



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

ÉVALUER

LES TECHNOLOGIES DE SANTÉ

AVIS ECONOMIQUE


TECARTUS (cellules autologues CD3+ transduites anti-CD19)

Lymphome à cellules du manteau
(LCM) réfractaire ou en rechute
après au moins deux lignes de
traitement systémique

Validé par la CEESP le 8 juin 2021

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. Conclusion de la commission	8
1.1.4. Données complémentaires	9
1.2. Synthèse des réserves émises par la CEESP	9
2. Complément A. Contexte de la demande	11
3. Complément B. Tableaux de synthèse	14
3.1. Étude d'efficience : synthèse de l'analyse critique	14
3.2. Etude d'efficience : synthèse des résultats et de l'analyse de l'incertitude	27
Complément C. Analyse critique et résultats de l'étude d'efficience	30
3.3. Présentation et analyse critique de la méthodologie	30
3.3.1. Choix structurants	30
3.3.2. Modélisation	30
3.3.3. Données cliniques intégrées dans le modèle	32
3.3.4. Mesure et valorisation des états de santé en utilité	50
3.3.5. Mesure et valorisation des coûts	54
3.3.6. Validation	59
3.4. Présentation des résultats et exploration de l'incertitude	60
3.4.1. Résultats dans l'analyse de référence	60
3.4.2. Analyse de l'incertitude dans l'analyse de référence	65
3.5. Discussion et conclusion	80
3.5.1. Discussion et conclusion de l'industriel	80
Table des annexes	83
Table des illustrations et des tableaux	95
Références bibliographiques	98
Abréviations et acronymes	100

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 – juin 2021 – ISBN :

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 GILEAD soutient une demande de première inscription de TECARTUS (cellules autologues CD3+ transduites anti-CD19)¹ sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics.

La demande de remboursement concerne l'indication suivante « traitement des patients adultes atteints de lymphome à cellules du manteau (LCM) réfractaire ou en rechute après au moins deux lignes de traitement systémique dont un traitement par un inhibiteur de tyrosine kinase de Bruton (BTK) ». La demande de remboursement est superposable à l'indication de l'AMM conditionnelle obtenue le 14/12/2020 en procédure centralisée. L'AMM est conditionnée à la mise en place d'une étude prospective évaluant l'efficacité et la tolérance de Tecartus chez les patients de sexe féminin, âgés et gravement malades et des données de suivi à 24 mois de tous les patients traités dans la cohorte 1 de l'essai pivot ZUMA-2.

L'industriel estime la population cible entre 100 et 200 patients par an.

Le montant de l'indemnité maximale en ATU publiée sur le site du CEPS au 24/12/2020 était de 380 000,00 € HT.

1.1.1.2. Revendications de l'industriel

L'industriel revendique :

- un service médical rendu important et une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) ;
- un RDCR de 111 649 €/QALY – **non retenu par la CEESP** – *versus* les traitements conventionnels utilisés actuellement en traitement de rattrapage (regroupés sous un bras « SoC ») au prix revendiqué par l'industriel de ██████████ €. Dans la modélisation, le prix retenu est de ██████████ €² TTC en considérant que 91,1% des patients éligibles à Tecartus dans l'essai pivot ZUMA-2 ont effectivement reçu l'injection du traitement.

Le chiffre d'affaires prévisionnel de Tecartus pour l'ensemble de ses indications est estimé par l'industriel à environ ██████████ d'euros TTC sur la période correspondant à la 2^e année pleine de commercialisation.

L'administration de Tecartus s'effectue dans des centres déjà qualifiés pour l'utilisation de Yescarta, sans nécessiter de processus de qualification supplémentaire, à l'exception d'une formation (d'une durée de 2h environ) sur les mesures de minimisation des risques, sur le résumé des caractéristiques du produit (RCP) et le logiciel Kite Konnect. A ce jour, une vingtaine de centres (répartis sur l'ensemble du territoire français) sont qualifiés pour l'utilisation de ces médicaments Gilead/Kite. Les structures et

¹ La dénomination commune internationale n'étant pas définitive, le nom commercial a été utilisé dans tout le document.

² 91,9% x ██████████ €

procédures étant déjà en place, et au vu du nombre de patients (population cible estimée entre 100 et 200 patients par an), l'industriel revendique un impact modéré sur l'organisation des soins.

Compte tenu de l'absence de traitement dans le lymphome à cellules du manteau, chez les patients réfractaires ou en rechute après deux lignes de traitements dont un inhibiteur de BTK et du bénéfice clinique observé, l'industriel revendique un impact sur les conditions de prise en charge des malades.

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

L'industriel mentionne que plusieurs études sont en cours dans plusieurs autres indications. Des études de phase I et II sont conduites dans d'autres cancers hématologiques (leucémie aiguë lymphoblastique chez l'adulte et chez l'enfant, et leucémie lymphoïde chronique).

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

Dans le cadre de ce dossier, la contribution a été transmise à la Haute Autorité de santé (HAS). Cette contribution se fonde sur trois sources d'information, à savoir un questionnaire en ligne auquel 25 patients (ou proche de patient) ont répondu (dont 4 traités par Tecartus), entre le 14 et 22 janvier, la contribution de l'association de patients anglaise « Lymphoma Action » à l'évaluation de Tecartus par le NICE ainsi que l'enquête 2020 de la Lymphoma Coalition sur l'expérience des patients souffrant d'un lymphome ou d'une LLC (seules les réponses des patients souffrant d'un lymphome du manteau en rechute ou réfractaire ont été utilisées).

Cette association met en avant dans la synthèse de sa contribution :

- L'anxiété permanente des patients pour les rechutes, et particulièrement ceux dont le lymphome a déjà rechuté. « *Ces patients souffrent notamment d'une fatigue intense et durable, aggravée par les traitements à base de chimiothérapie. La maladie impacte tous les aspects de leur vie quotidienne, leur capacité à travailler et leur vie sociale, affective et sexuelle, avec un fort sentiment d'isolement qui peut mener à des formes de dépression* ».
- Le traitement standard des LCM comprend une chimiothérapie intensive associée à un anticorps monoclonal. Si ce traitement permet en général une rémission partielle ou complète de la maladie, celle-ci est souvent suivie d'une ou plusieurs rechutes.
- Les patients en rechute ou réfractaires sont traités par ibrutinib ou par Revlimid, dont les effets indésirables sont moindres. Mais plusieurs répondants à l'enquête ont indiqué que ces traitements n'avaient permis qu'une rémission de courte durée, suivie d'une nouvelle récurrence du lymphome. Or, il n'existe aujourd'hui aucune option thérapeutique efficace pour les patients en rechute ou réfractaires après au moins deux lignes de traitement systémique.
- Seuls 4 répondants à l'enquête de France Lymphome Espoir avaient été traités par Tecartus : un patient avait obtenu une réponse totale, un autre une réponse partielle, un troisième était en rechute après une rémission temporaire (6 mois) et le quatrième était en attente de résultats. Les effets indésirables évoqués par les répondants étaient très similaires à ceux mis en évidence dans les essais cliniques : fatigue, fièvre et séjour en réanimation après choc septique et effets secondaires neurologiques pour l'un des patients.

1.1.2. Sur l'analyse de l'efficacité

L'objectif défini par l'industriel, est d'évaluer l'efficacité de Tecartus par rapport à la pratique française actuelle chez les patients adultes atteints de lymphome à cellules du manteau (LCM) réfractaires ou en rechute après au moins deux traitements systémiques dont un traitement par un inhibiteur de tyrosine kinase de Bruton (BTK). Il est cohérent avec la demande de remboursement.

1.1.2.1. En ce qui concerne la conformité méthodologique

La méthode sur laquelle repose l'analyse coût-résultat de Tecartus dans la population de l'indication soulève 9 réserves importantes (cf. tableau de synthèse des réserves) portant sur :

- l'horizon temporel trop long compte tenu des taux de survie dans l'indication évaluée, des données disponibles et de l'incertitude générée par l'extrapolation ;
- la transposabilité de la population simulée à la population d'analyse qui n'est pas garantie ;
- le manque de robustesse de la comparaison indirecte ne permettant pas d'estimer l'efficacité relative des traitements avec certitude ;
- le ratio survie sans progression (SSP)/survie globale (SG) estimé par la méta-analyse et appliqué aux données de SG du bras « SoC » de l'étude de vie réelle SCHOLAR-2, sans analyser la comparabilité des populations ;
- le choix et l'application d'une loi statistique pour l'extrapolation des données de SG et de SSP du bras Tecartus non justifiés ;
- la transposabilité des estimations des scores d'utilité liées à l'état post-progression issues de l'évaluation de l'ibrutinib non assurée ;
- l'absence de prise en compte de coûts post-progression, non justifiée ;
- la probable sous-estimation des coûts associés à Tecartus liée à une incertitude sur les postes de coûts spécifiques au parcours des patients ;
- la méta-analyse permettant de tester l'incertitude des données d'efficacité du bras « SoC » intégrées dans la modélisation est trop fragile.

1.1.2.2. En ce qui concerne l'efficience

Selon les hypothèses de l'industriel, au prix revendiqué de ██████████ € TTC l'injection, l'utilisation de Tecartus est associée à un RDCR de 111 649 €/QALY *versus* les traitements conventionnels sur un horizon temporel de 15 ans.

L'incertitude autour de ce résultat est majeure.

La première source d'incertitude provient des données d'efficacité intégrées dans la modélisation. Tecartus évalué dans un essai de phase II mono-bras, nécessitant par conséquent le recours à une comparaison indirecte. Différentes sources de données ont été utilisées pour l'estimation des données cliniques du bras « SoC » : d'une part les données individuelles de l'étude de vie réelle SCHOLAR-2 permettant de documenter la SG du bras « SoC », et d'autre part les données de SG et SSP issues de données agrégées d'une méta-analyse conduite par l'industriel permettant le calcul d'un ratio SSP/SG.

La comparaison indirecte permettant de documenter la survie globale du bras « SoC » est fragile. Par conséquent les résultats doivent être interprétés avec précaution. Pour rendre les populations comparables, une première sélection des patients de l'étude de vie réelle SCHOLAR-2 a été effectuée sur la base des critères d'inclusion de l'essai pivot ZUMA-2 (patients ayant un score ECOG inférieur ou égal à 1 et ayant débuté un traitement post-BTKi). Puis les caractéristiques des patients retenus ont été ajustées à celles des patients de l'essai ZUMA-2 par score de propension conduisant à réduire de façon considérable la taille de l'échantillon, entraînant une incertitude très forte sur l'effet traitement estimé. De plus, seules 5 des 11 covariables identifiées dans l'indication évaluée ont été retenues. L'industriel justifie cette restriction par une réduction importante de l'effectif. Cela sous-entendrait qu'il subsiste de grandes différences initiales entre les populations, et que la population de l'essai n'est finalement pas superposable à la population en vie réelle. Toutes les variables mériteraient pourtant

d'être prises en compte pour s'assurer d'une absence de biais de confusion résiduel. Un doute persiste donc sur le choix des covariables retenues.

La deuxième source d'incertitude provient du ratio SSP/SG estimé par des données agrégées d'une méta-analyse portant sur 145 observations pour la SG et seulement 36 observations pour la SSP. Le faible effectif observé pour renseigner la SSP engendre une incertitude sur la robustesse de l'estimation. De plus, le ratio a été appliqué de manière « brute » aux données de SG de l'étude de vie réelle SCHOLAR-2, sans analyser la comparabilité entre les deux populations.

La méta-analyse ne permet pas seulement de déterminer la SSP du bras « SoC », elle permet également de faire une seconde estimation de la survie du bras comparateur dans une analyse de sensibilité. Toutefois, celle-ci n'est pas recevable puisque le nombre de patients sous Tecartus a fortement été réduit suite à l'ajustement des caractéristiques des patients de l'essai clinique ZUMA-2 avec celles des patients de la méta-analyse (38,5 et 16,3 patients pour renseigner la SG et la SSP respectivement après ajustement).

La troisième source d'incertitude provient de la loi utilisée pour l'extrapolation des données de SG et de SSP pour le bras Tecartus en analyse principale. La loi Gompertz est la 1^{re} loi qui minimise les critères statistiques d'AIC et de BIC, mais étant jugée trop optimiste, elle n'a pas été retenue pour extrapoler les courbes de survie. L'industriel a fait le choix de retenir la 3^e loi minimisant les critères statistiques (la loi gamma-généralisée), et sans discuter de sa plausibilité clinique. L'application de la 2^e loi minimisant les critères statistiques (la loi log-normale) aurait été probablement plus adéquate. L'application de la loi log-normale augmente le RDCR de 18%. La loi retenue par l'industriel n'est donc pas conservatrice. De plus, l'industriel a choisi d'extrapoler les données sur 15 ans, engendrant de l'incertitude. Un horizon temporel de 10 ans aurait été préférable en analyse principale, au regard de la médiane de survie des patients dans l'indication et du pourcentage très faible des patients du bras comparateur encore en vie à 10 ans. Un horizon temporel de 10 ans et l'utilisation d'une loi d'extrapolation respectant les critères de qualité *AIC/BIC* (log-normale) augmentent le RDCR de 56%.

La quatrième source d'incertitude provient de la transposabilité des estimations du score d'utilité de l'état post-progression, qui n'est pas assurée. Les données collectées pour estimer le ratio de proportionnalité entre les utilités pré-progression et post-progression portent sur des patients atteints de LCM en R/R (2^e ligne de traitement), traités par l'ibrutinib, un traitement par voie orale.

Enfin, de nombreux autres paramètres et hypothèses sont entachés d'une incertitude qui n'est pas quantifiable dans la modélisation proposée en l'absence de données disponibles. Il s'agit notamment :

- du profil des patients éligibles et qui seront effectivement traités par Tecartus et de la transposabilité des résultats de la population de l'essai clinique ZUMA-2, dont les critères d'inclusion étaient très sélectifs. A titre d'illustration, selon les patients ayant un score ECOG supérieur ou égal à 2 sont exclus de l'évaluation économique. ;
- des traitements ultérieurs (y compris pour les patients répondeurs), non modélisés dans l'analyse présentée et non discutés par l'industriel.

Il est également probable que les coûts générés par la prise en charge globale des patients traités par Tecartus soient sous-estimés. En effet, peu de données et d'informations issues de la pratique réelle en France relatives au traitement par un CAR-T sont apportées au dossier. Du fait de l'utilisation de Yescarta, l'industriel aurait pu apporter davantage d'éléments de l'expérience acquise avec ce traitement. Il aurait été pertinent de disposer de retours d'expérience afin d'étayer certains éléments du dossier tels que le coût des aidants, le recours aux transports sanitaires... Se pose également une interrogation sur le devenir des patients en post-progression et notamment les patients ayant progressé après l'administration du traitement Tecartus. En effet d'après la modélisation, ces patients

semblent avoir une survie plus longue que ceux sous traitement standard qui décèdent rapidement, soit avant la progression soit dès la progression.

1.1.3. Conclusion de la commission

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

- L'évaluation déposée par l'industriel ne permet pas de démontrer l'efficacité de Tecartus dans l'indication pour laquelle il demande le remboursement en raison d'une incertitude globale majeure.
- L'évaluation économique de Tecartus s'inscrit dans un contexte d'AMM conditionnelle. L'essai clinique de phase II ZUMA-2 est un essai mono-bras, il n'existe donc pas de données comparatives entre le traitement évalué et le bras « SoC » regroupant tous les traitements conventionnels utilisés en pratique courante. Les données d'efficacité du modèle reposent sur une comparaison indirecte dont les résultats sont fragiles et difficilement transposables à la pratique clinique en vie réelle.
- De plus, à ce stade de l'évaluation et de la disponibilité des données, des incertitudes demeurent et sont non quantifiables sur le profil des patients éligibles et ceux qui seront effectivement traités, les potentiels retraitements, les traitements ultérieurs (y compris pour les patients répondeurs) et sur l'impact organisationnel. Bien que l'industriel revendique un impact modéré sur l'organisation des soins et des pratiques professionnels, il demeure toujours une incertitude quant à l'impact sur le système de soins de Tecartus, ainsi que sur la question des disparités territoriales en pratique courante.
- Par ailleurs, au vu de certains choix méthodologiques tels que l'horizon temporel de 15 ans et la loi d'extrapolation retenue, les estimations semblent favorables au produit évalué. En effet, l'application d'un horizon temporel de 10 ans et d'une loi d'extrapolation respectant les critères de qualité *AIC/BIC* (log-normale) augmentent le RDCR de 56%.

L'industriel aurait pu apporter davantage d'éclairage sur l'expérience acquise avec le traitement Yescarta en pratique courante, afin d'étayer certains éléments du dossier (notamment les coûts) dans la mesure où ce type de traitement nécessite un parcours de prise en charge spécifique des patients.

La commission attire l'attention des pouvoirs publics sur le haut niveau d'incertitude pesant sur ce produit. Ainsi, le prix, voire le mécanisme de fixation du prix, qui sera retenu doit être adapté au niveau d'incertitude lié aux différents éléments cités précédemment.

Par ailleurs, la CEESP souhaite rappeler deux hypothèses retenues dans l'évaluation, à savoir :

- L'hypothèse que seules les poches administrées sont facturées à l'Assurance maladie. Le coût de fabrication d'un traitement fabriqué non injecté est pris en charge par le laboratoire ;
- Dans l'essai clinique ZUMA-2, un retraitement des patients par Tecartus était permis au protocole sous certaines conditions : en cas de réponse partielle ou complète au 3^e mois d'évaluation de leur maladie et qui ont progressés par la suite. Les coûts de leucaphérèse, de thérapie de *bridging*, de lymphodéplétive et d'administration du traitement ainsi que le coût de surveillance post-injection sont comptabilisés.

1.1.4. Données complémentaires

Compte tenu des incertitudes sur l'efficacité, la tolérance, la qualité de vie et l'impact de Tecartus sur la prise en charge des patients, des données d'utilisation en vie réelle sont attendues sur l'ensemble des patients éligibles au traitement et ceux effectivement traités en France. Ce recueil de données pourrait être issu d'un registre commun aux CAR-T, DESCAR-T (Yescarta et Kymriah) dans la perspective d'une réévaluation de ce produit.

Une vigilance doit être portée à ce que les données récoltées pour le Tecartus puissent être comparées aux données disponibles pour les autres comparateurs, en termes de critères d'efficacité, de qualité de vie et 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	-	+	++
Choix structurants			
Horizon temporel trop long au regard des taux de survie dans l'indication, des données disponibles et de l'incertitude générée par l'extrapolation. L'incertitude générée par l'allongement de la simulation est favorable au produit évalué.		+	
Répartition des traitements conventionnels dans le bras « SoC » renseignée par trois sources de données.	-		
Modélisation			
Représentativité de la population simulée par rapport à la population française non garantie (données provenant d'essais cliniques et comportant très peu de patients français), et avec un impact inconnu sur le résultat.		+	
Durée des traitements composant le bras « SoC » issue des RCP et avis d'experts. Choix non conservateur et favorable au produit évalué avec un faible impact sur le RDCR.	-		
Manque de robustesse de la comparaison indirecte permettant d'estimer l'efficacité relative des traitements. Les effectifs après ajustement sont faibles, le choix des covariables est discutable et l'industriel n'a pas présenté la composition du bras « SoC » après ajustement.		+	
Ratio SSP/SG extrait d'une méta-analyse et appliqué aux données de SG du bras « SoC » de l'étude SCHOLAR-2, sans analyser la comparabilité de ces deux populations.		+	
Application de la loi Gamma-généralisée pour l'extrapolation des données de SG et de SSP pour le bras Tecartus. Il ne s'agit pas de la distribution théorique la plus appropriée, et elle est favorable au produit évalué. L'application de la loi log-normale (celle qui minimise l'AIC de la SG et l'AIC/BIC de la SSP) augmente le RDCR de 18%.		+	
Non prise en compte de la récurrence des événements indésirables.	-		
Manque de validation des résultats du modèle par des données externes	-		

Libellé de la réserve	-	+	++
Mesure et valorisation des états de santé			
L'absence de discussion sur le nombre de données manquantes dans l'estimation des scores d'utilité	-		
Transposabilité des estimations des scores d'utilité liés à l'état post-progression à partir des essais clinique RAY et SPARK évaluant l'ibrutinib non garantie.		+	
Utilités indépendantes des traitements reçus. Aucune discussion apportée sur la transposabilité des données recueillies pour le bras Tecartus au bras « SoC », difficile à appréhender compte tenu du mécanisme d'action et d'administration différents.	-		
Mesure et valorisation des coûts			
Absence de justification quant à la répartition entre les thérapies de <i>bridging</i> (ibrutinib, corticoïdes et immunochimiothérapies avec rituximab)	-		
Absence de prise en compte de coûts de suivi en post-progression. Choix non discuté par l'industriel, favorable au produit évalué et pour lequel l'incertitude n'est pas explorée.		+	
Probable sous-estimation des coûts associés à Tecartus, liée à une incertitude sur les postes de coûts spécifiques au parcours patients (exemple : non intégration des coûts de la phase pré-aphérèse, surveillance post-administration, transports domicile-centre qualifié)		+	
Résultats et analyses de sensibilité			
Méta-analyse non robuste, ne permettant pas de tester l'incertitude des données d'efficacité du bras « SoC » intégrées dans la modélisation		+	

2. Complément A. Contexte de la demande

Tableau 2. Contexte administratif*

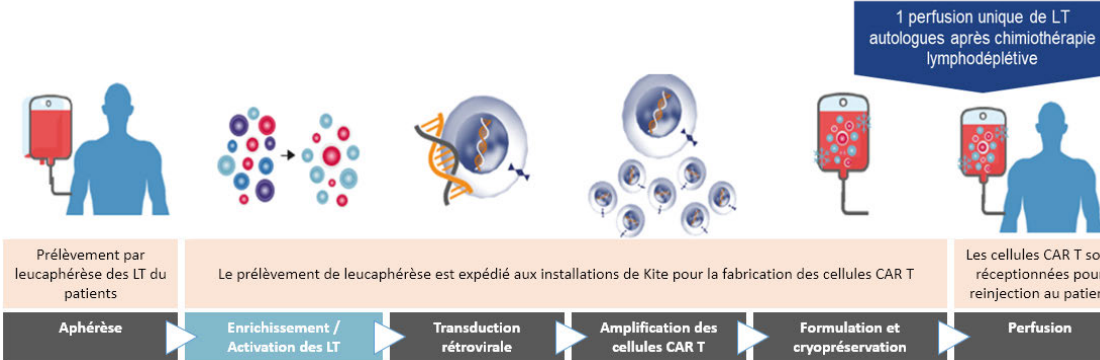
Objet	Description [source de l'industriel]
Traitement	Tecartus (cellules autologues CD3+ transduites anti-CD19) 0,4 – 2 × 10 ⁸ cellules, thérapie cellulaire type CAR-T anti-CD19, dispersion pour perfusion.
Laboratoire	GILEAD
Domaine thérapeutique	Autres agents antinéoplasiques
Motif de l'examen	Primo-inscription
Listes concernées	Collectivités et divers services publics (CSP L.5123-2)
Indication de l'AMM	AMM conditionnelle centralisée en date du 14/12/2020 Tecartus est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints de lymphome à cellules du manteau (LCM) réfractaire ou en rechute après au moins deux lignes de traitement systémique dont un traitement par un inhibiteur de tyrosine kinase de Bruton (BTK).
Indication demandée au remboursement	Identique à l'indication de l'AMM
SMR revendiqué	Important
ASMR revendiquée	Modérée (III)
Statut particulier	Médicament orphelin, 13/11/2019
ATU ou RTU	ATU nominative depuis le 01/12/2019 (40 patients inclus au 04/12/2020) ATU de cohorte depuis le 04/12/2020 (14 patients inclus en date du 17/03/2021)
Indemnité maximale d'ATU	387 980,00 € TTC (380 000,00 € HT)
Prix revendiqué par l'industriel	██████████ € TTC (██████████ € HT) Le coût d'acquisition appliqué dans le modèle : ██████████ € TTC considérant que 91,8% des patients vont être traités par Tecartus (pourcentage issu de l'essai pivot ZUMA-2) ³
Population cible	Population cible : entre 100 et 200 patients
Dépense moyenne/patient	Dépense moyenne : ██████████ € TTC (injection unique)
Montants remboursables	Montants remboursables : ██████████ d'euros
CA annuel	CA annuel : ██████████ d'euros
Prise en charge à l'étranger	Royaume-Uni : oui Allemagne : en cours Espagne : en cours Italie : en cours

AMM : autorisation de mise sur le marché ; ASMR : amélioration du service médical rendu ; ATU : autorisation temporaire d'utilisation ; 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.

³ 91,9% x ██████████ € = ██████████ €

Tableau 3. Contexte clinique

Objet	Description [source de l'industriel]
<p>Mécanisme d'action du produit évalué</p>	<p>Tecartus est une thérapie cellulaire de type CAR T anti-CD19, innovation thérapeutique issue de la modification génétique de lymphocytes T.</p> <p>Pour fabriquer Tecartus, les propres lymphocytes T du patient sont prélevés par leucaphérèse (effectuée au sein du centre qualifié ou au sein de l'établissement français du sang associé) ; et génétiquement modifiés ex vivo par transduction rétrovirale pour exprimer un récepteur d'antigène chimérique (CAR) comprenant un fragment variable à chaîne unique anti-CD19 murin lié au domaine de co-stimulation CD28 et au domaine de signalisation CD3-zéta. Les lymphocytes modifiés, CAR T (T cell Chimeric Antigen Receptor) anti-CD19, sont amplifiés et injectés au patient en une perfusion unique d'environ 30 minutes. Le médicament se présente sous forme d'une dispersion cellulaire contenant une dose cible de 2×10^6 CAR T anti-CD19/kg, cryopréservée et contenue dans une poche unique personnalisée pour chaque patient.</p>  <p>Une fois la dispersion administrée au patient, les cellules CAR T anti-CD19 vont se lier spécifiquement aux cellules cibles exprimant la protéine CD19 (cellules cancéreuses et lymphocytes B normaux). Le CD19 est un antigène présent à la surface des cellules B et sur la plupart des tumeurs de cellules B, en revanche il n'est pas retrouvé sur les cellules souches hématopoïétiques pluripotentes, ni sur la plupart des plasmocytes. Cela permet aux cellules CAR T anti-CD19 de cibler efficacement les cellules tumorales. Le domaine de co-stimulation CD28 et le domaine de signalisation CD3-zéta activent alors la cascade de signalisation qui conduit à l'activation, la prolifération, l'acquisition de fonctions effectrices et à la sécrétion de cytokines et de chimiokines inflammatoires. Cette cascade d'événements conduit à la destruction des cellules cibles exprimant le CD19.</p>
<p>Pathologie concernée</p>	<p>Le lymphome à cellules du manteau (LCM) est une forme rare (7 à 9%) de lymphome non-Hodgkinien (LNH), qui affecte les lymphocytes B dans la région du ganglion lymphatique nommée « zone du manteau ». Il s'agit d'une hémopathie grave dont l'étiologie et les facteurs de risque restent encore mal connus.</p> <p>En France, 887 nouveaux cas incidents de LCM ont été observés en 2018. Le LCM touche principalement les hommes de plus de 60 ans, avec un ratio d'incidence homme/femme de 5,0. L'âge médian des patients au diagnostic est de 70 ans chez l'homme et de 73 ans chez la femme et l'incidence du LCM augmente avec l'âge. Un LCM est le résultat de la transformation des cellules B de la zone du manteau du ganglion lymphatique en cellules malignes. Le diagnostic s'établit par :</p> <ul style="list-style-type: none"> - La mise en évidence de cellules tumorales sur biopsie ganglionnaire, - L'immunophénotypage (CD5+, CD23-, CD10-, CD19+, CD20+), - La détection (obligatoire) de la translocation entre les chromosomes 11 et 14 t(11;14), (q13;q32) - L'identification d'une surexpression de la cycline D1 <p>Le LCM est une maladie incurable, dont le pronostic défavorable est lié à des rechutes itératives inextinguibles, ainsi qu'à une résistance aux traitements entraînant le décès du patient. Le pronostic vital de ces patients est engagé avec une survie actuellement inférieure à 1 an.</p>

Prise en charge thérapeutique

En France, la stratégie thérapeutique de prise en charge du LCM repose principalement sur les recommandations de l'European Society for Medical Oncology (ESMO 2017)

1 ^{ère} ligne		
<p>≤ 65 ans : immuno-chimiothérapie intensive à base de cytarabine (R-DHAC, R-DHaOx) ou R-CHOP Intensification par greffe autologue, traitement d'entretien par rituximab</p>	<p>>65 ans : immuno-chimiothérapie à base de cytarabine, bendamustine ou anthracyclines, suivi d'un traitement d'entretien par rituximab</p>	<p>Patients fragiles : Meilleurs soins de support R-chlorambucil, BR à doses réduites, R-CVP</p>
1 ^{ère} rechute		
<ul style="list-style-type: none"> • Thérapies ciblées : inhibiteur de tyrosine kinase de Bruton (BTKi) ibrutinib ou lenalidomide + rituximab • ou immuno-chimiothérapie (R-BAC, BR) <p><i>Puis discuter l'allogreffe en consolidation pour les ≤ 65 ans, rituximab en entretien pour les > 65 ans</i></p>		
2 ^{ème} rechute et +		
<ul style="list-style-type: none"> • Thérapies ciblées (ibrutinib, lenalidomide) ou temsirolimus / bortezomib en association à une chimiothérapie <ul style="list-style-type: none"> • Alternative : répétition d'une thérapie précédente à laquelle le patient avait répondu 		

Place revendiquée dans la stratégie thérapeutique

Tecartus est le traitement à privilégier dès la 3^{ème} ligne, chez les patients adultes atteints de lymphome à cellules du manteau réfractaire ou en rechute après au moins deux lignes de traitement systémique dont un traitement par un inhibiteur de BTK.

Dans le dossier déposé auprès de la CT, l'industriel déclare 3 études cliniques en cours dans différents cancers hématologiques. Des demandes d'extension sont susceptibles dans les 3 années à venir.

Tableau 4. Autres essais cliniques évaluant Tecartus dans différents cancers hématologiques

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
Leucémie Aiguë Lymphoblastique (LAL) de l'adulte		
ZUMA-3	Phase I/II : Tecartus in Adult Subjects With Relapsed / Refractory B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (n=125)	Q3 2021
LAL de l'enfant		
ZUMA-4	Phase I/II : Tecartus in Pediatric and Adolescent Participants With Relapsed/Refractory B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia or Relapsed/Refractory B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma (n=116)	Q3 2023
LLC		
ZUMA-8	Phase I : Tecartus in Adults With Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia (n=27)	Q1 2022

3. Complément B. Tableaux de synthèse

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

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP	Réserve
Objectif		
Evaluer l'efficacité de Tecartus par rapport à la pratique française actuelle chez les patients adultes atteints de lymphome à cellules du manteau (LCM) réfractaire ou en rechute après au moins deux traitements systémiques dont un traitement par un inhibiteur de tyrosine kinase de Bruton (BTK).	L'objectif est cohérent avec la demande de remboursement et l'AMM obtenue.	Pas de réserve
Choix structurants		
Type d'analyse : ACE + ACU	Conforme	Pas de réserve
Perspective : collective	Conforme	Pas de réserve
Horizon temporel : 15 ans L'industriel justifie cet horizon temporel par l'âge moyen des patients de l'étude de vie réelle SCHOLAR-2 (66 ans) et l'âge des patients inclus dans la période d'ATU nominative (66,6 ans) et de cohorte (65,8 ans), mais aussi par rapport à la proportion de patients en vie à 15 ans (allant de 4 à 36% en fonction de la loi d'extrapolation choisie) dans le bras Tecartus <i>Analyse de sensibilité : 10 ans (RDCR +38,24 %), vie entière (RDCR -20,68 %)</i>	Horizon temporel cohérent avec l'âge médian dans l'essai (66 ans) et l'âge moyen des patients inclus durant la période d'ATU nominatives (66,6 ans), mais long au regard des données disponibles (durée médiane de l'essai pivot de 16,8 mois et de faible effectif n=74), de la médiane de survie dans cette indication (inférieure à 1 an) et de l'incertitude générée par l'extrapolation, associée à une augmentation du RDCR de 38,4% avec un horizon temporel réduit à 10 ans. Un pourcentage très faible (2%) des patients du bras « SoC » est encore en vie dans le modèle à 10 ans, tandis que pour le bras Tecartus 42% des patients sont en vie à 10 ans d'après la fonction d'extrapolation choisie par l'industriel en analyse de référence. En d'autres termes, le choix de l'horizon temporel doit s'appuyer sur le taux de patients en vie dans les deux bras de traitement.	Importante
Actualisation : 2,5% <i>Analyses de sensibilité : 0% (RDCR -16,55%), 4% (RDCR +14,43%)</i>	Conforme	Pas de réserve

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP	Réserve
<p>Population d'analyse : patients adultes atteints de lymphome à cellules du manteau réfractaire ou en rechute après au moins 2 traitements systémiques dont un traitement par un inhibiteur de la tyrosine kinase de Bruton (BTKi)</p> <p><i>Sous-population d'analyse : aucune</i></p>	<p>Cohérente avec l'indication de l'AMM et la demande de remboursement</p>	<p>Pas de réserve</p>
<p>Options comparées</p> <p>Intervention évaluée : Tecartus (cellules autologues CD3+ transduites anti-CD19)</p> <p>Le bras comparateur n'a pas pu être documenté par l'essai pivot ZUMA-2, en l'absence de données cliniques comparatives (essai de phase 2 mono-bras).</p> <p>Comparateurs : Les comparateurs inclus dans le modèle sont basés sur les recommandations de l'ESMO 2017 (M.Dreyling, 2017) , l'étude de vie réelle SCHOLAR-2 et les avis d'experts.</p> <p>Il s'agit de traitements conventionnels utilisés actuellement en traitement de rattrapage, regroupés sous un même bras « SoC », qui sont supposés d'efficacité équivalente et reposant sur l'étude SCHOLAR-2 :</p> <ul style="list-style-type: none"> - lénalidomide en monothérapie (10%) - lénalidomide + rituximab (30 %) ; - lénalidomide + obinutuzumab (10 %) ; - rituximab + bendamustine (25 %) ; - rituximab + combinaison de chimiothérapies (R-GEMOX, R-CHOP, R-DHAC/P/Ox, RiBVD, R-BAC) (25 %). <p>La répartition retenue pour les traitements est une moyenne de trois sources :</p> <ul style="list-style-type: none"> - l'étude de marché AplusA : étude réalisée en 2020 permettant d'obtenir un état des lieux de la pratique française dans l'indication évaluée, au cours de laquelle 52 médecins interrogés (36 hématologues et 16 onco-hématologues) ont décrit 501 cas patients atteints de LCM dont 144 ayant arrêté ibrutinib ; - l'étude de vie réelle SCHOLAR-2 : étude rétrospective, observationnelle, multi-centrique visant l'inclusion d'environ 200 patients au sein de 30 à 40 centres européens (France, Royaume-Uni, Allemagne, Espagne, Italie et pays nordiques). La répartition des traitements a été recueilli chez 37 patients (avec des caractéristiques comparables à celles de l'essai pivot) ; - les avis d'experts. 	<p>L'association lénalidomide + obinuzumab a été retenue sur avis d'experts, malgré son absence dans l'étude de marché A+A, et dans l'étude en vie réelle SCHOLAR-2. L'exclusion de cette association de l'analyse a un impact mineur sur le RDCR (+1,2%).</p> <p>Il n'existe aucun consensus quant à l'utilisation d'un traitement de référence dans cette indication, comme le montrent l'étude de marché AplusA et l'étude en vie réelle SCHOLAR-2. Par ailleurs, il existe peu de données spécifiques et suffisamment exhaustives pour représenter chacun des comparateurs retenus, le groupement des différents traitements sous un même bras « SoC » unique est donc recevable. Cependant la répartition des traitements composant ce bras est hétérogène en fonction de la source utilisée (voir Tableau 5). La répartition de ces traitements au sein du bras « SoC » est documentée par la moyenne de trois sources de données (étude de marché A+A, étude SCHOLAR-2 et avis d'experts). D'après les analyses du SEESP, l'utilisation de la répartition observée dans l'étude de marché A+A et l'étude SCHOLAR-2 a conduit à une augmentation des RDCR de 0,8% et 1,4% respectivement par rapport au RDCR de l'analyse principale.</p> <p>La transposabilité du bras « SoC » en pratique courante est acceptable malgré toutes les limites énoncées. L'industriel n'a pas par ailleurs discuté de la répartition des traitements de ce bras post-ajustement.</p>	<p>Mineure</p>

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP	Réserve
<p>La répartition est renseignée en annexe, dans le Tableau 5.</p> <p>Comparateurs non retenus :</p> <ul style="list-style-type: none"> - le temsirolimus, compte tenu de sa faible efficacité, sa toxicité importante, de sa faible utilisation en France et de l'absence de données d'efficacité post-ibrutinib; - le vénétoclax : compte tenu de l'absence d'AMM dans l'indication évaluée, l'absence dans les recommandations de l'ESMO et dans la pratique courante ; - l'ibrutinib : l'indication évaluée étant en rechute ou réfractaire post-ibrutinib, un retraitement pas ibrutinib n'est pas envisageable car la progression sous ibrutinib est couramment associée à des mécanismes de résistance acquise (altérations génétiques, régulation positive de voies de survie alternative) ; - l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques, étant considérée comme un traitement de consolidation, ne permettant pas d'induire une rémission chez des patients en rechute ou réfractaire et son utilisation est rare dans l'indication évaluée. 	<p>Acceptable</p>	

Modélisation

Population simulée : population ITT de l'essai ZUMA-2, incluant 74 patients, avec un suivi médian de 16,8 mois.

La transposabilité de la population simulée à la population française est discutée au regard de 4 études identifiées par une revue de la littérature :

- L'étude Trneny et al. (M.Trneny, 2016) : étude de phase II, randomisée et multicentrique dans le LCM R/R comparant les résultats du lénalidomide à un traitement standard, incluant 254 patients issus de 12 pays, dont la France
- L'étude Wang et al. (Wang, 2018): étude de phase II, mono-bras et multicentrique pour l'acalabrutinib dans le LCM R/R, incluant 124 patients issus de 10 pays, dont la France
- L'étude Jurczak et al. (Jurczak, 2018) : étude de phase IV multicentrique, randomisée et en ouvert pour le temsirolimus dans le LCM R/R. incluant 90 patients issus de 16 pays, dont la France
- L'étude de Houot et al. (Roch Houot, 2019) : étude de phase II portant sur 13 patients atteints de LCM.

Analyse de sensibilité : population mITT (RDCR -10,82%) ; âge = 60 ans (RDCR -3,15 %) ; âge = 68 ans (RDCR +6,99 %)

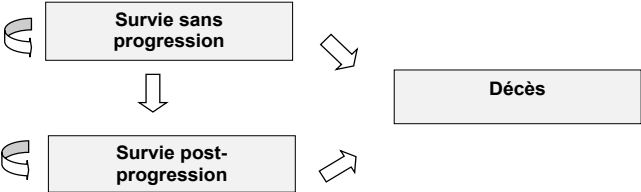
Au regard des données présentées, la transposabilité de la population simulée (patients de l'essai ZUMA-2) à la population d'analyse (patients de l'indication en France) n'est pas assurée.

Les études permettant de vérifier la transposabilité de la population simulée sont des essais cliniques, avec des patients sélectionnés selon des critères d'inclusion et d'exclusion définis, évaluant des traitements différents et comprenant très peu de français.

Malgré la sélection des patients dans les essais cliniques sélectionnés, des différences sont observées au niveau :

- de la borne basse de l'âge : 38 ans dans l'essai ZUMA-2 vs 55, 44, 47 et 61 dans les études de Houot, Trneny, Jurczak et Wang respectivement ;
- du sexe : 64% d'homme dans l'essai ZUMA-2 vs 77%, 73%, 78% et 80% dans les études de Houot, Trneny, Jurczak et Wang respectivement ;
- du score ECOG : 64% ont un score ECOG de 0 dans l'essai ZUMA-2 vs 50% et 57% dans l'étude Jurczak et Wang respectivement ;

Importante

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP	Réserve
	<ul style="list-style-type: none"> - des caractéristiques morphologiques : 54% des patients ont un LCM classique dans l'essai ZUMA-2 vs 68,9% dans l'étude Jurczack, 26% ont un LCM blastoïde dans l'essai ZUMA-2 vs 15,6 dans l'étude de Jurczak ; - de la proportion de patients en rechute après le dernier traitement : 39% dans l'essai ZUMA-2 vs 63% dans l'étude de Trneny, et la proportion de patients réfractaire au dernier traitement : 19% dans l'essai ZUMA-2 et 54%, 37% et 24% dans les études de Houot, Trneny et Wang respectivement. <p>L'impact de ces différences sur l'efficacité du traitement n'est pas quantifiable, puisque les analyses en sous-groupes présentées dans le CSR sont exploratoires.</p> <p>L'impact sur les résultats de ces différences entre les populations n'est pas discuté par l'industriel.</p>	
<p>Modèle : modèle semi-markovien de type survie partitionnée à 3 états de santé mutuellement exclusifs :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Survie sans progression - Survie post-progression - Décès  <pre> graph TD A[Survie sans progression] --> B[Survie post-progression] A --> C[Décès] B --> C </pre>	<p>La structure du modèle est adaptée à la pathologie et reflète convenablement l'évolution des patients.</p>	Pas de réserve
<p>Événements intercurrents</p> <p>Effets indésirables :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Bras Tecartus : EI de grade 3-4 observés dans l'essai ZUMA-2, avec l'ajout de 2 EI d'intérêt : syndromes de relargage de cytokines de grade 2 et les hypogammaglobulinémies de grade 1-2. Impact sur l'utilité et les coûts modélisés en une fois, lors du premier cycle. - Bras « SoC » : aucun EI n'est pris en compte 	<p>La prise en compte des EI est adaptée.</p> <p>La durée des traitements composant le bras « SoC » repose essentiellement sur leur RCP et est estimée à 6 mois. Toutefois, l'estimation de la durée moyenne observée dans l'étude SCHOLAR-2 est de 3,4 mois. L'efficacité des traitements (provenant de l'étude de vie réelle SCHOLAR-2) est conditionnée à leur durée de traitement, une cohérence est donc attendue sur leur</p>	Mineure

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP	Réserve
<p>Arrêts de traitement :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Bras Tecartus: injection unique - Bras « SoC » : posologie et durées de traitements issus d'avis d'experts et des RCP des différents traitements retenus dans le modèle. <p>Traitement post-progression : aucune nouvelle ligne de traitement n'a été considérée dans le modèle pour les deux bras de traitements, compte tenu du degré d'incertitude de la prise en charge des patients à ce stade de la maladie (patients en 3ème ligne et plus).</p> <p><i>Analyse de sensibilité : prise en compte des EI dans le bras « SoC » provenant de la littérature : (RDCR -1,04%), durée de traitement du bras « SoC » issue de l'étude de vie réelle SCHOLAR-2 (RDCR +1,38%)</i></p>	<p>documentation. Toutefois, la prise en compte de la durée de traitement observée dans SCHOLAR-2 a un impact faible sur le RDCR (+1,38%).</p> <p>Aucune prise en charge post-progression n'est appliquée pour les patients ayant progressé (cf. réserve sur les coûts)</p> <p>Ce choix semblerait favorable à Tecartus, puisque la proportion de patients dans l'état post-progression dans ce bras est plus importante que celle du bras « SoC » (à 2 ans 19,55% sous le bras Tecartus sont en progression vs 0% pour le bras « SoC » et à 10 ans 19,29% et 0,51% respectivement)</p>	
<p>Gestion de la dimension temporelle</p> <p>Durée de simulation : 15 ans</p> <p>Cycles : 1 mois, avec correction de demi-cycle appliquée aux coûts et résultats de santé sauf pour le coût d'acquisition et d'administration de Tecartus et les coûts et les désutilités des EI.</p> <p>Hypothèses d'extrapolation :</p> <p>Extrapolation des courbes de survie séparément pour chaque bras de traitement (impossibilité de vérifier l'hypothèse des risques proportionnels et donc d'utiliser un même modèle paramétrique pour extrapoler les données de survie des deux bras de traitement).</p> <p>Le choix de la méthode d'extrapolation est fondé sur :</p> <ul style="list-style-type: none"> - L'inspection visuelle pour évaluer l'ajustement des courbes aux données cliniques observées - Les valeurs des critères statistiques d'Akaike (<i>AIC</i>) et bayésien (<i>BIC</i>). La distribution théorique la plus appropriée se traduit par des valeurs de critères AIC et BIC les plus basses. 	<p>Durée de simulation trop longue (voir réserve horizon temporel) La durée des cycles est acceptable.</p> <p>Les hypothèses d'extrapolation sont acceptables.</p>	
<p>Méthodes d'estimation des courbes de survie (présentée en détails dans l'annexe C)</p> <p>Sources de données :</p>	<p>Source de données</p> <p>L'ajustement des caractéristiques des patients de l'étude SCHOLAR-2 aux caractéristiques des patients de l'essai ZUMA-2 a permis une</p>	

Évaluation déposée par l'industriel		Analyse critique SEESP	Réserve
Médiane SG	n=145 10,3 mois (IC95% [8,3 ; 12,7])	<p>– le ratio SSP/SG est extrait d'une méta-analyse portant sur 145 observations pour la SG et 36 observations pour la SSP. Ce ratio a été appliqué aux données de SG du bras « SoC » de l'étude SCHOLAR-2, sans analyser la comparabilité de ces deux populations. Par conséquent la transposabilité de ces deux populations est très incertaine. Il est regrettable que l'industriel ne discute pas cette incertitude</p> <p>L'impact de la forte hétérogénéité liée aux sources de données utilisées pour l'estimation de la SG et de la SSP du bras « SoC » n'a pas été discuté par l'industriel ;</p> <p>Extrapolation des données</p> <p>Visuellement les courbes représentant les différentes fonctions d'extrapolations sont très proches jusqu'au 24^e mois, et au-delà elles divergent de manière importante. Le choix d'une fonction paramétrique aura donc un impact fort sur le résultat final.</p> <p>La loi Gompertz est celle qui minimise les critères de qualité AIC/BIC, mais elle n'a pas été retenue en analyse de référence en raison de son caractère trop optimiste (proche d'un « <i>mixture cure model</i> » sous-entendant une potentielle guérison pour une fraction de patients).</p> <p>La fonction sélectionnée pour l'extrapolation des données de SG et de SSP pour le bras Tecartus est la fonction Gamma-généralisée. Concernant la SG, cette fonction présente effectivement la valeur d'AIC la plus basse, mais pas pour la valeur du BIC. L'industriel aurait dû privilégier la loi statistique la plus conservatrice.</p> <p>Quant à la SSP, il ne s'agit pas de la fonction qui minimise la valeur d'AIC ni celle du BIC. Ceci amène l'industriel à sélectionner une des fonctions les plus optimistes sur le long terme.</p> <p>Les résultats obtenus sont finalement en faveur de Tecartus puisque l'application de la fonction log-normale (la loi la plus adaptée selon les critères de qualité AIC/BIC) augmente le RDCR de 17,9%. C'est d'ailleurs cette même loi que les experts sollicités par l'industriel recommandent en analyse de référence sur la base des données à 6 mois. Le dossier économique repose sur les données à 1 an, l'industriel n'a donc pas actualisé les discussions</p>	Importante
Médiane de SSP	n=36 10,1 mois (IC95% [6,9 ; 13,3])		
<p><i>Analyses de sensibilité : utilisation des données de l'étude SCHOLAR-2 naïves (RDCR -3,25%) ; variation des études incluses dans la méta-analyse (allant de -9,31% à -2,72%)</i></p> <p>Extrapolation des données</p> <ul style="list-style-type: none"> – Bras Tecartus : extrapolation des données de SG et de SSP de l'essai ZUMA-2 par une fonction paramétrique Gamma-généralisée ; – Bras SOC : extrapolation des données de SG de l'étude de vie réelle SCHOLAR-2 par une fonction paramétrique Weibull. La SSP est estimée par le ratio SSP/SG. Les modélisations des courbes de SG et SSP sont appliquées de sorte que la SSP ne peut jamais être supérieure à la SG, et dans le cas contraire, la SSP prendrait la valeur de la SG. <p>Les courbes sont présentées (Figure 11, Figure 12, Figure 13, Figure 14).</p> <p><i>Analyse de sensibilité : utilisation d'une loi Gompertz (optimiste) et log-normale (pessimiste) pour les données de la SG et SSP du bras Tecartus (RDCR -9,51% et +14,36% respectivement), utilisation d'une loi log-logistique (pessimiste) et exponentielle (optimiste) pour documenter la SG du bras SOC (RDCR +20,17% et -5,94% respectivement)</i></p>			

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP	Réserve
	avec les experts cliniciens. Par conséquent, la plausibilité clinique n'est pas discutée.	
<p>Méthodes d'estimation des événements intercurrents</p> <p>Effets indésirables : Sélection sur la fréquence (>5%) de la population mITT, avec un total de 68 patients pour le bras Tecartus. Aucun EI n'a été pris en compte dans le bras SOC.</p> <p>Les durées moyennes des EI ont été considérées selon l'essai clinique ZUMA-2, l'évaluation de Yescarta et à partir d'hypothèses d'équivalence entre certains EI (voir Tableau 19).</p> <p>Durée de traitement :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Bras Tecartus : injection unique - Bras SOC : posologie et durées de traitements issus d'avis d'experts et des RCP des différents traitements retenus dans le modèle. <p>Traitements post-progression : aucune nouvelle ligne de traitement n'a été considéré dans le modèle pour les deux bras de traitements.</p>	<p>La règle de sélection des EI permet de capter 74 % des EI totaux de grade 3-4. Le modèle tient compte de la possibilité pour un patient de subir plusieurs événements indésirables, mais n'intègre pas la possibilité pour un patient de subir plusieurs fois le même événement. Il est d'ailleurs mentionné dans le rapport d'expert que certains événements indésirables tels que les neutropénies et les hypogammaglobulinémies pourraient être concernés.</p> <p>L'identification des EI repose bien sur la population de la tolérance. Certains EI ont été écartés de l'analyse sur la base d'avis d'expert, et selon l'argument qu'ils ne nécessitent pas de prise en charge particulière.</p> <p>En cas de progression de la maladie, aucune nouvelle ligne de traitement n'est considérée (cf. réserve sur l'estimation des traitements post-progression).</p>	Mineure
Validation		
<p>Validation interne : contrôle de la cohérence des différents paramètres et des résultats, vérification par une société externe.</p> <p>Validation externe :</p> <ul style="list-style-type: none"> — Comparaison des données observées dans l'essai clinique ZUMA-2 aux données de survie simulées dans le modèle pour le bras Tecartus (population ITT) (Tableau 41) — Comparaison des données observées dans l'étude SCHOLAR-2 aux données de survie simulées dans le modèle pour le bras SOC (Tableau 42) — Comparaison du taux de survie à 5 ans simulé aux données du rapport INCa (INCa, 2019) 	<p>La validation interne du modèle est acceptable.</p> <p>La validation externe des données de survie à long terme de l'efficacité du bras Tecartus est limitée, par le manque de recul (suivi médian de 16 ,8 mois) et du fait de ce nouveau traitement. Les taux de survie simulés et issus de l'essai clinique ZUMA-2 pour le bras Tecartus sont similaires.</p> <p>Bien que les données simulées dans le modèle semblent cohérentes avec les données observées dans l'étude SCHOLAR-2 et la méta-analyse, les données présentées par l'industriel ne permettent pas de juger de la validité des extrapolations des données pour le bras SOC.</p> <p>En effet, selon les recommandations de la HAS, les données utilisées pour la validation externe ne doivent pas être identiques à celles utilisées pour paramétrer le modèle. Il convient de noter que peu de données d'efficacité sont disponibles dans cette population. Les données de survie au long terme ainsi que les données issues du registre ATU auraient permis d'apporter un éclairage supplémentaire mais n'étaient pas disponibles au moment de l'évaluation.</p>	

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP	Réserve
	<p>Les données de l'INCa ne sont pas acceptables puisqu'il s'agit de données de survie au diagnostic et donc en 1e ligne de traitement, non applicables à l'indication évaluée (3e ligne).</p> <p>Concernant le bras SOC, les durées médianes de SSP et de SG du modèle sont comparées à celles de la méta-analyse. Cette dernière donne des fourchettes assez larges (allant de 2 à 10 mois pour la SSP et de 6 à 12,5 mois pour la SG).</p> <p>Les données présentées par le laboratoire ne permettent donc pas de juger la validité des données de survie globale, notamment pour le bras SOC.</p>	Mineure

Estimation de l'utilité

Sources de données :

- **Etat pré-progression** : recueil de données à partir de l'essai pivot ZUMA-2 via le questionnaire EQ-5D-5L. Conversion des scores EQ-5D-5L en EQ-5D-3L par le biais de l'algorithme de *Van Hout et al* (van Hout B, 2012). Pour estimer les valeurs d'utilité EQ-5D-5L, un modèle linéaire à effets mixtes est utilisé.
- **Etat post-progression** : peu d'observations mesurées dans l'essai pivot ZUMA-2. Utilisation d'un ratio calculé à partir de l'évaluation d'ibrutinib dans le LCM R/R au NICE (NICE, 2018) (essais cliniques RAY (M. Dreyling, 2016) (G Hess, 2017) et SPARK (Janssen, 2014) pour estimer la part de la valeur d'utilité post-progression sur la valeur sans progression. A partir de ce ratio estimé de 87,2%, un décrétement de 0,103 pour l'état post-progression par rapport à l'état pré-progression est appliqué
- **Désutilités liées aux événements indésirables** (bras Tecartus uniquement) : décrets d'utilité issus de l'évaluation de Yescarta au NICE (NICE).et d'hypothèses
- **Désutilités liées à l'âge** : décrets d'utilité issus de la publication de Ara et Brazier (2010) (R. Ara, 2010).

Scores d'utilité introduits dans le modèle

Etats de santé	Hypothèse	Utilité pré-progression	Utilité Post-progression

Les données de qualité de vie ont été recueillies dans l'essai pivot ZUMA-2, chez les patients ayant reçu au moins une dose de Tecartus (n=68), et 65 patients ont rempli le questionnaire pour l'état pré-progression. Toutefois, seulement 3 observations ont été rapportées pour l'état de santé post-progression, ne permettant pas de documenter cet état de santé.

Le taux de remplissage est élevé à l'inclusion puis diminue à 6 mois. L'industriel aurait pu s'intéresser à une méthode d'imputation des données manquantes en analyse de sensibilité afin de conforter les résultats de l'analyse principale. Ce point n'est pas discuté par l'industriel. Par ailleurs, le rationnel économique du choix d'un modèle de régression aurait pu être discuté.

Le ratio de proportionnalité entre les utilités pré-progression et post-progression est estimé à partir des essais cliniques RAY et SPARK. La population de ces essais n'est pas strictement superposable à la population de l'essai clinique ZUMA-2. Cela génère une incertitude quant à la transposabilité des estimations des scores d'utilité qui ne semble pas assurée au vu des différences d'indications et de traitements. En effet, les données utilisées ont été recueillies chez des patients atteints de LCM en R/R (2^e ligne de traitement), traités par l'ibrutinib, un traitement par voie orale. Au regard des données disponibles, cette approche proposée est jugée acceptable, bien qu'une incertitude autour de ces estimations persiste. Il est à noter que la source de données pour estimer la valeur d'utilité en post-progression peut avoir un impact sur les résultats. Par exemple l'application d'un décrétement d'utilité

Mineure

Importante

Évaluation déposée par l'industriel				Analyse critique SEESP	Réserve
Analyse de référence				calculé à partir d'une autre source (étude Yoong et al) augmente le RDCR de 7,24%. Par ailleurs, les utilités sont indépendantes des traitements reçus. La transposabilité des données recueillies pour le bras Tecartus au bras « SoC » est difficile à appréhender, le mécanisme d'action et d'administration des deux traitements ainsi que le profil de tolérance étant différents. Aucune discussion n'est apportée par l'industriel. Aucune désutilité liée à l'effet indésirable des hypogammaglobulinémies n'est appliquée en analyse principale, pourtant identifié comme un événement indésirable d'intérêt avec un impact sur la qualité de vie. Cependant, son application a un impact faible sur le RDCR (+0,52%)	Mineure
EQ-5D-3L avec décrétement d'utilité de la littérature pour calculer l'état post-progression	Les valeurs d'utilité pré et post-progression sont les mêmes indépendamment du bras de traitement	0,803	0,700		
<p><i>Analyses de sensibilité : EQ-5D-5L avec ratio utilité (RDCR -12,22%) ; décrétement calculé avec le ratio de LaChaine et al. (Lachaine J) (RDCR + 5,66%) ; décrétement calculé avec le ratio de Yoong et al. (Yoong K) (RDCR+ 7,24%) ; désutilités des EI non prises en compte (RDCR -1,62%) ; désutilités des hypogammaglobulinémies (RDCR +0,52%)</i></p>					

Estimation des coûts

Particularités de Tecartus :

- Dans la population ITT de l'essai ZUMA-2, 74 patients (100%) ont eu une leucaphérèse, 69 patients (93,2%) ont eu une chimiothérapie lymphodéplétive et 68 patients (91,9%) ont effectivement eu l'injection de Tecartus
- **En cas du retraitement d'un patient par Tecartus** : Les coûts de leucaphérèse, de thérapie de bridging, de lymphodéplétive et d'administration de Tecartus, ainsi que le cout de surveillance post-injection sont comptabilisés. [REDACTED]. Dans l'essai clinique ZUMA-2, 2 patients ont été retraités par Tecartus
- **Seuls les traitements effectivement injectés** sont facturés à l'Assurance maladie (le coût de fabrication d'un traitement fabriqué non injecté est pris en charge par le laboratoire). En effet, un traitement non administré entraîne une annulation de facture (en cas de traitement non livré) ou d'un avoir (en cas d'annulation après livraison/facturation) sans facturation à l'Assurance maladie.
- Il est fait l'hypothèse que le **complément forfaitaire de 15 000 €** octroyé pour Kymriah et Yescarta serait également appliqué dans le cadre de Tecartus (DGOS/R1/2020/3, 2019).

De façon générale, la prise en charge des patients par Tecartus nécessite une organisation spécifique. La méthode de valorisation des coûts repose sur plusieurs hypothèses fondées sur avis d'experts.

Il semble qu'en amont de l'étape de leucaphérèse, s'assurer de l'éligibilité du patient au traitement par CAR T mobilise des ressources, et ce coût n'est pas intégré dans le modèle. Il aurait été intéressant a minima de discuter de cet élément dans le dossier. En effet, l'industriel décrit l'administration de Tecartus au cours d'une procédure allant de la leucaphérèse à la sortie de l'hôpital post-injection uniquement. Par ailleurs, le coût de la période de surveillance post-injection serait probablement sous-estimé, et très hétérogène suivant les patients.

Une pondération de certains GHM selon le secteur public et privé a été appliquée. D'après l'industriel, certains centres qualifiés sont des établissements du privé.

Pour les thérapies de *bridging*, il est rapporté qu'en pratique clinique le choix du type de thérapie est laissé à la discrétion du clinicien. Les experts ont rapporté que dans la pratique française, environ 60% des patients reçoivent un traitement de bridging sur 4 semaines. Selon l'industriel, les corticoïdes sont utilisés dans 40% des cas, une immuno-chimiothérapie dans 40% des

Importante

Mineure

Évaluation déposée par l'industriel		Analyse critique SEESP	Réserve
Libellé	Hypothèse retenue Analyse de référence		
Coûts d'acquisition des traitements	Base des médicaments et informations tarifaires de l'AM ou de la liste en sus. Bras Tecartus : <ul style="list-style-type: none"> - Coût des thérapies de bridging - Coût de la chimiothérapie lymphodéplétive - Coûts d'acquisition (prix revendiqué par l'industriel) Bras SOC : Coût d'acquisition des chimiothérapies et immunothérapies	cas également, et de l'ibrutinib dans 20% des cas. Ces pourcentages ne sont pas étayés par des données disponibles. De plus, la répartition des thérapies observée dans l'essai pivot ZUMA-2 aurait pu être testée en analyse de sensibilité. Aucun coût de prise en charge post-progression n'est appliquée pour les patients ayant progressé. L'industriel aurait pu <i>a minima</i> inclure des soins de suivi pour ces patients, tels que des consultations ambulatoires, des examens biologiques et d'imagerie médicales. Parmi le GHM 17M06 identifié pour la valorisation de la chimiothérapie lymphodéplétive, le niveau T (GHM 17M06T) a été retenu. Au regard de la durée moyenne de ce GHM par rapport au rythme d'administration de la chimiothérapie déplétive, il apparaît non pertinent à inclure dans le calcul du coût moyen pondéré. Toutefois, l'impact attendu sur les résultats est faible au regard des coûts totaux. L'expérience acquise grâce aux CAR-T, notamment avec Yescarta n'a pas été capitalisée dans le dossier économique. Au vu de tous ces éléments, les coûts pourraient être sous-estimés.	Importante
Coûts d'administration des traitements	Inclus les coûts de transports pour chaque administration Bras Tecartus : <ul style="list-style-type: none"> - Leucaphérèse - Chimiothérapie de conditionnement (GHM 17M06) - Thérapie de bridging - Injection Tecartus - Stockage hospitalier de Tecartus en attendant l'injection - Période de surveillance post-injection Bras SOC : Coût du GHM 28Z07Z		
Coûts de formation	Bras Tecartus : Des coûts de formation sont pris en compte pour l'utilisation d'un CAR-T (revue bisannuelle du centre, qualification initiale du centre ayant eu lieu pour les premiers CAR T) Bras SOC : aucun		
Coûts de transport	Bras Tecartus : coût de transport doublé par rapport aux hypothèses habituelles retenues pour les chimiothérapies conventionnelles Ce coût de transport doublé s'applique à la leucaphérèse, à l'administration des thérapies de bridging, à l'administration des chimiothérapies de conditionnement et à l'injection de Tecartus.		

Évaluation déposée par l'industriel		Analyse critique SEESP	Réserve
	Bras SOC (traitements conventionnels en IV) : coût de transport simple		
Coût de suivi des patients par état de santé	Pour Tecartus et bras SOC : <ul style="list-style-type: none"> - Etat pré-progression : Consultations, actes techniques et examens biologiques par état de santé - Etat post-progression : aucun coût supplémentaire pour une nouvelle ligne de traitement 		
Coûts liés aux effets indésirables	Bras Tecartus : EI de garde 3 ou 4 survenant à une fréquence supérieure à 5% et tous les événements indésirables d'intérêt (SRC de grade 2, hypogammaglobulinémie de garde 1-2). Bras SOC : Pas d'EI pris en compte		
Coûts de fin de vie	Estimés en fonction du lieu de décès : à l'hôpital (MCO), dans une structure de soins de suite et de réadaptation (SSR) ou à domicile (HAD).		
Coûts des aidants	Bras Tecartus : Coût annuel des aidants estimé dans un contexte de prise en charge avec CAR T (sous l'hypothèse de 28 jours d'hébergement des aidants dans un hôtel hospitalier à proximité du centre) Bras SOC : aucun coût pris en compte		
<i>Analyses de sensibilité : Non prise en compte du coût des aidants (RDCR -0,16%)</i>			

Analyse de l'incertitude

Analyse déterministe univariée : paramètres du modèle à partir des bornes supérieure et inférieure (IC95%, bornes arbitraires (+/- 20%) :

- Variable d'efficacité : extrapolations des courbes de survie
- Valeurs d'utilité : utilités et désutilités par état de santé
- Variables de coûts : postes de coût relatifs au traitement et au suivi

Analyse probabiliste sur les paramètres :

Pour les paramètres des modèles de survie :

Les données agrégées d'une méta-analyse issue d'une revue systématique de la littérature ont été utilisées pour renseigner l'efficacité du bras « SoC » en analyse de sensibilité. Afin de mener une comparaison indirecte la plus robuste possible, les caractéristiques des patients de l'essai ZUMA-2 ont été ajustées aux patients de la meta-analyse, soulevant plusieurs limites :

Importante

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP	Réserve
<ul style="list-style-type: none"> - Pour les données des bras Tecartus ET les données du bras « SoC » issues de SCHOLAR-2 : distribution multi-normale - Pour les données du bras « SoC » issues de la méta-analyse, parce que la décomposition de Cholesky n'était pas disponible, des échantillons de paramètres ont été générés par le logiciel utilisé pour la méta-analyse et la comparaison indirecte (CODA samples). <p><i>Pour les utilités, les désutilités liées aux EI et les proportions :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Une distribution beta (pour restreindre les valeurs entre 0 et 1) et les intervalles de confiance à 95% ou une variation fixée à $\pm 10\%$ ont été utilisés. <p><i>Pour les coûts et les ressources consommées :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Une distribution gamma a été considérée, en faisant l'hypothèse d'une variation de $\pm 20\%$ autour de la moyenne. <p>Analyses en scénario :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Choix structurants : Horizon temporel (10 ans, vie entière), taux d'actualisation (0% et 4,5%), population simulée (population mITT) - Hypothèses et choix méthodologiques de modélisation : sources des données d'efficacité, hypothèses d'extrapolation de la SSP et la SG, sources d'estimation des scores d'utilité et désutilités, prise en compte des EI pour le bras SOC, coûts et variation du prix de Tecartus 	<ul style="list-style-type: none"> - Le nombre de patients a été fortement réduit suite à l'ajustement (sur les 74 patients de ZUMA-2, l'effectif est passé à 38,5 pour la SG et à 16,3 pour la SSP) ; - Les courbes de Kaplan-Meier estimant la survie globale de Tecartus semblent favorisées après ajustement de la population de ZUMA-2. - Les variables d'ajustement sélectionnées ne sont pas strictement identiques à celles de la comparaison indirecte par score de propension permettant de rendre comparable les populations de SCHOLAR-2 et ZUMA-2. <p>Aucune discussion n'est apportée par l'industriel.</p>	

3.2. Etude d'efficience : synthèse des résultats et de l'analyse de l'incertitude

Résultats de l'analyse de référence (non retenus par la CEESP)

L'analyse de référence comparant Tecartus au bras « SoC », regroupant les traitements conventionnels actuellement utilisés en France conduit à un RDCR de 111 649€/QALY et de 79 418€/AVG sur un horizon temporel de 15 ans (**non retenus par la CEESP**).

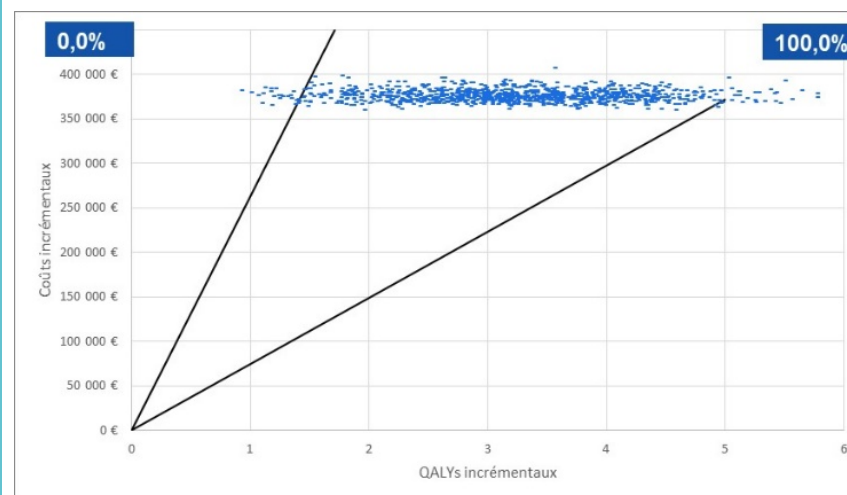
Intervention	TECARTUS	Bras SOC	Incrémental
Coûts totaux	398 715 €	23 254 €	375 460 €
QALY gagnés	4,74	1,37	3,36
Années de vie gagnée (AVG)	6,47	1,74	4,73
RDCR (€/QALY)	111 649 €		
RDCR (€/AVG)	79 418 €		

Analyse probabiliste associée

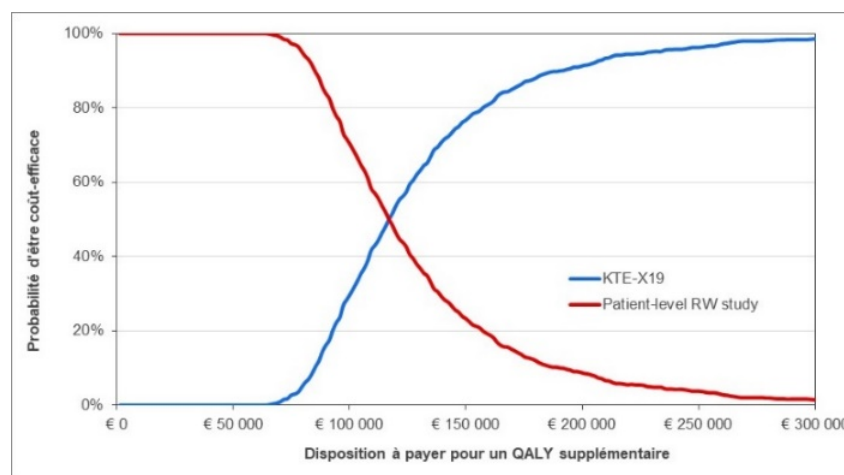
Analyse de sensibilité probabiliste

Plan coût-efficacité pour Tecartus versus le bras « SoC » (1000 simulations)

- Le RDCR moyen de Tecartus versus bras « SoC » est estimé à 129 635 €/QALY (+16% vs RDCR de l'analyse principale)
- 100% des simulations sont situées dans le quadrant Nord-Ouest



Courbe d'acceptabilité



Analyses de l'incertitude paramétrique

Paramètres influençant le plus le RDCR

Analyse de référence (Tecartus vs bras « SoC »)	RDCR (€/QALY) associé	
	Borne basse	Borne haute
111 649€/QALY		
SG TECARUS – Gamma généralisée-Mu	300 222	66 628
SG TECARUS – Gamma généralisée-Q	82 863	232 166
Utilité pré-progression	158 787	98 293

Diagramme de Tornado

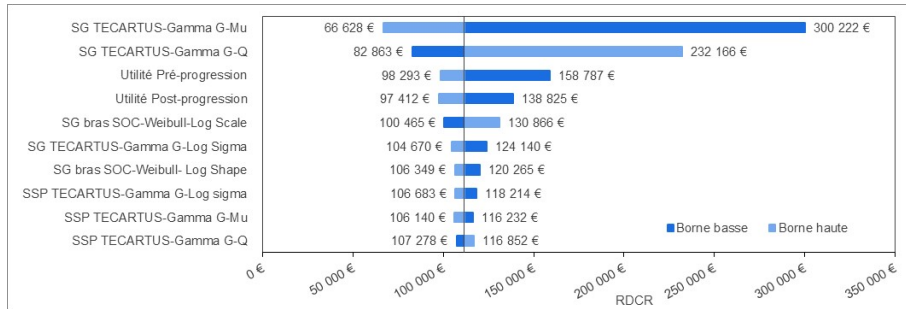
Analyses en scénario

Paramètres influençant le plus le RDCR

Paramètres	RDCR	% variation
Horizon temporel : 10 ans	153 304 €	+37,31%
SG : borne haute de l'IC loi de Weibull	141 311 €	+26,57%
SG : Bras SOC : loi log-logistique	134 169 €	+20,17%
Taux d'actualisation : 0%	93 151 €	-16,57%
Horizon temporel : vie entière	89 886 €	-19,49%
Prix de Tecartus : █████	80 681 €	-27,74%

Variation du RDCR en fonction du prix de TECARTUS

Variation en %	Variation du RDR, % (RDCR, €/QALY)
█████	-27,74% (80 681€/QALY)
█████	-9,25% (101 327€/QALY)



+9,25% (121 972€/QALY)

Complément C. Analyse critique et résultats de l'étude d'efficacité

3.3. Présentation et analyse critique de la méthodologie

3.3.1. Choix structurants

Les stratégies comparées

Tableau 5. Parts de marché des principales alternatives thérapeutiques issues des trois sources utilisées : étude A+A, étude SCHOLAR-2 et avis d'experts

	Répartition étude A+A		Répartition SCHOLAR-2		Avis d'experts	Répartition moyenne arrondie entre les 3 sources
		base 100		base 100		
Lénalidomide en monothérapie	22%	27%	3%	5%	0%	10%
Lénalidomide + rituximab	23%	28%	14%	24%	35%	30%
Lénalidomide + obinutuzumab	0%	0%	0%	0%	25%	10%
Rituximab + bendamustine	12%	15%	19%	33%	30%	25%
Rituximab + chimiothérapies (RiBVD, R-GEMOX, R-CHOP, R-BAC, R-DHA, R-DHAox)	20-30%*	30%	22%	38%	10%	25%
Total	82%	100%	57%	100%	100%	100%

3.3.2. Modélisation

3.3.2.1. Population simulée

Analyse de la représentativité de la population simulée

Tableau 6. Comparaison des caractéristiques démographiques et cliniques entre ZUMA-2 et les patients issus de la littérature

	ZUMA-2 N=74 pts	Jurczak (2018) N=90 pts	Trnety (2016) N=254 pts	Wang (2018) N=124 pts
Age (années), N				
Médian	65	67	68.5	68

Min, max	38,79	47,86	(44,88) – (49,87)	(61-75)
Sexe, N (%)				
Homme	62 (84)	70 (77.8)	123 (72) – 63 (75)	99 (80)
Femme	12 (16)	20 (22.2)	47 (28) – 21 (25)	25 (20)
Pays, N (%)		ND	ND	ND
USA	68 (92)			
France	3 (4)			
Pays-Bas	2 (3)			
Allemagne	1 (1)			
Stade de la maladie				
II	2 (3%)	I/II 13 (8%)		
III	8 (11%)	30 (18%)		
IV	64 (86%)	123 (74%)		
ECOG, N (%)				
0	47 (64)	45 (50)	0-1 :	71 (57)
1	27 (36)	33 (36,7)	142 (84) – 73 (87)	44 (35)
2	0	12 (13,3)	27 (16) – 11 (13)	9 (7)
Caractéristiques morphologiques			ND	ND
LCM classique				
Diffus	40 (54)	62 (68,9)		
Nodulaire	20 (27)			
Pléïomorphe	10 (14)			
Autre	4 (5)			
LCM Blastoïde	6 (8)			
Autre	19 (26)	14 (15,6)		
Inconnu	1 (1)			
	14 (19)	14 (15,6)		
Nombre de lignes de traitements antérieures	3 (1 - 5)	0 : 1 (1.1) 2-3 : 55 (61,1) 4-5 : 28 (31,1) > 5 : 6 (6,7)	2 (1-3)	2 (1-2)

Ki-67 IHC*, N	49	ND	Ki-67 sup 30%	
Médian	65		31 (18) -19 (23)	
Min, Max	1 - 95			
Ki-67 IHC*, N				
<30%	9 (12%)			
>=30%	40 (54%)			
MIPI bas ou intermédiaire, N (%)	Bas : 29 (39%) Inter : 30 (41%)	ND	Bas : 42 (25%) Inter : 66 (39%)	Bas : 48 (39%) Inter : 54 (44%)
Mutation TP53, n/N (%)	6/36 (17)	ND	ND	ND

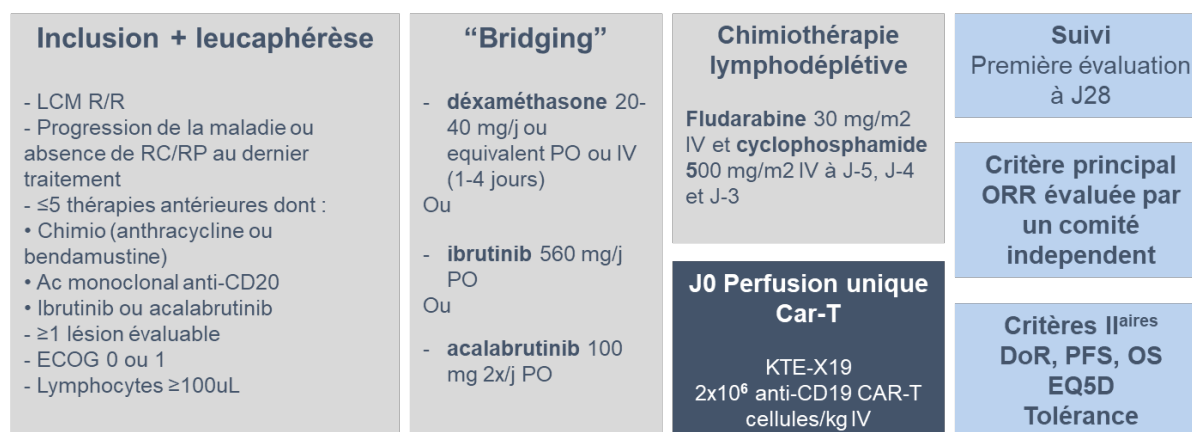
3.3.3. Données cliniques intégrées dans le modèle

3.3.3.1. Essai pivot ZUMA-2

Les données d'efficacité et de tolérance de Tecartus sont issues de l'étude pivot ZUMA-2 (Wang M, 2020), de phase II, mono-bras, en ouvert, multicentrique, ayant pour objectif principal l'évaluation du taux de réponse objective par un comité indépendant chez des patients adultes atteints de lymphome à cellules du manteau en rechute ou réfractaires.

Les patients ont été considérés comme inclus dans l'étude lorsque la leucaphérèse avait été réalisée. Dans l'attente de la fabrication du médicament, les patients pouvaient recevoir un traitement d'attente, dit « *bridging therapy* », à la discrétion de l'investigateur. A J-5, J-4 et J-3 avant l'administration de TECARTUS, les patients recevaient une chimiothérapie lymphodéplétive afin d'induire un environnement favorable à l'expansion des cellules CAR-T anti-CD19. Tecartus était ensuite administré en une perfusion unique avec une dose cible de 2 x 10⁶ cellules CAR T anti-CD19/kg.

Figure 1. Etude ZUMA-2 - Schéma de l'étude



Au cut-off pour l'analyse principale (le 24 juillet 2019), 74 patients avaient été inclus dans l'étude, l'inclusion étant définie au moment où les patients recevaient la leucaphérèse. Ces 74 patients correspondent à la population en intention de traiter (ITT).

Parmi eux, 69 ont reçu une chimiothérapie lymphodéplétive, 28 (38%) ont reçu une thérapie de « bridging » entre la leucaphérèse et l'administration de Tecartus et 68 patients ont effectivement reçu le traitement par Tecartus (mITT).

Tableau 7. Caractéristiques des patients de ZUMA-2

Caractéristiques	ITT (N=74)	mITT (N=68)
Genre (n, % hommes)	62 (84)	57 (84)
Age médian (range) (années)	65 (38 - 79)	65 (38 - 79)
65 ans ou plus (n, %)	43 (58)	39 (57)
ECOG 0/1 (n, %)	74 (100)	74 (100)
Stade IV de la maladie (n, %)	64 (86)	58 (85)
Score MIPI (n, %)		
Faible	29 (39)	28 (41)
Intermédiaire	30 (41)	29 (43)
Elevé	13 (18)	9 (13)
Indice de prolifération Ki-67 \geq 50% (n/N, %)	34/49 (69)	34/49 (69)
Atteinte de la moelle osseuse (n, %)	38 (51)	37 (54)
Atteinte extra-ganglionnaire (n, %)	43 (58)	38 (56)
Caractéristiques morphologiques (n, %)		
Classique	40 (54)	40 (59)
Pléomorphe	4 (5)	4 (6)
Blastoïde	19 (26)	17 (25)
Nombre de traitements antérieurs, médiane (range)	3 (1-5)	3 (1-5)
Traitements antérieurs reçus (n, %)		
Anti-CD20	74 (100)	68 (100)
Sels de Platine	17 (23)	16 (24)
Anthracycline ou bendamustine	73 (99)	67 (99)
Inhibiteur de BTK	74 (100)	68 (100)
Lenalidomide	20 (27)	19 (28)
Inhibiteur du protéasome	25 (34)	25 (37)
Temsirolimus	0	0
Tout autre traitement expérimental	12 (16)	11 (16)

Résultats d'efficacité sur le critère principal : ORR

Selon le protocole et le plan d'analyse statistique de l'étude, l'analyse principale était prévue lorsque au moins 60 patients avaient été traités par Tecartus et suivis 6 mois après la première évaluation de la réponse à 1 mois.

La durée médiane de suivi au moment du cut-off pour cette analyse (le 24 juillet 2019) était de 12,3 mois [7,0 – 32,3] pour la population inférentielle et de 11,6 mois [1,9 - 32,3] pour la population mITT et ITT. Une analyse supplémentaire avec un suivi minimum de 12 mois pour les 60 patients de la population inférentielle a également été évaluée dans le cadre de l'AMM. **La durée médiane de suivi au moment du cut-off pour cette analyse (au 31 décembre 2019) était de 17,5 mois [12,3 – 37,6] pour la population inférentielle et de 16,8 mois [7,2 – 37,6] pour la population mITT et ITT.**

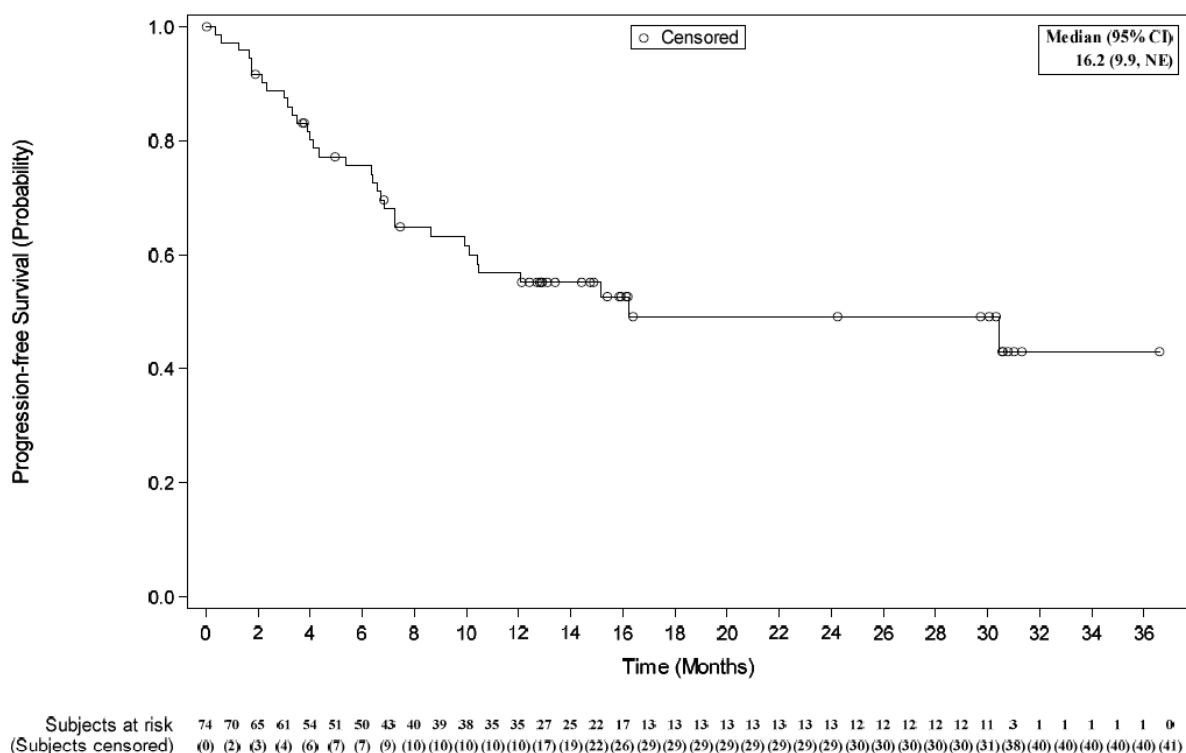
En l'absence de bras comparateur, un test statistique a été prévu afin de démontrer la supériorité de Tecartus *versus* un taux de réponse objective prédéfini en amont, avec une puissance minimum de 96%. Ce taux contrôle a été défini à 25% à partir des données disponibles dans la littérature au moment de l'élaboration du plan d'analyse statistique.

Au moment du cut-off pour l'analyse actualisée (31 décembre 2019), avec un suivi médian de 16,8 mois, 84% des patients (IC95% [73,4% ; 91,3%]) ont présenté une réponse objective et 59% (IC95% [47,4% ; 70,7%]) une réponse complète. **Ainsi, Tecartus a montré une augmentation statistiquement significative du taux d'ORR de 59% (p<0,0001) par rapport au taux prédéfini de 25% observé dans la littérature avec les traitements conventionnels.**

Résultats sur les critères secondaires : SSP

Dans la population ITT, la durée médiane de SSP a été de 16,2 mois (IC95% [9,9 ; NA]) après un suivi médian de 16,8 mois. Les taux de SSP à 12 et 24 mois estimés par la méthode de Kaplan-Meier étaient de 56,8% (IC95% [44,0 ; 67,7]) et 49,1% (IC95% [35,3 ; 61,6]) respectivement.

Figure 2. Etude ZUMA-2 – Survie sans progression (critère secondaire ; cut-off du 31 décembre 2019 ; population ITT)



Résultats sur les critères secondaires : SG

Dans la population ITT, au moment du cut-off pour l'analyse actualisée, la durée médiane de SG n'a pas été atteinte (IC95% [26,4 ; NA]) après un suivi médian de 16,8 mois. Le taux de survie globale

estimé par la méthode de Kaplan-Meier à 12 et 24 mois est de 76,6% (IC95% [65,1% ; 84,8%]) et 66,5% (IC95% [52,8% ; 77,1%]), respectivement.

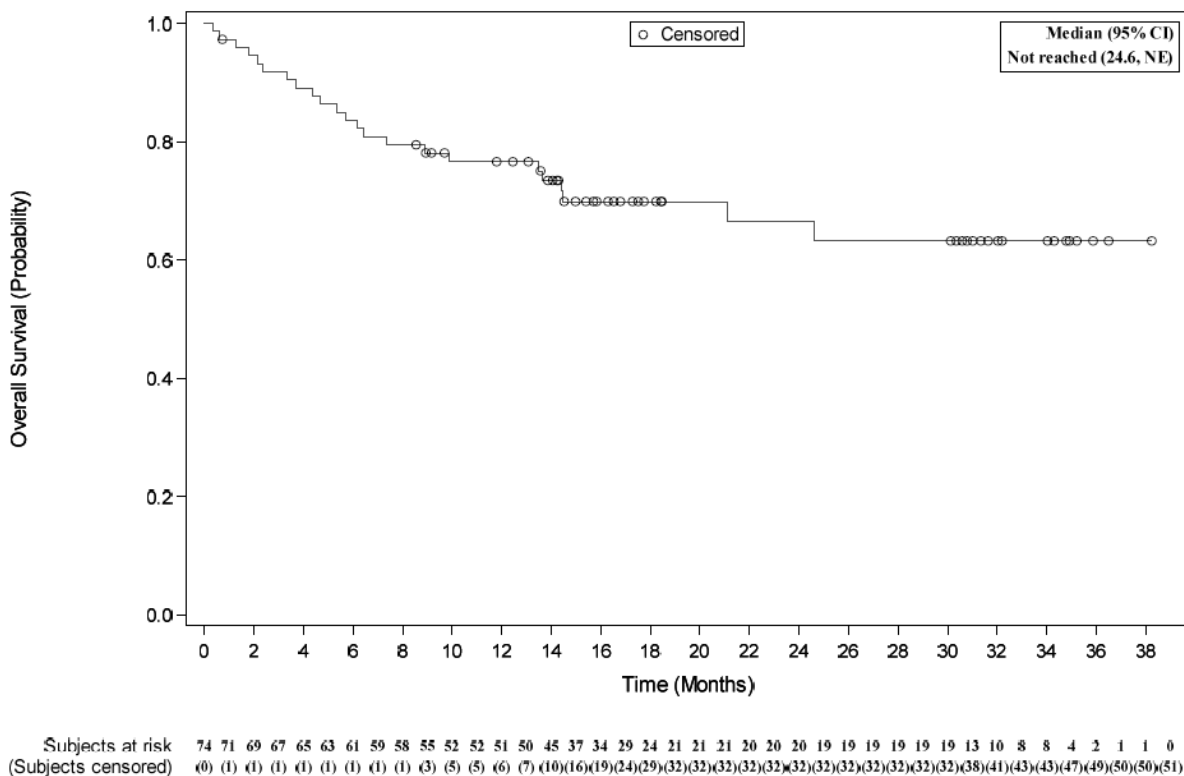


Figure 3. Etude ZUMA-2 – Survie globale (critère secondaire ; cut-off du 31 décembre 2019 ; population ITT)

Données de tolérance

La population d'analyse de la tolérance telle que définie au protocole correspond à tous les patients ayant reçu au moins une dose de TECARTUS, soit 68 patients (population mITT). Les données de tolérance ont été recueillies lors de l'analyse principale (cut-off du 24 juillet 2019, avec un suivi médian de 11,6 mois) ainsi que lors de l'analyse actualisée (cut-off du 31 décembre 2019, avec un suivi médian de 16,8 mois).

Au cours de l'essai ZUMA-2, lors de l'analyse actualisée, 99% des patients ont développé des EI de grade ≥ 3 , 56% des EIG de grade ≥ 3 et 5 EI ont conduit à un décès, dont un considéré comme lié à la fois à la chimiothérapie lymphodéplétive et au traitement par Tecartus (bactériémie staphylococcique). Les événements indésirables tous grades confondus les plus fréquemment rapportés étaient la pyrexie (94%), l'anémie (68%) et la neutropénie (54%). Les EIG de grade ≥ 3 les plus fréquents étaient l'encéphalopathie (16%), la pneumonie (13%) et l'hypotension (12%).

Tableau 8. Etude ZUMA-2 – Résumé des événements indésirables (analyse principale et analyse actualisée ; population de tolérance)

Événements indésirables (EI), n (%)	Analyse principale N=68	Analyse actualisée N=68
Tout EI	68 (100)	68 (100)
Grade ≥ 3	67 (99)	67 (99)
Tout EIG	46 (68)	48 (71)

Grade ≥3	37 (54)	38 (56)
Tout EI relié à TECARTUS	66 (97)	66 (97)
Grade ≥3	54 (79)	54 (79)
Tout EIG relié à TECARTUS	36 (53)	37 (54)
Grade ≥3	28 (41)	29 (43)
Tout SRC	62 (91)	62 (91)
Tout EI neurologique	43 (63)	43 (63)
Tout EIG neurologique	22 (32)	22 (32)
Thrombocytopénie	50 (74)	50 (74)
Neutropénie	59 (87)	59 (87)
Anémie	46 (68)	47 (69)
Infection	38 (56)	38 (56)
Infection grave	17 (25)	20 (29)
Hypogammaglobulinémie	13 (19)	13 (19)

Ces événements indésirables sont principalement de caractère aigu : leur apparition survient dans un délai médian court après l'administration du traitement (2 jours pour les SRC et 7 jours pour les événements neurologiques) et leur résolution est rapide dans la majorité des cas (11 jours en médiane pour les SRC et 12 pour les événements neurologiques). La plupart des EI sont apparus dans les 6 mois suivant l'administration de TECARTUS, comme le montrent les chiffres rapportés par l'analyse actualisée, avec une durée médiane de suivi d'environ 17 mois.

3.3.3.2. SCHOLAR-2, étude en vie réelle européenne

En l'absence de bras comparateur au sein de l'essai ZUMA-2 et afin de documenter l'efficacité relative de Tecartus par rapport aux traitements conventionnels, l'étude de vie réelle européenne SCHOLAR-2 a été conduite par Gilead/Kite chez des patients atteints de LCM en rechute ou réfractaires après un traitement par inhibiteur de BTK. Il s'agit d'une étude rétrospective, observationnelle, multicentrique visant l'inclusion d'environ 200 patients au sein de 30 à 40 centres européens (France, Royaume-Uni, Allemagne, Espagne, Italie et pays nordiques).

L'objectif principal de cette étude était d'estimer la survie globale actuelle en Europe dans la même population de patients que celle de ZUMA-2, afin de modéliser un bras comparateur dans le modèle.

Les critères d'inclusion étaient :

- Patients âgés de 18 ans et plus,
- Atteints de LCM en rechute ou réfractaire,
- Ayant reçu un traitement par BTKi (ibrutinib ou acalabrutinib) entre juillet 2012 et juillet 2018,
- Ayant eu une évolution de la maladie pendant le traitement par BTKi ou ayant arrêté le traitement par BTKi en raison d'une intolérance,
- Ayant reçu un traitement actif post-BTKi pour le traitement du LCM en rechute ou réfractaire.

Le critère principal d'efficacité (SG) a été défini comme le temps écoulé entre la date d'instauration du traitement post-BTKi et la date du décès quelle qu'en soit la cause.

Afin de se rapprocher au plus près des caractéristiques des patients de l'étude ZUMA-2 et d'assurer une meilleure comparabilité entre les deux bras, les patients ayant un score ECOG >1 ont ensuite été exclus de la cohorte d'analyse (n=49) et seuls les patients ayant débuté le traitement post-BTKi avant le 30 juin 2019, pour permettre un suivi minimum de 12 mois, ont été sélectionnés (exclusion de 6 patients). Ainsi, 37 patients ont pu être inclus dans l'analyse finale.

Figure 4. Etude européenne en vie réelle – Flow-chart de sélection des patients

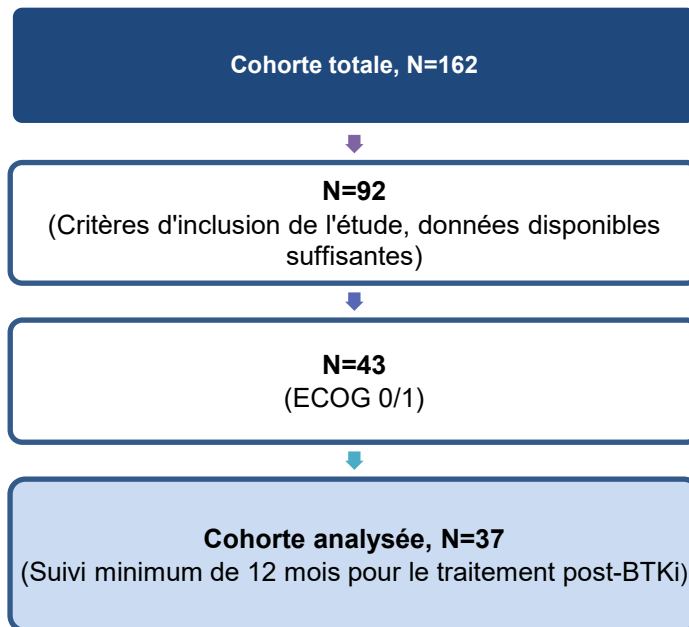


Tableau 9. Etude SCHOLAR-2 – Caractéristiques des patients inclus

Caractéristiques patients	Etude en vie réelle N=37	ITT ZUMA-2 N=74
Age (années)		
Moyenne (ET)	65,59 (10,9)	63,68 (7,95)
Sexe		
Homme, n (%)	28 (75,7)	62 (83,8)
Stade de la maladie, n (%)		
I	5/29 (17,2)	0 (0,0)
II	2/29 (6,9)	2 (2,7)
III	7/29 (24,1)	8 (10,8)
IV	15/29 (51,7)	64 (86,5)
Score de performance ECOG		
0	11 (29,7)	47 (63,5)
1	26 (70,3)	27 (36,5)
Antécédent d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques		

Oui, n (%)	12 (32,4)	31 (41,9)
Nombre de thérapies antérieures, n (%)		
1	2 (5,4)	1 (1,4)
2	14 (37,8)	13 (17,6)
3	9 (24,3)	34 (45,9)
4	4 (10,8)	15 (20,3)
5	7 (18,9)	11 (14,9)
6	1 (2,7)	0 (0,0)
Inhibiteur de BTK reçu	37 (100)	74 (100)
Ibrutinib	34 (91,9)	62 (83,8)
Atteinte splénique		
Oui, n (%)	11/29 (37,9)	26 (35,1)
Maladie extranodale		
Oui, n (%)	8/29 (27,6)	43 (58,1)
Atteinte de la moelle osseuse		
Oui, n (%)	12/29 (41,4)	42/73 (57,5)

Les traitements post-BTKi reçus chez ces 37 patients étaient les suivants :

- Bendamustine en monothérapie : 1 patient (2,7%)
- Bendamustine en association avec rituximab (BR) : 7 patients (18,9%) ;
- Immunochimiothérapie à base de rituximab (R-BAC, R-CHOP, R-DHAOX, R-DHAP) : 8 patients (22%) ;
- Lénalidomide en monothérapie : 1 patient (2,7%)
- Lénalidomide en association au rituximab : 5 patients (13,5%) ;
- Inhibiteur de PI3-K (Phosphoinositide 3-kinase) : 3 patients (8%) ;
- Vénétoclax en monothérapie : 3 patients (8%) ;
- Autres traitements (radiothérapie, essais cliniques) : 9 patients, 24%.

La médiane de SG observée a été de 11,7 mois (IC95% [7,5 ; NA]).

Figure 5. Survie globale de la cohorte SCHOLAR-2 estimée par la méthode de Kaplan-Meier (n=37)

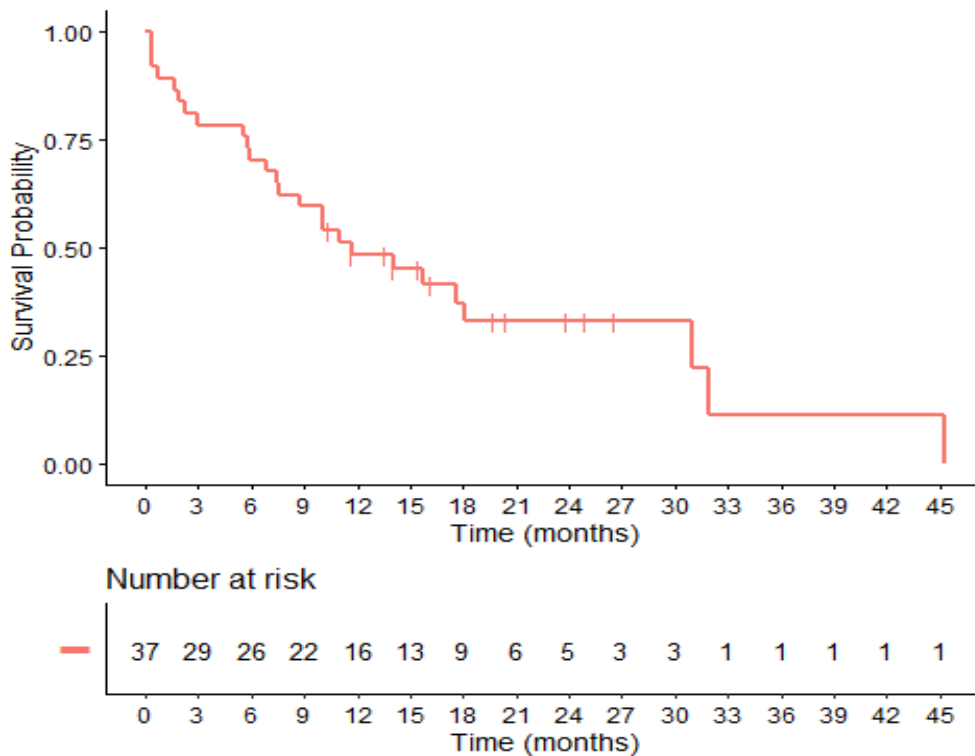


Tableau 10. Comparaison des caractéristiques des patients de SCHOLAR-2 ajustées aux patients de ZUMA-2

Caractéristiques à l'inclusion	ZUMA-2, ITT N=74	SCHOLAR-2 avant ajuste- ment N=37	SCHOLAR-2 après ajuste- ment	Différence pré-ajuste- ment	Différence post-ajuste- ment
Greffe autologue antérieure (%)	41,9	32,4	43,8	23%	-5%
Nombre de lignes antérieures, moyenne	3,3	3,08	3,26	7%	1%
Durée du traitement par BTKi, moyenne	11,12	12,9	12,09	-16%	-9%
Réponse (ORR) au traitement BTKi (%)	37,8	37,1	37,9	2%	0%
Age (années), moyenne	63,68	65,59	64,1	-3%	-1%
Sexe masculin (%)	83,8	75,7	85,1	10%	-2%
Stade IV de la maladie (%)	86,5	51,7	61,5	40%	29%
Statut ECOG = 1 (%)	36,5	70,3	65,7	-93%	-80%
Atteinte splénique (%)	35,1	37,9	38,2	-8%	-9%
Maladie extra-nodale (%)	58,1	27,6	30	52%	48%
Envahissement médullaire (%)	57,5	41,4	55,4	28%	4%

3.3.3.3. Méta-analyse issue d'une revue systématique de la littérature

Une méta-analyse a été réalisée à partir d'une revue systématique de la littérature. L'objectif était d'obtenir des estimations de SG et de SSP chez les patients atteints de LCM en R/R post-BTKi et traités par les traitements conventionnels, à partir des données rapportées par les études identifiées.

Tableau 11. Méta-analyse – Etudes sélectionnées

Référence	Effectif	Design de l'étude	Traitements reçus	Durée de suivi médian (mois)	Données de SG N=165	Données de SSP N=56	Données d'ORR N=304
McCulloch, 2020	36	Etude rétrospective (2015-2018) Royaume-Uni, Italie	R-BAC (rituximab, bendamustine, cytarabine)	17 à partir de l'initiation du traitement post-BTK	12,5 mois	10,1 mois	83%
Eyre, 2019	20	Etude rétrospective (2016-2018) Royaume-Uni	Vénétoclax	3,2 à partir de l'initiation du traitement post-BTK	9,4 mois	3,2 mois	53%
Martin, 2016	73	Etude rétrospective Allemagne, Etats-Unis, Pologne, Royaume-Uni	Rituximab, légalidomide, cytarabine, bendamustine, bortezomib, anthracycline, inhibiteur PI3K	NR	5,8 mois		25%
Jain, 2018b	36	Etude rétrospective (2011-2017) Royaume-Uni	R-hyper-CVAD (bendamustine, lenalidomide, bortezomib, R-CHOP, inhibiteur PI3K...)	38 après l'arrêt du BTKi	9,0 mois		27%
Dreyling, 2016	40	RCT phase 3 ouvert Union européenne, Amérique latine, Asie pacifique	Rituximab, bendamustine, cyclophosphamide, temsirolimus	NR (note : la durée de suivi de l'essai était de 20 mois)			20%
Epperla, 2017	29	Etude rétrospective (2013-2015) Royaume-Uni	Bortezomib, lenalidomide, bendamustine	NR			42%
Wang, 2017	58	Etude rétrospective	Lenalidomide seul ou en association	NR			29%

		(2009-2016) Etats-Unis, Royaume-Uni	(avec le rituximab ou autres)			
Regny, 2019	12*	Etude rétrospec- tive (2016-2019) France	RiBVD	21,2		66%

RiBVD : rituximab, bendamustine, bortezomib, dexamethasone ; RCT : randomized controlled trial

*sur 67 patients ayant reçu RiBVD, 12 l'ont reçu après échec à l'ibrutinib

Tableau 12. Méta-analyse – Caractéristiques des patients dans les études sélectionnées

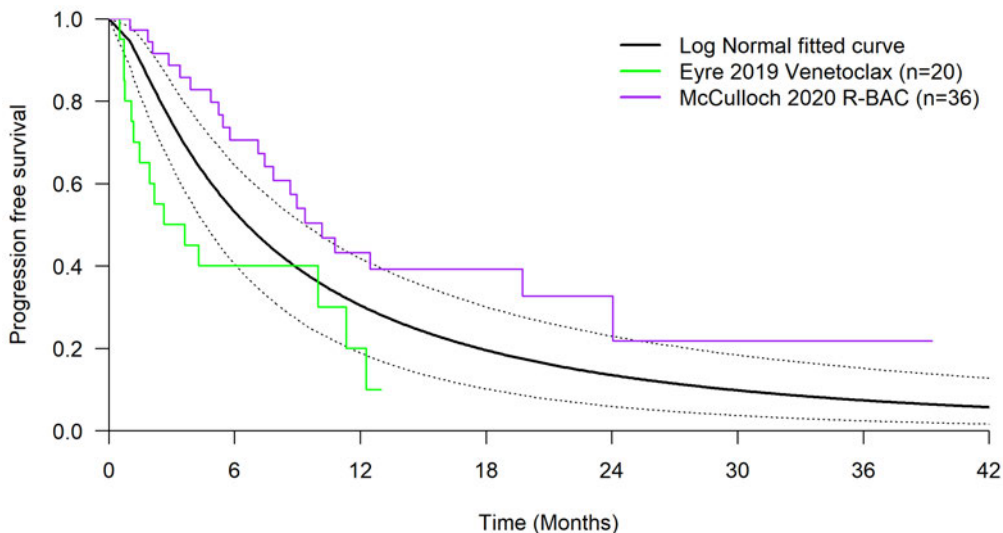
Caractéristiques	ZUMA-2 (N=74)	McCulloch, 2020 (N=36)	Eyre, 2019 (N=20)	Martin, 2016 (N=73)	Jain, 2018b (N=36)	Dreyling, 2016 (N=139*)	Epperla, 2017 (N=97*)	Wang, 2017 (N=58)	Regny, 2019 (N=67*)
Age (années), médiane (min-max)	65 (38-79)	66 (43-81)	69 (43-84)	67 (47-85)	69 (35-86)	67	63 (39-87)	71 (50-89)	69 (40-91)
Homme, n (%)	62 (84)	29 (81)	17 (85)	NR	NR	100 (72)	80 (82)	44 (76)	NR
Nb de traitements antérieurs, médiane (min-max)	3 (1-5)	2 (1-6)	3 (2-5)	NR	NR	2 (1-9)	2 (1-8)	4 (1-13)	NR
Score de performance ECOG, n/N (%)	0 : 47 (64) 1 : 27 (36)	0-1 : 28/35 (80) ≥2 : 7/35 (20)	0 : 4/20 (20) 1 : 7/20 (35) 2 : 4/20 (20) 3 : 5/20 (25)	NR	NR	0 : 67/139 (48) 1 : 71/139 (51) 2 : 1/139 (1)	0-1 : 83/97 (86) ≥2 : 14/97 (14)	0-1 : 28/58 (48) 2-4 : 8/58 (14) Manquant : 22/58 (38)	NR
Variant morphologique de LCM**, n/N (%)	C : 40 (54) B : 19 (26) Autre : 1 (1) Inconnu : 14 (19)	(au diagnostic) B : 7/36 (19) Non-B : 29/36 (81)	PC : 7/20 (35) C : 3/20 (15) P : 3/20 (15) B : 4/20 (20)	NR	C : 24/36 (67) B : 11/36 (31)	Non-B : 123/139 (88) B : 16/139 (12)	Non-B : 75/97 (77) B : 15/97 (16) Inconnu : 7/97 (7)	NR	19/67 (28)
MIPI***, n/N (%)	L : 29 (39) I : 30 (41) H : 13 (18) Inconnu : 2 (3)	L : 5/26 (19) I : 6/26 (23) H : 15 (58)	MIPI simplifié 0-3 : 4/20 (20) 4-6 : 5/20 (25) 7-9 : 11/20 (55)	L : 9/73 (12) I : 18/73 (25) H : 35/73 (48)	L : 3/36 (8) I : 10/36 (28) H : 23/36 (64)	MIPI simplifié L : 44/139 (32) I : 65/139 (47) H : 30/139 (22)	L : 28/97 (29) I : 17/97 (17) H : 26/97 (27) Inconnu : (27)	NR	NR
Stade de la maladie, n/N (%)	II : 2 (3) III : 8 (11) IV : 64 (86)	(au diagnostic) III/IV : 36 (100)	I : 1/20 (5) II : 0/20 (0) III : 2/20 (10) IV : 17/20 (85)	NR	NR	I : 3/139 (2) II : 7/139 (5) III : 17/139 (12) IV : 112/139 (81)	I/II : 2/97 (2) III/IV : 88/97 (91) Inconnu : 7/97 (7)	NR	NR
Ki67 ≥30%, n/N (%)	43/52 (88)	NR	9/11 (82)	11/12 (92)	19/30 (63)	NR	37/46 (80)	NR	NR

Ainsi, le taux de réponse globale obtenu pour les 8 études poolées (selon le modèle à effets aléatoires) a été de 42% (IC95% [27% ; 59%]). Le taux de réponse complète était disponible pour 6 des 8 études et a été de 21% (IC95% [11% ; 38%]).

La figure ci-dessous montre l'estimation de la SSP par la méthode de Kaplan-Meier ajustée selon le modèle log normal de la méta-analyse. **La SSP médiane, estimée pour le bras méta-analyse avec les 2 études rapportant ce critère, était de 6,6 mois (IC95% [4,6 ; 9,3]).**

Les taux de SSP estimés à 1 an et à 2 ans étaient respectivement de 30% et 14%.

Figure 6. SSP de la méta-analyse estimée par la méthode de Kaplan-Meier (N=56)



La figure ci-dessous montre l'estimation de la survie globale par la méthode de Kaplan-Meier ajustée selon le modèle log normal de la méta-analyse. **La SG médiane, estimée pour le bras méta-analyse avec les 4 études rapportant ce critère, était de 9,3 mois (IC95% [7,4 ; 11,6]).** Les taux de survie globale estimés à 1 an et à 2 ans étaient respectivement de 42% et 22%.

Figure 7. Survie globale de la méta-analyse estimée par la méthode de Kaplan-Meier (N=145)

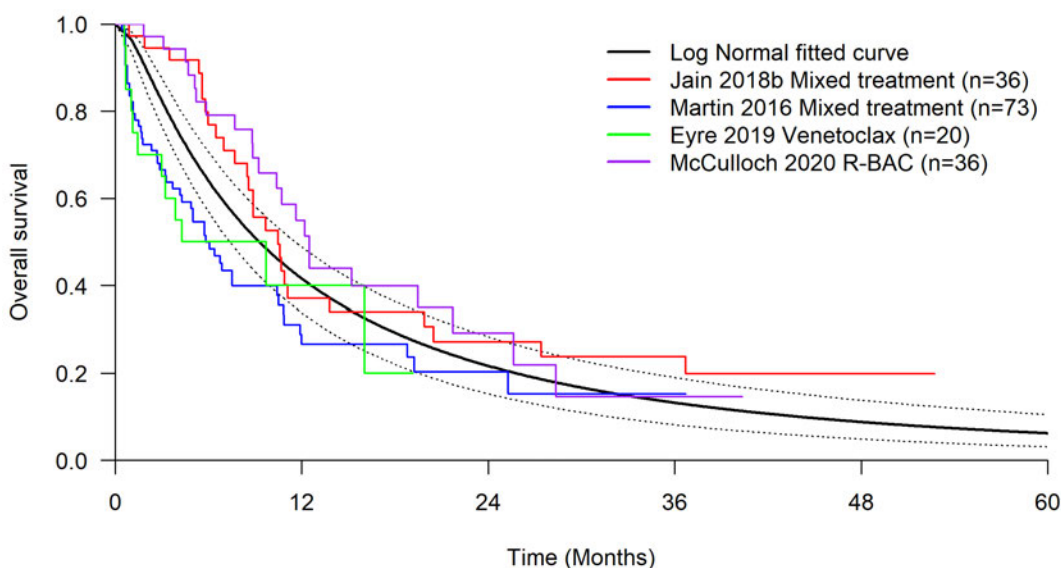


Tableau 13. Survie globale médiane rapportée pour la méta-analyse selon les différents scénarios testés

Scénarios selon la sélection des études	Médiane de SG, mois (IC95%)
Toutes les études rapportant des données de SG (n=4 études)	9,3 (7,4 ; 11,6)
Etudes avec traitements mixtes (n=2 études)	8,8 (6,7 ; 11,6)
Etudes avec traitements mixtes ou vénétoclax (n=3 études)	8,0 (6,0 ; 10,5)
Etudes avec traitements mixtes ou R-BAC (n=3 études)	10,3 (8,3 ; 12,7)
Etudes considérant le t=0 à partir du début du traitement post-BTKi (n=3 études)	8,1 (6,1 ; 10,6)
Etudes considérant le t=0 à partir du début du traitement post-BTKi hors vénétoclax (n=2 études)	9,0 (7,0 ; 11,5)

Tableau 14. Comparaison des caractéristiques des patients de ZUMA-2 ajustées aux caractéristiques des patients de la méta-analyse

Scenario	ZUMA-2 ITT avant ajustement N=74 pts	Méta-analyse avec 3 études pour la SG		Méta-analyse avec 4 études pour la SG		Méta-analyse avec 2 études pour la SSP	
		Pooled SOC (n=4 studies)	ZUMA-2 post-ajustement, ESS=3 6,2	Pooled SOC (n=3 studies)	ZUMA-2 post-ajustement, ESS=3 8,5	Pooled SOC (n=2 studies)	ZUMA-2 post-ajustement, ESS=1 6,3
Nombre de thérapies antérieures	3,3	2,8	2,8	2,8	2,8	2,4	2,4
Antécédent d'une greffe autologue de cellules souches hématopoïétiques	42%	22%	22%	23%	23%	38%	38%
Durée du traitement antérieur par BTKi > SOC mediana	varieb	50%	50%	50%	50%	50%	50%
Réponse au traitement antérieur par BTKi (ORR)	38%	55%	55%	55%	55%	63%	63%
Ki67 ≥30%	58%	71%	71%	74%	74%	82%	82%
Ki67 ≥50%	50%	50%	50%	49%	49%	46%	46%
Variant morphologique blastoïde	26%	25%	25%	25%	25%	21%	21%
Score MIPI bas	40%	14%	33%	15%	32%	20%	30%
Score MIPI Intermédiaire	42%	27%	40%	27%	40%	23%	34%
Stade 3 de la maladie	11%	10%	11%	10%	10%	10%	9%
Stade 4 de la maladie	87%	88%	88%	88%	89%	85%	90%
Traitement reçu avant le BTKi: Ibrutinib	84%	97%	87%	96%	87%	88%	85%
Genre Masculin	84%	76%	74%	77%	73%	82%	63%
Caractère extra-nodal de la maladie	58%	--	55%	85%	55%	85%	50%
Envahissement de la moelle osseuse	57%	--	63%	60%	64%	60%	69%

Figure 8. SSP et SG du bras SOC issues de la méta-analyse avec 3 études pour la SG et 1 pour la SSP

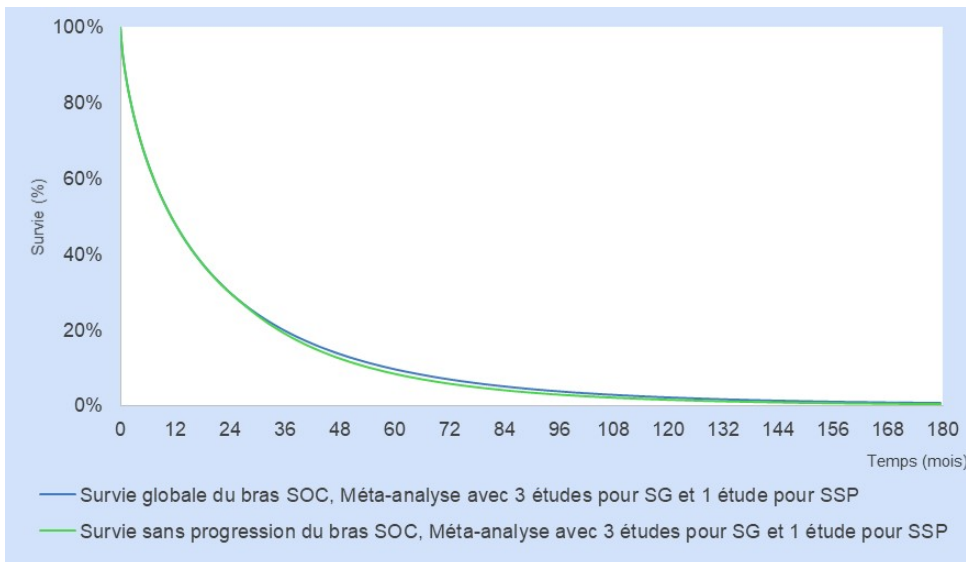


Figure 9. Représentation du ratio SSP/SG utilisé pour estimer la SSP du bras SOC issu de SCHOLAR-2

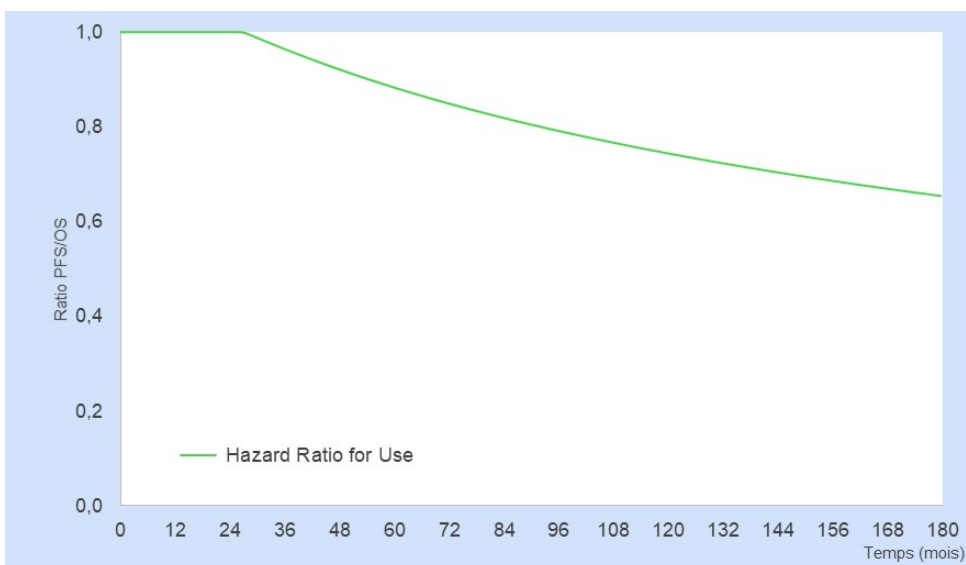
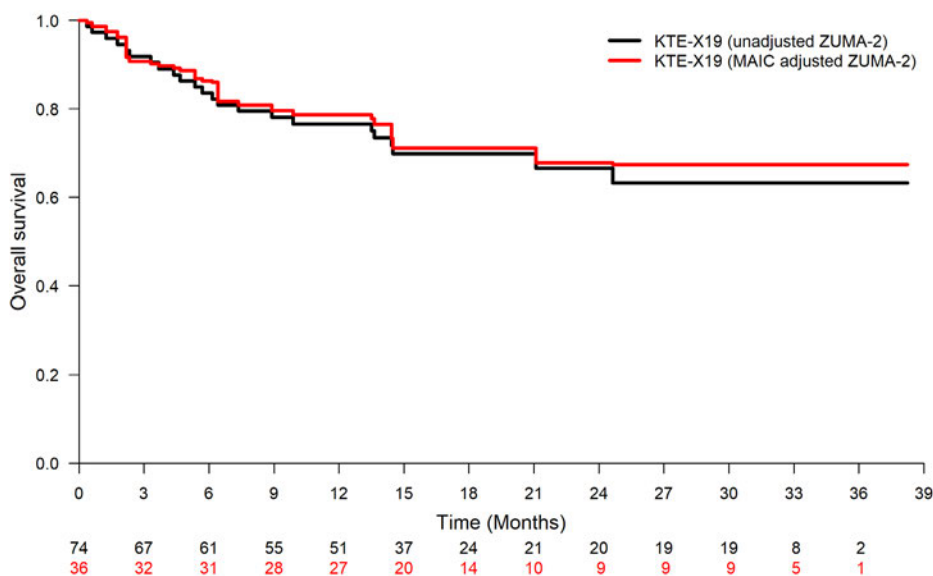


Figure 10. Courbes de Kaplan-Meier estimant la survie globale de Tecartus avant et après ajustement (population ITT ZUMA-2 ; N=74)



Extrapolation des données du bras TECARTUS

Figure 11. Extrapolations paramétriques de la SSP de ZUMA-2

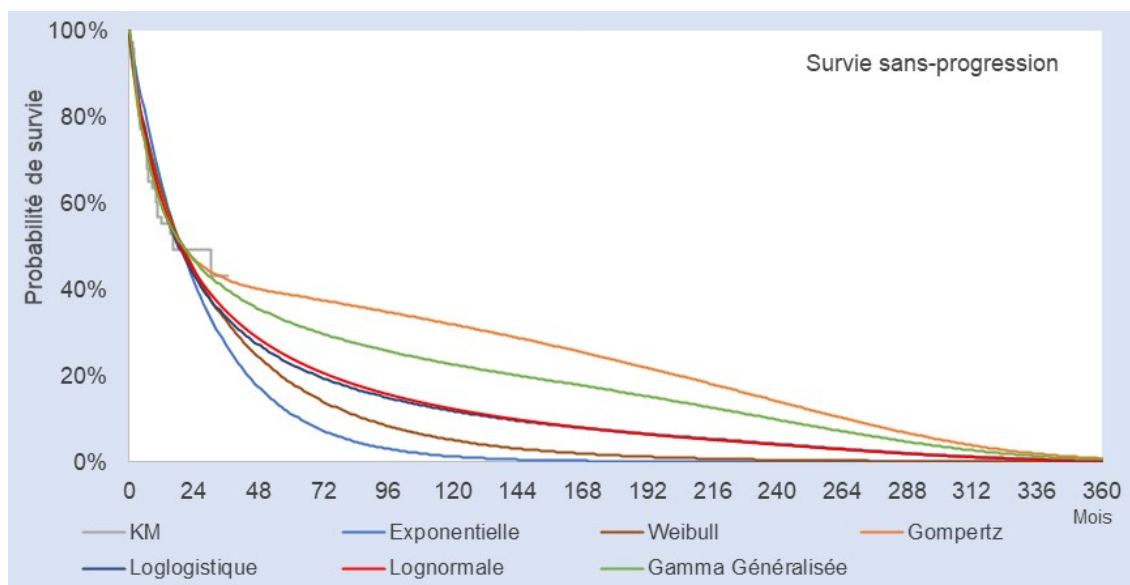


Figure 12. Extrapolations paramétriques de la SG de ZUMA-2

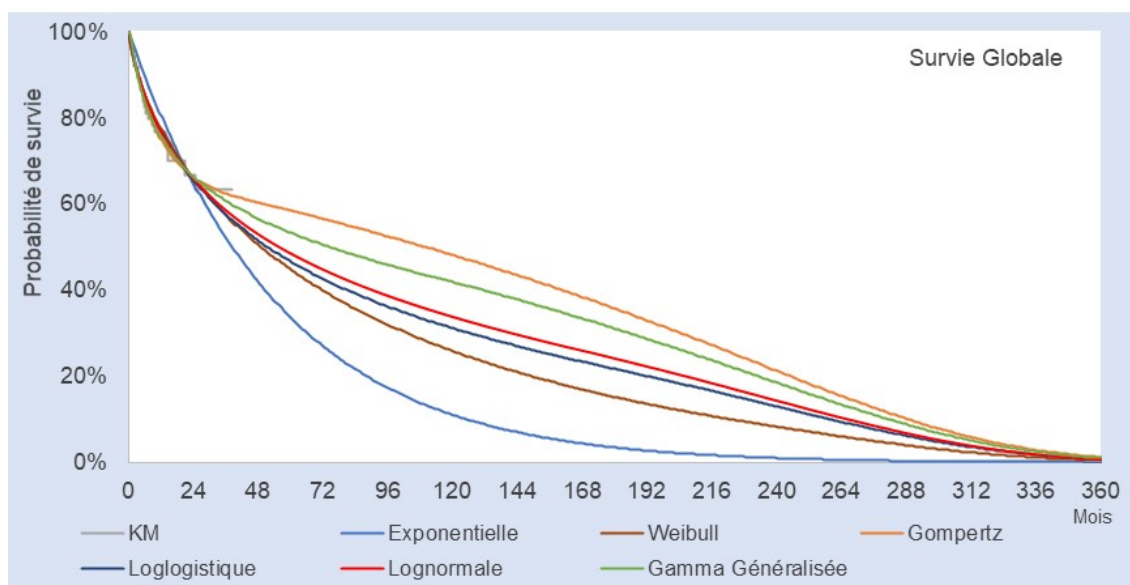


Tableau 15. Critères AIC et BIC pour les modèles paramétriques ajustés sur la mortalité en population générale pour la SSP et la SG de TECARTUS

Distribution	SSP		SG	
	AIC	BIC	AIC	BIC
Exponentielle	289,1	293,7	235,3	239,9
Weibull	288,8	295,7	233,6	240,5
Gompertz	283,9	290,8	230,7	237,6
Log-logistic	286	292,9	232,8	239,7
Log-normale	284,4	291,4	232	238,9

Gamma	NA	NA	NA	NA
Gamma généralisée	284,2	293,4	233,2	242,4

Extrapolation des données du bras SOC

Figure 13. Extrapolations paramétriques des données ajustées de SG pour le bras SOC issu de SCHOLAR-2

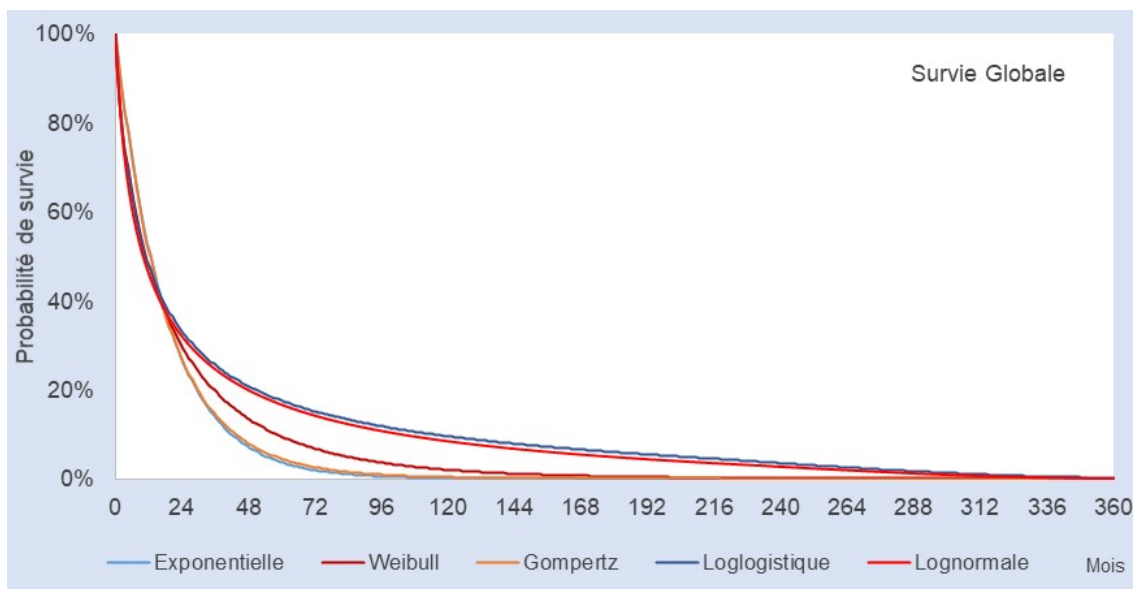
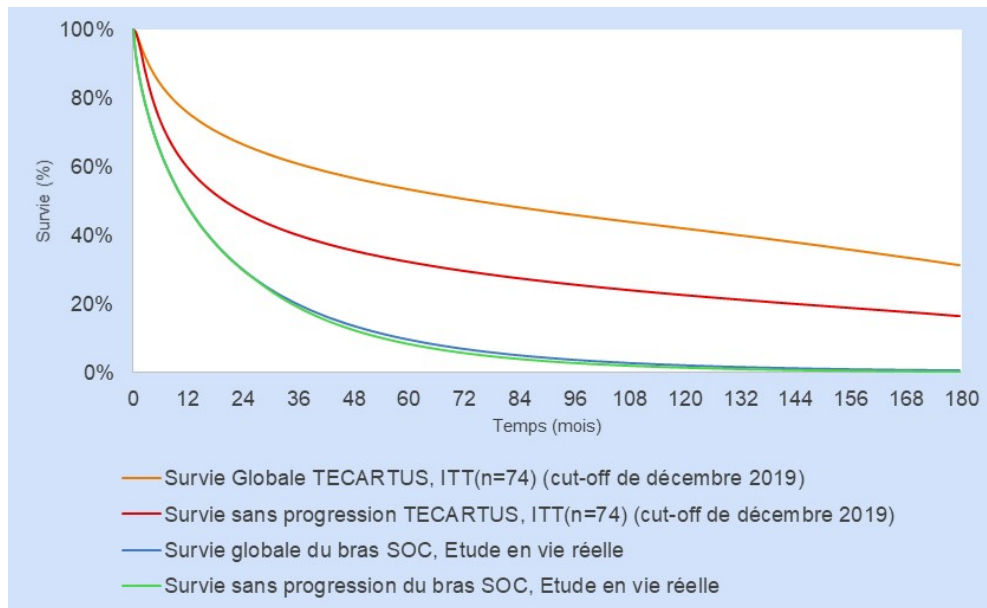


Tableau 16. Critères AIC et BIC pour les modèles paramétriques ajustés sur la mortalité en population générale pour la SG du bras SOC issu de SCHOLAR-2

Distribution	SG	
	AIC	BIC
Exponentielle	412,8	414,1
Weibull	407,9	409,9
Gompertz	414,7	416,7
Log-logistic	414,9	416,9
Log-normale	415,9	417,8
Gamma	NA	NA
Gamma généralisée	NA	NA

Figure 14. Extrapolations paramétriques des données de SG et SSP utilisées dans l'analyse de référence pour Tecartus et le bras SOC issu de SCHOLAR-2



3.3.3.4. Estimation d'occurrence des événements intercurrents

Événements indésirables

Tableau 17. Liste et fréquences associées des événements indésirables de grade 3 à 4 liés aux traitements >5%

Evènements indésirables de grade 3-4 liés aux traitements ≥ 5%	TECARTUS	SOC
Neutropénie	86,76%	0,0%
Leucopénie	55,88%	0,0%
Thrombocytopénie	54,41%	0,0%
Anémie	52,94%	0,0%
Perturbation hydro-électrolytique	32,35%	0,0%
Encéphalopathie	29,41%	0,0%
Hypotension	22,06%	0,0%
Hypoxie	20,59%	0,0%
Augmentation des transaminases	19,12%	0,0%
Pyrexie	14,71%	0,0%
Lymphopénie	14,71%	0,0%
Hypertension	13,24%	0,0%
Pneumonie	13,24%	0,0%
Neutropénie fébrile	7,35%	0,0%
Insuffisance rénale aiguë	7,35%	0,0%
Hypokaliémie	7,35%	0,0%
Insuffisance respiratoire	5,88%	0,0%

Septicémie	5,88%	0,0%
Hypocalcémie	5,88%	0,0%
Total des événements indésirables de grade 3-4 ≥5%	467,65%	0,0%
Total des événements indésirables de grade 3-4	633,82%	0,0%
Part des EI ≥5% de grade 3-4 parmi tous les EI de grade 3-4	73,78%	0,0%

Tableau 18. Liste et fréquences associées des événements indésirables d'intérêt de grade 1-2 liés aux traitements

Liste des EI d'intérêt de grade 1 et 2	TECARTUS
Syndrome de relargage des cytokines (SRC) (grade 2)	47,1%
Hypogammaglobulinémie (grade 1-2-3)	19,1%

Tableau 19. Durée moyenne des événements indésirables en jour estimée à partir de l'essai ZUMA-1

Evènements indésirables de grade 3-4 liés aux traitements ≥ 5%	Durée (jours)	Source
Syndrome de relargage des cytokines (SRC)	12,8	ZUMA-2
Neutropénie	29	NICE, axi-cel, 2018
Leucopénie	35	NICE, axi-cel, 2018
Thrombocytopénie	54	NICE, axi-cel, 2018
Anémie	14	NICE, axi-cel, 2018
Perturbation hydro-électrolytique	16	NICE, axi-cel, 2018
Encéphalopathie	61,9	ZUMA-2
Hypotension	5	NICE, axi-cel, 2018
Hypoxie	26	Hypothèse*
Augmentation des transaminases	26	Hypothèse*
Pyrexie	2	NICE, axi-cel, 2018
Lymphopénie	64	NICE, axi-cel, 2018
Hypertension	5	NICE, axi-cel, 2018
Pneumonie	26	Hypothèse*
Neutropénie fébrile	26	Hypothèse*
Insuffisance rénale aiguë	26	Hypothèse*
Hypokaliémie	26	Hypothèse*
Insuffisance respiratoire	26	Hypothèse*
Septicémie	26	Hypothèse*
Hypocalcémie	26	Hypothèse*

* Une durée égale à la moyenne des durées des EI est appliquée aux EI pour lesquels une durée d'EI n'a pas pu être identifiée

Arrêts des traitements

Selon les avis d'experts et d'après les RCP des différents traitements conventionnels utilisés à ce stade de la maladie dans les pratiques françaises, les posologies et durées de traitement sans progression de la maladie considérées pour le modèle sont les suivantes :

- Lénalidomide (20mg par jour de J1 à J21) en monothérapie, jusqu'à 12 cycles (plus ou moins suivi d'une maintenance selon les cas) ;
- Lénalidomide (20mg par jour de J1 à J21), en association au rituximab (une injection de 375 mg/m² de surface corporelle à J1 tous les trois mois), jusqu'à 12 cycles (plus ou moins suivi d'une maintenance selon les cas) ;
- Lénalidomide (20mg par jour de J1 à J21) en association à obinutuzumab (une injection de 1000mg à J1 tous les 28 jours) pendant 6 cycles de 28 jours, puis lénalidomide (10mg par jour de J1 à J21 tous les 28 jours) en association à obinutuzumab (une injection de 1000mg à J1 tous les 2 mois) pendant un an, puis obinutuzumab seul (une injection de 1000mg à J1 tous les 2 mois) pendant deux ans (protocole GALEN) ;
- Rituximab (une injection de 375 mg/m² de surface corporelle à J1 tous les trois mois) en association à bendamustine (une injection de 90 mg/m² de surface corporelle à J1-J2) toutes les 3 semaines jusqu'à 6 cycles ;
- Protocole R-GEMox : une injection à J1 et J15 de gemcitabine et oxaliplatine pendant 4 cycles de 28 jours en association au rituximab (une injection de 375 mg/m² de surface corporelle à J1 tous les trois mois) ;
- Protocoles R-CHOP, R-DHAP/C/Ox, R-BAC, RiBVD : une injection par mois pendant 6 cycles d'une combinaison de chimiothérapies en association au rituximab (une injection de 375 mg/m² de surface corporelle à J1 tous les trois mois).

3.3.4. Mesure et valorisation des états de santé en utilité

3.3.4.1. Données d'utilité issues de ZUMA-2

Tableau 20. Mesures collectées pour l'EQ-5D-5L pour 223 observations dans ZUMA-2

	Mobilité		Autonomie		Activités courantes		Douleurs/gêne		Anxiété/ Dépression	
Niveau 1	154	69,06%	190	85,20%	145	65,02%	139	62,33%	150	67,26%
Niveau 2	45	20,18%	19	8,52%	42	18,83%	51	22,87%	58	26,01%
Niveau 3	12	5,38%	5	2,24%	24	10,76%	26	11,66%	14	6,28%
Niveau 4	8	3,59%	7	3,14%	5	2,24%	5	2,24%	1	0,45%
Niveau 5	4	1,79%	2	0,90%	7	3,14%	2	0,90%	0	0,00%

Tableau 21. Scores d'utilité EQ-5D-5L estimés avec les pondérations françaises d'Andrade

	Inclusion	Semaine 4	Mois 3	Mois 6	Période de suivi*
Nombre d'observations	63	52	55	43	10
Moyenne (EC)	0,960 (0,067)	0,846 (0,266)	0,908 (0,171)	0,937 (0,127)	0,923 (0,059)
Médiane	0,980	0,936	0,978	0,978	0,912
1^{er} - 3^e quartile	0,955 – 1,000	0,850 – 1,000	0,894 -1,000	0,935 – 1,000	0,887 – 0,978
Min – Max	0,650 – 1,000	-0,288 – 1,000	0,169 – 1,000	0,339 – 1,000	0,819 – 1,000

Afin de prendre en compte le caractère non indépendant des mesures répétées pour chaque patient au cours du temps, des modèles linéaires à effets mixtes avec intercept aléatoire ont été utilisés comme modèles de régression. Quatre types de modèles intégrant le score d'utilité (U_{it}) en variable dépendante et tenant compte des covariables âge et sexe ont été testés. Selon les modèles, la covariable temporelle (nombre de jours après l'injection ou nombre de visites après l'injection ou visites en variable indicatrice) est également prise en compte :

Modèle 1	$U_{it} = \alpha + \beta_1 * age_i + \beta_2 * sexe_i + \varepsilon_{it}$
Modèle 2	$U_{it} = \alpha + \beta_1 * age_i + \beta_2 * sexe_i + \beta_3 * jour_t + \varepsilon_{it}$
Modèle 3	$U_{it} = \alpha + \beta_1 * age_i + \beta_2 * sexe_i + \beta_3 * visite_t + \varepsilon_{it}$
Modèle 4	$U_{it} = \alpha + \beta_1 * age_i + \beta_2 * sexe_i + \beta_3 * visite_{2i} + \beta_4 * visite_{3i} + \beta_5 * visite_{4i} + \varepsilon_{it}$

Les résultats des quatre modèles de régression sur les scores d'utilité EQ-5D-5L de l'état sans progression, estimée avec les pondérations françaises d'Andrade sont présentés dans le ci-dessous :

Tableau 22. Modèles de régression sur les scores d'utilité EQ-5D-5L de l'état sans progression, estimée avec les pondérations françaises d'Andrade

	Modèle 1	Modèle 2	Modèle 3	Modèle 4
Moyenne (écart-type)	0,913 (0,134)	0,912 (0,134)	0,912 (0,133)	0,912 (0,124)
AIC	-120,95	-103,33	-112,22	-118,77
BIC	-104,21	-83,25	-92,14	-92,00

Le modèle qui tient compte des covariables âge et sexe uniquement (modèle 1) est le modèle qui a le plus petit AIC et BIC. La quasi-totalité des autres covariables incluses dans les autres modèles sont non significatives. **Le modèle 1 semble donc être le plus approprié pour estimer les valeurs**

d'utilité EQ-5D-5L issues de ZUMA-2 pour Tecartus pour l'état pré-progression : le score d'utilité pour l'état sans progression est donc estimé à 0,913 (0,134).

Ces scores d'utilité issus de ZUMA-2 et valorisés selon cette approche sont cependant relativement élevés et peuvent interroger.

Dans le tableau ci-dessous sont présentés les scores d'utilité EQ-5D-3L à différents moments du suivi estimés avec les pondérations françaises de Chevalier. Les valeurs moyennes à chaque temps sont assez nettement inférieures à celles estimées avec l'algorithme EQ-5D-5L d'Andrade. Les valeurs varient entre 0,673 et 0,885 pour Chevalier contre 0,846 et 0,960 pour Andrade.

Tableau 23. Scores d'utilité EQ-5D-3L estimés avec les pondérations françaises de Chevalier

	Inclusion	Semaine 4	Mois 3	Mois 6	Période de suivi*
Nombre d'observations	63	52	55	43	10
Moyenne (EC)	0,885 (0,151)	0,673 (0,363)	0,795 (0,279)	0,843 (0,213)	0,722 (0,206)
Médiane	0,929	0,774	0,910	0,910	0,703
1er - 3ème quartile	0,893 – 1,000	0,432 – 1,000	0,686 -1,000	0,765 – 1,000	0,586 – 0,910
Min – Max	0,477 – 1,000	-0,397 – 1,000	-0,158 – 1,000	0,047 – 1,000	0,357 – 1,000

* Période de suivi : deux patients ont fait l'objet d'un retraitement par cellules autologues CD3+ transduites anti-CD19 et d'un nouveau recueil de données de qualité de vie

3.3.4.2. Intégration dans le modèle

Tableau 24. Rapport des valeurs d'utilité post-progression sur les valeurs d'utilité pré-progression

Source	Valeur d'utilité pour l'état sans progression	Valeur d'utilité pour l'état post-progression	Part de la valeur d'utilité post-progression sur la valeur d'utilité sans progression
Valeur d'utilité de RAY et SPARK	0,78	0,68	87,2%
Valeur d'utilité de La-Chaine et al.	0,805	0,618	76,8%
Valeur d'utilité de Yoong et al.	0,81	0,6	74,1%
Valeur d'utilité PBAC pour lenalidomide	0,71	0,47	66,2%
Valeur d'utilité SMC pour ibrutinib	0,73	0,636	87,1%
Moyenne non pondérée de la part de la valeur d'utilité post-progression sur la valeur d'utilité sans progression			78,3%

Tableau 25. Synthèse des données d'utilité pour les états pré et post progression

Etats de santé	Pré-progression	Post-progression
Analyse de référence		
EQ-5D-3L avec ratio utilité post-progression/utilité sans progression de l'évaluation d'ibrutinib au NICE pour calculer l'état post-progression	0,803	0,700
Analyse de scénarios		
Scénario 8a : EQ-5D-3L avec ratio utilité post-progression/utilité sans progression issu de 5 études pour calculer l'état post-progression	0,803	0,629
Scénario 8b : EQ-5D-5L avec ratio utilité post-progression/utilité sans progression de l'évaluation d'ibrutinib au NICE pour calculer l'état post-progression	0,913	0,796
Scénario 8c : EQ-5D-5L avec ratio utilité post-progression/utilité sans progression issu de 5 études pour calculer l'état post-progression	0,913	0,715
Scénario 8d : Estimation de l'utilité pré-progression avec les données brutes	0,798	0,696
Scénario 8e : Utilisation du ratio de LaChaine 76,8%	0,803	0,617
Scénario 8f : Utilisation du ratio de Yoong 74,1%	0,803	0,595
Scénario 8g : Valeur d'utilité de RAY et SPARK [Erreur ! Signet non défini.,Erreur ! Signet non défini.,Erreur ! Signet non défini.,Erreur ! Signet non défini.]	0,78	0,68

Désutilités liées aux événements indésirables

Tableau 26. Désutilités et pertes de qualité de vie liées aux EI

Evènements indésirables de grade 3-4 liés aux traitements ≥ 5%	Désutilité	Source	Durée (jours)	Perte de QALY
Syndrome de relargage des cytokines (SRC)	0,76	NICE, axi-cel, 2018	12,8	0,0266
Neutropénie	0,127	NICE, axi-cel, 2018	29	0,0099
Leucopénie	0,15	NICE, axi-cel, 2018	35	0,0144
Thrombocytopénie	0,11	NICE, axi-cel, 2018	54	0,0162
Anémie	0,12	NICE, axi-cel, 2018	14	0,0046
Perturbation hydro-électrolytique	0,15	NICE, axi-cel, 2018	16	0,0066
Encéphalopathie	0,15	NICE, axi-cel, 2018	61,9	0,0254
Hypotension	0,15	NICE, axi-cel, 2018	5	0,0021
Hypoxie	0,11	Supposée égale à la pyrexie	26	0,0078
Augmentation des transaminases	0,15	Hypothèse	26	0,0107
Pyrexie	0,11	NICE, axi-cel, 2018	2	0,0006
Lymphopénie	0,15	Supposée égale à la leucopénie	64	0,0263

Hypertension	0,15	Supposée égale à l'hypotension	5	0,0021
Pneumonie	0,15	Hypothèse	26	0,0107
Neutropénie fébrile	0,127	Supposée égale à la neutropénie	26	0,0090
Insuffisance rénale aiguë	0,15	Hypothèse	26	0,0107
Hypokaliémie	0,15	Hypothèse	26	0,0107
Insuffisance respiratoire	0,15	Hypothèse	26	0,0107
Septicémie	0,15	Supposée égale à la pneumonie	26	0,0107
Hypocalcémie	0,15	Hypothèse	26	0,0107

3.3.5. Mesure et valorisation des coûts

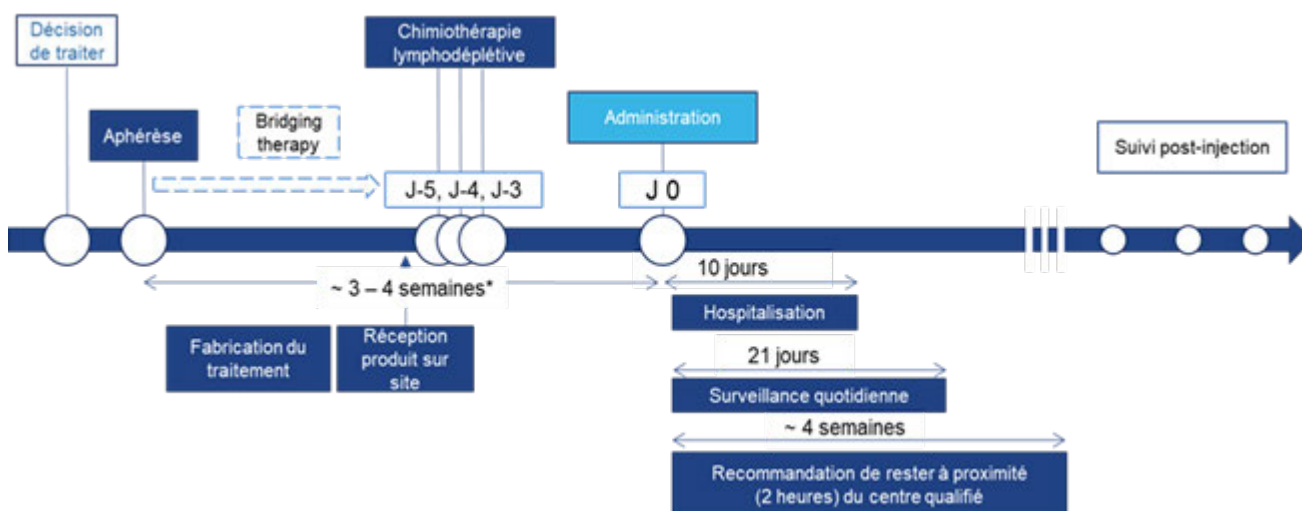
Tous les coûts sont valorisés en Euros₂₀₂₀.

Coût d'acquisition des traitements

L'ensemble des étapes qui conditionnent l'administration de Tecartus inclut donc :

- La leucaphérèse ;
- Une chimiothérapie de conditionnement d'une durée de 3 jours avant l'administration de Tecartus (J-5, J-4, J-3) ;
- L'administration de Tecartus par injection IV (J0) en une perfusion unique de 30 minutes environ. Afin d'assurer une surveillance des événements indésirables, tous les patients sont suivis quotidiennement à l'hôpital pendant un minimum de 10 jours après la transfusion de TECARTUS. Le patient doit rester à proximité d'un centre qualifié dans les 4 semaines suivant l'injection.

Figure 15. schéma d'administration de Tecartus



➔ Pour le bras TECARTUS

Tableau 27. Coût d'acquisition des traitements pour le bras TECARTUS

Poste de coûts	Bras TECARTUS						
Coût d'acquisition des traitements	Coût des thérapies de bridging						
	Administrées sur 4 semaines et concernent 60 % des patients d'après les experts :						
	20 % à base d'ibrutinib						
	40 % à base de corticoïdes						
	40 % à base d'immunochimiothérapies avec rituximab.						
	Les coûts calculés sont :						
	<i>Imbruvica (ibrutinib)</i> – 20 % : 808,82 €						
	<i>Corticoïdes</i> – 40 % : Dexaméthasone : Inclus dans le GHS 28Z07Z et méthylprednisolone : Inclus dans le GHS 28Z07Z						
	<i>Immunochimiothérapies avec rituximab</i> – 40 % : Mabthera (rituximab) 242,19 € ; autres inclus dans le GHS 28Z07Z						
	Augmentation des coûts de 2,7 % pour prendre en compte le retraitement soit un coût pour les thérapies de bridging de 1 079,41 € .						
Coût de la chimiothérapie lymphodéplétive							
Fludara (Fludarabine) : Inclus dans le GHS 17M06							
Endoxan (Cyclophosphamide) : Inclus dans le GHS 17M06							
Pas d'impact sur ce poste de coût en cas de retraitement.							
Coût d'acquisition de TECARTUS							
Coûts d'acquisition du CAR T : ██████████ € (une injection) (coût revendiqué par l'industriel pondéré par 91,1 % patients ayant reçu réellement l'injection)							
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Prix PFHT en € par injection *</th> <th>Prix PPTC en € par injection*</th> <th>Prix intégré dans le modèle</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>██████████</td> <td>██████████</td> <td>██████████</td> </tr> </tbody> </table>	Prix PFHT en € par injection *	Prix PPTC en € par injection*	Prix intégré dans le modèle	██████████	██████████	██████████
Prix PFHT en € par injection *	Prix PPTC en € par injection*	Prix intégré dans le modèle					
██████████	██████████	██████████					
	*Source : Prix revendiqué par le laboratoire						
	Pas d'impact sur ce poste de coût en cas de retraitement.						

➔ Pour le bras SOC

Tableau 28. Coût d'acquisition des traitements pour le bras SOC

Poste de coûts	Bras SOC
Coût d'acquisition des traitements	Coût des chimiothérapies conventionnelles
	Répartition des protocoles de chimiothérapies et immunothérapie selon avis d'experts, de l'étude de vie réelle SCHOLAR-2 et de l'étude de marché AplusA :
	Lénalidomide en monothérapie : 10%
	Lenalidomide + anticorps monoclonal (obitunuzimab) : 10%
	Lenalidomide + anticorps monoclonal (rituximab) : 30%
	Rituximab + bendamustine : 25%
	Rituximab + chimiothérapies (R-GEMOX, R-CHOP, R-DHA/Ox, R-BAC, RiBVD) : 25%
	Inclus dans le GHS 28Z07Z
	Mabthera (rituximab) : 1 009,12 € tous les 3 cycles

Gazyvaro (obinutuzumab) : **2 953,40 €** les 6 premiers cycles, puis 2 953,40 € tous les deux cycles jusqu'à 3 ans

Coût d'administration des traitements

→ Pour le bras Tecartus

Tableau 29. Coût d'administration des traitements pour le bras TECARTUS

Poste de coûts	Bras TECARTUS
Coûts d'administration des traitements	Leucaphérèse : ████████ € (ENC-MCO, GHM 28Z16Z utilisé temporairement) (inclus transport spécifique) Avec prise en compte du retraitement : ████████ €
	Thérapies de bridging : ████████ € (ENC-MCO, GHM 28Z07Z) (inclus transport spécifique) (pondération suivant les traitements considérés) Avec prise en compte du retraitement : ████████ €
	Stockage hospitalier de Tecartus en attendant l'injection : ████████ € (référentiel des actes de biologie hors nomenclature) Avec prise en compte du retraitement : ████████ €
	Chimiothérapie lymphodéplétive ████████ € (pondération GHM 17M061, 17M062, 17M063, 17M064, 17M06T) (inclus transport spécifique) Avec prise en compte du retraitement : ████████ €
	Injection Tecartus : ████████ € (moyenne pondérée des coûts rapportés dans l'ENC 2017 des GHM 17M153, 17M154 en tenant compte de la part de deux niveaux de sévérité : 25% des patients pris en charge pour Tecartus sont de niveau 3 et 75% de niveau 4 (selon avis d'experts) (inclus forfait supplémentaire potentiel ATIH 15 000 €, inclus transport spécifique) Avec prise en compte du retraitement : ████████ €
	Période de surveillance post-injection : 1 354,36 € (GHM initial d'administration couvrait 15 jours d'hospitalisation. Hypothèse de prise en charge répartis en SSR, HAD et retour à domicile a été validé par les experts pour les 15 jours restants. En 2018, le coût moyen d'unité d'œuvre pour les SSR était de 253€ et le coût moyen d'unité d'œuvre pour l'HAD était de 213 €. D'après les experts, 30% des patients vont en SSR, 10% en HAD et 60% retournent à leur domicile). Avec prise en compte du retraitement : 1 390,96 €

→ Pour le bras SOC

Tableau 30. Coût d'administration des traitements pour le bras SOC

Poste de coûts	Bras SOC
Coûts d'administration des traitements	██████ € (ENC-MCO, GHM 28Z07Z) (inclus transport simple)

Coût de suivi de la pathologie

Tableau 31. Coût de suivi de la pathologie pour le bras Tecartus et le bras SOC

Poste de coûts	Bras TECARTUS	Bras SOC
----------------	---------------	----------

Coûts de suivi des patients

Pour l'état pré-progression, le coût de suivi des patients :
5 207,59 € pour la 1ère année (soit 433,97 € par cycle) ;
2 486,32 € pour la 2e année (207,19 € par cycle) ;
1 646,44 € pour les années 3 à 5 (soit 137,20 € par cycle).

Etat pré-progression	Coûts (€ 2020)	Fréquence
Consultations médicales spécialisée Hématologue (DAMIR 2019)	36,70 €	Année 1 : 5 fois par an Année 2 : 2 fois par an Année 3 à 5 : 1 fois par an
TEP-TDM Forfait technique, CS et 18FDG Acte CCAM ZZQL016	803,18 €	Année 1 : 5 fois par an Année 2 : 2 fois par an Année 3 à 5 : 1 fois par an
Examens biologiques (NABM)	67,21 €	1 fois par semaine le premier mois, puis une fois par mois l'année 1 et les années suivantes

Pour l'état post-progression, aucun coût supplémentaire pour une nouvelle ligne de traitement n'a été considéré dans le modèle compte tenu du degré d'incertitude de la prise en charge des patients à ce stade de la maladie (patients en 3ème ligne et plus).

Coût de prise en charge des effets indésirables

➔ Pour le bras TECARTUS

Tableau 32. Résumé du coût des EI

Poste de coûts	Bras TECARTUS
Coût des événements indésirables	1 629,96 € en une fois au 1er cycle (ENC-MCO 2017, BDPM) coût de gestion des EI ajusté sur la proposition

Tableau 33. Prise en charge des EI pour SRC de grade 3-4

Ressources consommées	Coût unitaire	Nombre d'unités	Coût total par ressource
Séjour en réanimation	807,21 €*	4 jours	3 228,84 €
Séjour en soins intensifs	404,08 €*	7 jours	2 828,56 €
Total			6 057,40 €

*Données issues de l'ATIH

Tableau 34. Coûts des EI intégrés dans le modèle

Type d'EI	Coût par EI (€ 2019)	Proportion de patients	Source / justification/durée
EI de grade 3-4	Inclus dans GHM	-	Pris en compte dans les GHMs liés à la chimiothérapie de conditionnement et à l'injection

SRC de grade 3-4	6 057,40 €	14,7%	Séjours en réanimation (4j - 807,21€ par j), soins intensif (7j -404,08€ par j) La durée médiane de résolution du SRC dans ZUMA-2 : (11 jours), l'hypothèse est faite que le patient passe un tiers de son temps en réanimation et deux tiers en soins intensifs (avis experts), soit environ 4 jours et 7 jours respectivement.
SRC de grade 2	0 €	47,1%	-
Hypogammaglobulinémie de grade 1-2	3 866,43 €	19,1%	Traitement (IgIV), coût d'administration (GHM 28Z17Z) et transport (Durée moyenne d'environ 8 mois)

➔ Pour le bras SOC

En analyse de référence, pas de coûts liés aux EI appliqués.

Coût de transport

Tableau 35. Coût de transport pour le bras Tecartus et le bras SOC

Poste de coûts	Bras TECARTUS	Bras SOC
Coût de transport	104,37 € pour un trajet aller/retour (un coût de transport deux fois plus important que pour le bras comparateur)	52,19 € pour un trajet aller/retour (coût moyen remboursé et non remboursé)

Tableau 36. Calcul pour l'estimation du coût de transport remboursé

Transports pris en charge par l'assurance maladie	Nombre de trajets (millions)	Montant (millions d'€)	Répartitions	Coût total moyen (€ 2015)	Total actualisé (€ 2020)	Aller-retour (€ 2020)
VSL	21,0	676,0	43,75%	42,08	44,96	89,92
Taxis	27,0	1344,0	56,25%			
Total remboursé (39%)				35,07 €		

La formule estimant le coût moyen d'un trajet entre le domicile et l'hôpital est la suivante :

$$(676,0/21,0 * 43,75\%) + (1344,0/27,0 * 56,25\%) = 42,08$$

Le coût moyen actualisé par trajet est de 44,96 € pour les transports assis professionnalisés (TAP) pris en charge par l'assurance maladie, cela correspond à un coût de transport de 89,92 € (aller et retour) par patient. D'après un rapport de l'IGAS, 39% des patients sont remboursés pour leur transport sanitaire.

Tableau 37. Calcul pour l'estimation du coût de transport non remboursé

	Valeurs
Distance moyenne domicile-hôpital [Erreur ! Signet non défini.] (km)	25,6
Coût/km [Erreur ! Signet non défini.]	0,548
Coût d'un transport non remboursé	14,03

Aller-retour (€ 2020)	28,06
Total non remboursé (61%)	17,12 €

Le coût des transports non remboursés (61%) a été calculé en multipliant la distance moyenne entre le domicile du patient et un centre de soins en chimiothérapie, estimé à 25,6 km selon la littérature et le barème kilométrique en vigueur en 2020 pour un véhicule de 5 CV fiscaux (0,548 €/km). Le coût moyen pour un trajet aller/retour non remboursé a été estimé à 28,06 €.

Le coût moyen d'un trajet en transports, est obtenu en multipliant le coût moyen remboursé et non remboursé par la proportion remboursée et non remboursée (39% x 89,92 € + 61% x 28,06 €) soit 52,19 € par trajet aller/retour pour le bras comparateur.

Coût de soins de fin de vie

Tableau 38. Coûts des soins de fin de vie pour le bras Tecartus et le bras SOC

Poste de coûts	Bras TECARTUS	Bras SOC
Coût de fin de vie	7 731,79 € en une fois, dans le cycle du décès (ENC-MCO, ENC-SSR, ENC-HAD 2017). A l'hôpital, le coût de décès a été calculé en considérant le GHM 23Z02Z « Soins Palliatifs, avec ou sans acte », pondéré par la répartition entre les secteurs public et privé. En SSR, à partir du groupe médico-économique correspondant aux soins palliatifs (GME 2303A1, 2303B1 et 2303C1). En HAD [i], le coût journalier : prise en charge principal (MPP) pour soins palliatifs (MPP 04).	

Coût de la formation

➔ Pour le bras TECARTUS

Tableau 39. Coût de la formation pour le bras TECARTUS

Poste de coûts	Bras TECARTUS
Coût de formation	■ € par patient. Le coût de revue annuelle estimé à ■ € (personnel impliqué/temps/taux horaire). Estimation d'une prise en charge d'environ 300 patients Yescarta ou Tecartus par an (à ce jour une vingtaine de centres qualifiés en France), soit un nombre de patients traités par centre qualifié estimé à 30 patients sur deux ans.

Coûts des aidants

➔ Pour le bras TECARTUS

Tableau 40. Coût de la formation pour le bras TECARTUS

Poste de coûts	Bras TECARTUS
Coût des aidants	Coût des aidants estimé dans un contexte de prise en charge avec CAR T (sous l'hypothèse de 28 jours d'hébergement dans un hôtel hospitalier à proximité du centre à 55 € la nuit pour 40% des aidants, soit 616 € par patient en moyenne).

3.3.6. Validation

Validation externe

Tableau 41. Comparaison des données de survie modélisées et issues de l'essai clinique ZUMA-2 (population ITT) pour le bras Tecartus

	Données de survie modélisées				Données de survie ZUMA-2	
	A 1 an	A 2 ans	A 5 ans	A 10 ans	A 1 an	A 2 ans
SSP	60,3%	47,1%	32,3 %	22,6%	56,8%	49,1%
SG	76,1%	66,6%	53,48%	42,08%	76,6%	66,5%

Tableau 42. Comparaison des données de survie modélisées, des données de survie issues de SCHOLAR-2 et des données de survie de la méta-analyse pour le bras SOC

	Données de survie du bras « SOC » modélisées				Données de survie de SCHOLAR-2		Données de survie de la méta-analyse (avec 3 études pour la SG, 1 étude SSP)	
	6 mois	A 1 an	A 5 ans	A 10 ans	6 mois	A 1 an	6 mois	A 1 an
SSP	65,7%	49,0%	8,5%	1,49%	NA		NA	
SSP médiane	11 mois				NA		10,1 mois	
SG	65,7%	49,0%	9,6%	2,0%	70,3%	48%	68%	45%
SG médiane	11 mois				11,7 mois		10,3 mois	

3.4. Présentation des résultats et exploration de l'incertitude

3.4.1. Résultats dans l'analyse de référence

3.4.1.1. Résultats de l'étude d'efficacité

Tableau 43. Données de survie et de survie ajustée sur la qualité de vie des interventions comparées

	TECARTUS	Bras SOC	AV/QALY incrémental
Années de vie (AV)			
Sans progression	4,15	1,67	2,47
Avec progression	2,32	0,07	2,25
Total AV	6,47	1,74	4,73
QALY			
Sans progression	3,23	1,33	1,90
Avec progression	1,56	0,04	1,51
EI	-0,06	0,00	-0,06

Total QALY	4,74	1,37	3,36
------------	------	------	------

3.4.1.2. Résultats de l'étude de coût

Tableau 44. Coûts totaux et postes de coûts des interventions comparées

	TECARTUS	Bras SOC	Coût incrémental
Coûts d'acquisition des médicaments	██████████	██████████	341 116 €
Coûts d'administration	██████████	██████████	25 950 €
Coût de la leucaphérese	1 575 €	0 €	1 575 €
Coût de stockage	50 €	0 €	50 €
Coût de la thérapie de bridging	1 785 €	0 €	1 785 €
Coût de la chimiothérapie lymphodéplétive	2 032 €	0 €	2 032 €
Coût de la surveillance post-injection	1 391 €	0 €	1 391 €
Coût de formation	██████████	██████████	██████████
Coût de suivi pré-progression	6 898 €	5 086 €	1 813 €
Coût de suivi post-progression	0 €	0 €	0 €
Coût de fin de vie	4 835 €	7 374 €	-2 539 €
Coûts liés aux EI	1 630 €	0 €	1 630 €
Coût des aidants	616 €	0 €	616 €
Total	398 715 €	23 254 €	375 460 €

Figure 16. Coûts totaux par patient

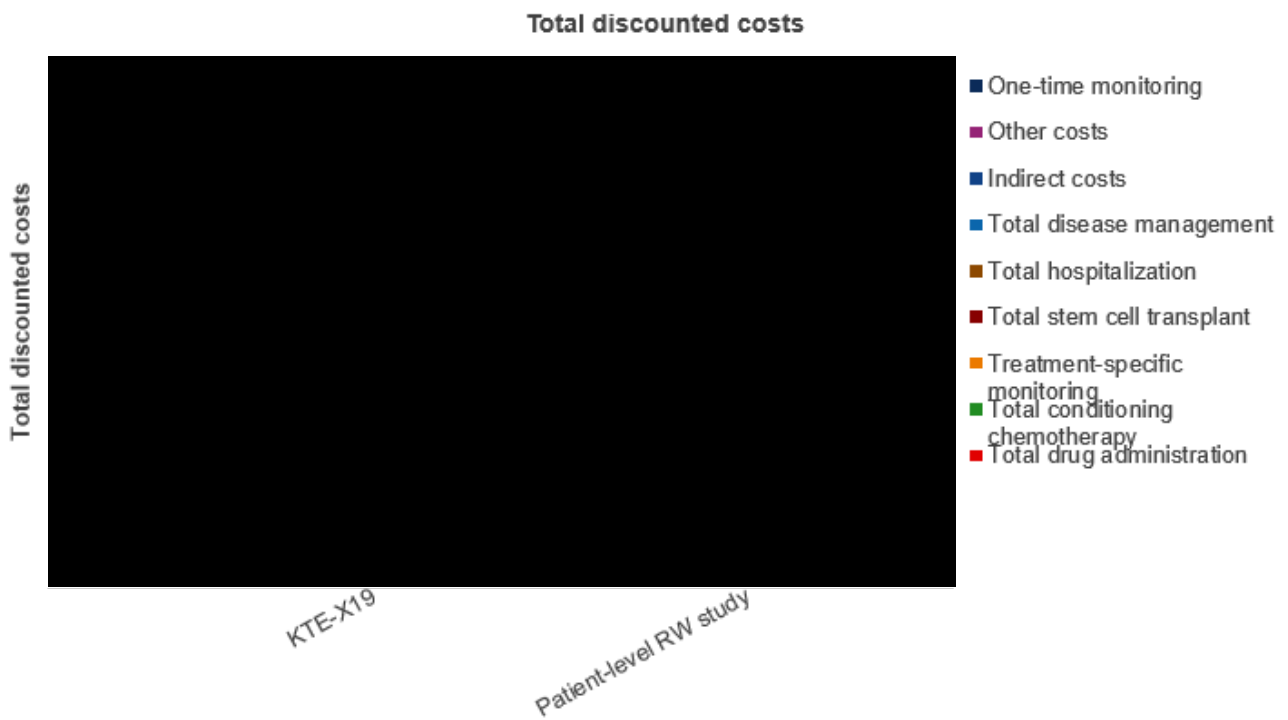
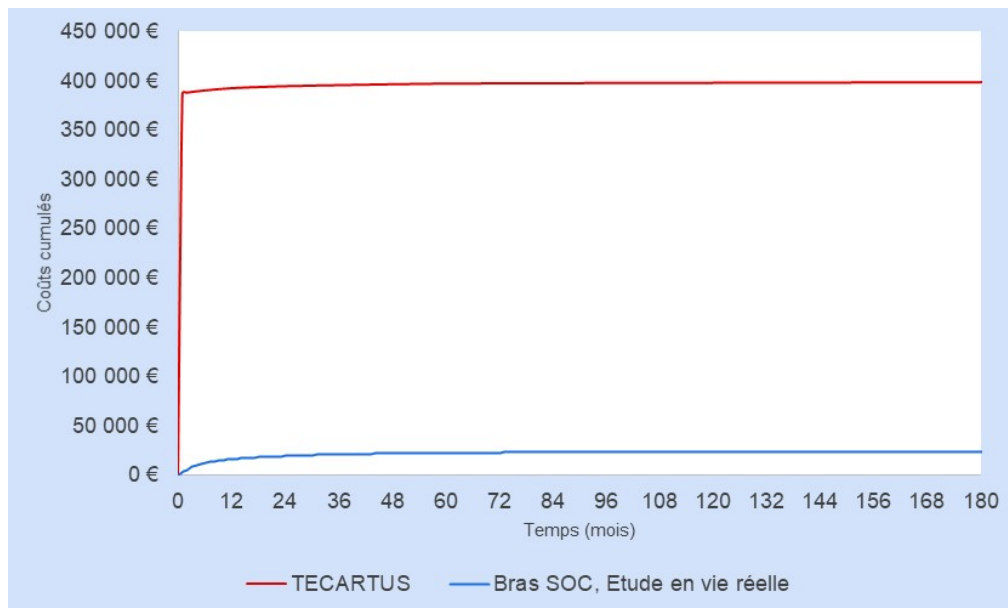


Figure 17. Coûts cumulés sur l'horizon temporel



3.4.1.3. Résultats de l'étude des résultats de santé

Tableau 45. Résultats de survie sans progression et survie globale simulées pour Tecartus et le bras SOC

Résultats non actualisés	TECARTUS				Bras SOC				Survie in- crémentale
	Survie Glo- bale	Pré-progression	Post-progression	Décès	Survie Glo- bale	Pré-progression	Post-progression	Décès	
Evolution dans les différents états									
A 6 mois	84,81%	74,60%	10,21%	15,19%	65,69%	65,69%	0,00%	34,31%	19,12%
A 1 an	76,08%	60,25%	15,83%	23,92%	48,96%	48,96%	0,00%	51,04%	27,12%
A 2 ans	66,64%	47,09%	19,55%	33,36%	30,25%	30,25%	0,00%	69,75%	36,39%
A 5 ans	53,39%	32,34%	21,05%	46,61%	9,59%	8,48%	1,11%	90,41%	43,80%
A 10 ans	41,91%	22,63%	19,29%	58,09%	2,00%	1,49%	0,51%	98,00%	39,91%
A 15 ans	31,15%	16,48%	14,67%	68,85%	0,49%	0,32%	0,17%	99,51%	30,66%
Durée médiane de survie globale (années)	6,17				0,92				5,25
Durée médiane de survie sans progression (années)	1,67				0,92				0,75
Durée moyenne de survie (années)	7,51				1,85				5,67
Durée moyenne de survie dans l'état pré-progression (années)	4,74				1,77				2,97
Durée moyenne de survie dans l'état post-progression (années)	2,77				0,08				2,69

Figure 18. Trace de Markov – Tecartus

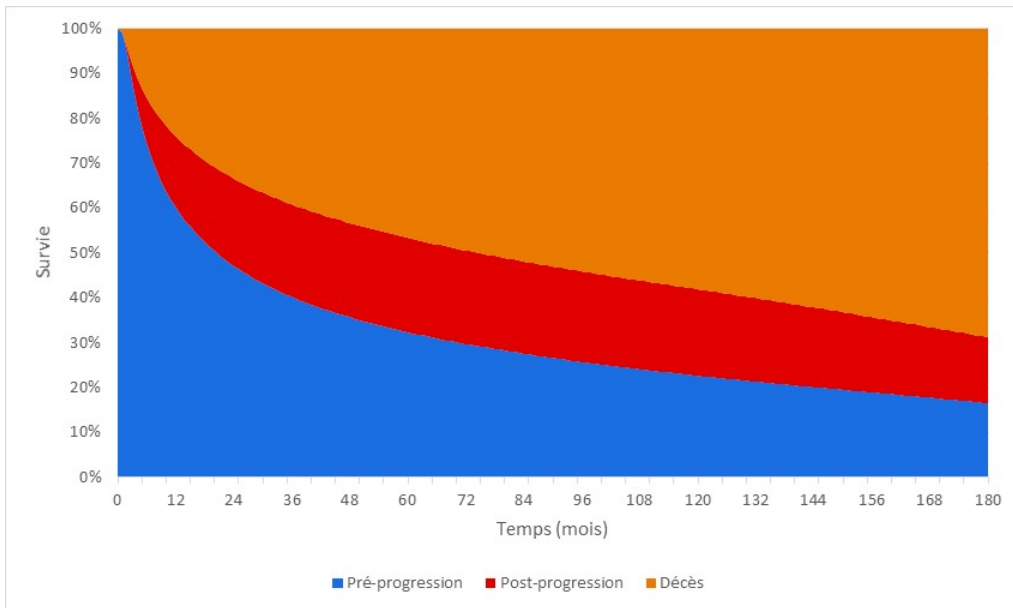


Figure 19. Trace de Markov – bras SOC

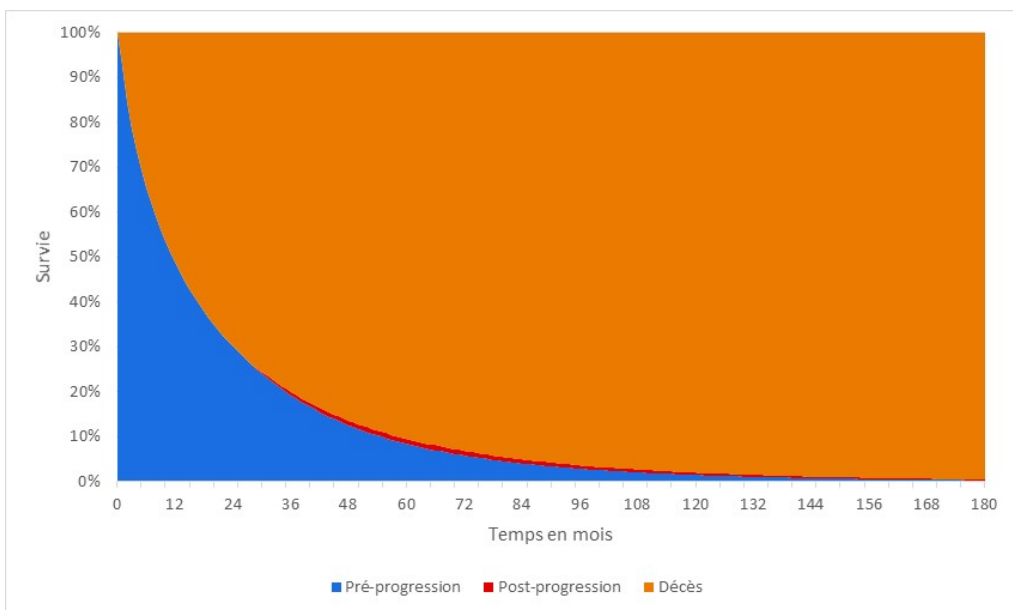
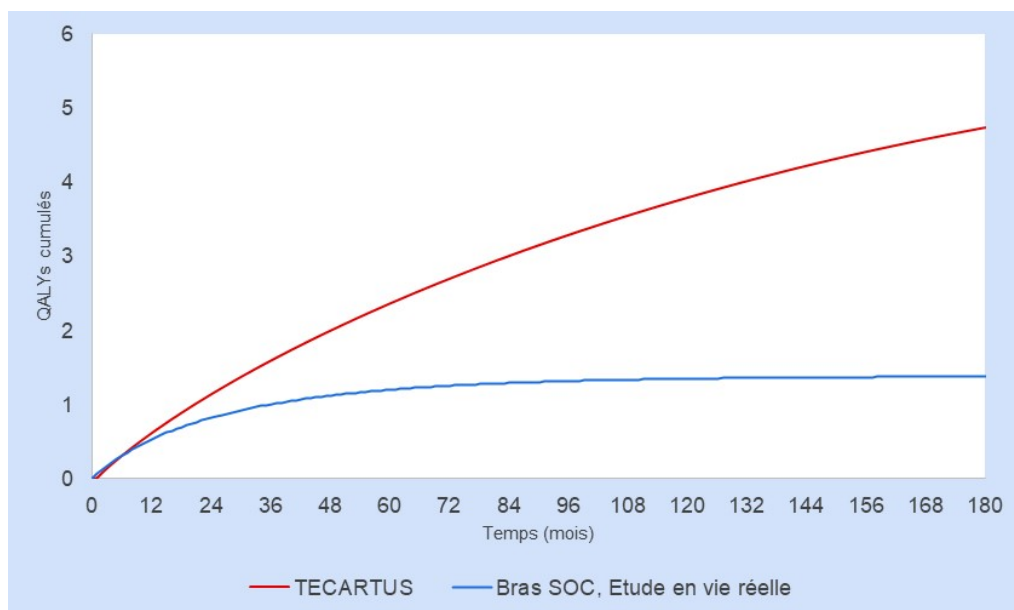


Figure 20. Gain cumulé en QALY sur l'horizon temporel



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

3.4.2.1. Analyse de sensibilité déterministe

Méthode

Les paramètres du modèle susceptibles de générer de l'incertitude sont les suivants :

- Les paramètres liés aux extrapolations des courbes des survies globale et sans progression ;
- Les valeurs des scores d'utilité utilisées dans les deux bras de l'analyse ;
- La valeur de la désutilité liée aux EI (dépendant des scores d'utilité de chaque EI et de la durée des EI) ;
- Les différents coûts relatifs aux traitements ou au suivi (administration, suivi (pré et post-progression, soins de fin de vie), EI).

Résultat

Tableau 46. Résultats des analyses de sensibilité déterministes

Paramètres	Bornes		Borne basse			Borne haute		
	Borne basse	Borne haute	Coût in-crémental	Gain en QALYs	RDCR	Coût in-crémental	Gain en QALYs	RDCR
SG TECARTUS-Gamma G-Mu	0,0626	6,0428	374 998 €	1,25	300 222 € (168,9%)	373 728 €	5,61	66 628 € (-40,3%)
SG TECARTUS-Gamma G-Q	-3,1848	0,1164	374 551 €	4,52	82 863 € (-25,8%)	376 343 €	1,62	232 166 € (107,9%)
Utilité Pré-progression	0,3820	0,9957	375 460 €	2,36	158 787 € (42,2%)	375 460 €	3,82	98 293 € (-12%)
Utilité Post-progression	0,3956	0,9273	375 460 €	2,70	138 825 € (24,3%)	375 460 €	3,85	97 412 € (-12,8%)

SG bras SOC-Weibull-Log Scale	2,5501	3,3243	377 798 €	3,76	100 465 € (-10%)	373 009 €	2,85	130 866 € (17,2%)
SG TECARTUS-Gamma G-Log Sigma	0,6340	1,3784	375 830 €	3,03	124 140 € (11,2%)	375 175 €	3,58	104 670 € (-6,3%)
SG bras SOC-Weibull-Log Shape	-0,6052	-0,0649	375 807 €	3,12	120 265 € (7,7%)	375 090 €	3,53	106 349 € (-4,7%)
SSP TECARTUS-Gamma G-Log sigma	-0,2307	1,3771	374 219 €	3,17	118 214 € (5,9%)	376 111 €	3,53	106 683 € (-4,4%)
SSP TECARTUS-Gamma G-Mu	0,7417	3,3482	373 229 €	3,21	116 232 € (4,1%)	377 294 €	3,55	106 140 € (-4,9%)
SSP TECARTUS-Gamma G-Q	-2,3858	-0,4944	376 682 €	3,51	107 278 € (-3,9%)	373 933 €	3,20	116 852 € (4,7%)

3.4.2.2. Analyse de sensibilité probabiliste

Méthode

Tableau 47. Paramètres inclus dans les analyses de sensibilité

Paramètres	Valeur en analyse de référence	Distribution statistique dans la PSA	Borne basse dans la DSA / PSA	Borne haute dans la DSA / PSA	Justification des bornes
Traitements avant injection					
Proportion de patients re-traités avec TECARTUS	2,7%	Beta	1,7%	3,9%	Hypothèse*
Proportion de patients re-traités avec chimiothérapie lymphodéplétive	2,7%	Beta	1,7%	3,9%	Hypothèse*
Proportion de patients re-traités avec leucaphérèse	2,7%	Beta	1,7%	3,9%	Hypothèse*
Proportion de patients re-traités avec thérapie de bridging	2,7%	Beta	1,7%	3,9%	Hypothèse*
Proportion de thérapie de bridging	60%	Beta	35,6%	81,9%	Hypothèse*
Proportion de patients avec chimiothérapie lymphodéplétive	93,2%	Beta	22,2%	100%	Hypothèse*
Extrapolations des courbes de survie					
Tecartus : SSP Gamma généralisée-Mu	2,04494	Normal	0,74166	3,34822	IC 95%

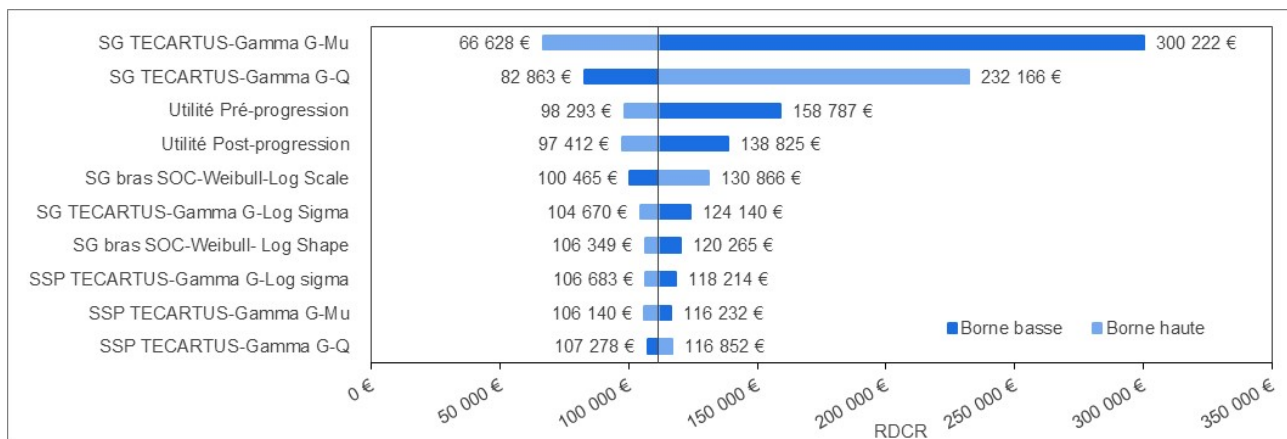
Tecartus : SSP Gamma généralisée-Log sigma	0,57323	Normal	-0,23069	1,37715	IC 95%
Tecartus : SSP Gamma généralisée-Q	-1,44011	Normal	-2,38582	-0,49441	IC 95%
Tecartus : SG Gamma généralisée-Mu	3,05270	Normal	0,06256	6,04284	IC 95%
Tecartus : SG Gamma généralisée-Log sigma	1,00624	Normal	0,63405	1,37843	IC 95%
Tecartus : SG Gamma généralisée-Q	-1,53421	Normal	-3,18482	0,11640	IC 95%
Bras SOC SG-Weibull-Log Scale	2,93719	Normal	2,55007	3,32432	IC 95%
Bras SOC SG-Weibull-Log Shape	-0,33505	Normal	-0,60519	-0,06491	IC 95%
Utilités/Désutilités					
Pré-progression	0,803	Beta	0,382	0,996	IC 95%
Post-progression	0,700	Beta	0,396	0,927	IC 95%
Désutilité Syndrome de relargage des cytokines (SRC)	0,760	Beta	0,408	0,974	Hypothèse*
Désutilité : Neutropénie	0,127	Beta	0,081	0,180	Hypothèse*
Désutilité : Leucopénie	0,15	Beta	0,096	0,213	Hypothèse*
Désutilité : Thrombocytopénie	0,11	Beta	0,071	0,157	Hypothèse*
Désutilité : Anémie	0,12	Beta	0,077	0,171	Hypothèse*
Désutilité : Perturbation hydro-électrolytique	0,15	Beta	0,096	0,213	Hypothèse*
Désutilité : Encéphalopathie	0,15	Beta	0,096	0,213	Hypothèse*
Désutilité : Hypotension	0,15	Beta	0,096	0,213	Hypothèse*
Désutilité : Hypoxie	0,11	Beta	0,071	0,157	Hypothèse*
Désutilité : Augmentation des transaminases	0,15	Beta	0,096	0,213	Hypothèse*
Désutilité : Pyrexie	0,11	Beta	0,071	0,157	Hypothèse*
Désutilité : Lymphopénie	0,15	Beta	0,096	0,213	Hypothèse*
Désutilité : Hypertension	0,15	Beta	0,096	0,213	Hypothèse*
Désutilité : Pneumonie	0,15	Beta	0,096	0,213	Hypothèse*
Désutilité : Neutropénie fébrile	0,127	Beta	0,081	0,180	Hypothèse*
Désutilité : Insuffisance rénale aiguë	0,15	Beta	0,096	0,213	Hypothèse*
Désutilité : Hypokaliémie	0,15	Beta	0,096	0,213	Hypothèse*

Désutilité : Insuffisance respiratoire	0,15	Beta	0,096	0,213	Hypothèse*
Désutilité : Septicémie	0,15	Beta	0,096	0,213	Hypothèse*
Désutilité : Hypocalcémie	0,15	Beta	0,096	0,213	Hypothèse*
EI					
Syndrome de relargage des cytokines (SRC)	15%	Beta	9%	21%	Hypothèse*
Neutropénie	87%	Beta	37%	100%	Hypothèse*
Leucopénie	56%	Beta	34%	77%	Hypothèse*
Thrombocytopénie	54%	Beta	33%	75%	Hypothèse*
Anémie	53%	Beta	32%	73%	Hypothèse*
Perturbation hydro-électrolytique	32%	Beta	20%	46%	Hypothèse*
Encéphalopathie	29%	Beta	19%	42%	Hypothèse*
Hypotension	22%	Beta	14%	31%	Hypothèse*
Hypoxie	21%	Beta	13%	29%	Hypothèse*
Augmentation des transaminases	19%	Beta	12%	27%	Hypothèse*
Pyrexie	15%	Beta	9%	21%	Hypothèse*
Lymphopénie	15%	Beta	9%	21%	Hypothèse*
Hypertension	13%	Beta	8%	19%	Hypothèse*
Pneumonie	13%	Beta	8%	19%	Hypothèse*
Neutropénie fébrile	7%	Beta	5%	10%	Hypothèse*
Insuffisance rénale aiguë	7%	Beta	5%	10%	Hypothèse*
Hypokaliémie	7%	Beta	5%	10%	Hypothèse*
Insuffisance respiratoire	6%	Beta	4%	8%	Hypothèse*
Septicémie	6%	Beta	4%	8%	Hypothèse*
Hypocalcémie	6%	Beta	4%	8%	Hypothèse*
Syndrome de relargage des cytokines (SRC) (grade 2)	47%	Beta	29%	66%	Hypothèse*
Hypogammaglobulinémie (grade 1-2)	19%	Beta	12%	27%	Hypothèse*
Durée : Syndrome de relargage des cytokines (SRC)	12,8	Gamma	8,28	18,28	Hypothèse*
Durée : Neutropénie	28,7	Gamma	18,57	40,99	Hypothèse*
Durée : Leucopénie	35	Gamma	22,65	49,99	Hypothèse*
Durée : Thrombocytopénie	53,9	Gamma	34,86	76,94	Hypothèse*
Durée : Anémie	14	Gamma	9,06	20,00	Hypothèse*

Durée : Perturbation hydro-électrolytique	16	Gamma	10,35	22,85	Hypothèse*
Durée : Encéphalopathie	61,9	Gamma	40,06	88,42	Hypothèse*
Durée : Hypotension	5	Gamma	3,24	7,14	Hypothèse*
Durée : Hypoxie	26	Gamma	16,83	37,14	Hypothèse*
Durée : Augmentation des transaminases	26	Gamma	16,83	37,14	Hypothèse*
Durée : Pyrexie	2	Gamma	1,29	2,86	Hypothèse*
Durée : Lymphopénie	64	Gamma	41,42	91,42	Hypothèse*
Durée : Hypertension	5	Gamma	3,24	7,14	Hypothèse*
Durée : Pneumonie	26	Gamma	16,83	37,14	Hypothèse*
Durée : Neutropénie fébrile	26	Gamma	16,83	37,14	Hypothèse*
Durée : Insuffisance rénale aiguë	26	Gamma	16,83	37,14	Hypothèse*
Durée : Hypokaliémie	26	Gamma	16,83	37,14	Hypothèse*
Durée : Insuffisance respiratoire	26	Gamma	16,83	37,14	Hypothèse*
Durée : Septicémie	26	Gamma	16,83	37,14	Hypothèse*
Durée : Hypocalcémie	26	Gamma	16,83	37,14	Hypothèse*
Coûts					
Rituximab	144,16 €	Gamma	93,29 €	205,92 €	Hypothèse*
Obinutuzumab	2 953,40 €	Gamma	1 911,28 €	4 218,65 €	Hypothèse*
Ibrutinib	5 416,19 €	Gamma	3 505,07 €	7 736,51 €	Hypothèse*
Administration en IV	520,32 €	Gamma	336,72 €	743,23 €	Hypothèse*
Administration en IV des thérapies de bridging	572,50 €	Gamma	370,49 €	817,76 €	Hypothèse*
Administration de la chimiothérapie lymphodéplétive	2 121,79 €	Gamma	1 373,11 €	3 030,77 €	Hypothèse*
Leucaphérèse	1 534,01 €	Gamma	992,73 €	2 191,19 €	Hypothèse*
Administration de TECARTUS	████████	Gamma	████████	████████	Hypothèse*
Période de surveillance post-injection	1 354,36 €	Gamma	876,47 €	1 934,57 €	Hypothèse*
Coûts de suivi pré-progression	5 207,59 €	Gamma	3 370,08 €	7 438,54 €	Hypothèse*
Coûts de stockage	48,58 €	Gamma	31,44 €	69,39 €	Hypothèse*
Coûts des aidants	616,00 €	Gamma	398,64 €	879,90 €	Hypothèse*
Coûts de formation	████████	Gamma	████████	████████	Hypothèse*

Coûts du syndrome de relargage des cytokines (SRC) grade 3-4	6 057,40 €	Gamma	3 920,03 €	8 652,41 €	Hypothèse*
Coût de l'hypogammaglobulinémie (grade 1-2)	2 167,33 €	Gamma	1 402,58 €	3 095,82 €	Hypothèse*
Coûts de fin de vie	7 731,79 €	Gamma	5 003,61 €	11 044,12 €	Hypothèse*

Figure 21. Diagramme de Tornado



Résultat

Tableau 48. Résultats de l'analyse de sensibilité probabiliste sur l'analyse de référence

Traitements	Coûts totaux			QALYs		
	Moyenne	IC 95%		Moyenne	IC 95%	
TECARTUS	398 812 €	387 775 €	411 923 €	4,584	2,223	6,510
Bras SOC	22 826 €	18 114 €	27 745 €	1,371	0,631	2,131

Figure 22. Nuage de points des RDCR avec intervalles de confiance à 95%

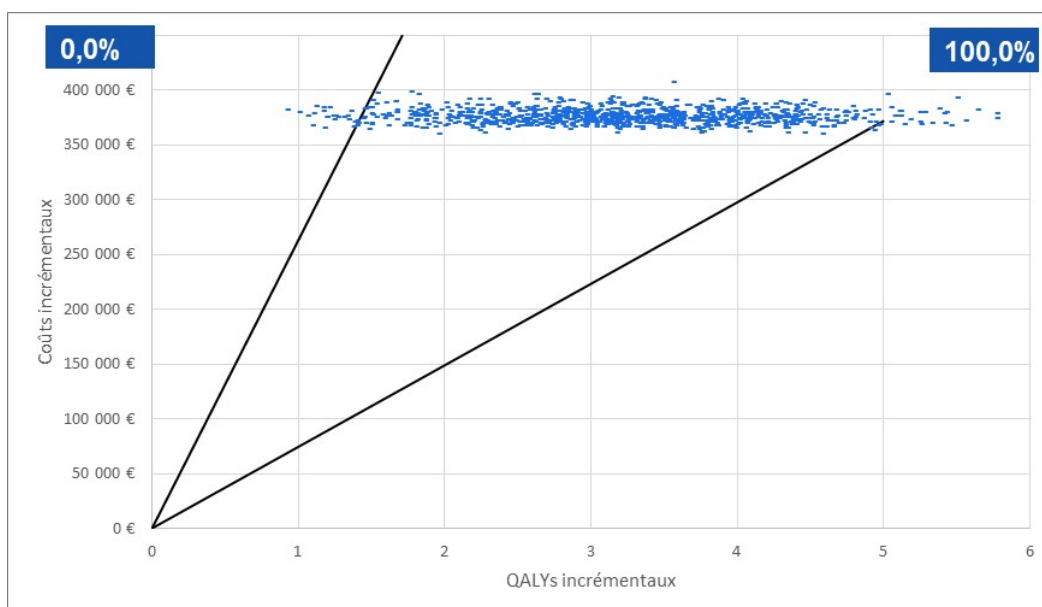


Tableau 49. Probabilité d'être coût-efficace en fonction de la propension à payer

Probabilité d'être coût-efficace	Propension à payer pour un QALY
10%	85 201 €
20%	92 921 €
30%	100 484 €
40%	108 439 €
50%	117 002 €
60%	126 449 €
70%	138 592 €
80%	157 352 €
90%	189 820 €

3.4.2.3. Analyse de sensibilité en scénario

Méthode

Tableau 50. Paramètres inclus dans les analyses en scénario

N°		Analyse de référence	Analyse en scénario
Horizon temporel et taux d'actualisation			
1a	Horizon temporel	15 ans	10 ans
1b			Vie entière (extinction de la cohorte)
2a	Taux d'actualisation	2,5% pour les coûts et les résultats jusqu'à 30 ans et décroissance jusqu'à 1,5%	0 % pour les coûts et les résultats
2b			4,5 % pour les coûts et les résultats
Population simulée			
3	Population simulée	Population ITT	Population mITT (N=68) Tecartus : SSP : loi Gamma généralisée SG : loi Gamma généralisée Bras SOC, ajusté sur les données de ZUMA-2 : SG : loi Weibull SSP : ratio SSP/SG
Extrapolation de la SSP et de la SG			
Modèles paramétriques ajustés sur la mortalité en population générale, données de l'étude en vie réelle européenne SCHOLAR-2			
4a	SSP	Tecartus : SSP loi Gamma Généralisée estimée sur les données brutes de ZUMA-2	Loi Gompertz car donnent des extrapolations optimistes
4b			Loi Log-normale car donnent des extrapolations pessimistes

4c		Bras SOC : SSP estimée avec ratio SSP/SG de la méta-analyse	Faire l'hypothèse que tous les patients survivants à chaque cycle sont en progression (SSP=0%)
4d			Faire l'hypothèse que tous les patients survivants à chaque cycle sont en survie sans progression (SSP=100%)
4e	SG	Tecartus : SG loi Gamma Généralisée estimée sur les données brutes de ZUMA-2	Loi Gompertz car donnent des extrapolations modérées
4f			Loi Log-normale car donnent des extrapolations pessimistes
4g			Extrapolations à partir de la fin de KM pour SSP et SG de TECARTUS
4h		Bras SOC : SG loi Weibull estimée sur les données de l'étude en vie réelle SCHOLAR-2 ajustées sur les données de ZUMA-2	Loi Log-logistique car donnent des extrapolations modérées
4i			Loi Exponentielle car donnent des extrapolations pessimistes
4j			IC loi de Weibull : borne haute
4k			IC loi de Weibull : borne basse
4l			SG estimée sur les données brutes (naïves) de l'étude en vie réelle SCHOLAR-2 : loi Weibull
4m			HR=0.37 avec la méthode de comparaison naïve
4n			HR=0.36 avec la méthode de comparaison IPW
4o			HR=0.30 avec la méthode de comparaison MVR
4p			HR=0.29 avec la méthode de comparaison « double robust model ».
Modèles mixture-cure pour TECARTUS			
5a-5d	SSP et SG	Modèles paramétriques ajustés sur la mortalité en population générale pour les extrapolations des SSP et SG de Tecartus : SSP : loi de Gompertz SG : loi de Gompertz	Modèle Mixture-cure pour SSP et SG de Tecartus : Analyse Modérée SSP : loi exponentielle SG: loi exponentielle (Temps de guérison de 5 (scénario 5a) ou 10 ans (scénario 5d))
5b-5e			Modèle Mixture-cure pour SSP et SG de Tecartus : Analyse optimiste SSP : loi Gompertz SG : loi Gompertz (Temps de guérison de 5 (scénario 5b) ou 10 ans (scénario 5e))
5c-5f			Modèle Mixture-cure pour SSP et SG de Tecartus : Analyse pessimiste SSP : loi lognormale SG : loi lognormale (Temps de guérison de 5 (scénario 5c) ou 10 ans (scénario 5f))

Modèles paramétriques ajustés sur la mortalité en population générale, données de la méta-analyse

6a	SSP et SG	<p>Extrapolations des données brutes de Tecartus issues de ZUMA-2</p> <p>Extrapolations des données du bras SOC issues de l'étude en vie réelle SCHOLAR-2 ajustées sur les données de ZUMA-2</p>	<p>Méta-analyse avec 3 études pour la SG et ratio SSP/SG pour la SSP</p> <hr/> <p>Comparaison indirecte ajustée : extrapolations des données de Tecartus issues de ZUMA-2 ajustées aux données du bras SOC issues de la méta-analyse</p> <p>Tecartus : SSP : loi log-normale SG : loi Gamma généralisée</p> <p>Bras SOC : SSP : loi log-normale SG : ratio SSP/SG</p>
6b			<p>Comparaison indirecte non ajustée (naïve) : extrapolations des données brutes issues de ZUMA-2 pour Tecartus ; extrapolations des données brutes issues de la méta-analyse pour bras SOC</p> <p>Tecartus : (même extrapolation que celle de l'analyse de référence)</p> <p>Bras SOC : SSP : loi log-normale SG : ratio SSP/SG</p>
6c			<p>Méta-analyse avec 3 études pour la SG et 1 étude pour la SSP</p> <hr/> <p>Comparaison indirecte ajustée : extrapolations des données de Tecartus issues de ZUMA-2 sont ajustées aux données du bras SOC issues de la méta-analyse</p> <p>Tecartus : SSP : loi log-normale SG : loi Gamma généralisée</p> <p>Bras SOC : SSP : loi log-normale SG : loi log-normale</p>
6d			<p>Comparaison indirecte non ajustée (naïve) : extrapolations des données brutes issues de ZUMA-2 pour Tecartus ; extrapolations des données brutes issues de la méta-analyse pour bras SOC</p>

		<p>Tecartus : (même extrapolation que celle de l'analyse de référence)</p> <p>Bras SOC :</p> <p>SSP : loi log-normale</p> <p>SG : loi log-normale</p>
6e		<p>Méta-analyse avec 4 études pour la SG et 2 études pour la SSP</p> <p>Comparaison indirecte ajustée : extrapolations des données de Tecartus issues de ZUMA-2 sont ajustées aux données du bras SOC issues de la méta-analyse</p> <p>Tecartus :</p> <p>SSP : loi log-normale</p> <p>SG : loi loi Gamma généralisée</p> <p>Bras SOC :</p> <p>SSP : loi log-normale</p> <p>SG : loi log-normale</p>
6f		<p>Comparaison indirecte non ajustée (naïve) : extrapolations des données brutes issues de ZUMA-2 pour Tecartus ; extrapolations des données brutes issues de la méta-analyse pour bras SOC</p> <p>Tecartus : (même extrapolation que celle de l'analyse de référence)</p> <p>Bras SOC :</p> <p>SSP : loi log-normale</p> <p>SG : loi log-normale</p>
6g		<p>Méta-analyse avec la seule étude de McCulloch</p> <p>Comparaison indirecte ajustée : extrapolations des données de Tecartus issues de ZUMA-2 sont ajustées aux données du bras SOC issues de la méta-analyse</p> <p>Tecartus :</p> <p>SSP : loi log-normale</p> <p>SG : loi loi Gamma généralisée</p> <p>Bras SOC :</p> <p>SSP : loi log-normale</p> <p>SG : loi log-normale</p>
6h		<p>Comparaison indirecte non ajustée (naïve) : extrapolations des données brutes issues de ZUMA-2 pour</p>

			<p>Tecartus ; extrapolations des données brutes issues de la méta-analyse pour bras SOC</p> <p>Tecartus : (même extrapolation que celle de l'analyse de référence)</p> <p>Bras SOC :</p> <p>SSP : loi log-normale</p> <p>SG : loi log-normale</p>
EI			
7a	EI	Non prise en compte des EI dans le bras SOC	Prise en compte des EI dans le bras SOC
7b	Durée de traitement du bras SOC	Avis d'experts et recommandations	Durées de traitement estimées dans SCHOLAR-2
Utilités			
8a	Scores d'utilités	Scores d'utilité EQ-5D-3L issus de ZUMA-2 (approche par le ratio d'utilité post-progression sur utilité pré-progression de l'étude soumise au NICE)	Scores d'utilité EQ-5D-3L issus de ZUMA-2 (approche par ratio d'utilité calculé sur 5 études pour l'état post-progression)
8b			Scores d'utilité EQ-5D-5L issus de ZUMA-2 (approche par le ratio d'utilité post-progression sur utilité pré-progression de l'étude soumise au NICE)
8c			Scores d'utilité EQ-5D-5L issus de ZUMA-2 (approche par ratio d'utilité calculé sur 5 études pour l'état post-progression)
8d			Utilités brutes (calculées sans modèle de régression)
8e			Décrément calculé avec ratio de LaChaine et al.
8f			Décrément calculé avec ratio de Yoong et al.
8g			Valeurs d'utilité de RAY et SPARK
8h	Désutilité	Désutilité liée aux EI prise en compte	Désutilité non prise en compte pour TECARTUS
8i		Désutilité liée aux hypogammaglobulinémies non prise en compte	Désutilité liée aux hypogammaglobulinémies prise en compte
8j	Décrément d'utilité lié à l'âge	Décrément d'utilité lié à l'âge pris en compte	Décrément d'utilité lié à l'âge non pris en compte
Coûts			
9a	Coûts des aidants	Prise en compte du coût des aidants	Sans prise en compte du coût des aidants
9b	Coût d'administration de TECARTUS	25% de GHM 17M153 et 75% de GHM 17M154	100% de GHM 17M153 pour l'injection de TECARTUS
9c			100% de GHM 17M154 pour l'injection de TECARTUS

9d	Coût de transport	Non prise en compte des ambulances dans le calcul du coût de transport	Ajout des ambulances dans le cout de transport
9e	Age au début de la simulation	63,7 ans	Age = 60 ans
9f			Age = 68 ans
9g	Poids des patients	74,7 ans	Poids = 81,8 kg
9h			Poids = 70 kg
9i	Surface corporelle	1,82 m ²	SC = 1,98 m ²
9j			SC = 1,70 m ²
10a	Coûts de TECARTUS	Prix revendiqué par l'industriel	Analyse sur le niveau de prix de Tecartus : variation de - [REDACTED]
10b			Analyse sur le niveau de prix de Tecartus : variation de - [REDACTED]
10c			Analyse sur le niveau de prix de Tecartus : variation de [REDACTED]
10d			Analyse sur le niveau de prix de Tecartus : variation de [REDACTED]

Résultats

Tableau 51. Résumé des résultats des analyses de sensibilité de scénarios en QALY gagné

Paramètres	Coût incrémental	QALY incremental	RDCR	% variation*
Horizon temporel et taux d'actualisation				
1a: horizon temporel de 10 ans	374 995 €	2,45	153 304 €	37,31%
1b: horizon temporel vie entière	376 844 €	4,19	89 886 €	-19,49%
2a: Taux d'actualisation de 0%	375 499 €	4,03	93 151 €	-16,57%
2b: Taux d'actualisation de 4,5%	375 462 €	2,94	127 827 €	14,49%
Population simulée				
3: Population mITT	406 056 €	4,08	99 572 €	-10,82%
Extrapolation de la SSP et de la SG				
Modèles paramétriques ajustés sur la mortalité en population générale sur les données de l'étude en vie réelle européenne				
SSP				
4a: TECARTUS, SSP loi de Gompertz	375 581 €	3,44	109 301 €	-2,10%
4b: TECARTUS, SSP loi log-normale	375 260 €	3,27	114 654 €	2,69%
4c: Bras SOC, SSP=0%	391 341 €	3,53	110 764 €	-0,79%
4d: Bras SOC, SSP=100%	375 286 €	3,36	111 818 €	0,15%
SG				

4e: TECARTUS, SG loi de Gompertz	375 106 €	3,71	101 027 €	-9,51%
4f: TECARTUS, SG loi log-normale	375 945 €	2,94	127 684 €	14,36%
4g: Extrapolations à partir de la fin de KM pour SSP et OS de TECARTUS	375 430 €	3,36	111 615 €	-0,03%
4h: Bras SOC, loi log-logistique	374 330 €	2,79	134 169 €	20,17%
4i: Bras SOC, loi exponentielle	375 102 €	3,57	105 018 €	-5,94%
4j: IC loi de Weibull : borne haute	373 720 €	2,64	141 311 €	26,57%
4k: IC loi de Weibull : borne basse	377 559 €	3,90	96 901 €	-13,21%
4l: Bras SOC non ajusté, comparaison naïve	375 249 €	3,47	108 015 €	-3,25%
4m: HR = 0,37	381 334 €	2,91	131 073 €	17,40%
4n: HR = 0,36	381 595 €	2,96	128 974 €	15,52%
4o: HR = 0,30	383 159 €	3,25	117 719 €	5,44%
4p: HR = 0,29	383 420 €	3,30	116 039 €	3,93%
Modèles mixture-cure pour TECARTUS				
Temps de guérison de 5 ans				
5a: SSP et SG : loi exponentielle	374 628 €	4,15	90 365 €	-19,06%
5b: SSP et SG : loi Gompertz	374 459 €	4,37	85 746 €	-23,20%
5c: SSP et SG : loi lognormale	374 911 €	3,93	95 383 €	-14,57%
Temps de guérison de 10 ans				
5d: SSP et SG : loi exponentielle	374 628 €	4,14	90 580 €	-18,87%
5e: SSP et SG : loi de Gompertz	374 459 €	4,36	85 945 €	-23,02%
5f: SSP et SG : loi lognormale	374 911 €	3,92	95 615 €	-14,36%
Modèles paramétriques ajustés sur la mortalité en population générale sur les données de la méta-analyse				
Méta-analyse avec 3 études pour la SG et ratio SSP/SG pour la SSP				
6a: Comparaison ajustée	376 283 €	3,68	102 359 €	-8,32%
6b: Comparaison non ajustée (naïve)	377 165 €	3,50	107 882 €	-3,37%
Méta-analyse avec 3 études pour la SG et 1 étude pour la SSP				
6c: Comparaison ajustée	374 235 €	3,63	102 991 €	-7,75%
6d: Comparaison non ajustée (naïve)	375 117 €	3,45	108 615 €	-2,72%
Méta-analyse avec 4 études pour la SG et 2 études pour la SSP				
6e: Comparaison ajustée	376 493 €	3,69	102 101 €	-8,55%
6f: Comparaison non ajustée (naïve)	377 375 €	3,51	107 593 €	-3,63%
Méta-analyse avec l'étude de McCulloch uniquement				
6g: Comparaison ajustée	374 081 €	3,69	101 259 €	-9,31%

6h: Comparaison non ajustée (naïve)	374 962 €	3,51	106 697 €	-4,44%
EI et durées de traitement du bras SOC				
7a : Prise en compte des EI dans le bras SOC	373 293 €	3,38	110 492 €	-1,04%
7b : Durées de traitement du bras SOC	380 657 €	3,36	113 195 €	1,38%
Utilités				
8a : échelle EQ-5D-3L, approche par ratio issu de 5 études pour l'utilité post-progression	375 460 €	3,21	116 995 €	4,79%
8b : échelle EQ-5D-5L, approche par ratio issu de l'évaluation d'ibrutinib au NICE pour l'utilité post-progression	375 460 €	3,83	98 001 €	-12,22%
8c : échelle EQ-5D-5L, approche par ratio issu de 5 études pour l'utilité post-progression	375 460 €	3,66	102 696 €	-8,02%
8d: Utilités brutes (calculées sans modèle de régression)	375 460 €	3,34	112 360 €	0,64%
8e: Décrément calculé avec ratio de LaChaine et al.	375 460 €	3,18	117 972 €	5,66%
8f: Décrément calculé avec ratio de Yoong et al.	375 460 €	3,14	119 736 €	7,24%
8g : Valeur d'utilité de RAY et SPARK	375 460 €	3,26	114 997 €	3,00%
8h : Désutilité non prise en compte	375 460 €	3,42	109 843 €	-1,62%
8i: Désutilité des hypogammaglobulinémie	375 460 €	3,35	112 226 €	0,52%
8j: Sans le décrement d'utilité lié à l'âge	375 460 €	3,51	106 999 €	-4,16%
Coûts				
9a : Sans prise en compte du coût des aidants	374 844 €	3,36	111 466 €	-0,16%
9b: 100% de GHM 17M153 pour l'injection de TECARTUS	367 549 €	3,36	109 297 €	-2,11%
9c: 100% de GHM 17M154 pour l'injection de TECARTUS	378 499 €	3,36	112 553 €	0,81%
9d: Ajout des ambulances dans le cout de transport	375 453 €	3,36	111 647 €	0,00%
9e: Age = 60 ans	375 213 €	3,47	108 134 €	-3,15%
9f: Age = 68 ans	375 916 €	3,15	119 450 €	6,99%
9g: Poids = 81,8 kg	375 494 €	3,36	111 659 €	0,01%
9h: Poids = 70 kg	375 438 €	3,36	111 643 €	-0,01%
9i: SC = 1,98 m²	375 183 €	3,36	111 567 €	-0,07%
9j: SC = 1,70 m²	375 738 €	3,36	111 732 €	0,07%
10a : Prix de Tecartus diminué de █████	271 318 €	3,36	80 681 €	-27,74%
10b : Prix de Tecartus diminué de 1 █████	340 746 €	3,36	101 327 €	-9,25%

10c : Prix de Tecartus augmenté de [REDACTED]	384 843 €	3,36	114 439 €	2,50%
10d : Prix de Tecartus augmenté de [REDACTED]	410 174 €	3,36	121 972 €	9,25%

Variation du prix de TECARTUS

Tableau 52. Résultats en fonction du prix de TECARTUS

Paramètres	Coût incrémental	QALY incrémental	RDCR	% variation
10a : Prix de Tecartus diminué de [REDACTED]	271 318 €	3,36	80 681 €	-27,74%
10b : Prix de Tecartus diminué de [REDACTED]	340 746 €	3,36	101 327 €	-9,25%
10c : Prix revendiqué [REDACTED]	384 843 €	4,73	81 403 €	2,50%
10d : Prix de Tecartus augmenté de [REDACTED]	410 174 €	3,36	121 972 €	9,25%

Tableau 53. Synthèse des coûts et QALY incrémentaux des différentes analyses de sensibilité probabilistes selon le prix de TECARTUS

Traitements	Coûts totaux		QALYs			RDCR calculé*	
	Moyenne	IC 95%	Moyenne	IC 95%			
Prix revendiqué [REDACTED]							
TECARTUS	294 419 €	283 167 €	307 977 €	4,708	2,400	6,638	81 824 €
Bras SOC	22 793 €	18 292 €	27 926 €	1,388	0,654	2,184	
Prix revendiqué [REDACTED]							
TECARTUS	363 793 €	352 351 €	377 295 €	4,691	2,221	6,566	103 510 €
Bras SOC	22 766 €	18 200 €	27 676 €	1,396	0,661	2,207	
Analyse de référence							
TECARTUS	398 812 €	387 775 €	411 923 €	4,584	2,223	6,510	117 002 €
Bras SOC	22 826 €	18 114 €	27 745 €	1,371	0,631	2,131	
Prix revendiqué [REDACTED]							
TECARTUS	408 243 €	396 803 €	421 187 €	4,669	2,229	6,508	117 688 €
Bras SOC	22 804 €	18 370 €	27 609 €	1,394	0,643	2,170	
Prix revendiqué [REDACTED]							
TECARTUS	433 091 €	421 245 €	447 657 €	4,676	2,268	6,553	124 447 €
Bras SOC	22 679 €	17 996 €	27 744 €	1,378	0,639	2,172	

*RDCR calculé par le biais des valeurs incrémentales moyennes des coûts et des QALY. Par exemple pour un prix revendiqué de Tecartus diminué de [REDACTED]%, le RDCR est calculé par la formule suivante [REDACTED]

3.5. Discussion et conclusion

3.5.1. Discussion et conclusion de l'industriel

Ce rapport présente l'analyse économique de Tecartus pour son inscription au remboursement dans le traitement des patients atteints de lymphome à cellules du manteau réfractaire ou en rechute après au moins deux lignes de traitement systémique dont un traitement par un inhibiteur de tyrosine kinase de Bruton (BTK), en considérant toutes les options thérapeutiques disponibles et pertinentes dans cette indication. L'analyse de référence et les analyses en scénario ont permis d'investiguer l'efficacité de Tecartus dans le cadre de la prise en charge et du contexte français.

Cette évaluation s'appuie sur les données cliniques de l'essai pivot de phase II ZUMA-2 ayant inclus 74 patients dont les caractéristiques globales sont transposables à celles des patients français dans la pratique clinique. Compte tenu du caractère rare et grave de la maladie, de l'absence de traitement standard et du peu de données disponibles dans la littérature, un bras unique « SOC » regroupant l'ensemble des alternatives utilisées actuellement dans la pratique française a été constitué à partir des données de vie réelle européennes de l'étude SCHOLAR-2, ayant inclus 37 patients dont 19 patients français. Des comparaisons indirectes ajustées ont été réalisées également avec une méta-analyse issue de la revue de la littérature et montrent des résultats concordants en termes de bénéfice clinique.

L'analyse de référence est une analyse jugée conservatrice, compte tenu des choix suivants retenus :

- La considération des données cliniques dans la population ITT, incluant des patients n'ayant finalement pas reçu le traitement par Tecartus ;
- L'horizon temporel de 15 ans, compte tenu des coûts imputés principalement au début, défavorable au traitement par Tecartus et ne prenant pas en compte les bénéfices potentiels à long terme ;
- L'utilisation dans l'analyse de référence des valeurs d'utilité issues du questionnaire EQ-5D-3L qui semble mieux appréhender les utilités liées aux états de santé des patients. Les données du questionnaire EQ-5D-5L susceptibles de surestimer les utilités ont cependant été testées en analyse de scénario, concluant à un RDCR plus faible de 12% par rapport à l'analyse de référence ;
- La prise en compte des EI dans le bras Tecartus uniquement, issus de la population mITT, compte tenu du peu de données disponibles pour le bras SOC, combinaison des chimiothérapies conventionnelles ;
- La prise en compte d'un coût d'aidants pour le bras Tecartus uniquement, afin de refléter au mieux la prise en charge des patients bénéficiant d'un CAR-T.

Les conséquences estimées de l'introduction de Tecartus dans la prise en charge du LCM en R/R sont importantes d'un point de vue de santé publique :

Les durées médianes de SSP et de SG simulées pour Tecartus sont respectivement de 1,67 et 6,17 ans. Ces durées de survie médianes pour Tecartus ont été obtenues dans la population ITT. Pour le bras SOC, les durées médianes de SSP et de SG sont toutes deux de 11,0 mois. Les survies médianes incrémentales pour la SSP et la SG sont donc de 9 mois et 5,3 ans en faveur de Tecartus par rapport au bras SOC.

Exprimée en moyenne, la durée de survie pour Tecartus est de 7,5 ans contre 1,8 ans pour le bras SOC, correspondant à un gain de survie globale de 5,7 ans, réparti entre un gain de survie pré-progression de 3,0 ans et un gain de survie post-progression de 2,7 ans par rapport aux traitements conventionnels.

Les taux de survie sans progression simulés à 6 mois et 1 an (75% et 60% respectivement) et de survie globale (85% à 6 mois et 76% à 1 an) pour Tecartus sont supérieurs à ceux du bras SOC (qui a des taux de survie sans progression et globale de 66% à 6 mois et 49% à 1 an), ce qui reflète ce qui est observé dans l'essai ZUMA-2 pour Tecartus et dans l'étude SCHOLAR-2 pour les traitements conventionnels.

A 5 ans, 53% des patients du modèle sont toujours en vie avec Tecartus contre 10% avec le bras SOC. Dans le rapport de l'INCa, la survie nette à 5 ans au diagnostic sur la période 2005-2010 était estimée à 48 % et pouvait diminuer jusqu'à 32 % chez les patients de 75 ans ou plus. Notre population d'analyse étant composée de patients dès la troisième ligne de traitement, les estimations du modèle peuvent être considérées comme plausibles. A 10 ans, la survie globale est de 42% pour Tecartus par rapport à une survie de 2% dans le bras SOC.

Après actualisation, sur un horizon temporel de 15 ans, ces résultats se traduisent par un incrément de 3,36 QALY et 4,73 AV avec Tecartus comparé aux traitements conventionnels (la survie moyenne ajustée sur la qualité de vie (QALY) est estimée à 4,74 QALY pour Tecartus versus 1,37 QALY pour le comparateur et la survie globale moyenne est estimée à 6,47 ans pour Tecartus versus 1,74 pour le bras comparateur).

Les différences de coûts entre les deux stratégies s'expliquent principalement par les coûts d'acquisition des médicaments qui représentent █ % des coûts totaux de Tecartus (██████ €), 26% des coûts totaux du bras comparateur (6 024 €) et █ % des coûts incrémentaux d'acquisition des médicaments (██████ €). De plus, pour TECARTUS, █ % des coûts totaux sont également associés aux procédures de fabrication, d'administration et de surveillance post-injection du traitement. La quasi-totalité du coût total de Tecartus est donc appliqué lors du premier cycle du modèle. Les coûts d'administration des traitements conventionnels du bras SOC représentent █ % des coûts totaux du comparateur. Le coût incrémental de Tecartus par rapport au bras SOC est de 375 460 € dans l'analyse de référence.

L'analyse de l'efficacité de Tecartus montre un ratio différentiel coût-résultat (RDCR) de 79 418 €/AVG et de 111 649 €/QALY en analyse de référence.

- L'exploration de l'incertitude a montré que les paramètres qui ont le plus d'influence sur le RDCR sont ceux correspondant aux modèles statistiques des extrapolations des survies globales et sans progression de Tecartus (paramètres des ajustements paramétriques), avec des RDCR de Tecartus par rapport au bras SOC allant de 66 628 € à 300 222 €/QALY gagné (soient des variations de -40% à +169%). Les valeurs d'utilité pré-progression et post-progression influencent également la valeur du RDCR, qui varie de -12% à +42% et -13% à +24% respectivement.

Les analyses en scénario sur les choix des lois d'extrapolation des données de survie aboutissent à des variations de RDCR allant de 101 027 € (-10%) à 141 311 €/QALY gagné (+27%), que ce soit pour des lois optimistes ou pessimistes pour Tecartus ou le bras SOC et qu'il soit estimé en changeant la loi sélectionnée, en prenant l'intervalle de confiance des paramètres ou avec l'application de HR permettant de prendre en compte une réduction de la mortalité.

L'horizon temporel a également un impact important sur le RDCR. La réduction de l'horizon temporel à 10 ans augmente le RDCR de Tecartus de +37% à 153 304 €/QALY. Avec un horizon temporel vie entière, le RDCR est de 89 886 €/QALY gagné (-19%). Les gains de santé de Tecartus étant associée à une amélioration de la survie globale et sans progression et l'essentiel des coûts étant imputé au premier cycle, plus l'horizon temporel est grand, plus le gain en QALY est important et le RDCR réduit.

En utilisant une autre source de données pour modéliser la survie du bras SOC, les RDCR de Tecartus par rapport au bras SOC sont réduits de 3 à 9% et aboutissent à des RDCR compris entre 101 259 €/QALY et 108 615 €/QALY. Quel que soit le choix de la source de données (données de vie réelle ou méta-analyse issue de la revue de la littérature), les résultats sont donc concordants, en faveur de la robustesse de la démonstration.

Les RDCR de l'analyse de sensibilité probabiliste avec le prix revendiqué dans l'analyse de référence varient de 64 713 €/QALY à 413 917 €/QALY, et ont en moyenne une valeur de 129 635 €/QALY, plus élevée de 16% par rapport au résultat de l'analyse de référence. L'intervalle de confiance à 95% du RDCR est de [74 411 € ; 262 805 €], entraînant une variation de -33% à +135%. Pour une disposition à payer d'environ 157 352 €/QALY, la probabilité que Tecartus soit la stratégie la plus efficiente est de 80%.

Les analyses en scénario utilisant les extrapolations des courbes de survie issues des modèles mixture-cure, faisant l'hypothèse d'une « guérison » d'une partie des patients, ont toutes des RDCR plus faibles que celui de l'analyse de référence. Ce type de modèle a été testé, car, si les experts considèrent prématuré de parler de guérison dans cette pathologie, le modèle CAR T donne un espoir qui pourrait être observé dans le futur [20]. Le prix revendiqué de Tecartus joue également un rôle important dans le résultat du RDCR de l'analyse de référence.

Les variations du prix revendiqué de -28%, -9% ; +2,5% et +9% respectivement. Le RDCR varie ainsi de 80 681 €/QALY à 121 972 €/QALY quand le prix revendiqué de Tecartus varie de [] à [].

Le bénéfice clinique important de Tecartus a été observé au cours d'un essai clinique avec 16,8 mois de suivi médian, tant sur le taux de réponse objective et complète que sur la survie globale des patients, dans une pathologie où leur pronostic vital est engagé à court terme avec les traitements disponibles actuellement. L'incertitude autour des choix méthodologiques et l'extrapolation nécessaires à la modélisation médico-économique pour l'analyse de l'efficacité de Tecartus a été largement explorée au travers d'analyse de sensibilité et reste limitée, en faveur d'une confiance dans les résultats observés. Il est attendu un impact important et positif de ce nouveau CAR-T sur le parcours de vie des patients en rechute ou réfractaires après au moins deux lignes de traitement systémique dont un inhibiteur de BTK.

Enfin, l'impact de Tecartus sur l'organisation des soins et les pratiques professionnelles devrait être limité compte tenu de l'estimation du nombre de patients éligibles, de son administration dans les centres déjà qualifiés pour Yescarta et de l'expérience acquise depuis 2 ans avec les premiers CAR-T.

Table des annexes

Annexe 1.	Documents supports	84
Annexe 2.	Échange technique avec l'industriel	85

Annexe 1. Documents supports

L'analyse critique évalue la recevabilité de l'évaluation économique au regard du guide méthodologique en vigueur (HAS, 2020).

L'analyse critique est fondée sur les documents transmis par l'industriel à la HAS :

- Rapport de présentation en vue d'une soumission à la CEESP (dépôt le 13 janvier 2021) ;
- Rapport technique « Evaluation médico-économique de Tecartus chez les patients adultes atteints de lymphome à cellules du manteau (LCM) réfractaire ou en rechute après au moins deux lignes de traitement systémique dont un traitement par un inhibiteur de tyrosine kinase de Bruton (BTK) » (version du 13 janvier 2021) ;

Version électronique du modèle économique au format Excel (version du 13 janvier 2021)

- Rapport technique « Evaluation médico-économique de Tecartus chez les patients adultes atteints de lymphome à cellules du manteau (LCM) réfractaire ou en rechute après au moins deux lignes de traitement systémique dont un traitement par un inhibiteur de tyrosine kinase de Bruton (BTK) » (version actualisée du 18 mars 2021) ;

Version électronique du modèle économique au format Excel (version actualisée du 18 mars 2021) ;

- Réponses aux questions techniques adressées le 18 mars 2021.

Des documents complémentaires ont également été fournis dans le dossier :

- Rapport soumis à la Commission de la transparence ;
- Bibliographies du rapport de présentation et du rapport technique ;
- Guide utilisateur du modèle Excel : non déposé ;
- Documents supports.

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 et a sollicité un échange lors du groupe technique du 27/04/2021.

Les questions développées plus loin invitent les auteurs à expliquer ou justifier certains choix méthodologiques et, le cas échéant, à les modifier faute d'arguments solides – notamment concernant les points synthétisés dans le tableau ci-dessous.

Les questions posées peuvent amener l'industriel à proposer d'autres modifications non spécifiées par le service, dès lors qu'elles sont dûment argumentées.

Principaux éléments d'attention

Choix de l'industriel	Modification recommandée	Question
Non prise en compte d'éventuels retraitements	Prise en compte d'éventuels retraitements	3
Horizon temporel de 15 ans	10 ans	9
Exclusion du lénalidomide en monothérapie	Inclusion du lénalidomide en monothérapie	13
Prise en compte de la population ITT pour renseigner la tolérance	Prise en compte de la population de tolérance pour renseigner la tolérance	20
Extrapolation de la SSP et SG du bras Tecartus : loi Gompertz	Utilisation d'une loi statistique plus adaptée	33
Décroissement d'utilité utilisant le questionnaire 5L	Décroissement d'utilité après conversion du questionnaire en 3L	40
Actualisation des coûts en €2019	Actualisation des coûts en €2020	45
Non prise en compte du coût de l'ambulance dans le coût du transport	Prise en compte du coût de l'ambulance dans le coût du transport (pour les postes appropriés)	49

Certaines analyses de sensibilité supplémentaires pourraient améliorer l'exploration de l'incertitude au regard de l'évaluation déposée initialement, notamment celles qui sont reportées dans le Tableau 54 ci-dessous. Les questions posées peuvent amener l'industriel à proposer d'autres analyses de sensibilité que celles proposées, s'il le juge pertinent.

Tableau 54. Analyses de sensibilité supplémentaires (liste non exhaustive)

Principales analyses de sensibilité souhaitées	Question
Durées moyennes des événements indésirables observées dans l'essai clinique ZUMA-2	21
Durées de traitements des traitements du bras « SOC » observées dans l'étude SCHOLAR-2	27
Extrapolation à t=0 ou à la fin de la période de suivi de l'essai clinique ZUMA-2 en fonction de la méthode utilisée en analyse principale	37
Utilisation des utilités brutes (sans le modèle mixte à mesure répétée)	39
Non prise en compte du décroissement lié à l'âge	42
Application d'un décroissement d'utilité plus important entre les états pré et post-progression, issues des études citées.	44

Prise en compte de 100% des poches facturées à l'assurance maladie	47
Prise en compte de la surface corporelle de 1,70m ²	48
Variation de la répartition des niveaux de sévérité 3 et 4 pour le GHM d'administration de TECARTUS	51
Méta-analyse avec 2 études pour l'OS et 1 étude pour la SSP	57
Variation de l'OS du bras « SOC » issue de l'étude de vie réelle SCHOLAR-2	58
Variation des caractéristiques des patients	59

Des documents sont manquants au dossier économique, merci de nous les fournir :

- Des documents de la bibliographie (par exemple la référence 30) ;
- Un questionnaire complémentaire adressé aux experts sollicités (par exemple il est indiqué page 15 du compte-rendu du comité scientifique : « les experts se prononceront sur les durées des EI au travers d'un questionnaire » ou page 12 « cette proposition sera validée dans le questionnaire complémentaire ») ;
- L'étude de marché AplusA, et a minima un récapitulatif de la méthodologie et une présentation des résultats.

Impacts revendiqués par l'industriel

- 1) **Pouvez-vous fournir davantage de précision sur les différents impacts revendiqués de TECARTUS, et plus particulièrement sur les modalités de prise en charge des patients qui seront traités par Tecartus ?**
 - a) **De par votre expérience sur les CAR-T, notamment avec le traitement Yescarta, avez-vous plus d'informations de l'impact attendu en pratique courante du traitement pour les patients (par exemple sur les transports et distances parcourues, et sur les aidants) ? Pouvez-vous discuter plus en détail de l'organisation et l'impact du traitement pour les patients traités par Tecartus ?**
 - b) **Il est attendu une discussion détaillée de l'impact de Tecartus sur la prise en charge des patients d'un point de vue organisationnel :**
 - **Cette prise en charge, se fera-t-elle exclusivement dans les mêmes centres que les patients traités par Yescarta ? Prévoyez-vous la qualification de nouveaux centres ? Concernant les centres déjà qualifiés, s'agit-il d'établissements du secteur public ou y-a-t-il également des établissements du secteur privé ?**
 - **Par ailleurs, vous mentionnez page 126 du rapport technique que « des entretiens exploratoires ont déjà été menés dans différents centres qualifiés pour l'utilisation de Yescarta pour identifier les problématiques de chaque étape du parcours patient, en aval et en amont de son traitement par CAR-T, afin de rédiger le protocole de cette étude. Cette première étape a ainsi pu permettre d'orienter et valider certaines hypothèses prises pour cette analyse médico-économique ». Disposez-vous de ces données ?**
 - **Pouvez-vous expliquer le fonctionnement du logiciel Kite Konnect ?**

Schéma d'administration

2. Dans l'essai clinique ZUMA-2, il est spécifié que les patients en phase de « bridging therapy » recevaient du dexaméthasone, de l'ibrutinib ou de l'acalabrutinib. Par ailleurs dans le compte-rendu du comité scientifique une dose d'immunochimiothérapie est également préconisée. Pouvez-vous clarifier ce point ?
3. **Il est observé dans l'essai clinique ZUMA-2 que 2 patients ont bénéficié d'un retraitement par Tecartus :**
 - a. **Pour quelle raison ces patients ont-ils été retraités par Tecartus ?**
 - b. **Comment avez-vous mesuré l'efficacité de ce retraitement dans l'essai ? Avez-vous mesuré l'efficacité sans la prise en compte de ces patients (application d'une censure ou autre) ?**

Au-delà des questions mentionnées, tous les éléments permettant de clarifier ce point sont attendus. Une mise à jour du dossier économique avec l'intégration de ce retraitement est attendu, notamment en termes de coûts.

4. **La greffe de cellules souches hématopoïétiques est-elle possible en tant que traitement de consolidation pour les patients post-traitement pour les deux bras de traitement ?**

Intégration des données cliniques

5. **Les données d'efficacité du bras Tecartus présentées sont celles de la population ITT issues de l'analyse supplémentaire (cut-off du 31/12/2019). Cette analyse était-elle prévue dans le protocole et le plan d'analyse statistique de l'essai clinique ZUMA-2 ?**
6. Dans l'étude de vie réelle SCHOLAR-2, pouvez-vous confirmer que la définition de la maladie en rechute et réfractaire est identique à celle dans l'essai clinique ZUMA-2 ?
7. **Concernant le bras « SOC », 37 patients de l'étude SCHOLAR-2 correspondaient aux critères d'éligibilité de l'essai clinique ZUMA-2 et ont donc été inclus dans l'analyse. Dans le cadre de la comparaison indirecte, une méthode d'ajustement est appliquée sur les données de l'étude de vie réelle SCHOLAR-2, utilisant les caractéristiques des patients de l'essai ZUMA-2 :**
 - a. Dans le rapport technique, il est indiqué que la taille de l'échantillon après ajustement est de 28,66 patients, alors que le rapport d'extrapolation mentionne 19 patients pour les données d'OS (« n=19 EU RWE patients »). Pouvez-vous vérifier ces estimations et expliquer l'écart éventuel ?
 - b. Pouvez-vous présenter les caractéristiques de l'échantillon de la cohorte de vie réelle après ajustement retenu pour estimer les taux de survie et les comparer à celles des patients de l'essai clinique ZUMA-2 ?
8. Pouvez-vous présenter les caractéristiques des patients de l'essai clinique ZUMA-2 ajustées aux caractéristiques des patients de la méta-analyse et les comparer avec celles des patients de la méta-analyse ?

Choix structurants de l'évaluation

Horizon temporel

9. **Pouvez-vous discuter la plausibilité d'une modélisation sur un horizon temporel de 15 ans, au regard de l'histoire naturelle de la pathologie et des données cliniques**

disponibles. Faute d'arguments robustes, il est attendu une diminution de l'horizon temporel à 10 ans.

Explication de la question : Au vu de l'âge médian des patients de l'essai clinique ZUMA-2, du faible effectif de patients (n=74), de la durée de suivi dans l'essai clinique, de la médiane de survie dans cette indication (<1 an) et de l'incertitude générée par un horizon temporel long, une durée de simulation de 15 ans semble fragile.

Interventions comparées

- 10. Il est attendu une discussion argumentée quant à l'utilisation d'un bras « SOC » unique utilisant les données d'efficacité de l'étude de vie réelle SCHOLAR-2. Pour les traitements regroupés dans ce bras, que ce soit des thérapies ciblées (lénalidomide) ou des chimiothérapies, pouvez-vous discuter de la pertinence de ce regroupement notamment en termes d'équivalence, de tolérance et le profil des patients traités. Il est attendu une discussion détaillée afin de valider cette approche.**
- 11. L'étude de vie réelle SCHOLAR-2 permet de justifier le choix des comparateurs de l'analyse principale, ainsi que de documenter l'efficacité du bras comparateur « SOC » :**
 - a. Les traitements post-BTKi reçus chez les 37 patients sélectionnés selon les critères de l'essai clinique ZUMA-2 ont-ils été collectés de manière indépendante et sans regrouper les traitements entre eux (par exemple, lénalidomide seul et non traitement à base de lénalidomide...) ? Si oui, pouvez-vous nous fournir la répartition et la comparer à celle retenue pour renseigner les parts de marché le bras « SOC » issue de l'étude de marché AplusA ?**
 - b. Pouvez-vous discuter de la transposabilité des traitements retenus dans le bras « SOC » aux traitements observés dans l'étude de vie réelle SCHOLAR-2 ? Si une différence est observée, dans quelle mesure cela a-t-il un impact sur l'efficacité ? Si oui, est-ce quantifiable ?**
 - c. Pouvez-vous présenter et discuter de l'efficacité en fonction du traitement utilisé ?**

Explication : Il est observé que certains traitements non retenus dans l'analyse principale sont utilisés chez les patients de l'étude SCHOLAR-2. Cela pourrait induire un biais au niveau de l'efficacité « poolée », notamment si les traitements exclus (tels que le vénétoclax, les traitements à base d'inhibiteur de PI3-K) ont une moindre efficacité par rapport aux autres traitements. Par ailleurs, une répartition homogène entre les traitements de l'étude SCHOLAR-2 et celle retenue dans le bras « SOC » de l'analyse principale est attendue afin de soutenir et justifier le regroupement de différents traitements sous le bras « SOC ».

- 12. L'ibrutinib est recommandé par l'ESMO à partir de la 2ème rechute et plus. Au regard de l'indication de TECARTUS, est-il possible que des patients en rechute ou réfractaire soient « retraités » par ibrutinib après au moins deux lignes de traitement systémique dont un traitement par un inhibiteur de tyrosine kinase de Bruton ? Si oui, l'ibrutinib serait à considérer comme un comparateur.**

Explication : Il est mentionné dans les recommandations cliniques que la répétition d'un protocole auquel le patient aurait répondu sur une ligne précédente est possible.

- 13. Le lénalidomide en monothérapie a été exclu des comparateurs de l'analyse principale, en raison de sa faible pertinence clinique et de sa faible utilisation en pratique française. Pourtant, dans l'étude de marché AplusA fournie, le lénalidomide en monothérapie représenterait 22 % des pratiques courantes. Il est par ailleurs recommandé par l'ESMO à partir de la 2ème rechute. Sauf argument contraire, il est attendu en analyse principale**

que ce dernier soit inclus et dissocié de l'association à la chimiothérapie notamment dans le calcul du coût d'acquisition du bras « SOC ».

14. Concernant l'étude de marché AplusA, pouvez-vous :
 - a. présenter l'étude (nombre de centres, répartition) ;
 - b. fournir un tableau comparant les caractéristiques des patients de l'essai clinique à celles des patients traités en pratique courante ;
 - c. discuter des différences observées au niveau des caractéristiques des patients, et si cela a un impact sur le choix des traitements administrés ;
 - d. discuter de la transposabilité de cette étude à la pratique courante.
15. Des incohérences sont soulignées au niveau des parts de marché des comparateurs entre les différentes sources utilisées. A titre d'exemple, il est reporté pour lénalidomide + rituximab une part de marché de 35 % dans le rapport technique, de 30% dans le compte-rendu du comité scientifique et de 23 % dans l'étude de marché AplusA ? Pouvez-vous discuter ces incohérences ?

Choix de modélisation

Population simulée

16. Concernant la transposabilité de la population simulée à la population d'analyse :
 - a. **Trois publications ont été sélectionnées : Trneny et al. (2016), Wang et al. (2018) et Jurczak et al. (2018). Par ailleurs, la transposabilité des patients de l'essai à la population en pratique courante ne semble pas assurée. En effet, peu de caractéristiques sont comparables entre les études citées ci-dessus et l'essai clinique ZUMA-2. Il est attendu une description détaillée de ces études, ainsi que les raisons du choix de ces dernières.**
 - b. Il semblerait qu'en fonction des variants morphologiques de lymphome à cellules du manteau, il n'y ait pas le même pronostic pour les patients. D'après l'épidémiologie rapportée par l'OMS (page 23), le variant blastoïde représente environ 3 % des cas, dont le pronostic est sombre. Dans l'essai clinique, ce dernier représente environ 26 %. De plus, il semblerait que le score MIPI soit élevé chez 55 % des patients au diagnostic. Dans l'essai, il est de 18%. Pouvez-vous discuter de ces différences observées, notamment si un impact est attendu sur l'efficacité du traitement ?
 - c. Avez-vous d'autres sources de données permettant de vérifier la transposabilité de la population simulée aux patients qui seront traités en pratique courante ?
17. Pouvez-vous discuter des différences observées sur les caractéristiques des patients entre l'étude en vie réelle SCHOLAR-2 et l'essai clinique ZUMA-2, notamment sur le nombre de ligne antérieure et le statut ECOG ? Dans quel mesure ces différences pourrait impacter les résultats d'efficacité relative de Tecartus ?
18. Pouvez-vous préciser le type de greffe reçue par les patients de l'étude de vie réelle SCHOLAR-2 ?

Explication : L'autogreffe de cellules souches hématopoïétiques programmée dans les 6 semaines suivant la perfusion de Tecartus et l'antécédent d'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques étaient des critères d'exclusion de l'essai clinique ZUMA-2, Dans l'étude SCHOLAR-2, s'agit-il de 32 % d'antécédent d'autogreffe ?

Structure du modèle

19. Pouvez-vous discuter la pertinence d'utiliser un modèle de survie partitionnée avec les trois états de santé SSP, SPP et SG par rapport aux critères cliniques pertinents dans la pathologie et par rapport aux critères de jugement de l'essai clinique ZUMA-2 ?

Explication : La survie sans progression est un critère secondaire de l'essai clinique ZUMA-2 et n'a pas été mesurée dans l'étude de vie réelle SCHOLAR-2. La pertinence de ce critère dans la prise en charge de l'indication revendiquée semble discutable et par conséquent la structure du modèle proposée et l'incertitude qui en résulte.

Evènements intercurrents

Evènements indésirables

20. **Il est attendu que pour la population de tolérance soit retenue pour documenter les évènements indésirables dans l'analyse principale, et non la population ITT.**
21. Pouvez-vous préciser si la prise en charge des syndromes de relargage des cytokines de grade 1 et l'hypogammaglobulinémie de grade 3 sont spécifiques (consommation de soins) et/ou ont un impact sur la qualité de vie des patients ? Si oui, il est attendu que ces événements soient pris en compte dans le modèle.
22. Certains événements indésirables neurologiques d'intérêt semblent être exclus au regard du seuil sélectionné (5%), tels que l'aphasie et la somnolence. Si ces derniers ont une prise en charge spécifique et/ou ont un impact sur la qualité de vie des patients, il est attendu que ces derniers soient inclus dans l'analyse principale.
23. Pouvez-vous justifier la non prise en compte des infections dans le modèle ?

Explication : Il est mentionné dans le dossier économique page 32 que « 38 patients (56%) ont contracté une infection au cours de l'étude, dont 22 patients (32%) une infection de grades 3 ou plus ».

24. Il est attendu que les durées moyennes des événements indésirables observés dans l'essai clinique ZUMA-2 soient présentées. A minima, une analyse en scénario les utilisant est attendue. Dans le rapport technique page 94, il est présenté les durées moyennes des événements indésirables estimées à partir de l'essai clinique ZUMA-2. Toutefois, par exemple, dans le Clinical Study Report il semblerait que ce soit une durée médiane rapportée pour le syndrome de relargage des cytokines. Pouvez-vous vérifier ces données ?
25. Pouvez-vous indiquer la durée moyenne de l'évènement indésirable « hypogammaglobulinémie » ?
26. Tenez-vous compte de la possibilité d'expérimenter plusieurs fois le même évènement indésirable (liste des occurrences d'EI par bras) ?

Durée de traitements

27. Est-ce que les durées de traitement observées dans l'étude de vie réelle SCHOLAR-2 sont disponibles ? Si oui, différent-elles de ce qui est retenu dans la modélisation ? Il est attendu a minima leur intégration dans une analyse en scénario le cas échéant.

Traitement post-progression

28. Il est attendu plus d'éléments permettant de renseigner les traitements administrés en post-progression, notamment ce qui est sous-entendu par « soins de support » :
 - a. Pouvez-vous nous expliquer s'il s'agit de soins palliatifs ? Si oui, les patients ne peuvent-ils pas bénéficier de soins autres que les soins palliatifs ?
 - b. Pouvez-vous nous fournir la répartition des patients ayant progressés entre chaque bras ?

Estimation des courbes de survie

29. Pouvez-vous expliquer pourquoi les mêmes variables d'ajustement n'ont pas été prises en compte et utilisées dans l'estimation des trois méthodes de comparaison indirecte (cf. page 48 du rapport technique) ?
30. Il est attendu des analyses de sensibilité prenant en compte les différents HR estimés des différents modèles estimés afin de mesurer l'impact sur le RDCR.
31. Les données de SSP pour le bras « SOC » sont estimées par un facteur de proportionnalité SSP/OS calculé à partir des résultats de la méta-analyse issue de la revue systématique de la littérature :
 - a. Le rationnel du facteur de proportionnalité et sa forme analytique sont à présenter : paramètre constant ou forme analytique variant dans le temps (paramètre=f(t) à pente décroissante ou évoluant selon des paliers) et son intégration dans l'extrapolation.

Pouvez-vous fournir toutes les informations nécessaires à l'appréciation de cette application puisqu'aucun élément n'est renseigné dans le dossier économique ?

Extrapolation des courbes de survie

32. Sauf erreur de notre part, des incohérences sont retrouvées entre les rapports statistiques et le dossier économique, notamment au niveau des courbes d'extrapolations. Pouvez-vous vérifier ces données ?
33. Les choix des lois d'extrapolation de la SSP et OS pour le bras Tecartus ne semblent pas conservateurs. Par ailleurs, dans le compte-rendu du comité scientifique, il est mentionné : « l'extrapolation par un modèle paramétrique classique avec une loi de Gompertz est proche de l'extrapolation issue du modèle mixture-cure : hypothèse non conservatrice, favorable au CAR-T, mais pourrait être utilisée comme scénario optimiste ». D'autres critères doivent être pris en compte – et pas uniquement le critère de qualité AIC/BIC – : l'inspection visuelle et la plausibilité clinique de l'extrapolation des données en vie réelle. Il est attendu l'utilisation d'une loi statistique plus adaptée en analyse principale.
34. Il est également spécifié dans le rapport statistique que les données d'OS et de SSP ont été ajustées sur la mortalité en population générale anglaise. Pouvez-vous confirmer que l'ajustement a été fait sur la population française dans le modèle ?
35. La loi Weibull a été retenue pour extrapoler les données d'OS et de SSP du bras « SOC » sur la base des critères de qualité AIC/BIC :
 - a. Pouvez-vous présenter l'extrapolation avec la loi gamma généralisée sur le graphique et justifier le fait de ne pas l'avoir retenue en analyse principale pour l'extrapolation des données d'OS pour le bras « SOC » ?
 - b. Les experts se sont-ils prononcés sur la plausibilité clinique de l'extrapolation choisie en analyse principale ?
36. Pour le bras « SOC » l'OS est extrapolée par la loi de Weibull, estimée sur les données de l'étude de vie réelle SCHOLAR-2 ajustées sur les données de l'essai clinique ZUMA-2. La SSP du bras « SOC » est estimée par le ratio SSP/OS de la méta-analyse issue de la revue de la littérature. Dans quelle mesure les populations des études de la méta-analyse, de l'essai clinique ZUMA-2 et l'étude de vie réelle SCHOLAR-2 sont-elles similaires ?

37. Les différentes extrapolations sont-elles appliquées dans le modèle à partir de t=0 ou à partir de la fin des courbes de KM concernant les deux bras de traitement ? Il est attendu une analyse en scénario avec la méthode alternative.

Identification, mesure et valorisation des utilités

38. Pour estimer les valeurs d'utilité dans l'état pré-progression, 4 modèles mixtes à mesures répétées ont été présentés. Le modèle 1 a été retenu sur la base des critères de qualité AIC/BIC uniquement. Toutes les analyses et critères statistiques tels que les R^2 , R^2 ajusté et les taux de significativité des variables explicatives doivent être présentés afin d'apprécier la pertinence du choix du modèle retenu.
39. **Pouvez-vous justifier pourquoi vous n'utilisez pas les valeurs brutes (scores d'utilité sans ajustement statistique) dans l'analyse principale ? Le cas échéant, pouvez-vous intégrer ces valeurs brutes dans une analyse en scénario ?**
40. **Concernant le décrétement d'utilité appliqué à l'état post-progression :**
- Il semblerait que les données issues du dossier médico-économique d'ibrutinib soumis au NICE en 2018 ont été utilisées. Pourquoi ne pas avoir pris en compte l'évaluation économique d'ibrutinib soumise à la HAS ?**
 - Pouvez-vous décrire la façon dont les utilités ont été recueillies dans le dossier d'ibrutinib ?
 - Pouvez-vous nous présenter les différentes études permettant le calcul du rapport des valeurs des utilités pré-progression/post-progression prises en comptes dans les analyses en scénario et apporter plus de précisions sur la façon dont les utilités ont été recueillies ?
 - Le cas échéant serait-il possible d'appliquer une désutilité issue d'un questionnaire EQ-5D-3L afin d'assurer la cohérence entre le questionnaire utilisé dans l'estimation des utilités en pré- progression et post-progression ?**
41. Pourquoi ne pas avoir considéré de désutilité pour l'hypogammaglobulinémie ? Il semble s'agir d'un événement indésirable important. Par ailleurs, sans le compte rendu du comité scientifique, il est mentionné que hypogammaglobulinémie dure parfois jusqu'à 6 mois. De plus, page 90 du rapport technique il est spécifié que l'hypogammaglobulinémie de grade 1-2 a un impact sur la qualité de vie et un patient a présenté cet événement indésirable de grade 3.
42. Pouvez-vous fournir une analyse en scénario sans prise en compte de l'application d'un décrétement d'utilité lié à l'âge ?
43. **Pouvez-vous préciser les proportions des patients ayant répondu au questionnaire et des données manquantes portant sur les valeurs de l'EQ-5D-5L en fonction des visites ?**
44. **Pouvez-vous tester en analyse de scénario l'application d'un décrétement d'utilité plus important entre les états pré-progression et post-progression, tel qu'observé dans les études de LaChaine et Yoong et al. ?**

Identification, mesure et valorisation des coûts

45. Pouvez-vous actualiser les coûts en euros 2020 (cf. site Insee) ?
46. Les établissements impliqués dans la prise en charge des patients peuvent-ils être différents (privé/public) au cours du parcours de soins du patient ? Si oui, Il est attendu une mise à jour de la valorisation des coûts (lié à la question 1.b).
47. Dans le rapport technique page 112, il est mentionné que « seuls les traitements effectivement injectés sont facturés à l'assurance maladie (le coût de fabrication d'un traitement fabriqué non injecté est pris en charge par le laboratoire) ». Confirmez-vous que cela est applicable quelle que soit la raison (progression du patient, délai de

fabrication...)? Pouvez-vous présenter une analyse en scénario dans laquelle toutes les poches seraient facturées à l'Assurance maladie ?

48. Concernant le calcul des coûts de traitements du bras « SOC », il est retenu une surface corporelle de 1,82 m² (patients français en population générale). Il est attendu *a minima* une analyse en scénario prenant en compte une surface corporelle de 1,70 m² (cf. rapport du CEPS).

49. Pouvez-vous prendre en compte le coût associé au transport par ambulance dans le calcul du coût de transport en analyse principale ? Il est spécifié dans le rapport technique que ce véhicule est utilisé en cas d'urgences et au regard des événements indésirables, il se pourrait que ce type de véhicule soit adapté.

50. Concernant les thérapies de « bridging » :

a. Dans le rapport technique page 111, une durée de traitement de 3 semaines est appliquée, tandis que le compte-rendu du comité scientifique mentionne une durée de traitement d'un mois. Pouvez-vous discuter de cette différence ?

b. Les patients reçoivent-ils ces traitements exclusivement lors de séances d'hôpital de jour ou une hospitalisation complète peut-elle être envisagée ?

c. Pouvez-vous préciser si les patients ne recevant pas de thérapie de « bridging » (62% des patients de l'essai) reçoivent d'autres soins en attendant, demandant ou pas une hospitalisation ?

51. Concernant le coût de l'administration de Tecartus :

a. Pourquoi le GHM « autogreffes de CSH » 27Z03Z n'a-t-il pas été utilisé ?

Dans le rapport technique page 118, il est rapporté que « les experts ont précisé que 25% des patients pris en charge pour Tecartus sont de niveau 3 et 75% de niveau 4 ». Pourriez-vous préciser où cela est mentionné dans le compte-rendu du comité scientifique ? A minima, il est attendu une analyse de sensibilité permettant de s'affranchir de cette incertitude (avec des variations de ces pourcentages).

52. Dans le schéma d'administration de TECARTUS, il est recommandé que le patient soit à proximité du centre qualifié (2h) pendant 4 semaines après l'administration.

a. De votre expérience avec Yescarta, des données disponibles seraient-elles disponibles pour soutenir ces hypothèses ?

b. Dans la situation où le patient ne réside pas à moins de 2h du centre, comment ces patients sont-ils pris en charge ? Et comment cela a-t-il été pris en compte dans les coûts ? Quelle proportion de patients a-t-elle été concernée pour Yescarta en pratique courante ?

53. Pouvez-vous expliquer comment est implanté le coût de la formation correspondant à un montant de ■ €/patient dans le modèle ? Qui finance cette formation ?

54. Concernant la valorisation du coût de suivi post-progression :

a. **Pouvez-vous confirmer qu'un double compte est exclu, en appliquant un coût de fin de vie identique à celui du suivi post-progression ? Il est attendu une discussion sur ce point, et la revalorisation du coût de suivi post-progression.**

b. Pouvez-vous justifier l'application de ce coût pour une durée de 4 mois et discuter de son impact ?

c. Le coût associé à la fin de vie semble surestimé. Pourquoi ne pas avoir pris en compte le coût valorisé en fonction d'autres lieux de décès (SSR et HAD) ?

- 55.** Tecartus est aujourd'hui fabriqué aux Etats-Unis et prochainement produit dans une nouvelle usine européenne (Amsterdam). Dans ce circuit de fabrication, qui finance ces coûts de transport (aller-retour) et l'acheminement de TECARUS jusqu'au centre qualifié ?

Validation

- 56.** Les données fournies permettant une validité externe des données estimées ne sont pas suffisantes. Pouvez-vous fournir d'autres études permettant de valider les courbes extrapolées pour les deux bras de traitement ?

Identification des analyses de sensibilité

- 57.** Afin d'explorer entièrement l'incertitude autour des études incluses dans la méta-analyse, pouvez-vous dans le cadre d'une analyse en scénario sélectionner uniquement les études McCulloch et Jain (en excluant l'étude Martin) pour les données d'OS et l'étude McCulloch pour les données de SSP (méta-analyse avec 2 études pour l'OS et 1 étude pour la SSP) ?
- 58.** L'incertitude autour des données de survie globale du bras « SOC » issue de l'étude de vie réelle SCHOLAR-2 n'est pas explorée. Il est par exemple attendu une analyse en scénario optimiste et pessimiste, documentées par les données d'efficacité observées dans l'étude de vie réelle SCHOLAR-2 (cf. question 11.c). Ainsi qu'une analyse utilisant les intervalles de confiances de la survie globale estimée.
- 59.** Il est attendu une analyse de sensibilité sur les caractéristiques des patients (tels que le poids, l'âge, la surface corporelle).
- 60.** Pouvez-vous discuter la différence observée entre le RDCR de l'analyse de référence et celui de l'analyse probabiliste (+16%) ?
- 61.** Pouvez-vous expliciter l'analyse avec les études avec un calcul de l'OS avec un t=0 à l'initiation du traitement post-BTKi ? (cf. page 53 du rapport technique)

Table des illustrations et des tableaux

Table des figures

Figure 1. Etude ZUMA-2 - Schéma de l'étude	32
Figure 2. Etude ZUMA-2 – Survie sans progression (critère secondaire ; cut-off du 31 décembre 2019 ; population ITT)	34
Figure 3. Etude ZUMA-2 – Survie globale (critère secondaire ; cut-off du 31 décembre 2019 ; population ITT)	35
Figure 4. Etude européenne en vie réelle – Flow-chart de sélection des patients	37
Figure 5. Survie globale de la cohorte SCHOLAR-2 estimée par la méthode de Kaplan-Meier (n=37)	39
Figure 6. SSP de la méta-analyse estimée par la méthode de Kaplan-Meier (N=56)	43
Figure 7. Survie globale de la méta-analyse estimée par la méthode de Kaplan-Meier (N=145)	43
Figure 8. SSP et SG du bras SOC issues de la méta-analyse avec 3 études pour la SG et 1 pour la SSP	45
Figure 9. Représentation du ratio SSP/SG utilisé pour estimer la SSP du bras SOC issu de SCHOLAR-2	45
Figure 10. Courbes de Kaplan-Meier estimant la survie globale de Tecartus avant et après ajustement (population ITT ZUMA-2 ; N=74)	45
Figure 11. Extrapolations paramétriques de la SSP de ZUMA-2	46
Figure 12. Extrapolations paramétriques de la SG de ZUMA-2	46
Figure 13. Extrapolations paramétriques des données ajustées de SG pour le bras SOC issu de SCHOLAR-2	47
Figure 14. Extrapolations paramétriques des données de SG et SSP utilisées dans l'analyse de référence pour Tecartus et le bras SOC issu de SCHOLAR-2	48
Figure 15. schéma d'administration de Tecartus	54
Figure 16. Coûts totaux par patient	62
Figure 17. Coûts cumulés sur l'horizon temporel	62
Figure 18. Trace de Markov –Tecartus	64
Figure 19. Trace de Markov – bras SOC	64
Figure 20. Gain cumulé en QALY sur l'horizon temporel	65
Figure 21. Diagramme de Tornado	70
Figure 22. Nuage de points des RDCR avec intervalles de confiance à 95%	70

Table des tableaux

Tableau 1. Synthèse des réserves sur l'étude d'efficience	9
Tableau 2. Contexte administratif*	11

Tableau 3. Contexte clinique	12
Tableau 4. Autres essais cliniques évaluant Tecartus dans différents cancers hématologiques	13
Tableau 5. Parts de marché des principales alternatives thérapeutiques issues des trois sources utilisées : étude A+A, étude SCHOLAR-2 et avis d'experts	30
Tableau 6. Comparaison des caractéristiques démographiques et cliniques entre ZUMA-2 et les patients issus de la littérature	30
Tableau 7. Caractéristiques des patients de ZUMA-2	33
Tableau 8. Etude ZUMA-2 – Résumé des événements indésirables (analyse principale et analyse actualisée ; population de tolérance)	35
Tableau 9. Etude SCHOLAR-2 – Caractéristiques des patients inclus	37
Tableau 10. Comparaison des caractéristiques des patients de SCHOLAR-2 ajustées aux patients de ZUMA-2	39
Tableau 11. Méta-analyse – Etudes sélectionnées	40
Tableau 12. Méta-analyse – Caractéristiques des patients dans les études sélectionnées	42
Tableau 13. Survie globale médiane rapportée pour la méta-analyse selon les différents scénarios testés	44
Tableau 14. Comparaison des caractéristiques des patients de ZUMA-2 ajustées aux caractéristiques des patients de la méta-analyse	44
Tableau 15. Critères AIC et BIC pour les modèles paramétriques ajustés sur la mortalité en population générale pour la SSP et la SG de TECARTUS	46
Tableau 16. Critères AIC et BIC pour les modèles paramétriques ajustés sur la mortalité en population générale pour la SG du bras SOC issu de SCHOLAR-2	47
Tableau 17. Liste et fréquences associées des événements indésirables de grade 3 à 4 liés aux traitements >5%	48
Tableau 18. Liste et fréquences associées des événements indésirables d'intérêt de grade 1-2 liés aux traitements	49
Tableau 19. Durée moyenne des événements indésirables en jour estimée à partir de l'essai ZUMA-1	49
Tableau 20. Mesures collectées pour l'EQ-5D-5L pour 223 observations dans ZUMA-2	50
Tableau 21. Scores d'utilité EQ-5D-5L estimés avec les pondérations françaises d'Andrade	51
Tableau 22. Modèles de régression sur les scores d'utilité EQ-5D-5L de l'état sans progression, estimée avec les pondérations françaises d'Andrade	51
Tableau 23. Scores d'utilité EQ-5D-3L estimés avec les pondérations françaises de Chevalier	52
Tableau 24. Rapport des valeurs d'utilité post-progression sur les valeurs d'utilité pré-progression	52
Tableau 25. Synthèse des données d'utilité pour les états pré et post progression	53
Tableau 26. Désutilités et pertes de qualité de vie liées aux EI	53
Tableau 27. Coût d'acquisition des traitements pour le bras TECARTUS	55
Tableau 28. Coût d'acquisition des traitements pour le bras SOC	55

Tableau 29. Coût d'administration des traitements pour le bras TECARTUS	56
Tableau 30. Coût d'administration des traitements pour le bras SOC	56
Tableau 31. Coût de suivi de la pathologie pour le bras Tecartus et le bras SOC	56
Tableau 32. Résumé du coût des EI	57
Tableau 33. Prise en charge des EI pour SRC de grade 3-4	57
Tableau 34. Coûts des EI intégrés dans le modèle	57
Tableau 35. Coût de transport pour le bras Tecartus et le bras SOC	58
Tableau 36. Calcul pour l'estimation du coût de transport remboursé	58
Tableau 37. Calcul pour l'estimation du coût de transport non remboursé	58
Tableau 38. Coûts des soins de fin de vie pour le bras Tecartus et le bras SOC	59
Tableau 39. Coût de la formation pour le bras TECARTUS	59
Tableau 40. Coût de la formation pour le bras TECARTUS	59
Tableau 41. Comparaison des données de survie modélisées et issues de l'essai clinique ZUMA-2 (population ITT) pour le bras Tecartus	60
Tableau 42. Comparaison des données de survie modélisées, des données de survie issues de SCHOLAR-2 et des données de survie de la méta-analyse pour le bras SOC	60
Tableau 43. Données de survie et de survie ajustée sur la qualité de vie des interventions comparées	60
Tableau 44. Coûts totaux et postes de coûts des interventions comparées	61
Tableau 45. Résultats de survie sans progression et survie globale simulées pour Tecartus et le bras SOC	63
Tableau 46. Résultats des analyses de sensibilité déterministes	65
Tableau 47. Paramètres inclus dans les analyses de sensibilité	66
Tableau 48. Résultats de l'analyse de sensibilité probabiliste sur l'analyse de référence	70
Tableau 49. Probabilité d'être coût-efficace en fonction de la propension à payer	71
Tableau 50. Paramètres inclus dans les analyses en scénario	71
Tableau 51. Résumé des résultats des analyses de sensibilité de scénarios en QALY gagné	76
Tableau 52. Résultats en fonction du prix de TECARTUS	79
Tableau 53. Synthèse des coûts et QALY incrémentaux des différentes analyses de sensibilité probabilistes selon le prix de TECARTUS	79
Tableau 54. Analyses de sensibilité supplémentaires (liste non exhaustive)	85

Références bibliographiques

- a (2017). Health-related quality of life data from a phase 3, international, randomized, open-label, multicenter study in patients with previously treated mantle cell lymphoma treated with ibrutinib versus temsirolimus, . *Leukemia & Lymphoma*. doi:DOI: 10.1080/10428194.20
- INCa. (2019). *Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018*. . Récupéré sur <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Synthese-Estimations-nationales-de-l-incidence-et-de-la-mortalite-par-cancer-en-France-metropolitaine-entre-1990-et-20182>.
- Jain P, K.-S. R. (2018). Long-term outcomes and mutation profiling of patients with mantle cell lymphoma (MCL) who discontinued ibrutinib. . *Br J Haematol.* , 183(4):578-587.
- Janssen. (2014). *SPARK (MCL2001) Clinical Study Report*;
- Jurczak, W. R. (2018). Comparison of two doses of intravenous temsirolimus in patients with relapsed/refractory mantle cell lymphoma. . *Leukemia & lymphoma*, 59(3), 670-678.
- Lachaine J, B. C. (s.d.). Cost-effectiveness of bendamustine+rituximab versus fludarabine+rituximab in the treatment of relapsed indolent non-Hodgkin's and mantle cell lymphomas in Canada. . *Value in Health*, 16:A141.
- M. Dreyling, a. (2016). Ibrutinib versus temsirolimus in patients with relapsed or refractory mantle-cell lymphoma: an international, randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet*, pp. 387(10020):770-778.
- M.Dreyling. (2017). Newly diagnosed and relapsed mantle cell lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*, pp. 28(suppl_4): iv62–iv71.
- M.Trneny, L. T. (2016). Lenalidomide versus investigator's choice in relapsed or refractory mantle cell lymphoma (MCL-002; SPRINT): a phase 2, randomised, multicentre trial. *The Lancet Oncology*, 17 (3), 319-331.
- Martin P, M. K. (2016). Post ibrutinib outcomes in patients with mantle cell lymphoma. *Blood.* . 127(12):1559-1563.
- McCulloch R, V. C. (2020). Efficacy of R-BAC in relapsed, refractory mantle cell lymphoma post BTK inhibitor therapy. *Br J Haematol.* . 189(4):684-688.
- Michael, J. P. (2019). Mantle cell lymphoma: 2019 update on the diagnosis, pathogenesis, prognostication, and management. *Am J Hematol*, 710-725.
- NICE. (2018). *Ibrutinib for treating relapsed or refractory mantle cell lymphoma. Technology appraisal guidance [TA502] - Committee Papers*. Récupéré sur <https://www.nice.org.uk/guidance/ta502/documents/committee-papers> .
- NICE. (s.d.). *Axicabtagene ciloleucel for treating diffuse large B-cell lymphoma and primary mediastinal B-cell lymphoma after 2 or more systemic therapies [ID1115]*. Récupéré sur <https://www.nice.org.uk/guidance/ta559/documents/committee-papers-3>
- R. Ara, & B. (2010). Populating an economic model with health state utility values: moving toward better practice. *Value Health*, pp. 13, 509-518, doi:10.1111/j.1524-4733.2010.00700.x.

- Roch Houot, G. C. (2019). Obinutuzumab plus Lenalidomide (GALEN) for the treatment of relapse/refractory aggressive lymphoma a phase II LYSA study. . *Leukemia, Nature Publishing Group : Open Access Hybrid Model Option B*, 33 (3), pp.776-780. .
- van Hout B, J. M. (2012). Interim scoring for the EQ-5D-5L: mapping the EQ-5D-5L to EQ-5D-3L value sets. . *Value Health* . , 15(5):708-15.
- Wang M, e. a. (2020). KTE-X19 CAR T-Cell Therapy in Relapsed or Refractory Mantle-Cell Lymphoma. *N Engl J Med* , 382:1331-1342.
- Wang, M. R. (2018). Acalabrutinib in relapsed or refractory mantle cell lymphoma (ACE-LY-004): a single-arm, multicentre, phase 2 trial. . *The Lancet* , 391(10121), 659-667.
- Yoong K, A. C. (s.d.). Cost-effectiveness analysis of bortezomib in relapsed mantle cell lymphoma patients in Canada. *Value in Health*, 12:A273.

Abréviations et acronymes

Abréviation	Définition
AIC	Akaike information criterion
AM	Assurance Maladie
AMM	Autorisation de mise sur le marché
AMO	Assurance Maladie Obligatoire
ASCT	Autologous stem cell transplant
ASMR	Amélioration du service médical rendu
ATIH	Agence Technique de l'Information sur l'Hospitalisation
AV	Année de Vie
AVG	Année de Vie Gagnée
BHN	Biologie hors nomenclature
BIC	Bayesian Information Criterion
SOC	Best supportive care
BTKi / BTK	Bruton's Tyrosine kinase (inhibitor)
CAR	Chimeric antigen receptor
CCAM	Classification Commune des Actes Médicaux
CE	Commission européenne
CHMP	Comité des Médicaments à Usage Humain
CPNPC	Cancer du poumon non à petites cellules
CR	Complete Response
CRS	Cytokine release syndrome
CS	Consultation de spécialiste
DLBCL	Diffuse large b-cell lymphoma
DOR	Durée de la réponse
DSU	Decision Support Unit
ECOG	European Cooperative Oncology Group
EI	Evénements indésirables
EHA	The European Hematology Association
EMA	European Medicines Agency
ENC	Echelle Nationale des coûts
ESMO	European Society for Medical Oncology
GHM	Groupe Homogène de Malades

GME	Groupe médico-économique
HAD	Hospitalisation à Domicile
HAS	Haute Autorité de Santé
HTA	Health Technology Assessment
IGAS	Inspection Générale des Affaires Sociales
InVS	Institut de Veille Sanitaire
Inserm	Institut national de la santé et de la recherche médicale
IPC	Indice des prix à la consommation
ITT	Intent-to-treat
KM	Kaplan-Meier
LCM	Lymphome à cellules du manteau
LDH	Lactate déshydrogénase
MAIC	Matched Adjusted Indirect Comparison
MCO	Médecine Chirurgie Obstétrique
MIPI	Mantle cell lymphoma International Prognostic Index
mITT	Intention de traiter modifiée
MPP	Mode de prise en charge principal
MTI	Médicament de Thérapie Innovante
MCL	Mantle Cell Lymphoma
NABM	Nomenclature des Actes de Biologie Médicale
NHL	Non-Hodgkin Lymphoma
NICE	National Institute of Health and Care Excellence
ORR	Objective response rate
OS / OS	Overall survival
SSP / SSP	Progression-free survival
PI3K	Phosphatidylinositol 3-kinase
PSA	Probabilistic Sensitivity Analysis
QALY	Quality-adjusted life years
R-BAC	Rituximab, bendamustine, cytarabine
RC	Réponse complète
R-CHOP	Rituximab, cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine, prednisone
RDCR	Ratio différentiel coût-résultat
R-DHAP	Rituximab, Cisplatine, Cytarabine, Dexamethasone
R-ICE	Rituximab, Ifosfamide, Carboplatine, Etoposide

R-DHA(x) (P, Ox, C...)	Rituximab, cytarabine, dexaméthasone, sels de platine (Cisplatine, Oxaliplatine, Carboplatine...)
RiBVD	Rituximab, bendamustine, Velcade, Dexamethasone
RP	Réponse Partielle
RWD	Real world data
RWE	Real world evidence
SCT	Stem cell transplant
OS	Survie Globale
s-MIPI	simplified-MIPI
SMR	Service Médical Rendu
SNC	Système Nerveux Central
SOC	Standard of care
SRC	Syndrome de Relargage cytokinique
SSP	Survie Sans Progression
SSR	Soins de suite et Réadaptation
VBA	Visual BASic
VR-CAP	Bortezomib, Rituximab, Cyclophosphamide, Doxorubicine, Prednisone
TTC	Toutes taxes comprises

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

