867%
Durée de la phase de normalisation de la surcharge en fer à 2 ans	76 764 947 €	291,7%	-0,2631%

Tableau 60. Analyses de sensibilité sur les coûts

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – juillet 2024

Analyses	IB cumulé à 3 ans (€)	IB cumulé à 3 ans (%)	Δ par rapport à l'analyse de référence (IB €)
Analyse de référence	76 967 446 €	292,5%	-
Posologies des chélateurs de fer	76 967 939 €	249,9%	0,0006%
Réduction de l'observance aux chélateurs de fer (60%)	76 967 009 €	344,5%	-0,0006%
Nombre de cycles de mobilisation	76 882 504 €	292,1%	-0,1104%
Non prise en compte des coûts de suivi	77 011 707 €	310,7%	0,0575%

Analyses	IB cumulé à 3 ans (€)	IB cumulé à 3 ans (%)	Δ par rapport à l'analyse de référence (IB €)
Non prise en compte des coûts de préservation de la fertilité	76 928 691 €	292,3%	-0,0504%
Non prise en compte des indemnités journalières d'arrêt de travail	76 954 913 €	289,4%	-0,0163%

Tableau 61. Analyses de sensibilité sur la modélisation des complications

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – juillet 2024

Analyses	IB cumulé à 3 ans (€)	IB cumulé à 3 ans (%)	Δ par rapport à l'analyse de référence (IB €)
Analyse de référence	76 967 446 €	292,5%	-
Complications cardiaques issues de Kirk <i>et al.</i> 2009	76 970 739 €	291,6%	0,0043%
Complications cardiaques issues de Derchi <i>et al.</i> 2018	76 968 970 €	292,0%	0,0020%
Non prise en compte des complications cardiaques	76 964 691 €	293,2%	-0,0036%
Non prise en compte de l'ostéoporose	76 967 812 €	293,1%	0,0005%
Non prise en compte du diabète	76 967 287 €	292,6%	-0,0002%
Non prise en compte de l'hypogonadisme	76 967 369 €	292,5%	-0,0001%

Tableau 62. Analyses de sensibilité sur la modélisation des complications

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – juillet 2024

Analyses	IB cumulé à 3 ans (€)	IB cumulé à 3 ans (%)	Δ par rapport à l'analyse de référence (IB€)
Analyse de référence	76 967 446 €	292,5%	-
SMR pour l'état TI 3,2	76 967 413 €	292,5%	0,0000%

Tableau 63. Analyses de sensibilité sur le prix de CASGEVY

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – juillet 2024

Analyses	IB cumulé à 3 ans (€)	IB cumulé à 3 ans (%)	Δ par rapport à l'analyse de référence (IB €)
Prix de CASGEVY [REDACTED]	76 967 446 €	292,5%	-
Variation de [REDACTED] %	73 184 641 €	278,1%	-4,9148%
Variation de [REDACTED] %	69 401 836 €	263,7%	-9,8296%
Variation de [REDACTED] %	61 836 226 €	235,0%	-19,6592% n €

Table des annexes

Annexe 1.	Documents supports	80
Annexe 2.	Échange technique avec l'industriel	81

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 17/07/2024 faisant suite à l'échange technique) ;
- rapport technique de l'analyse de l'efficience (version actualisée du 17/07/2024 faisant suite à l'échange technique) ;
- rapport technique de l'analyse d'impact budgétaire (version actualisée du 17/07/2024 faisant suite à l'échange technique) ;
- versions électroniques des modèles au format Excel (version actualisée du 17/07/2024 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.

À la suite du projet d'avis validé le 15/10/2024, l'industriel a souhaité présenter ses commentaires lors d'une audition qui a eu lieu le 10/12/2024.

Analyse d'efficience

DONNEES CLINIQUES ET CONTEXTE EPIDEMIOLOGIQUE

1. Pouvez-vous comparer les seuils définissant la dépendance aux transfusions issus des différentes sources mentionnées dans le rapport, et apporter des éléments explicatifs sur un éventuel consensus autour de ces seuils, en particulier s'agissant du seuil de 8 transfusions par an mentionné dans le registre national des thalassémies (registre NaThalY) et dans l'étude réalisée sur le SNDS ?

CHOIX STRUCTURANTS DE L'EVALUATION

Perspective

2. Il est indiqué dans le rapport technique que : « aucune donnée n'est disponible à ce jour pour documenter d'une part l'aide informelle de l'entourage proche, l'impact de la maladie sur la qualité de vie de ces aidants, ni le recours aux services médico-sociaux ». Pouvez-vous préciser la méthode de recherche des données mise en œuvre ?

Horizon temporel

3. **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 β -thalassémie et dans la population générale française, et 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. Une réduction de cette durée est attendue en analyse de référence.**
4. **En lien avec la question précédente, pouvez-vous conduire plusieurs analyses de sensibilité en scénario retenant des horizons temporels alternatifs ? Il est attendu, *a minima*, une analyse de sensibilité où la durée de simulation s'appuie sur la survie moyenne observée de décès dans l'étude SNDS.**

Population d'analyse

5. Concernant les analyses en sous-groupes menées sur le critère de jugement principal :
 - a. en complément du tableau 21 du rapport technique, pouvez-vous présenter les résultats des analyses en sous-groupes sous forme de *forest-plot* ?
 - b. pouvez-vous davantage discuter de l'influence potentielle du génotype sur l'efficacité du traitement par exa-cel ? En effet, les 3 patients n'ayant pas atteints le critère d'efficacité dans la population PES ont le même profil, à savoir β^0/β^0 like.

A la lumière des éléments de réponses apportés, pouvez-vous rediscuter l'identification d'éventuelle population d'analyse ?

Comparateurs

6. Concernant l'utilisation de l'hydroxycarbamide :

- a. pouvez-vous documenter son utilisation ?
- b. pouvez-vous justifier et discuter l'impact sur les résultats de l'analyse de l'exclusion de l'hydroxycarbamide comme comparateur retenu dans l'analyse compte-tenu de son utilisation hors-AMM décrite dans le PNDS, dans l'essai CLIMB-111, dans le registre NaThalY et dans l'étude SNDS ?

CHOIX DE MODELISATION

Population simulée

7. Dans le tableau 24 du rapport technique, pouvez-vous également présenter :
 - a. les données des populations SAS ?
 - b. les données issues du gel de base du 19/03/2024 ?
8. Compte-tenu de la population d'analyse et de la stratégie comparée, pouvez-vous discuter la simulation d'une population à partir des caractéristiques d'une population moins « restreinte » que la population PES, telle que la population FAS ? La discussion pourra aborder les éventuelles différences observées entre les caractéristiques des populations et leur impact attendu sur les résultats de l'analyse.
9. **Pouvez-vous compléter l'analyse de la représentativité de la population simulée à la population française à travers les données du registre NaThalY et de l'étude SNDS avec les caractéristiques liées aux traitements ultérieurs et aux transfusions ?**
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 actualisant la durée de la simulation (afin de tenir compte de l'espérance de vie de la cohorte) devraient être proposées. Si jugé pertinent et en fonction des éléments de réponse apportés, une mise à jour de l'analyse de référence pourrait être envisagée.

Choix et structure du modèle

11. **Pouvez-vous expliquer la description dans le rapport technique de l'état de santé « *transfusions-reduced* » alors qu'il semblerait qu'aucun patient des deux bras ne transite par cet état ?**
12. **Pouvez-vous définir précisément les différents sous-états dépendant de la surcharge en fer ? Par ailleurs, ces définitions sont-elles consensuelles ?**

Gestion de la dimension temporelle

13. Pouvez-vous justifier et discuter la durée associée à la phase d'administration d'exa-cel ? Au regard de l'impact attendu sur les résultats de l'analyse d'une variation de cette durée, et en particulier si l'acquisition du produit est modélisée après un an de simulation, des analyses de sensibilité pourront être proposées.
14. **Concernant l'hypothèse formulée pour les patients entrants dans l'état de santé défini par l'indépendance transfusionnelle, d'un maintien dans le temps de l'efficacité du traitement par exa-cel, s'apparentant à une « guérison fonctionnelle » :**

- a. pouvez-vous documenter l'irréversibilité de l'édition CRISPR/Cas 9 et de manière plus générale, davantage discuter la plausibilité clinique et de ses implications dans le temps sur le risque de récurrence et de complications, notamment au regard du mécanisme d'action du produit et de l'expression du gène BCL11A qui est réduite mais non-inhibé ?
- b. au regard du parallèle fait entre la greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH) et exa-cel, pouvez-vous discuter de l'impossibilité dans le modèle de rechute ou de rejet suite à l'administration d'exa-cel ?
- c. pouvez-vous apporter des éléments étayant l'absence de récurrence, en particulier dans le cas d'une atteinte tardive de l'indépendance transfusionnelle ?
- d. pouvez-vous, en lien notamment avec les éléments de réponses apportés aux points précédents, confronter cette hypothèse de guérison fonctionnelle, aux hypothèses formulées relatives à la survie dans cet état de santé (application d'un surrisque de mortalité), à la prise en charge, et à l'estimation du score d'utilité associées aux états de santé des patients ?
- e. 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 en réponses aux questions ci-avant (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 TI, etc.) ?

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

Evènements intercurrents

D'une manière générale, il est attendu la présentation dans le rapport technique des différents évènements intercurrents (notamment les complications et les arrêts de traitement) pouvant survenir au cours de la modélisation, la formulation explicite et la justification des choix et hypothèses associés, et la réalisation d'analyses de sensibilité permettant d'explorer l'incertitude générée.

Complication

15. Pouvez-vous présenter explicitement les complications modélisées et leur impact dans le modèle ? Une différenciation des complications liées à la surcharge en fer de celles non liées à cette surcharge (ostéoporose, infections, autres complications liées directement aux transfusions) est également attendue.
16. Concernant les patients dans le bras exa-cel ayant eu des complications avant l'administration d'exa-cel, est-ce que le suivi de ces complications est pris en compte dans le modèle ?
17. L'indépendance transfusionnelle tardive semble augmenter le risque de complications liés à la surcharge en fer, pouvez-vous expliquer comment ce risque a été modélisé ?

Evènements indésirables

18. Il est supposé que les évènements 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 ?

Intégration des données cliniques

19. **Pouvez-vous présenter l'ensemble des probabilités de transition entre les différents états de santé (et sous-états de santé), par bras de traitement et dans le temps à travers des tableaux synthétiques ?**

Bras exa-cel

20. Dans le modèle 100% des patients transitent de l'état « TD » vers l'état « TI » au 12^e cycle. **Pouvez-vous discuter et confronter ce choix :**

- a. **au regard de la temporalité de l'effet du traitement sur l'indépendance transfusionnelle qui n'est pas homogène entre les patients dans l'essai CLIMB-111 1.c?**
- b. **Au regard des données issues du gel de base datant de mars 2024, faisant état d'un patient n'atteignant pas l'indépendance transfusionnelle (critère de jugement principal) ?**

Pouvez-vous refléter plus fidèlement les données issues de l'essai clinique, en vous appuyant par exemple sur le caractère non-homogène du modèle de Markov ?

21. **Concernant les patients additionnels (5,1%) pour qui les coûts relatifs à la mobilisation et à l'aphérèse ont été pris en compte, pouvez-vous confirmer que seuls les cycles liés à l'administration sont impactés par ceux-ci ? De manière, plus générale, pouvez-vous étayer le devenir des patients du bras exa-cel ayant abandonné avant l'administration du traitement ?**

Mortalité

22. **Pouvez-vous présenter la méthode d'estimation de la mortalité pour l'état « TI » ?**
23. **Pouvez-vous discuter de la plausibilité des données de survie estimée dans le bras exa-cel, notamment à travers une comparaison avec la survie dans la population générale ?**
24. **Dans l'analyse de l'efficacité d'exa-cel déposée dans la drépanocytose, une surmortalité liée au conditionnement myéloablatif est modélisée. L'est-il également dans la présente analyse ? Le cas contraire, pourquoi ?**

Complications

25. **Pouvez-vous décrire la méthode de sélection des sources de données et présenter celles retenues pour l'estimation de l'ensemble des complications modélisées ? Par ailleurs, lorsque des sources de données différentes et/ou externes sont mobilisées, il est attendu une discussion relative à la cohérence des données mobilisées et de l'éventuelle incertitude générée par leur utilisation.**
26. **En lien avec la question précédente, il serait souhaitable de conduire des analyses de sensibilité avec des sources différentes afin d'explorer l'incertitude liée aux sources mobilisées.**

IDENTIFICATION, MESURE ET VALORISATION DES UTILITES

27. **La méthode mise en œuvre pour estimer les scores d'utilité liés aux états de santé questionne. Les principaux éléments de recommandations applicables au contexte de ce dossier sont énoncés pour rappel ci-dessous :**

- a. D'une manière générale, lorsque des données sont recueillies au cours d'un essai clinique au moyen d'une approche multi-attribut générique et notamment à partir du système EQ-5D, ces données doivent être privilégiées.
- b. Le choix de la source de données ne doit pas reposer sur la recherche d'une mise en évidence d'une différence statistiquement significative notamment avant ou après traitement, mais a pour objectif avant tout d'alimenter les états de santé du modèle.
- c. A défaut, un questionnaire de qualité de vie spécifique, permettant de transformer les scores obtenus en scores EQ-5D via une fonction mapping validée, peut être envisagé.
- d. Le recours à la littérature n'est envisageable qu'en dernier recours et doit être dûment justifié.

Les approches non mobilisées en analyse de référence peuvent être proposées en analyses de sensibilité.

Pouvez-vous adopter une analyse de référence en se fondant sur cette démarche ?

Complications et administration d'exa-cel

- 28. **Pouvez-vous présenter la méthode ayant permis l'identification des sources de données ?**
- 29. **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.**
- 30. **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 ?**

IDENTIFICATION, MESURE ET VALORISATION DES COUTS

- 31. Conformément aux indications du format du rapport technique, un tableau synthétisant les coûts par cycle du modèle est attendu dans le rapport d'efficience.
- 32. Concernant la distribution des traitements chélateurs de fer, pouvez-vous explorer l'incertitude liée à ce choix à travers une analyse de sensibilité en scénario (notamment avec les données de l'étude SNDS) ?
- 33. **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 ?**
- 34. Pouvez-vous expliquer si un retraitement par exa-cel, en cas d'échec par exemple, est possible ? Il semblerait que ce choix était envisagé dans le protocole.
- 35. 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 ?

VALIDATION

- 36. Pouvez-vous réaliser un exercice de validation interne ?

ANALYSES DE SENSIBILITE

37. Pouvez-vous présenter l'ensemble des paramètres, et non pas seulement les hypothèses, sur lesquels reposent les analyses de sensibilité en scénario menées ?
38. Concernant les analyses de sensibilité en scénario sur les caractéristiques de la population à l'initiation de la modélisation, présentées dans tableau 107 du rapport technique, pouvez-vous présenter les résultats associés de manière plus approfondie, en détaillant notamment la proportion de patients concernés par des complications ?

Analyses d'impact budgétaire

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

CONTEXTE

1. Pouvez-vous préciser la source évoquée de la manière suivante : « Un « short guide » a également été publié en 2017 et 2022, [...] » dans la partie 1.2 Alternatives thérapeutiques et place attendue dans la stratégie thérapeutique ?

CHOIX STRUCTURANTS DE L'EVALUATION

Populations et parts de marché

2. Actuellement, la population cible de l'année 1 du modèle est définie à partir de la population cible observée en 2023. A l'instar, de l'estimation d'une augmentation de la population cible pour les années suivantes (nouveaux patients éligibles), pouvez-vous prendre en compte cette croissance pour l'estimation dès l'année 1 puisqu'il est fait l'hypothèse qu'elle corresponde à l'année 2025 ?
3. Pouvez-vous exprimer les parts de marché en pourcentage ?
4. **Pouvez-vous davantage justifier et décrire l'évolution du nombre de patients traités par excel et des parts de marché associées au cours de l'horizon temporel, et en particulier de la diminution observée ?**
5. En lien avec les éléments de réponse apportés à la question précédente, et au-delà des analyses de sensibilité en scénario faisant varier de +/-10% le nombre de patients annuel traités, pouvez-vous présenter des analyses de sensibilité en scénario traduisant des dynamiques alternatifs de pénétration du marché par exa-cel ?

IDENTIFICATION, MESURE ET VALORISATION DES COÛTS

6. 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 de référence ?

Table des illustrations et des tableaux

Table des figures

Figure 1. Schéma de traitement des patients dans le cadre de l'étude CLIMB-111	37
Figure 2. Structure du modèle	40
Figure 3. Courbes de survie modélisées pour les patients traités par CASGEVY, les patients sous prise en charge standard et la population générale	43
Figure 4. Survies globales des patients TDT selon la décennie de naissance (Ladis <i>et al.</i> 2011)	49
Figure 5. Survies globales des patients TDT selon les années de naissance (Forni <i>et al.</i> 2023)	50
Figure 6. Courbes de survie modélisées pour les patients traités par CASGEVY, les patients sous prise en charge standard et la population générale	51
Figure 7. Diagramme en tornade de l'ASD sur le RDCR	59
Figure 8. Plan coût-efficacité de l'analyse d'efficience de CASGEVY versus prise en charge standard	61
Figure 9. Courbe d'acceptabilité de CASGEVY par rapport à la prise en charge standard	62
Figure 10. Evolution du RDCR en fonction du prix de CASGEVY	67
Figure 11. Suivi des cohortes dans le modèle d'AIB	69
Figure 12. Méthode de calcul de l'AIB de l'introduction et de la diffusion de CASGEVY en France dans l'indication d'intérêt	69
Figure 13. Évolution de l'impact budgétaire annuel au cours du temps sur l'horizon temporel considéré (histogramme)	73
Figure 14. Diagramme en tornade de l'impact budgétaire cumulé à 3 ans – résultats des ASD sur les 10 paramètres les plus impactants	76

Table des tableaux

Tableau 1. Synthèse des réserves sur l'étude d'efficience	7
Tableau 2. Synthèse des réserves sur l'étude d'impact budgétaire	8
Tableau 3. Contexte administratif*	9
Tableau 4. Contexte clinique	10
Tableau 5. Essais cliniques en cours	11
Tableau 6. Caractéristiques à l'entrée dans le modèle	37
Tableau 7. Comparaison de la population simulée, et de la population éligible en France	38
Tableau 8. Définitions des niveaux de surcharge en fer	40
Tableau 9. Résultats sur le critère de jugement principal d'indépendance transfusionnelle pendant au moins 12 mois - Etude CLIMB-111 (Population PES)	41
Tableau 10. Données d'efficacité intégrées dans le modèle	41

Tableau 11. Probabilités de transitions pour la cohorte traitée par CASGEVY pendant les cycles de la phase de traitement	42
Tableau 12. Probabilités de transitions pour la cohorte traitée par CASGEVY au cycle 13	42
Tableau 13. Probabilités de transitions pour la cohorte traitée par CASGEVY entre le cycle 14 et le cycle 24	42
Tableau 14. Probabilités de transitions pour la cohorte traitée par CASGEVY au cycle 25	42
Tableau 15. Probabilités de transitions pour la cohorte traitée par CASGEVY entre le cycle 26 et la fin de l'horizon temporel	42
Tableau 16. Probabilités de transitions pour la cohorte traitée par prise en charge standard	43
Tableau 17. Modélisation des complications	43
Tableau 18. Scores d'utilité EQ-5D-5L – CLIMB-111 (16/04/2023)	45
Tableau 19. Comparaison des populations – Shah <i>et al.</i> 2021 et population simulée	45
Tableau 20. Utilités liées aux états du santé du modèle	46
Tableau 21. Synthèse des coûts dans le modèle	46
Tableau 22. Validation externe - Survie des patients sous prise en charge standard - Age au décès	49
Tableau 23. Données digitalisées de survies globale issues de Ladis <i>et al.</i>	49
Tableau 24. Données digitalisées de survies globale issues de Forni <i>et al.</i>	50
Tableau 25. Validation externe – Occurrence des complications cardiaques	51
Tableau 26. Validation externe – Occurrence du diabète	51
Tableau 27. Validation externe – Occurrence de l'hypogonadisme	51
Tableau 28. Validation externe – Occurrence de l'ostéoporose	52
Tableau 29. Niveaux de surcharge en fer au cours du suivi de l'essai	52
Tableau 30. Répartition des patients selon le niveau de ferritinémie d'après le modèle pour les patients traités CASGEVY	53
Tableau 31. Niveaux de surcharge en fer (T2* cardiaque) au cours du suivi de l'essai	53
Tableau 32. Répartition des patients selon le niveau de T2 cardiaque d'après le modèle pour les patients traités CASGEVY	54
Tableau 33. Validation croisée	54
Tableau 34. Résultats actualisés en termes d'années de vie et de QALY – Analyse de référence	56
Tableau 35. Résultats en termes de transfusions – Analyse de référence	57
Tableau 36. Proportion de patients dans chaque état de santé et pour chaque bras de traitement au cours de l'horizon temporel - Analyse de référence	57
Tableau 37. Résultats sur les coûts totaux et désagrégés par poste de coûts - Analyse de référence	57
Tableau 38. Résultats de l'analyse coût-utilité actualisés – Analyse de référence	58
Tableau 39. Résultats de l'analyse coût-efficacité actualisés - Analyse de référence	58

Tableau 40. Résultats des analyses de sensibilité déterministes sur la variabilité des résultats	59
Tableau 41. Résultats de l'analyse de sensibilité probabiliste	61
Tableau 42. Analyses de sensibilité sur les choix structurants	62
Tableau 43. Analyses de sensibilité sur les choix de modélisation	63
Tableau 44. Résultats des analyses de sensibilité – Incertitude associée au prix de CASGEVY	67
Tableau 45. Résultats de l'analyse coût-utilité actualisés - Analyse complémentaire	67
Tableau 46. Projection de la population cible en 2025	68
Tableau 47. Evolution de la population cible dans le scénario sans CASGEVY	68
Tableau 48. Prévalences des complications selon le statut transfusionnel – Issues des traces de Markov du modèle d'efficience	70
Tableau 49. Populations dans les scénarios sans et avec CASGEVY	70
Tableau 50. Coûts (en €) décomposés par poste de coûts dans le scénario sans CASGEVY	70
Tableau 51. Coûts (en €) décomposés par poste de coûts dans le scénario avec CASGEVY selon le traitement	71
Tableau 52. Coûts (en €) décomposés par poste de coûts dans le scénario avec CASGEVY	72
Tableau 53. Impact budgétaire par poste de coût et par année	73
Tableau 54. Impact budgétaire total sur 3 ans	74
Tableau 55. Résultats des analyses de sensibilité déterministes sur les paramètres	74
Tableau 56. Analyses de sensibilité sur la taille de la population cible	76
Tableau 57. Analyses de sensibilité sur la population rejointe	77
Tableau 58. Analyse de sensibilité sur la transposabilité de la population d'analyse	77
Tableau 59. Analyses de sensibilité sur la modélisation de l'efficacité	77
Tableau 60. Analyses de sensibilité sur les coûts	77
Tableau 61. Analyses de sensibilité sur la modélisation des complications	78
Tableau 62. Analyses de sensibilité sur la modélisation des complications	78
Tableau 63. Analyses de sensibilité sur le prix de CASGEVY	78

Références bibliographiques

1. Bellis G, Parant A. Beta-thalassemia in Mediterranean countries. Findings and outlook. *Ingeo*. 2022 Jan 26;(77):129.
2. Betts M, Flight PA, Paramore LC, Tian L, Milenković D, Sheth S. Systematic Literature Review of the Burden of Disease and Treatment for Transfusion-dependent β -Thalassemia. *Clinical Therapeutics*. 2020 Feb 1;42(2):322-337.e2.
3. Galanello R, Origa R. Beta-thalassemia. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2010 May 21;5(1):11.
4. Origa R. β -Thalassemia. *Genetics in Medicine*. 2017 Jun 1;19(6):609–19.
5. Taher AT, Musallam KM, Cappellini MD. β -Thalassemias. *N Engl J Med*. 2021 Feb 25;384(8):727–43.
6. Dhaliwal G, Cornett PA, Lawrence M, Tierney J. Hemolytic Anemia. *afp*. 2004 Jun 1;69(11):2599–607.
7. Machogu EM, Machado RF. How I treat hypoxia in adults with hemoglobinopathies and hemolytic disorders. *Blood*. 2018 Oct 25;132(17):1770–80.
8. Michiels C. Physiological and Pathological Responses to Hypoxia. *Am J Pathol*. 2004 Jun;164(6):1875–82.
9. Alassaf A., Angastiniotis MA. et al. 2021 Guidelines for the Management of Transfusion Dependent Thalassaemia (TDT) 4th edition. 2021.
10. Allali S, de Montalembert M, Brousse V, Chalumeau M, Karim Z. Management of iron overload in hemoglobinopathies. *Transfus Clin Biol*. 2017 Sep;24(3):223–6.
11. Shah F, Telfer P, Velangi M, Pancham S, Wynn R, Pollard S, et al. Routine management, healthcare resource use and patient and carer-reported outcomes of patients with transfusion-dependent β -thalassaemia in the United Kingdom: A mixed methods observational study. *eJHaem*. 2021 Nov;2(4):738–49.
12. Pennell DJ, Udelson JE, Arai AE, Bozkurt B, Cohen AR, Galanello R, et al. Cardiovascular function and treatment in β -thalassaemia major: a consensus statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2013 Jul 16;128(3):281–308.
13. Brousse V, Badens C, Quignot N, Qi L, Gatta F, Paramore C, et al. PRO58 CLINICAL AND ECONOMIC BURDEN OF TRANSFUSION-DEPENDENT BETA-THALASSEMIA IN FRANCE: A RETROSPECTIVE ANALYSIS OF THE FRENCH NATIONAL HEALTH DATA SYSTEM (SNDS). *Value in Health*. 2019 Nov;22:S851.
14. Shah FT, Sayani F, Trompeter S, Drasar E, Piga A. Challenges of blood transfusions in β -thalassaemia. *Blood Rev*. 2019 Sep;37:100588.
15. Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS), Syndromes thalassémiques majeurs et intermédiaires. 2021.
16. Cappellini MD, Cohen A, Porter J, Taher A, Viprakasit V, editors. Guidelines for the Management of Transfusion Dependent Thalassaemia (TDT). 3rd ed. Nicosia (CY): Thalassaemia International Federation; 2014 [cited 2023 May 26]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK269382/>
17. 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.
18. Farmakis, D. Angastiniotis, M. Eleftheriou, A. Based on: Cappellini, MD., Cohen, A., Porter, J., Tah. A Short Guide for the Management of Transfusion Dependent Thalassaemia (2017). TIF. [cited 2023 May 26]. Available from: <https://thalassaemia.org.cy/publications/tif-publications/a-short-guide-to-the-management-of-transfusion-dependent-thalassaemia/>
19. A Short Guide for the Management of Transfusion-Dependent Thalassaemia (2nd edition – 2022). TIF. [cited 2024 Jul 30]. Available from: <https://thalassaemia.org.cy/publications/tif-publications/a-short-guide-for-the-management-of-transfusion-dependent-thalassaemia-2022/>
20. Vertex Pharmaceuticals Incorporated. A Safety and Efficacy Study Evaluating CTX001 in Subjects With Transfusion-Dependent β -Thalassemia. *clinicaltrials.gov*; 2024 Sep [cited 2024 Dec 10]. Report No.: NCT03655678. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03655678>
21. Avis de la CEESP - cellules CD34+ autologues encodant le gène β A-T87Q_globine ZYNTGLO. 2020.
22. 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>

23. INSEE. Évolution et structure de la population en 2018 France métropolitaine. Available from: <https://www.insee.fr/fr/statistiques/5397441?sommaire=5397467&geo=METRO-1>
24. 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.
25. Pepe A, Meloni A, Rossi G, Midiri M, Missere M, Valeri G, et al. Prediction of cardiac complications for thalassemia major in the widespread cardiac magnetic resonance era: a prospective multicentre study by a multi-parametric approach. *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging*. 2018 Mar 1;19(3):299–309.
26. Angelucci E, Muretto P, Nicolucci A, Baronciani D, Erer B, Gaziev J, et al. Effects of iron overload and hepatitis C virus positivity in determining progression of liver fibrosis in thalassemia following bone marrow transplantation. *Blood*. 2002 Jul 1;100(1):17–21.
27. Ang AL, Tzoulis P, Prescott E, Davis BA, Barnard M, Shah FT. History of myocardial iron loading is a strong risk factor for diabetes mellitus and hypogonadism in adults with β thalassemia major. *Eur J Haematol*. 2014 Mar;92(3):229–36.
28. Hippisley-Cox J, Coupland C. Predicting risk of osteoporotic fracture in men and women in England and Wales: prospective derivation and validation of QFractureScores. *BMJ*. 2009 Nov 19;339(nov19 1):b4229–b4229.
29. Mortality and Clinical Complications Among Patients With Transfusion-Dependent β -Thalassaemia in England. 2023.
30. Kirk P, Roughton M, Porter JB, Walker JM, Tanner MA, Patel J, et al. Cardiac T2* Magnetic Resonance for Prediction of Cardiac Complications in Thalassemia Major. *Circulation*. 2009 Nov 17;120(20):1961–8.
31. on behalf of Webthal®, Derchi G, Dessi C, Bina P, Cappellini MD, Piga A, et al. Risk factors for heart disease in transfusion-dependent thalassemia: serum ferritin revisited. *Intern Emerg Med*. 2019 Apr;14(3):365–70.
32. Delea TE, Sofrygin O, Thomas SK, Baladi JF, Phatak PD, Coates TD. Cost effectiveness of once-daily oral chelation therapy with deferasirox versus infusional deferoxamine in transfusion-dependent thalassaemia patients: US healthcare system perspective. *Pharmacoeconomics*. 2007;25(4):329–42.
33. Ladis V, Chouliaras G, Berdoukas V, Chatziliami A, Fragodimitri C, Karabatsos F, et al. Survival in a large cohort of Greek patients with transfusion-dependent beta thalassaemia and mortality ratios compared to the general population. *Eur J Haematol*. 2011 Apr;86(4):332–8.
34. Forni GL, Gianesin B, Musallam KM, Longo F, Rosso R, Lisi R, et al. Overall and complication-free survival in a large cohort of patients with β -thalassemia major followed over 50 years. *Am J Hematol*. 2023 Mar;98(3):381–7.
35. Chevalier J, de Pouvourville G. Valuing EQ-5D using time trade-off in France. *Eur J Health Econ*. 2013 Feb;14(1):57–66.
36. Szende A, Janssen B, Cabases J, editors. Self-Reported Population Health: An International Perspective based on EQ-5D. Dordrecht (NL): Springer; 2014 [cited 2024 Mar 20]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK500356/>
37. Srumsiri 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.
38. Gautier L, Azzi J, Saba G, Bonnelye G, de Pouvourville G. Population norms in France with EQ-5D-5L: health states, value indexes, and VAS. *Eur J Health Econ*. 2023 Jan 10 [cited 2023 Mar 22]; Available from: <https://link.springer.com/10.1007/s10198-022-01559-2>
39. Indice annuel des prix à la consommation - Base 2015 - Ensemble des ménages - France - Services de santé | Insee. [cited 2024 Feb 18]. Available from: <https://www.insee.fr/fr/statistiques/serie/001765159>
40. Open Medic : base complète sur les dépenses de médicaments - 2014 à 2022 | L'Assurance Maladie. 2023 [cited 2023 Dec 19]. Available from: <https://assurance-maladie.ameli.fr/etudes-et-donnees/open-medic-base-complete-depenses-medicaments>
41. 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.
42. Pathologie — Data ameli. [cited 2024 Feb 26]. Available from: https://data.ameli.fr/pages/pathologies/?refine.patho_niv1=Maladies%20cardio-neurovasculaires&refine.patho_niv2=Insuffisance%20cardiaque&refine.patho_niv3=Insuffisance%20cardiaque%20aigu%C3%AB

43. Sénat. 2018 [cited 2024 Feb 26]. Prévention et lutte contre l'ostéoporose. Available from: <https://www.senat.fr/questions/base/2018/qSEQ181007066.html>
44. REGISTRE NATIONAL DES BETA-THALASSEMIES (NaThalY) Rapport de réponse à la saisine de Vertex - Description de la population TDT en France. 2023 Oct.
45. Ad-hoc analyses - CLIMB-111/131.
46. VERTEX - Economic and clinical burden of Transfusion-Dependent Beta-Thalassemia in France. 2023.
47. Inati A, Kahale M, Sbeiti N, Cappellini MD, Taher AT, Koussa S, et al. One-year results from a prospective randomized trial comparing phlebotomy with deferasirox for the treatment of iron overload in pediatric patients with thalassemia major following curative stem cell transplantation. *Pediatr Blood Cancer*. 2017 Jan;64(1):188–96.
48. Chaudhury S, Ayas M, Rosen C, Ma M, Viqaruddin M, Parikh S, et al. A Multicenter Retrospective Analysis Stressing the Importance of Long-Term Follow-Up after Hematopoietic Cell Transplantation for β -Thalassemia. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2017 Oct;23(10):1695–700.
49. Angelucci E, Muretto P, Lucarelli G, Ripalti M, Baronciani D, Erer B, et al. Phlebotomy to reduce iron overload in patients cured of thalassemia by bone marrow transplantation. Italian Cooperative Group for Phlebotomy Treatment of Transplanted Thalassemia Patients. *Blood*. 1997 Aug 1;90(3):994–8.
50. Aboobacker FN, Dixit G, Lakshmi KM, Korula A, Abraham A, George B, et al. Outcome of iron reduction therapy in ex-thalassemics. Kanda T, editor. *PLoS ONE*. 2021 Jan 22;16(1):e0238793.
51. 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
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
FAS	Ensemble des patients inclus ayant reçu le traitement par exa-cel (<i>Full Analysis Set</i>)
GCSH	Grefe 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 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	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	coefficient de surmortalité standardisé
SNDS	Système nationale des données de Santé
SG	Survie globale
SoC	Prise en charge standard (<i>Standard of Care</i>)
TD	Transfusion-dépendance
TDT	β -thalassémie dépendante des transfusions
TI	Transfusion-indépendance
TNB	Table nationale de codage en biologie
TTC	Toutes taxes comprises

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

