



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

ÉVALUER

LES TECHNOLOGIES DE SANTÉ

AVIS ECONOMIQUE


YESCARTA (axicabtagene- ciloleucel)

Traitement des patients adultes atteints de lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) et de lymphome à cellules B de haut grade (LHGCB) ayant rechuté dans les 12 mois après la fin de la première ligne de chimio-immunothérapie, ou qui y sont réfractaires

Validé par la CEESP le 29 août 2023

Sommaire

1. Avis de la CEESP relatif aux produits de santé	4
1.1. Avis de la CEESP	4
1.1.1. Sur le contexte	4
1.1.2. Sur l'analyse de l'efficience	5
1.1.3. Sur l'analyse d'impact budgétaire	6
1.1.4. Conclusion de la commission	6
1.1.5. Données complémentaires	7
1.2. Synthèse des réserves émises par la CEESP	7
2. Complément A. Contexte de la demande	9
3. Complément B. Tableaux de synthèse	12
3.1. Étude d'efficience : synthèse de l'analyse critique	12
3.2. Étude d'efficience : synthèse des résultats et de l'analyse de l'incertitude	22
3.3. Analyse d'impact budgétaire : synthèse de l'analyse critique	24
3.4. Analyse d'impact budgétaire : synthèse des résultats et de l'analyse de l'incertitude	28
4. Complément C. Analyse et Résultats de l'étude d'efficience	31
4.1.1. Modélisation	31
4.1.2. Mesure et valorisation des états de santé en utilité	39
4.1.3. Mesure et valorisation des coûts	41
4.1.4. Validation	43
4.2. Présentation des résultats et exploration de l'incertitude	47
4.2.1. Résultats dans l'analyse de référence	47
4.2.2. Analyse de l'incertitude dans l'analyse de référence	48
5. Complément D. Analyse et résultats de l'analyse d'impact budgétaire	59
5.1.1. Choix structurants de l'analyse d'impact budgétaire	59
5.1.2. Méthode et hypothèses	60
5.2. Présentation des résultats et exploration de l'incertitude	61
5.2.1. Résultats de l'analyse d'impact budgétaire	61
5.2.2. Analyses de sensibilité de l'analyse d'impact budgétaire	65
Table des annexes	69
Table des illustrations et des tableaux	78
Références bibliographiques	81
Abréviations et acronymes	85

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 – août 2023 – ISBN : 978-2-11-172095-4

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 d'inscription de YESCARTA (axicabtagene-ciloleucel) sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans le cadre d'une extension d'indication.

La demande de remboursement concerne la population des patients atteints de lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) et de lymphome à cellules B de haut grade (LHGCB) ayant rechuté dans les 12 mois après la fin de la première ligne de chimio-immunothérapie, ou qui y sont réfractaires. La demande de remboursement est superposable à l'indication de l'AMM obtenue le 14/10/2022 en procédure centralisée.

L'industriel estime la population cible à 610 et 800 patients par an.

Au moment du dépôt de la demande, le tarif de responsabilité et le prix limite de vente en vigueur était de 327 000 € HT (J.O. n°0161 du 13/07/2019) (1).

1.1.1.2. Revendications de l'industriel

L'industriel revendique :

- un service médical rendu important et une amélioration du service médical rendu modérée dans la stratégie thérapeutique (ASMR III) ;
- un RDCR de 108 833 €/QALY versus la prise en charge standard (SoC) constituée de la chimiothérapie de rattrapage suivie, en cas de réponse, d'une chimiothérapie à haute dose et d'une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) au prix de ████████ € TTC retenu dans la modélisation ;
- un impact budgétaire de ████████ d'euros sur cinq ans au prix de ████████ € TTC retenu dans la modélisation.

Le chiffre d'affaires prévisionnel de YESCARTA (axicabtagene-ciloleucel) pour l'indication évaluée est estimé par l'industriel à ████████ d'€ TTC sur la période correspondant à la 2^e année pleine suivant l'introduction de cette nouvelle indication.

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

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

L'industriel mentionne que plusieurs études évaluant YESCARTA (axicabtagene-ciloleucel) sont en cours et sont susceptibles de donner lieu à des extensions d'indication concernant le lymphome diffus à grandes cellules B en rechute ou réfractaire et le lymphome à grandes cellules B à haut risque.

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

Une contribution d'association de patients a été transmise à la HAS dans le cadre de la demande d'accès précoce.

1.1.2. Sur l'analyse de l'efficacité

1.1.2.1. En ce qui concerne la conformité méthodologique

La méthode sur laquelle repose l'analyse coût-résultat du produit dans la population de l'indication est acceptable, bien qu'elle soulève 6 réserves importantes et 5 mineures (cf. tableau de synthèse des réserves). Les réserves importantes portent sur :

- le choix d'un horizon temporel trop long au regard de l'incertitude générée dans la modélisation ;
- l'intégration d'un bénéfice sur la survie globale reposant sur une estimation incertaine des résultats au regard de la documentation statistique fournie ;
- l'extrapolation des données d'efficacité selon l'approche d'un « *mixture cure model* » générant une incertitude importante en raison de la plausibilité clinique de cette approche pour les trois critères d'efficacité (OS, EFS, et TTNT) non suffisamment discutée, du choix de la loi d'extrapolation (en particulier pour la survie globale) et du manque de validation des proportions de patients en rémission à long terme au regard des données disponibles ;
- la méthode de recueil des questionnaires sur la qualité de vie de l'essai clinique susceptible d'induire un biais de sélection ne permettant pas d'estimer des scores d'utilité robustes ;
- le manque de plausibilité clinique et de robustesse dans l'estimation des scores d'utilité pour l'état de santé « survie post-événement » ;
- l'absence de discussion sur la réalisation d'une analyse de sensibilité en scénario considérant un ajustement des données de survie globale du bras *Standard of Care* (SoC).

1.1.2.2. En ce qui concerne l'efficacité

Au prix revendiqué de ████████ € TTC pour une injection unique, sur un horizon temporel de 25 ans, et, selon les hypothèses retenues dans la modélisation, le traitement axicabtagene-ciloleucel (axi-cel) est associé à un coût supplémentaire de 143 865 € comparativement au bras SoC pour un gain de 1,32 années de vie ajustées sur la qualité de vie, soit un RDCR de 108 833 €/QALY. Sur un horizon temporel de 20 ans, le RDCR d'axi-cel est de 123 841 €/QALY par rapport au bras SoC. Ce RDCR est à interpréter au regard de l'incertitude liée principalement aux données d'efficacité du fait de :

- La quantité d'effet sur la survie globale reste entachée d'incertitude malgré les informations statistiques fournies et, en l'absence d'analyses de sensibilité, sur la fonction de « *dépense du risque alpha* »¹ (cf. analyse critique). Par ailleurs, dans le modèle fourni, une commande permet d'ajuster les données de survie globale du bras SoC. En l'actionnant, le RDCR augmente de 65 %. Cette analyse de sensibilité n'est pas discutée dans le rapport technique.
- Les extrapolations au-delà de l'essai clinique reposent sur une approche de « *mixture cure model* » retenues pour les trois critères d'efficacité (OS, PFS, TTNT), dont le choix de la fonction paramétrique n'est pas toujours justifié, et dont la validation des proportions de patients

¹ La fonction de dépense du risque alpha est proposée pour les essais séquentiels groupés (ie, avec analyses intermédiaires) afin de permettre la réalisation des analyses à des dates non spécifiées en amont dans le protocole de l'essai, et donc avec des quantités d'information (telles que le nombre d'événements) potentiellement différentes.

considérés comme en rémission à long terme n'est pas garantie. Les analyses de sensibilité déterministes soulignent l'importance des choix retenus pour l'extrapolation sur les résultats. A titre d'exemple, une loi log-logistique aurait pu être un choix plausible pour extrapoler la survie globale d'axi-cel, conduisant à une augmentation du RDCR de 16% et de 37% si appliquée pour les deux bras de traitement.

L'efficacité du traitement axi-cel dans son utilisation en pratique courante sera notamment conditionnée par de potentiels retraitements par CAR-T, incertains à ce jour, faute de données en vie réelle disponibles, mais qui a été observé chez 9 patients retraités dans l'essai clinique ZUMA-7 et les traitements ultérieurs.

1.1.3. Sur l'analyse d'impact budgétaire

1.1.3.1. En ce qui concerne la conformité méthodologique

La méthode sur laquelle repose l'évaluation de l'impact budgétaire de YESCARTA est acceptable, bien qu'elle soulève une réserve importante et 3 réserves mineures (détaillées dans le tableau des réserves méthodologiques) portant sur :

- L'extrapolation des données d'efficacité selon l'approche d'un « *mixture cure model* » reposant sur des hypothèses non suffisamment discutées telle que la plausibilité clinique de cette approche, le choix de la loi d'extrapolation pour la proportion de patients en rémission à long terme (en particulier pour la survie globale) et la validation des proportions de patients en rémission à long terme au regard des données disponibles (en cohérence avec l'efficacité).

1.1.3.2. En ce qui concerne l'impact budgétaire

Au prix revendiqué de ████████ € TTC pour une injection unique, selon les hypothèses retenues dans la modélisation et une population cible estimée à 1 048 patients, l'impact budgétaire pour le traitement de ████████ patients par axi-cel s'établit à ████████ € sur 5 ans. L'introduction d'axi-cel augmente les dépenses des coûts d'acquisition des traitements de 2^e ligne à hauteur de ████████ € sur 5 ans.

La part de la population rejointe estimée est relativement ████████ les premières années avec des parts de marché estimées par l'industriel à ████████ en année, ████████ en année 2 puis environ ████████ entre l'année 3 et 5 par l'industriel. Une variation de +/- 10% uniquement sur les parts de marché est explorée en analyse de sensibilité en scénario induisant une variation de +/- 10% sur l'impact budgétaire.

Il est important de noter que ces résultats sont à interpréter au regard du fait que, dans l'essai clinique ZUMA-7, 56% des patients du bras SoC ont reçu un traitement ultérieur par CAR T. De plus, la réduction des coûts des traitements ultérieurs s'explique par une réduction du nombre de patients traités par CAR T en lignes ultérieures via un effet de remontée de ligne de traitement.

1.1.4. Conclusion de la commission

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

- Le RDCR de YESCARTA versus les traitements standards sur un horizon temporel de 25 ans est estimé à 108 833 € par QALY gagné (85 582 €/AV gagnée), résultat qui est à interpréter avec prudence, au regard de l'incertitude liée principalement aux données d'efficacité et leur extrapolation sur le long terme, fondée sur une hypothèse forte selon laquelle les patients sont en rémission à long terme à partir de 5 ans pour les trois critères d'efficacité (OS, PFS et TTNT). Des données à long terme permettront de corroborer les hypothèses de modélisation retenues

par l'industriel. De plus, il est regrettable que la qualité de vie des patients n'ait pas été collectée de manière à permettre une estimation robuste des scores d'utilité.

- Le traitement par YESCARTA a une probabilité de 80% d'être coût-efficace pour une disposition à payer de 228 000 €/QALY.
- Au prix revendiqué de ████████ € TTC pour une injection unique, selon les hypothèses retenues dans la modélisation et une population cible estimée à 1 048 patients, l'impact budgétaire pour le traitement de ████████ patients par axi-cel s'établit à ████████ € sur 5 ans. Toutes choses égales par ailleurs, cet impact budgétaire considère des parts de marché qui n'atteignent, qu'environ ████████ du marché à partir de l'année 3.

1.1.5. Données complémentaires

Considérant les sources d'incertitude identifiées, les résultats de l'analyse de l'efficience ont besoin d'être corroborés par des données comparatives recueillies en vie réelle, visant notamment à documenter la proportion de patients en rémission à long terme et la qualité de vie des patients.

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			
Choix d'un horizon temporel très long au regard de l'incertitude générée dans la modélisation		+	
Non-exhaustivité des comparateurs inclus dans l'analyse, susceptible de ne pas refléter l'ensemble de la pratique clinique française, en particulier par l'exclusion du protocole R-GEMOX (environ 18% d'utilisation en pratique française selon l'étude ADELPHI)	-		
Modélisation			
Structure du modèle			
Intégration d'une nouvelle ligne de traitement dans la structure du modèle dont la pertinence est limitée, et l'impact sur les résultats n'est pas connu	-		
Méthode d'estimation des courbes de survie			
Intégration d'un bénéfice sur la survie globale reposant sur une estimation incertaine des résultats au regard de la documentation statistique fournie et en l'absence d'analyses de sensibilité sur la fonction de « <i>dépense du risque alpha</i> »		+	
Extrapolation des données d'efficacité selon l'approche d'un « <i>mixture cure model</i> » générant une incertitude importante en raison de la plausibilité clinique de cette approche pour les trois critères d'efficacité (OS, EFS, et TTNT) non suffisamment discutée, du choix de la loi d'extrapolation (en particulier pour l'OS) et du manque de validation des proportions de patients en rémission à long terme au regard des données disponibles.		+	

Libellé de la réserve	-	+	++
Méthodes d'estimation des événements intercurrents			
Absence d'une possibilité de retraitement par un CAR-T non cohérente avec les données d'efficacité intégrées dans la modélisation.	-		
Mesure et valorisation des états de santé			
Méthode de recueil des questionnaires sur la qualité de vie de l'essai clinique susceptible d'induire un biais de sélection se traduisant par un déséquilibre dans le taux de remplissage des questionnaires entre les deux bras, ne permettant pas d'estimer des scores d'utilité robustes.		+	
Manque de plausibilité clinique et de robustesse dans l'estimation des scores d'utilité pour l'état de santé « survie post-événement ».		+	
Validation			
L'exercice de validation externe est partiellement réalisé utilisant notamment une source mobilisée dans l'incrémentation du modèle.	-		
Résultats et analyses de sensibilité			
Effet traitement à long terme sur la survie sans événement non exploré dans les analyses de sensibilité en scénario.	-		
Absence de discussion sur la réalisation d'une analyse de sensibilité en scénario considérant un ajustement des données de survie globale du bras SOC.		+	

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

Libellé de la réserve	-	+	++
Non-exhaustivité des comparateurs inclus dans l'analyse, susceptible de ne pas refléter l'ensemble de la pratique clinique française, en particulier du fait de l'exclusion du protocole R-GEMOX (en cohérence avec l'efficacité).	-		
Extrapolation des données d'efficacité selon l'approche d'un « <i>mixture cure model</i> » reposant sur des hypothèses non suffisamment discutées telles que la plausibilité clinique de cette approche et les limites du choix de la loi d'extrapolation pour la proportion de patients en rémission à 5 ans.		+	
Absence d'une possibilité de retraitement par un CAR-T non cohérente avec les données d'efficacité intégrées dans la modélisation (en cohérence avec l'analyse de l'efficacité).	-		
Exploration de l'incertitude autour des parts de marché limitée, absence d'analyse de sensibilité portant sur les projections de pénétration sur le marché (une variation uniquement de +/- 10% est testée).	-		

2. Complément A. Contexte de la demande

Tableau 3. Contexte administratif*

Objet	Description
Traitement	YESCARTA 0,4 – 2 x 10 ⁸ cellules (axicabtagene-ciloleucel), dispersion pour perfusion en dose unique
Laboratoire	GILEAD SCIENCES
Domaine thérapeutique	Onco-hématologie
Motif de l'examen	Extension d'indication
Listes concernées	Collectivités et divers services publics (CSP L.5123-2)
Indication de l'AMM	AMM centralisée en date du 14 octobre 2022 YESCARTA est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints de LDGCB et de LHGCB ayant rechuté dans les 12 mois après la fin de la première ligne de chimio-immunothérapie, ou qui y sont réfractaires.
Indication demandée au remboursement	Indication superposable à celle de l'AMM : « YESCARTA est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints de lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) et de lymphome à cellules B de haut grade (LHGCB) ayant rechuté dans les 12 mois après la fin de la première ligne de chimio-immunothérapie, ou qui y sont réfractaires. »
SMR revendiqué	Important
ASMR revendiquée	Modérée (III) dans la stratégie thérapeutique
Statut particulier	Médicament orphelin : – LDGCB, incluant les LHGCB : désignation du 16/12/2014, avec maintien de celle-ci le 22/09/2022 – lymphome folliculaire (LF) : désignation du 11/11/2015 – lymphome médiastinal primitif à grandes cellules B : désignation 09/10/2015 Médicament de thérapie innovante (MTI) : désignation du 29/06/2015
Accès dérogatoire	Accès précoce pré-AMM octroyé le 13 juillet 2022 pour 12 mois : « Traitement des patients adultes atteints de lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB), réfractaires ou en rechute dans les 12 mois après la fin d'un traitement de première ligne et éligibles à une chimiothérapie de rattrapage suivie d'une chimiothérapie d'intensification en vue d'une auto-greffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) ». Accès précoce post-AMM le 16 février 2023 en élargissant ainsi le périmètre de l'accès précoce à l'ensemble de l'indication de l'AMM
Prix publié au J.O.	Coût pour une dose (conditionnement : 0,4–2x10 ⁸ cellules) : 333 867 € TTC (327 000 € HT)
Population cible	Population cible : 609 et 801 patients par an
Dépense moyenne/patient	Dépense moyenne par patient : au prix revendiqué de ████████ € PPTTC est estimée à ████████ €/patient traité dans le bras axi-cel. Cette dépense est de ████████ €/patient dans le bras SoC. Montant remboursable dans l'indication : ████████ € (en année 1) ; ████████ € (en année 2) ; ████████ € (en année 3) ; ████████ € (année 4) ; ████████ € (année 5) ; ████████ € au total cumulé sur 5 ans.
Montant remboursable	
CA annuel	CA dans l'indication : > 20 millions d'euros par an (à 2 ans) CA toutes indications confondues : non communiqué par l'industriel
Commercialisation et prise en charge à l'étranger dans	Allemagne : non commercialisé

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

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.

Tableau 4. Contexte clinique

Objet	Description (source industrielle)
Mécanisme d'action du produit évalué	Le principe actif de YESCARTA est axicabtagene ciloleucel. Il s'agit d'une thérapie génique constituée de cellules T autologues, génétiquement modifiées ex vivo par transduction rétrovirale, pour exprimer un récepteur chimérique à l'antigène (CAR) ciblant la protéine CD19 présente sur les cellules de la lignée B. Suite à la liaison des cellules CAR T anti-CD19 avec les cellules cibles exprimant le CD19 (cellules cancéreuses et lymphocytes B normaux), les domaines de co-stimulation CD28 et CD3-zéta activent la cascade de signalisation qui conduit à l'activation, la prolifération, à l'acquisition de fonctions effectrices et à la sécrétion des cytokines et des chimiokines inflammatoires. Cette cascade d'événements conduit à l'apoptose et à la nécrose des cellules cibles exprimant le CD19. Chaque médicament est produit pour un patient à partir de ses propres cellules T, prélevées par leucaphérèse et génétiquement modifiées. Les cellules viables positives pour le CAR T anti-CD19 sont amplifiées et seront reperfusées au patient, chez qui elles peuvent alors reconnaître et éliminer les cellules cibles exprimant le CD19, après que le patient a reçu une chimiothérapie lymphodéplétive visant à favoriser l'expansion in vivo des cellules CAR T administrées (2).
Pathologie concernée	<p>Lymphomes diffus à grandes cellules B (LDGCB) et lymphomes de haut grade à cellules B (LHGCB).</p> <p>Les LDGCB sont le type le plus courant de lymphomes non hodgkiniens (LNH) agressifs (environ 60 %) et représentent entre 30 et 40 % des LNH (tous types confondus). Ce sont des situations cliniques graves mettant en jeu le pronostic vital. Ils peuvent être primitifs ou secondaires à un lymphome indolent à cellules B (LF transformé).</p> <p>Le LHGCB est une catégorie introduite dans la classification de l'OMS actualisée en 2016. Cette entité avait été initialement classée (en 2008) au sein des LDGCB.</p> <p>Les LDGCB et LHGCB sont des cancers invalidants et impactant la qualité de vie des patients. Les principaux symptômes affectant la qualité de vie sont, d'après la contribution de France Lymphome Espoir (3) : la fatigue ou le manque d'énergie (72 %), les ganglions lymphatiques hypertrophiés (49 %), les sueurs nocturnes abondantes (37 %), une perte de poids inexplicable (28 %), la perte d'appétit (25 %), des symptômes pseudo-grippaux (18 %) et une toux persistante (18 %).</p>
Prise en charge thérapeutique	<p>Aujourd'hui, en 2^e ligne chez les patients réfractaires ou en rechute précoce après une 1^{ère} ligne, la stratégie thérapeutique est structurée en fonction de l'éligibilité des patients au seul traitement au potentiel curatif, l'autogreffe de CSH, qui ne pourra être administrée qu'à un nombre restreint de patients (en fonction des caractéristiques suivantes : une maladie chimiosensible, un indice de performance adéquat (pas de dysfonctionnement majeur d'organes) et un âge < 65 à 70 ans (bien que le seuil ne soit pas fixé de manière absolue)).</p> <p>Pour les patients considérés éligibles à l'autogreffe, c'est-à-dire chez lesquels une chimiothérapie haute dose est envisageable, il convient de proposer dans un premier temps une chimiothérapie de rattrapage (généralement R-DHA-sels de platine, R-ICE ou R-GDP) suivie, en cas de réponse d'une chimiothérapie à haute dose (intensification) et, enfin, d'une autogreffe de CSH.</p> <p>Pour les patients inéligibles d'emblée à l'autogreffe, notamment en raison de l'âge, de l'état général et/ou des comorbidités, aucun traitement ne dispose d'une AMM. Les mêmes protocoles de chimiothérapie de rattrapage peuvent être utilisés (notamment R-DHA-sels de platine) ou des protocoles adaptés (type R-GEMOX, R-mini-CYVE ou R Holoxan-VP16).</p> <p>MINJUVI (tafasitamab), anticorps monoclonal humanisé spécifique du CD19, a obtenu une autorisation d'accès précoce post-AMM en partie dans cette population en association avec le lénalidomide.</p>

A partir de la 3^{ème} ligne, chez les patients en échec d'une autogreffe ou en rechute après deux lignes antérieures, les médicaments à base de cellules CAR T, YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) ou KYMRIAH (tisagenlecleucel) sont actuellement recommandés.

MINJUVI (tafasitamab) en association avec le lénalidomide est également disponible en accès précoce en 3^{ème} ligne et plus chez les patients inéligibles aux médicaments à base de CAR T.

Place revendiquée dans la stratégie thérapeutique	<p>YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) représente une voie nouvelle pour la prise en charge de ces lymphomes agressifs, dès la 2^{ème} ligne, pour les patients réfractaires primaires ou en rechute précoce (dans les 12 mois), qu'ils soient éligibles ou non à une stratégie visant l'autogreffe de CSH.</p> <p>YESCARTA est désormais le traitement de 1^{re} intention des patients adultes atteints de LDGCB et LHGCB, ayant rechuté dans les 12 mois après la fin de la première ligne de chimio-immunothérapie, ou qui y sont réfractaires et qui sont éligibles à un CAR T.</p>
---	---

Tableau 5. Essais cliniques en cours

Nom et N° NCT	Objectif	Comparateur	État d'avancement
Lymphome diffus à grande cellules B en rechute ou réfractaire			
<p>ZUMA-7</p> <p>A Phase 3, Randomized, Open-Label Study Evaluating the Efficacy of Axicabtagene Ciloleucel versus Standard of Care Therapy in Subjects with Relapsed/Refractory Diffuse Large B Cell Lymphoma NCT03391466</p>	<p>Déterminer si axicabtagene ciloleucel est supérieur au traitement standard, mesuré par la survie sans événement, déterminée par un comité de revue indépendant.</p>	<p>Traitement standard</p>	<p>Inclusions terminées</p> <p>Gel de base pour l'analyse principale : 18/03/2021</p>
Lymphome à grande cellules B à haut risque			
<p>ZUMA-12</p> <p>A Phase 2 Multicenter Study Evaluating the Efficacy and Safety of Axicabtagene Ciloleucel as First-Line Therapy in Subjects with High-Risk Large B-Cell Lymphoma NCT03761056</p>	<p>Estimer l'efficacité d'axicabtagene ciloleucel, mesurée par la réponse complète, par rapport au traitement standard, déterminée par l'investigateur.</p>	<p>Traitement standard</p>	<p>Inclusions terminées</p> <p>Gel de base pour l'analyse principale : 17/05/2021</p>

3. Complément B. Tableaux de synthèse

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

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
Objectif		
Évaluer l'efficacité d'axi-cel en deuxième ligne de traitement des patients adultes atteints de LDGCB et de LHGCB ayant rechuté dans les 12 mois après la fin de la première ligne de chimio-immunothérapie, ou qui y sont réfractaires, afin de soutenir la demande de prise en charge en France dans cette indication.	Conforme. L'objectif de l'évaluation économique porte sur la population demandée au remboursement.	Aucune
Choix structurants		
Type d'analyse : ACE + ACU	Conforme	Aucune
Perspective : restreinte au système de santé	Conforme	Aucune
Horizon temporel : 25 ans <i>Analyses de sensibilité</i> : 20 ans (RDCR +15%) et 40 ans (RDCR -12%)	L'horizon temporel à 25 ans est associé à une incertitude liée <ul style="list-style-type: none"> – au manque de données sur le long terme (suivi médian dans l'étude ZUMA-7 de 47 mois dans le bras axi-cel et de 45,8 mois dans le bras SoC et, dans l'étude ALYCANTE, le suivi médian était de 12 mois) engendrant notamment de l'incertitude autour de l'estimation de la survie globale dans le bras axi-cel ; – aux extrapolations des données d'efficacité. Retenir un horizon temporel plus court de 20 ans, tel que formulé lors de l'échange technique, conduit à une augmentation du RDCR de 15 %.	Importante
Actualisation : 2,5% <i>Analyses de sensibilité</i> : 0% (RDCR -25%), 4,5% (RDCR +23%)	Conforme	Aucune
Population d'analyse : patients adultes atteints de LDGCB et LHGCB, ayant rechuté dans les 12 mois après la fin de la première ligne de chimio-immunothérapie, ou qui y sont réfractaires et qui sont éligibles à un traitement par CAR T. Sous-population d'analyse : aucune	La population d'analyse correspond à la population de la demande de remboursement.	Aucune

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
<p>Options comparées</p> <ul style="list-style-type: none"> • Intervention évaluée : axicabtagene-ciloleucl (axi-cel) • Compareurs : chimiothérapies de rattrapage (R-DHAP, R-GDP, R-ICE, R-ESHAP) suivi, en cas de réponse, d'une chimiothérapie d'intensification puis d'une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH). <p><i>Compareurs non retenus</i> :</p> <ul style="list-style-type: none"> – une partie des chimiothérapies de rattrapage chez les patients inéligibles à l'autogreffe (BR, R-GEMOX, R-Holoxan-VP16) ; – BREYANZI (lisocabtagene maraleucl) ; – MINJUVI (tafasitamab) ; – POLIVY (polatuzumab). <p><i>Analyses de sensibilité</i> : aucune</p>	<ul style="list-style-type: none"> – La stratégie en 2e ligne des LDGCB et LHGCB réfractaires ou en rechute après une 1e ligne se base sur l'éligibilité ou non à l'autogreffe de CSH. – Pour les patients éligibles, les recommandations du Réseau Onco-Occitanie (4) préconisent une chimiothérapie de rattrapage de type R-DHAP (ou autres protocoles à base de sels de platine), R-ICE ou R-IVA suivi, en cas de réponse, d'une chimiothérapie d'intensification puis d'une autogreffe de CSH. – Pour les patients inéligibles, ces recommandations préconisent soit les mêmes chimiothérapies de rattrapage soit des protocoles adaptés comme R-GEMOX, R-HOLAXAN-VP16 ou R-VID. – BREYANZI (lisocabtagene maraleucl) a obtenu une AMM le 03/05/2023 comprenant une indication similaire. Le développement est concomitant à axi-cel, il est donc acceptable qu'il ne soit pas retenu dans l'analyse. – MINJUVI (tafasitamab) dispose d'une autorisation d'accès précoce depuis le 27/01/2022 en association avec le lénalidomine chez les patients non-éligibles à une autogreffe en 2e ligne mais très peu utilisé dans cette indication. Il existe peu de données ne permettant pas à ce traitement d'être retenu comme compareur. – POLIVY (polatuzumab) n'est pas disponible en France. <p>Par ailleurs, l'étude ADELPHI (étude de marché) met en évidence une utilisation des protocoles BR (23%) et R-GEMOX (18%) chez les personnes non éligibles à l'autogreffe en pratique courante en France, bien qu'un faible échantillon soit inclus dans cette analyse. Les données cliniques ne sont pas disponibles pour le protocole BR, et n'est pas recommandé. Son exclusion est acceptable. Néanmoins, la non-inclusion du protocole R-GEMOX est associée à une incertitude quant à la représentativité traitements pour les patients non éligibles à la greffe dans l'analyse économique.</p>	<p>Mineure</p>

Modélisation

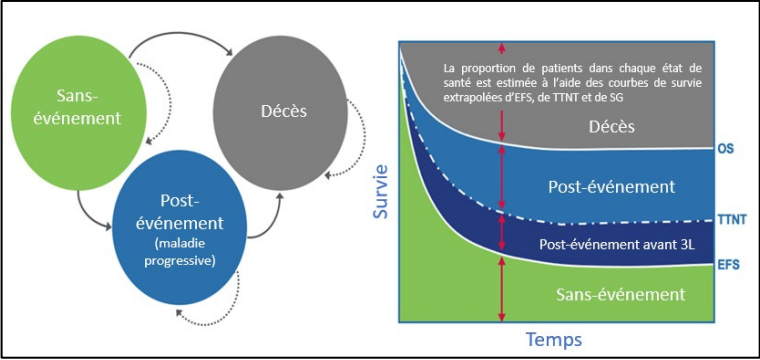
Population simulée : patients inclus dans l'essai de phase III ZUMA-7

Analyse de la représentativité : les caractéristiques des patients inclus dans l'essai ZUMA-7 ont été comparées aux caractéristiques :

- des patients identifiés dans l'étude de phase II ALYCANTE ;
- des patients ayant eu un accès précoce à axi-cel ;
- des patients français identifiés dans plusieurs études cliniques ciblées par une revue de la littérature ;
- des patients identifiés dans l'étude de marché ADELPHI.

La population simulée se fonde seulement sur les patients inclus dans l'étude pilote donc éligibles à une autogreffe de CSH. Or, même si la notion d'éligibilité n'est pas standardisée en France, elle est liée à un profil de patient semblant avoir un meilleur pronostic comme le montre l'étude ALYCANTE et l'étude de Cazelles *et al.* (2021) (5). Le fait de ne simuler qu'une partie de la population demandée au remboursement (population éligible à la greffe) sous l'argument de fortes similitudes avec la population non éligible à la greffe reste une hypothèse simplificatrice et incertaine.

Aucune

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
<p>Les caractéristiques des patients sont présentées dans le Tableau 8 et le Tableau 9 [Complément C].</p> <p>Modèle : Modèle de survie partitionnée</p> <p>États du modèle : 3 états de progression des patients</p> <ul style="list-style-type: none"> – La survie sans événement – (EFS) – La survie post-événement – Le décès  <p>Le diagramme à gauche illustre un modèle à trois états : 'Sans-événement' (cercle vert), 'Post-événement (maladie progressive)' (cercle bleu) et 'Décès' (cercle gris). Des flèches indiquent les transitions entre ces états. À droite, un graphique de survie partitionnée montre la proportion de patients dans chaque état au fil du temps. Les courbes sont étiquetées 'OS' (Overall Survival), 'TTNT' (Time to Next Treatment) et 'EFS' (Event-Free Survival). Le graphique est divisé en zones correspondant aux états de santé.</p>	<ul style="list-style-type: none"> – De manière générale, la structure proposée semble cohérente avec l'évolution de la maladie. Même si le modèle de survie partitionnée est fréquemment retenu dans les évaluations économiques en oncologie, la disponibilité des données est également à discuter dans le choix de la structure de modèle et, plus particulièrement, la maturité des données est un élément important à étayer. Bien que le dernier <i>cut-off</i> de l'essai clinique ZUMA-7 disponible ait été mobilisé, l'utilisation des données externes pour la survie globale, a minima en analyse de sensibilité en scénario, aurait dû être davantage discutée. – Le modèle considère la survie sans événement (EFS) comme un état de santé, étant le critère de jugement principal de l'essai clinique ZUMA-7. La progression de la maladie, l'initiation d'une nouvelle ligne de traitement ou le décès sont définis comme un événement. Dans l'état de santé « post-événement » la courbe « <i>time to next treatment</i> » TTNT permettrait une intégration plus fine de l'instauration d'un traitement ultérieur chez les patients, dans la mesure où ce dernier peut être administré au patient avant ou après leur progression selon l'industriel. Il se pose toutefois la question de la pertinence de ce choix puisqu'en pratique clinique il apparaît que l'instauration d'un traitement ultérieur avant progression soit exceptionnelle. L'impact d'un tel choix sur les résultats n'est pas connu. 	<p>Mineure</p>
<p>Événements intercurrents</p> <p>Evènements indésirables (EI)</p> <ul style="list-style-type: none"> – EI de grade 3 et plus de chaque bras observé dans l'essai clinique ZUMA-7 ; – EI d'intérêt particulier : syndrome de relargage des cytokines (SRC), évènements neurologiques et l'hypogammaglobulinémie intégrés quelle que soit leur incidence. <p>L'ensemble des EI pris en compte sont présentés dans le Tableau 11 [Complément C].</p> <p>Arrêts de traitement</p> <ul style="list-style-type: none"> – Bras Axi-cel : injection unique ; – Bras SoC : durées de traitement pour les chimiothérapies de rattrapage selon l'essai clinique ZUMA-7. 	<p>[Cf méthodes d'estimation des événements intercurrents].</p>	

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
<p>Traitements ultérieurs</p> <ul style="list-style-type: none"> – Application des proportions de patients recevant un traitement ultérieur dans l'essai clinique ZUMA-7, par bras de traitement ; – Intégration uniquement des coûts. <p><i>Analyses de sensibilité : Cf méthode d'estimation des évènements intercurrents</i></p>		
<p>Gestion de la dimension temporelle</p> <ul style="list-style-type: none"> • Durée de simulation : 25 ans • Cycles : 1 mois, avec correction de demi-cycle • Hypothèses d'extrapolation : <ul style="list-style-type: none"> – Les données de survie à long terme sans événement sont comparables à celles de la population générale. – Les données de survie (EFS), temps jusqu'au prochain traitement (TTNT) et survie globale (OS) observées sont ajustées par l'approche du « <i>mixture cure model</i> » (MCM) permettant leur extrapolation au-delà du suivi de l'essai. – Pour les patients en rémission à long terme (définie par l'industriel comme sans événement à partir de 5 ans), il n'y a plus de coûts de suivi appliqués et l'utilité de la population générale est retenue. – L'effet traitement d'axi-cel est supposé maintenu sur tout l'horizon temporel pour l'EFS et l'OS. – Les scores d'utilité sont identiques entre les deux groupes de traitement et dépendent uniquement de l'état de santé des patients. Aucune hypothèse d'extrapolation des données d'utilités n'a été réalisée et les scores d'utilité sont appliqués en fonction de l'âge des patients. <p><i>Analyses de sensibilité : effet traitement sur l'OS similaire entre les 2 bras de traitement à partir de 24 mois (RDCR -1%) ; approche pour modélisation par les fonctions splines (-61%)</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> – La durée de simulation de 25 ans semble longue compte-tenu de l'incertitude générée par les éléments mentionnés précédemment [cf. analyse critique de l'horizon temporel]. – Le choix d'une durée de cycle d'un mois semble relativement arbitraire, mais est cohérent avec le rythme d'administration des protocoles de chimiothérapies et de suivi des patients. – Une hypothèse forte de maintien de l'effet traitement est retenue par l'industriel. Une analyse de sensibilité testant une équivalence entre les traitements sur la survie globale à 48 mois est fournie. Cette analyse n'a que très peu d'impact (-1% sur le RDCR) et de pertinence du fait de l'hypothèse de guérison retenue dans la modélisation. De plus, selon les experts sollicités par l'industriel, peu de différences sont attendues a priori entre les deux bras (axi-cel et SoC) à long terme puisqu'une proportion importante de patients du bras SoC reçoivent un traitement ultérieur par CAR T. Par ailleurs, aucune analyse ne teste l'effet traitement sur l'EFS sur les 25 années de simulation. Une diminution graduelle à long terme aurait été <i>a minima</i> attendue dans une analyse de sensibilité en scénario. – L'analyse critique sur l'approche du « <i>mixture cure model</i> » est développée dans la section suivante. 	[Cf réserves sections suivantes]
<p>Méthodes d'estimation des courbes de survie</p> <ul style="list-style-type: none"> • Source de données – Essai clinique ZUMA-7 de phase III randomisé multicentrique en ouvert, ayant évalué le traitement axi-cel au traitement actuel chez les patients adultes atteints de LDGCB ou lymphomes de haut grade à cellules réfractaires ou en rechute 12 mois après la fin d'un traitement de 1^{re} ligne à base 	<ul style="list-style-type: none"> – Les données d'efficacité reposent sur le <i>cut-off</i> de janvier 2023, intégrant le suivi de données ayant le plus de recul. Les résultats cliniques, et plus particulièrement sur la survie globale sont à discuter au regard du degré d'incertitude de la taille de l'effet, et la robustesse des conclusions. Il est à noter que la borne haute de l'IC95% est de 0,98 pour la survie globale. Compte tenu de la documentation statistique versée au dossier et de l'absence d'analyses de sensibilité sur la fonction 	Importante

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
<p>d'immunochimiothérapie et éligibles à une chimiothérapie de rattrapage suivie d'une chimiothérapie d'intensification en vue d'une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Méthode d'estimation de l'efficacité – Estimation des paramètres de EFS, TTNT et OS pour chaque intervention par la moyenne pondérée de la survie des patients guéris et non guéris ; – Absence de vérification de l'hypothèse des risques proportionnels : inspection visuelle des courbes de log-risques cumulés et des résultats du test de Schönfeld pour les trois paramètres ; – Extrapolation indépendante des courbes retenant une approche d'extrapolation flexible, à savoir les « <i>mixture cure models</i> » simulant une proportion de patients en rémission à long terme et une proportion de patients n'ayant pas de rémission à long terme. – Justification de ce choix par l'industriel repose sur un meilleur ajustement aux données observées via l'approche d'extrapolation via un « <i>mixture cure model</i> ». <p>Choix de la fonction d'extrapolation a été fait (recommandations du DSU du NICE) selon :</p> <ul style="list-style-type: none"> - les critères d'ajustement statistiques AIC/BIC ; - l'inspection visuelle des courbes ; - la plausibilité clinique. <ul style="list-style-type: none"> • Pour la proportion de patients en « rémission à long terme » : régression log-logistique ; • Pour la proportion de patients n'ayant pas de « rémission à long terme » : extrapolation par une loi paramétrique (cf. tableau ci-dessous) 	<p>de « dépense du risque alpha² », une incertitude entoure les résultats de survie globale quant à la conclusion à un bénéfice en survie de manière robuste.</p> <ul style="list-style-type: none"> – Une approche d'extrapolation par « <i>mixture cure model</i> » a été retenue par l'industriel, en raison d'un meilleur ajustement aux données observées et d'une hypothèse de rémission à long terme à 5 ans. Ce type d'approche repose sur l'hypothèse selon laquelle la population est hétérogène dans la réponse au traitement, entre des patients qui auront une « rémission à long terme » et des patients qui n'auront pas de « rémission à long terme ». <p>L'utilisation d'un « <i>mixture cure model</i> » afin d'extrapoler les données d'efficacité de l'essai clinique ZUMA-7 doit être corroborée par une justification approfondie en termes de plausibilité clinique. Des plateaux semblent se dessiner sur les courbes de Kaplan Meier, mais des données sont nécessaires pour confirmer sur le long terme. Une publication, Assouline et al. (2020) vient étayer le recours à ce type de modèle. Cette publication reporte qu'après la 4^e année de survie sans récurrence après traitement le taux de décès se stabilise. Le taux de décès reste plus élevé que la population générale au moins jusqu'à 5 ans de survie sans récurrence. Toutefois, il n'y a pas de données robustes au-delà de 5 ans. L'avis d'experts cliniciens de la HAS vient également soutenir une potentielle rémission à long terme chez certains patients dans cette pathologie. L'utilisation d'un modèle de type « <i>mixture cure model</i> » pourrait être justifiée au regard de l'histoire naturelle de la pathologie. Néanmoins, sa validation demeure incertaine pour plusieurs raisons. De plus, il n'est pas discuté les éventuelles toxicités tardives au-delà de 5 ans (déficit immunitaire secondaire, myélodysplasie, autre toxicité inconnue...).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Le « <i>mixture cure model</i> » a été appliqué pour les trois critères d'efficacité (EFS, OS et TTNT), ce choix est questionnable notamment pour le critère de TTNT, qui n'est pas de même nature que la survie. • Le choix de la loi d'extrapolation pour la survie globale est empreint d'incertitude. Retenir une même loi gamma généralisée pour extrapoler la survie globale pour les deux bras revient à sélectionner le 4^e meilleur ajustement statistique pour le bras axial. Les critères d'ajustement étant peu discriminants entre les lois gamma et log-logistique, la loi log-logistique est aussi plausible et plus conservatrice au regard de 	<p>Importante</p>

² La fonction de dépense du risque alpha est proposée pour les essais séquentiels groupés (ie, avec analyses intermédiaires) afin de permettre la réalisation des analyses à des dates non spécifiées en amont dans le protocole de l'essai, et donc avec des quantités d'information (telles que le nombre d'événements) potentiellement différentes.

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve												
<p>Tableau 6 : lois d'extrapolation retenues en analyse de référence</p> <table border="1" data-bbox="147 328 981 544"> <thead> <tr> <th></th> <th>Bras Axi-cel</th> <th>Bras SoC</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>EFS</td> <td>Log-logistique</td> <td>Log-logistique</td> </tr> <tr> <td>TTNT</td> <td>Log-logistique</td> <td>Log-logistique</td> </tr> <tr> <td>OS</td> <td>Gamma-généralisée</td> <td>Gamma-généralisée</td> </tr> </tbody> </table> <p>Le détail des courbes et des critères AIC/BIC ainsi qu'un tableau de synthèse des choix d'extrapolation retenus sont disponibles en [Complément C].</p> <p><i>Analyses de sensibilité : extrapolation des données d'OS avec une fonction Gamma pour le bras axi-cel (RDCR +0,4%) ; extrapolation OS, EFS et TTNT avec la fonction log logistique (RDCR +37%)</i></p>		Bras Axi-cel	Bras SoC	EFS	Log-logistique	Log-logistique	TTNT	Log-logistique	Log-logistique	OS	Gamma-généralisée	Gamma-généralisée	<p>l'incertitude sur la survie globale, conduisant à une augmentation du RDCR de 16% et de 37% si appliquée pour les deux bras de traitement.</p> <ul style="list-style-type: none"> Enfin, la limite de l'utilisation d'un « <i>mixture cure model</i> » est l'absence de données à long terme ne permettant pas la validation des proportions de patients considérés comme en rémission à long terme. 	
	Bras Axi-cel	Bras SoC												
EFS	Log-logistique	Log-logistique												
TTNT	Log-logistique	Log-logistique												
OS	Gamma-généralisée	Gamma-généralisée												
<p>Méthodes d'estimation des événements intercurrents</p> <p>Evènements indésirables</p> <ul style="list-style-type: none"> Sélection des EI ayant une fréquence \geq à 5% de grade \geq 3 dans l'un des deux bras de traitement de l'essai clinique ZUMA-7 ; Fréquences des EI appliquées issues de l'essai clinique ZUMA-7 Intégration en une seule fois au 1^{er} cycle, avec un impact sur les coûts et les utilités. <p>Durée de traitement</p> <ul style="list-style-type: none"> Bras Axi-cel : injection unique Bras SoC : nombre de cycles moyens issus de l'essai clinique ZUMA-7 (un cycle = 21 jours) <p>Traitements ultérieurs</p> <ul style="list-style-type: none"> Bras Axi-cel : 42% des patients ont reçu au moins une ligne ultérieure dans l'essai clinique ZUMA-7 (<i>cut-off</i> janvier 2023). Bras SoC : 72% des patients ont reçu au moins une ligne ultérieure dans l'essai clinique ZUMA-7 (<i>cut-off</i> janvier 2023). Repondération des proportions des protocoles utilisés après exclusion des protocoles non disponibles en France. 	<ul style="list-style-type: none"> Le choix de retenir les EI ayant une fréquence de plus de 5% est justifié et permet de simuler 67% des EI de grade supérieur ou égal à 3 dans le bras axi-cel et 69% dans le bras SoC. Le délai médian d'apparition des EI étant de 3 jours pour le bras axi-cel et 12 jours dans le bras SoC, l'intégration des EI au premier cycle du modèle est acceptable. Dans l'essai clinique ZUMA-7, dans le bras axi-cel, 9 patients ont été retraités par axi-cel. La possibilité de retraitement des patients par axi-cel n'est pas pris en compte dans la modélisation malgré une demande formulée en échange technique. Bien que l'industriel argumente le fait qu'il ne soit pas attendu en pratique courante, le choix retenu n'est pas cohérent. En ce qui concerne les traitements ultérieurs, malgré la justification reçue lors de l'échange technique concernant l'absence d'un retraitement par axi-cel dans le bras axi-cel, il aurait été attendu une analyse de sensibilité prenant en compte un potentiel retraitement par CAR-T. 	Mineure												

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
<i>Analyses de sensibilité : absence d'événements indésirables (RDCR : +4%)</i>		
Validation		
<ul style="list-style-type: none"> • Vérification technique : contrôle qualité du modèle par deux investigateurs internes, un investigateur externe et le développeur du modèle initial • Validation interne : <i>Validation des résultats d'extrapolation des critères d'OS, EFS et TTNT</i> <ul style="list-style-type: none"> – Comparaison avec des données modélisées et des données de l'essai clinique pour les critères d'OS, EFS et TNT à 1, 2, 3 et 4 ans ; <i>Validation des proportions de patients guéris</i> <ul style="list-style-type: none"> – Comparaison des proportions de patients guéris estimées par toutes les fonctions d'extrapolation et comparaison avec la proportion de patients guéris de l'essai clinique ZUMA-1. • Validation externe : <ul style="list-style-type: none"> – Bras SoC : comparaison des données EFS et OS sorties du modèle avec des études issues de la littérature (Gisselbrecht <i>et al.</i> (2010) (6), Wagner Johnston <i>et al.</i> (2015) (7), Rassy <i>et al.</i> (2021) (8), Cazelles <i>et al.</i> (2021) (9)). – Bras Axi-cel : comparaison des données EFS et OS sorties du modèle avec les données de l'essai ZUMA-1 et de l'étude DESCAR-T. – Absence de données pour valider la proportion de patients guéris. • Validation croisée : les principaux choix structurants et résultats sont comparés avec l'analyse médico-économique faites aux Etats-Unis (10) et le modèle soumis à la CEESP évaluant axi-cel en 3e^e ligne (11). 	<p>Vérification technique : la vérification est décrite succinctement mais clairement.</p> <p>Validation interne :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Les données EFS et TTNT du bras SOC simulées sont cohérentes jusqu'à 3 ans avec les données de l'essai clinique ZUMA-7. - Les données OS du bras SOC simulées sont légèrement sous-estimées à 4 ans par rapport avec les données de l'essai clinique ZUMA-7 (57 mois). - Les données EFS, OS et TTNT du bras axi-cel simulées sont cohérentes jusqu'à 3 ans avec les données de l'essai clinique ZUMA-7. <p>Validation externe :</p> <ul style="list-style-type: none"> – L'exercice de validation externe est relativement limité, et ne permet de valider de manière robuste les résultats simulés dans l'analyse. L'essai clinique ZUMA-1 est utilisé à la fois pour l'estimation de la qualité de vie et pour la validation externe. Or, à partir du moment où une source est mobilisée dans la modélisation, elle ne peut pas être utilisée dans l'exercice de la validation externe. Il est également difficile de valider les proportions de patients considérés comme en rémission à long terme estimés par le modèle. Ces dernières sont plus élevées que celles observées dans l'analyse économique de axi-cel en 3^e ligne pour la survie globale. Aucune donnée n'est proposée pour valider les proportions de patients en rémission à long terme pour les critères d'EFS et de TTNT. 	Mineure
Estimation de l'utilité		
<p>Sources de données :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Essai clinique ZUMA-7 : étude comparative de phase III randomisée, multicentrique en ouvert – pour documenter les scores d'utilités « pré-événement » • Essai clinique ZUMA-1 : essai pivot évaluant l'efficacité et la tolérance d'axi-cel en 3e ligne de traitement du LDGCB pour les patients en rechute ou réfractaires – pour documenter les scores d'utilités « post-événement » sont issus d'une analyse post-hoc sur 34 patients de l'étude (). 	<ul style="list-style-type: none"> – Les sources de données sur les utilités et leur valorisation sont clairement présentées. – Dans l'essai clinique ZUMA-7, la collecte de la qualité de vie via le questionnaire EQ-5D-5L soulève des interrogations, notamment sur les modalités de recueil des questionnaires qui n'ont pas été collectés de façon systématique auprès des patients susceptibles d'induire un biais de sélection. Un déséquilibre dans le taux de remplissage des questionnaires entre les deux bras de traitement est ainsi constaté. Le taux de remplissage des questionnaires à l'inclusion est élevé (82%) mais diminue à seulement 9,2 % au 24^e mois. L'une des principales limites est le 	Importante

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve								
<p>Méthode d'estimation des scores d'utilité :</p> <p>Modèle mixte à mesures répétées pour estimer les valeurs d'utilité moyenne pour chaque état de santé dont les covariables incluses sont : la période, basée sur les états de santé du modèle, et les événements indésirables de grade 3 et plus. Une variable dépendante du temps a été intégrée pour identifier les questionnaires ayant été remplis durant la survenue d'un EI.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Application de la matrice de pondération française du questionnaire EQ-5D-5L (Andrade <i>et al.</i> (2020) (12)). • Application de scores de désutilité : <ul style="list-style-type: none"> – Les EI : décrétement unique de QALY au 1^e cycle du modèle, estimé à partir des données de l'essai ZUMA-7. – L'âge : décrétement lié à l'âge selon la publication d'Ara <i>et al.</i> (2010) (13). <p>Scores d'utilité introduits dans le modèle : application des scores d'utilité par état de santé, indépendamment du traitement reçu.</p> <table border="1" data-bbox="152 730 833 948"> <thead> <tr> <th>Etat de santé</th> <th>Utilité</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Pré-événement</td> <td>0,892</td> </tr> <tr> <td>Post-événement</td> <td>0,874</td> </tr> <tr> <td>Événement indésirables</td> <td>-0,026</td> </tr> </tbody> </table> <p><i>Analyses de sensibilité : analyse de scénario utilisant les données de ZUMA-7 en pré et post événement (RDCR +2%), analyse de scénario utilisant les données EQ-5D-3L (RDCR -10%), décrétement d'utilité à 0 (RDCR -0,6%), absence de désutilité liée au sexe et à l'âge (RDCR +5,2%)</i></p>	Etat de santé	Utilité	Pré-événement	0,892	Post-événement	0,874	Événement indésirables	-0,026	<p>nombre de questionnaires disponibles pour l'état de santé « post-événement » (pourcentage cumulé des observations post-événements 10,5%).</p> <ul style="list-style-type: none"> – Concernant la méthode d'estimation des scores d'utilités, le coefficient estimé pour l'état de santé « post-événement » dans l'essai clinique ZUMA-7 n'est pas statistiquement significatif, il est ainsi difficile de conclure à une différence des scores d'utilité entre l'état « pré-événement » et « post-événement ». <p>Une seconde source de données est utilisée pour documenter la qualité de vie « post-événement », à savoir l'essai clinique ZUMA-1 portant sur le même traitement et la même pathologie mais en 3^e ligne de traitement. Néanmoins, l'incertitude sur les scores d'utilité post-événement demeure, au regard du faible nombre d'observations (n=34). La question de plausibilité clinique se pose entre un score d'utilité estimé en pré-événement appliqué à des patients en post-événement.</p> <ul style="list-style-type: none"> – Le score d'utilité indépendant du traitement reçu est acceptable, aucune différence statistique significative n'ayant été démontrée entre les deux bras. – Une désutilité moyenne unique liée aux EI issue de l'essai clinique ZUMA-7 est intégrée. La collecte des questionnaires de qualité de vie ayant été réalisée à différents temps, il ne peut être assuré que l'impact sur la qualité de vie spécifique à chaque événement indésirable soit capté. Une variable dépendante du temps rapporte qu'un certain nombre de questionnaires ont été complétés par les patients en présence d'EI. Cela ne garantit pas complètement que les événements d'intérêt sont bien inclus dans l'analyse économique. 	<p>Importante</p>
Etat de santé	Utilité									
Pré-événement	0,892									
Post-événement	0,874									
Événement indésirables	-0,026									
<p>Estimation des coûts</p> <p>Les coûts pris en compte dans l'analyse sont :</p> <ul style="list-style-type: none"> – Le coût des traitements (qui comprend les coûts d'acquisition et d'administration) dans les deux bras ; – Le coût de stockage d'axi-cel ; – Les coûts liés au suivi de la pathologie en pré- et post-progression et ceux spécifiques au traitement par axi-cel et au traitement dans le bras SoC (suivi de l'autogreffe) ; 	<ul style="list-style-type: none"> – La présentation des coûts est claire et complète dans l'ensemble. Certaines imprécisions dans les valorisations peuvent générer une incertitude sur les coûts, restant toutefois acceptable. La différence de méthode de valorisation des coûts de transports rend difficilement comparable ces coûts. En effet, la différence entre la distance des patients et, dans un bras, les centres qualifiés CAR T et, dans l'autre bras, les centres de chimiothérapie présentent une incohérence avec la différence de coût entre les deux bras. Néanmoins, les centres qualifiés sont en augmentation et l'impact sur les résultats est faible. 	<p>Aucune</p>								

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
<ul style="list-style-type: none"> - nombre de cycles de chimiothérapie : distribution Gamma ; - actualisation : distribution Beta ; - EI (dans chacun des bras) : distribution normale ; - % de patients recevant un traitement : distribution Beta 	<p>analyses de sensibilité afin de quantifier l'impact de l'ensemble des choix de modélisation sur les résultats de l'évaluation. La justification de l'industriel concernant l'absence de cette analyse n'est pas suffisante.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Dans l'analyse probabiliste, il n'est pas apporté d'argumentation sur le choix d'une distribution normale pour les utilités plutôt qu'une distribution beta. 	

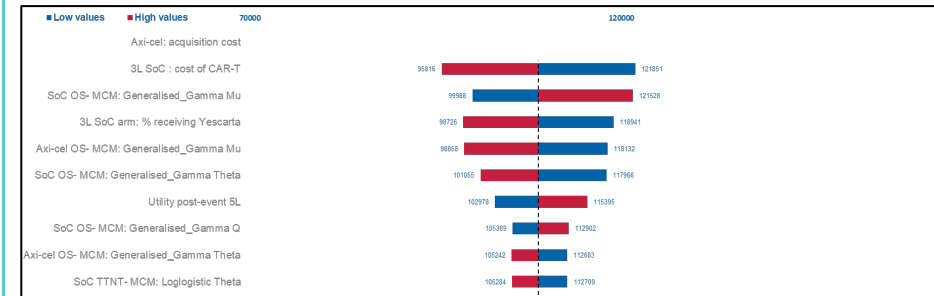
3.2. Étude d'efficience : synthèse des résultats et de l'analyse de l'incertitude

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

Résultats de l'analyse de référence						Analyse de sensibilité	
Résultats						Analyses probabilistes	
Sur un horizon temporel de 25 ans, le traitement d'axi-cel est associé à un gain de QALY et à un coût supplémentaire par rapport au groupe SoC. Le traitement d'axi-cel constitue une stratégie coût-efficace associée à un RDCR de 108 833 €/QALY.						La probabilité de 80% pour axi-cel d'être coût-efficace est atteinte pour une disposition à payer de 228 000 €/QALY.	
Courbe d'acceptabilité							
Stratégie	Coûts (€)	QALYs	AV	RDCR (€/AV)	RDCR (€/QALY)		
Axi-cel	384 953	7,46	9,10	85 582 €	108 833 €		
SoC	241 088	6,14	7,42				
Variation du RDCR en fonction du prix							
Analyse principale : 136 061 €/QALY					RDCR		
Prix Axi-cel	■			101 804 €	■		
Prix Axi-cel	■			80 716 €	■		
Prix Axi-cel	■			66 657 €	■		
Analyses déterministes (variabilité des bornes des paramètres)							
Les 3 paramètres ayant le plus d'impact sur les résultats sont :							
<ul style="list-style-type: none"> le coût d'acquisition du traitement axi-cel, associé à un RDCR de 94 775 €/QALY (- ■ pour la borne basse et 122 892 €/QALY ■ pour la borne haute ; le coût d'acquisition des CAR T en ligne ultérieure dans le bras SoC, associé à un RDCR de 121 851 € ■ pour la borne basse et 95 816 €/QALY ■ pour la borne haute. 							

- le paramètre Mu de la fonction gamma généralisée utilisée dans le MCM pour extrapoler les données de survie globale du bras SoC, associé à un RDCR de 99 988 €/QALY (-8 %) pour la borne basse et 121 528 €/QALY (12 %) pour la borne haute.

Diagramme de Tornado de l'analyse de sensibilité déterministe



Analyse de sensibilité en scénario

Analyse principale : 108 833 €/QALY	RDCR	
Approche alternative pour modélisation (fonctions splines)	42 033 €	-61%
Extrapolation OS, EFS et TTNT avec la fonction log logistique	148 694 €	+37%
Taux d'actualisation 0%	81 556 €	-25%
Taux d'actualisation 4,5%	133 781 €	+23%

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

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve										
Objectif												
Evaluer l'impact sur les dépenses de l'Assurance Maladie de l'introduction de Axi-cel sur le marché français dans la population revendiquée au remboursement, à savoir les patients atteints d'un LDGCB et LHGCB, ayant rechuté dans les 12 mois après la fin de la première ligne de chimio-immunothérapie, ou qui y sont réfractaires.	Conforme	Aucune										
Choix structurants												
Perspective : assurance maladie obligatoire.	Conforme	Aucune										
Horizon temporel : 5 ans Première année d'analyse : 2022 <i>Analyses de sensibilité</i> : aucune	Dans la mesure où des traitements ont été exclus pour des raisons de développement concomitant, le choix d'un horizon temporel pourrait être discutable, et a minima une analyse de sensibilité en scénario aurait pu être fournie.	Aucune										
Population d'analyse : correspond à la population de l'indication demandée au remboursement.	Conforme	Aucune										
Population cible : – Sources de données : Santé Publique France, HAS, littérature (14–22) – Estimation : Le nombre de population éligible à un CAR T parmi les patients LDGCB et LHGCB ayant rechuté dans les 12 mois après la fin de la première ligne de chimio-immunothérapie, ou qui y sont réfractaires serait compris entre 609 et 801 patients. La variation annuelle du taux d'incidence des LDGCB est estimée à 1%.	La population est conforme avec l'indication.	Aucune										
<table border="1"> <thead> <tr> <th>Année 1</th> <th>Année 2</th> <th>Année 3</th> <th>Année 4</th> <th>Année 5</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1 048</td> <td>1 058</td> <td>1 069</td> <td>1 080</td> <td>1 090</td> </tr> </tbody> </table>	Année 1	Année 2	Année 3	Année 4	Année 5	1 048	1 058	1 069	1 080	1 090		
Année 1	Année 2	Année 3	Année 4	Année 5								
1 048	1 058	1 069	1 080	1 090								
– Scénarios comparés : • Scénario Sans CAR T : seul le groupe SoC est disponible (chimiothérapie de rattrapage suivie, en cas de réponse, d'une chimiothérapie à haute dose et d'une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques) ; • Scénario avec CAR T : Axi-cel disponibles au côté du groupe SoC	– Définition des scénarios cohérente avec le choix des comparateurs retenus dans l'analyse d'efficacité. – L'incertitude liée à l'absence de prise en compte du traitement R-GEMOX est présente au même titre que dans l'analyse d'efficacité.	Mineure (en cohérence avec l'efficacité)										

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve																		
<p>Source :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Recommandation ESMO (23) ; - Référentiel français de prise en charge Onco-Occitanie publié en 2020 (4) ; - Etude de marché Adelphi <p>Analyses de sensibilité : Population cible borne basse (IB : -14%) et haute (IB : +14%)</p>	<p>- Suite à l'échange technique, seul axi-cel est modélisé dans l'analyse de référence pour l'introduction des CAR T dans cette indication afin d'être cohérent avec l'analyse d'efficience. La prise en compte d'une autre CAR T concomitante à axi-cel a été explorée dans une analyse de sensibilité en scénario.</p>																			
Modélisation de l'AIB et hypothèses																				
<p>Modèle : la structure du modèle repose sur une approche multi-cohortes ouvertes, basée sur la population cible d'axi-cel. Des cohortes incidentes de patients sont suivies à partir de l'initiation de leur 2^e ligne de traitement, afin d'évaluer les coûts chaque année.</p> <table border="1" data-bbox="147 592 878 1246"> <thead> <tr> <th></th> <th>Scénario « SANS » YESCARTA en 2^{ème} ligne</th> <th>Scénario « AVEC » YESCARTA en 2^{ème} ligne</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Population d'analyse</td> <td colspan="2">Population : « patients adultes atteints du LDGCB et du LHGCB en rechute ou réfractaires dans les 12 mois après une première ligne de traitement »</td> </tr> <tr> <td>Options thérapeutiques incluses</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> - Prise en charge actuelle <ul style="list-style-type: none"> o SoC </td> <td> <ul style="list-style-type: none"> - Prise en charge actuelle <ul style="list-style-type: none"> o SoC - Nouvelle stratégie incluant les CAR T en 2^{ème} ligne : <ul style="list-style-type: none"> o YESCARTA </td> </tr> <tr> <td>Parts de marché considérées</td> <td>Prise en charge actuelle (Cf. section 3.4.3)</td> <td>Hypothèses relatives à l'introduction de la nouvelle stratégie (Cf. section 3.4.3)</td> </tr> <tr> <td>Postes de coûts inclus</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> - Coût de pré-traitement (éligibilité) - Coût total des traitements - Coût de suivi et de prise en charge de la maladie, - Coût de gestion des événements indésirables, - Coûts des lignes ultérieures de traitement, - Coûts de transport, - Coûts de fin de vie. </td> <td> <ul style="list-style-type: none"> - Coût de pré-traitement (éligibilité) - Coût total des traitements - Coût de suivi et de prise en charge de la maladie, - Coût de gestion des événements indésirables, - Coûts des lignes ultérieures de traitement, - Coûts de transport, - Coûts de fin de vie. </td> </tr> <tr> <td colspan="3"> <p>Différentiel de coût: Impact budgétaire lié à la prise en charge de YESCARTA indiqué dans la population des patients adultes atteints de LDGCB et de LHGCB en rechute ou réfractaires dans les 12 mois après une première ligne de traitement (en 2^{ème} ligne).</p> </td> </tr> </tbody> </table> <p>Analyses de sensibilité : Gamma généralisé pour le bras SoC (IB : -0,0002%) ; Effet traitement sur l'OS similaire entre les deux bras de traitement à partir de 24 mois (IB : +1%)</p>		Scénario « SANS » YESCARTA en 2 ^{ème} ligne	Scénario « AVEC » YESCARTA en 2 ^{ème} ligne	Population d'analyse	Population : « patients adultes atteints du LDGCB et du LHGCB en rechute ou réfractaires dans les 12 mois après une première ligne de traitement »		Options thérapeutiques incluses	<ul style="list-style-type: none"> - Prise en charge actuelle <ul style="list-style-type: none"> o SoC 	<ul style="list-style-type: none"> - Prise en charge actuelle <ul style="list-style-type: none"> o SoC - Nouvelle stratégie incluant les CAR T en 2^{ème} ligne : <ul style="list-style-type: none"> o YESCARTA 	Parts de marché considérées	Prise en charge actuelle (Cf. section 3.4.3)	Hypothèses relatives à l'introduction de la nouvelle stratégie (Cf. section 3.4.3)	Postes de coûts inclus	<ul style="list-style-type: none"> - Coût de pré-traitement (éligibilité) - Coût total des traitements - Coût de suivi et de prise en charge de la maladie, - Coût de gestion des événements indésirables, - Coûts des lignes ultérieures de traitement, - Coûts de transport, - Coûts de fin de vie. 	<ul style="list-style-type: none"> - Coût de pré-traitement (éligibilité) - Coût total des traitements - Coût de suivi et de prise en charge de la maladie, - Coût de gestion des événements indésirables, - Coûts des lignes ultérieures de traitement, - Coûts de transport, - Coûts de fin de vie. 	<p>Différentiel de coût: Impact budgétaire lié à la prise en charge de YESCARTA indiqué dans la population des patients adultes atteints de LDGCB et de LHGCB en rechute ou réfractaires dans les 12 mois après une première ligne de traitement (en 2^{ème} ligne).</p>			<p>Le choix d'une approche multi-cohortes ouvertes est cohérent et acceptable par rapport à l'histoire de la pathologie. La description du modèle est claire.</p>	Aucune
	Scénario « SANS » YESCARTA en 2 ^{ème} ligne	Scénario « AVEC » YESCARTA en 2 ^{ème} ligne																		
Population d'analyse	Population : « patients adultes atteints du LDGCB et du LHGCB en rechute ou réfractaires dans les 12 mois après une première ligne de traitement »																			
Options thérapeutiques incluses	<ul style="list-style-type: none"> - Prise en charge actuelle <ul style="list-style-type: none"> o SoC 	<ul style="list-style-type: none"> - Prise en charge actuelle <ul style="list-style-type: none"> o SoC - Nouvelle stratégie incluant les CAR T en 2^{ème} ligne : <ul style="list-style-type: none"> o YESCARTA 																		
Parts de marché considérées	Prise en charge actuelle (Cf. section 3.4.3)	Hypothèses relatives à l'introduction de la nouvelle stratégie (Cf. section 3.4.3)																		
Postes de coûts inclus	<ul style="list-style-type: none"> - Coût de pré-traitement (éligibilité) - Coût total des traitements - Coût de suivi et de prise en charge de la maladie, - Coût de gestion des événements indésirables, - Coûts des lignes ultérieures de traitement, - Coûts de transport, - Coûts de fin de vie. 	<ul style="list-style-type: none"> - Coût de pré-traitement (éligibilité) - Coût total des traitements - Coût de suivi et de prise en charge de la maladie, - Coût de gestion des événements indésirables, - Coûts des lignes ultérieures de traitement, - Coûts de transport, - Coûts de fin de vie. 																		
<p>Différentiel de coût: Impact budgétaire lié à la prise en charge de YESCARTA indiqué dans la population des patients adultes atteints de LDGCB et de LHGCB en rechute ou réfractaires dans les 12 mois après une première ligne de traitement (en 2^{ème} ligne).</p>																				

Parts de marché et population rejointe

Année	Année 1	Année 2	Année 3	Année 4	Année 5
Scénario sans le produit évalué					
SoC	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %
Scénario avec axi-cel					
SoC	████	████	████	████	████
Axi-cel	████	████	████	████	████
Total	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %

Analyses de sensibilité : Variation des parts de marché de -10% (IB : -10%) et +10% (IB : 10%) ; intégration de BREYANZI (lisocabtagene maraleucl) (IB : +12%)

– Concernant les parts de marché, il aurait été attendu une plus grande variation testée afin d’explorer l’incertitude autour de ce paramètre.

Aucune

Données cliniques mobilisées

Les données cliniques (EFS, TTNT, OS) sont identiques à l’analyse de l’efficacité.
Les données de tolérance utilisées dans le modèle proviennent de l’étude ZUMA-7 pour les deux bras de traitement.

– La méthode de sélection et de modélisation des paramètres d’efficacité est identique à celle de l’analyse de l’efficacité et fait l’objet d’une analyse critique qui s’applique également dans le cadre de l’AIB.
– Le potentiel retraitement par CAR T n’est également pas pris en compte dans l’analyse d’impact budgétaire.

Importante (en cohérence avec l’efficacité)

Mineure (en cohérence avec l’efficacité)

Coûts pris en compte

– Les postes de coûts considérés et la mesure des ressources consommées sont identiques à l’analyse de l’efficacité.
Analyses de sensibilité : Baisse du prix d’Axi-cel de █████ (IB : -63%), █████ (IB : -42%), █████ (IB : -11%) ; proportion de patients recevant une autogreffe de – 25 % (IB : +1%) ; proportion de patients recevant une chimiothérapie de rattrapage de + 35% (IB : -1%) ; exclusion des coûts des EI (IB : +4%).

L’identification et la mesure des ressources consommées est identique à celle de l’analyse de l’efficacité et fait l’objet d’une analyse critique qui s’applique également dans le cadre de l’AIB.

Aucune

Analyses de sensibilité

L’exploration de l’incertitude autour des parts de marché est limitée, une variation uniquement de +/- 10% est testée. Des analyses portant

Mineure

– **Analyses de sensibilité sur la variabilité des bornes des paramètres du modèle.**

– Paramètres (liste complète dans le Complément D) : paramètres de coûts, nombre de cycles de chimiothérapie, EI, % recevant un traitement.

Choix des bornes : bornes arbitraires +/- 20 %, IC95%, ou % moyenne

Analyses de sensibilité en scénario

– Population cible : bornes basse et haute ;

– Evolution des parts de marché de axi-cel de +/-10 % ;

– Choix des fonctions d'extrapolation : gamma pour le bras axi-cel (en gardant une fonction gamma généralisée pour le bras SoC) ;

– Effet traitement : similaire sur l'OS entre les 2 bras à partir de 24 mois ;

– Baisse du prix d'acquisition d'axi-cel (prix PPTTC) : [REDACTED] ;

– Estimation des coûts : application d'une proportion de 25% recevant une auto-greffe de CSH, coûts des traitements d'attente appliqués à 35,3 % des patients conformément (ZUMA-7), exclusion des coûts liés aux EI ;

– Intégration de BREYANZI dans la classe CAR T.

–

sur des projections de pénétration d'axi-cel sur le marché auraient dû être réalisées : au maximum [REDACTED] pourront être traités en année 5 selon les hypothèses de l'industriel.

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

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

Résultats de l'analyse d'impact budgétaire								Analyse de l'incertitude																					
Population rejointe								Analyse de sensibilité déterministe																					
<p>Dans le scénario avec CAR T, le nombre de patients traités en cumulé sur 5 ans est de 5 347, avec une majorité de patients recevant les traitements usuels, à savoir 3 423 patients.</p>																													
Population d'intérêt	Produit	Année 1	Année 2	Année 3	Année 4	Année 5	Cumul																						
Scénario sans axi-cel																													
Population rejointe																													
Scénario avec axi-cel																													
Population rejointe	SoC																												
	Axi-cel																												
Impact budgétaire								Principales analyses de sensibilité en scénario																					
<p>L'impact budgétaire cumulé à 5 ans lié à l'introduction d'axi-cel dès la 2^e ligne de traitement, entraîne une augmentation des dépenses de [redacted] €. En termes d'impact budgétaire annuel net, l'introduction d'axi-cel entraîne une hausse des dépenses de [redacted] € en année 1, de [redacted] € en année 2, de [redacted] € en année 3, de [redacted] € en année 4 et de [redacted] € en année 5.</p>								<table border="1"> <thead> <tr> <th>Paramètre</th> <th>Analyse de sensibilité</th> <th>Variation de l'IB</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">Population cible</td> <td>Variation :</td> <td></td> </tr> <tr> <td>- borne basse : 905 patients</td> <td>- -14 %</td> </tr> <tr> <td></td> <td>- borne haute : 1 191 patients</td> <td>- +14 %</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Parts de marché :</td> <td>Variation :</td> <td></td> </tr> <tr> <td>- -10 %</td> <td>- -10 %</td> </tr> <tr> <td></td> <td>- + 10 %</td> <td>- +10 %</td> </tr> </tbody> </table>			Paramètre	Analyse de sensibilité	Variation de l'IB	Population cible	Variation :		- borne basse : 905 patients	- -14 %		- borne haute : 1 191 patients	- +14 %	Parts de marché :	Variation :		- -10 %	- -10 %		- + 10 %	- +10 %
Paramètre	Analyse de sensibilité	Variation de l'IB																											
Population cible	Variation :																												
	- borne basse : 905 patients	- -14 %																											
	- borne haute : 1 191 patients	- +14 %																											
Parts de marché :	Variation :																												
	- -10 %	- -10 %																											
	- + 10 %	- +10 %																											
	Année 1	Année 2	Année 3	Année 4	Année 5	Cumul																							
IB total	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]																							
IB lié aux coûts de	17 436 235 €	109 277 640 €	148 081 189 €	162 632 519 €	172 333 406 €	609 760 989 €																							

la 2ème ligne						
Eligibilité au traitement (CAR T ou auto-greffe)	35 252 €	220 934 €	299 386 €	328 805 €	348 418 €	1 232 794 €
Coût d'acquisition	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Coût d'administration	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Coût de suivi spécifique au traitement (par CAR T ou auto-greffe)	441 354 €	2 766 087 €	3 748 301 €	4 116 631 €	4 362 184 €	15 434 558 €
Coûts des événements indésirables	- 295 596 €	-1 852 580 €	-2 510 415 €	-2 757 103 €	-2 921 562 €	-10 337 256 €
Leucaphérese	48 806 €	305 883 €	414 499 €	455 230 €	482 384 €	1 706 803 €
Chimiothérapies d'attente	169 211 €	1 060 489 €	1 437 060 €	1 578 274 €	1 672 417 €	5 917 450 €
Autogreffe 2L (incluant les facteurs	- 481 925 €	-3 020 354 €	-4 092 856 €	-4 495 044 €	-4 763 169 €	-16 853 348 €

Intégration de BREYANZI Intégration de BREYANZI 12 %

Variation du prix d'acquisition d'axi-cel

	Variation de l'impact budgétaire (%)
Diminution de ██████████	-11 %
Diminution de ██████████	-42 %
Diminution de ██████████	-63 %

de croissance)						
IB lié aux coûts de suivi de la pathologie	55 451 €	352 929 €	473 748 €	516 195 €	544 371 €	1 942 694 €
Pré-événement	59 716 €	396 671 €	555 790 €	629 638 €	687 035 €	2 328 850 €
Post-événement	- 4 265 €	- 43 742 €	- 82 043 €	- 113 442 €	- 142 664 €	- 386 156 €
IB lié aux coûts des lignes ultérieures	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Chimiothérapies	- 88 268 €	40 654 €	265 987 €	399 496 €	496 695 €	1 114 564 €
Allogreffe	- 28 134 €	- 84 321 €	- 81 675 €	- 73 280 €	- 66 570 €	- 333 981 €
Autogreffe	- 3 621 €	20 035 €	42 340 €	54 267 €	62 837 €	175 858 €
CAR T	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Radiothérapie	- 2 600 €	- 14 960 €	- 19 812 €	- 21 552 €	- 22 720 €	- 81 645 €
IB lié aux autres coûts	- 29 127 €	- 147 125 €	- 179 174 €	- 208 762 €	- 237 437 €	- 801 625 €
Coût de fin de vie	- 29 127 €	- 147 125 €	- 179 174 €	- 208 762 €	- 237 437 €	- 801 625 €

4. Complément C. Analyse et Résultats de l'étude d'efficacité

4.1.1. Modélisation

4.1.1.1. Population simulée

Analyse de la représentativité de la population simulée

Les caractéristiques des patients inclus dans cette étude sont présentées dans le Tableau 8 et comparé aux patients de l'essai ALYCANTE et les patients de l'accès précoce.

Tableau 7. Caractéristiques des patients des études ZUMA-7, ALYCANTE et de l'Accès précoce - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Mai 2023

	ZUMA-7 N=359	ALYCANTE N=62	Accès précoce* N=143
Age médian (Min-Max)	59 (21-81)	70 (49 - 81)	59 (22 - 79)
Age ≥ 65 ans, n (%)	109 (30)	55 (88,7)	47 (32,9)
Sexe masculin, n (%)	237 (66)	47 (75,8)	89 (62,2)
Réfractaires primaires	265 (74)	34 (54,8)	56 (93,3)
Rechute ≤12 mois	95 (26)	28 (45,2)	
Rechute >12 mois	NA*	NA	4 (6,7%)
ECOG			
0	195 (54)	61 (98,4)	34 (31,5)
1	164 (46)		52 (48,1)
>1	0 (0)	1 (1,6)	9 (9,5)
aaIPI			
0-1	198 (55)	27 (43,5)	29 (36,7)
2-3	161 (45)	35 (56,5)	50 (63,3)
Stade de la maladie			
I-II	74 (20)	16 (25,8)	11 (12,1)
III-IV	285 (79)	46 (74,2)	80 (87,9)
Traitement antérieur avec rituximab	359 (100)	61 (96,8)	
Bridging thérapie	60 (35)	52 (83,9)	72 (82,8%)
Transplantation de cellules souches après une maladie réfractaire, n (%)	62 (35)**	NA	NA

* 143 patients inclus dans l'AP DLBCL L2 au 1er Mars 2023, certaines données présentées ont pu être calculées sur uniquement les données disponibles.

Les caractéristiques des patients inclus dans cette étude sont présentées dans le Tableau 9 et comparé aux patients de l'essai ALYCANTE et les patients de l'accès précoce.

Tableau 8. Caractéristiques des patients des études ZUMA-7 et des études de la littérature - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Mai 2023

	ZUMA-7 N=359	Gisselbrecht et al. (6) (patients éligibles à l'autogreffe)		Wagner Johnston et al. (7) N=63 (patients éligibles à l'autogreffe)	Rassy et al. (8) N=46 (patients éligibles à l'autogreffe)	Cazelles et al. (9) N=196 (patients inéligibles à l'autogreffe)	Etude de marché ADELPHI N=22 (patients français éligibles à l'autogreffe)
		R-ICE N=202	R-DHAP N=194				
Age médian (Min-Max)	59 (21-81)	54 (19-65)	55 (19-65)	60 (19-75)	60 (24-76)	72 (24-89)	57 (moyenne)
Age ≥ 65 ans, n (%)	109 (30)	NR	NR	NR	NR	162 (83)	4 (18)
Sexe masculin, n (%)	237 (66)	125 (62)	118 (61)	47 (75)	31 (67)	107 (55)	15 (68)

Temps du diagnostic jusqu'à la rechute, mois

Réfractaires primaires	265 (74)	NR	NR	36 (57)	NR	NR	12 (54)
Rechute ≤12 mois	95 (26)	112 (55)	103 (53)	37 (59)	29 (63)	NR	10 (45)
Rechute >12 mois	NA*	122 (60)	122 (63)	10 (16)	NR	NR	NR

Score ECOG, n (%)

0	195 (54)	202 (100)	194 (100)	27 (43)	NR	129 (66)	13 (59)
1	164 (46)			34 (54)	NR		
>1	0 (0)	NR	NR	2 (3)	NR	66 (34)	9 (41)

Score IPI, n (%)

0-1	198 (55)	119	107	12 (19)	15 (33)	19 (10)	16 (73)
2-3	161 (45)	75 (37)	74 (38)	42 (67)	24 (52)	116 (59)	6 (27)

Stade de la maladie, n (%)

I-II	74 (20)	81 (40)	66 (34)	NR	9 (20)	29 (15)	4 (18) au diagnostic
III-IV	285 (79)	119 (59)	121 (62)	37 (59)	35 (76)	166 (85)	17 (78) au diagnostic
Traitement antérieur avec rituximab	359 (100)	244 (62)	63 (100)	46 (100)	196 (100)	NR	NR

Nombre de lignes précédemment reçues

1	359 (100)	NR	NR	30 (48)	46 (100)	113 (58)	
>1	0 (0)	NR	NR	33 (52)***	NR	83 (42)	NR
Transplantation de cellules souches après une maladie réfractaire, n (%)	62 (35)**	101 (51)	105 (55)	18 (29)	12 (26)	28 (14)	NR

*Non applicable au vu des critères d'inclusion dans l'essai clinique ; **35 % calculé sur le nombre de patients du bras SoC (les patients du bras axi-cel ne reçoivent pas l'autogreffe) ; ***2 lignes reçues

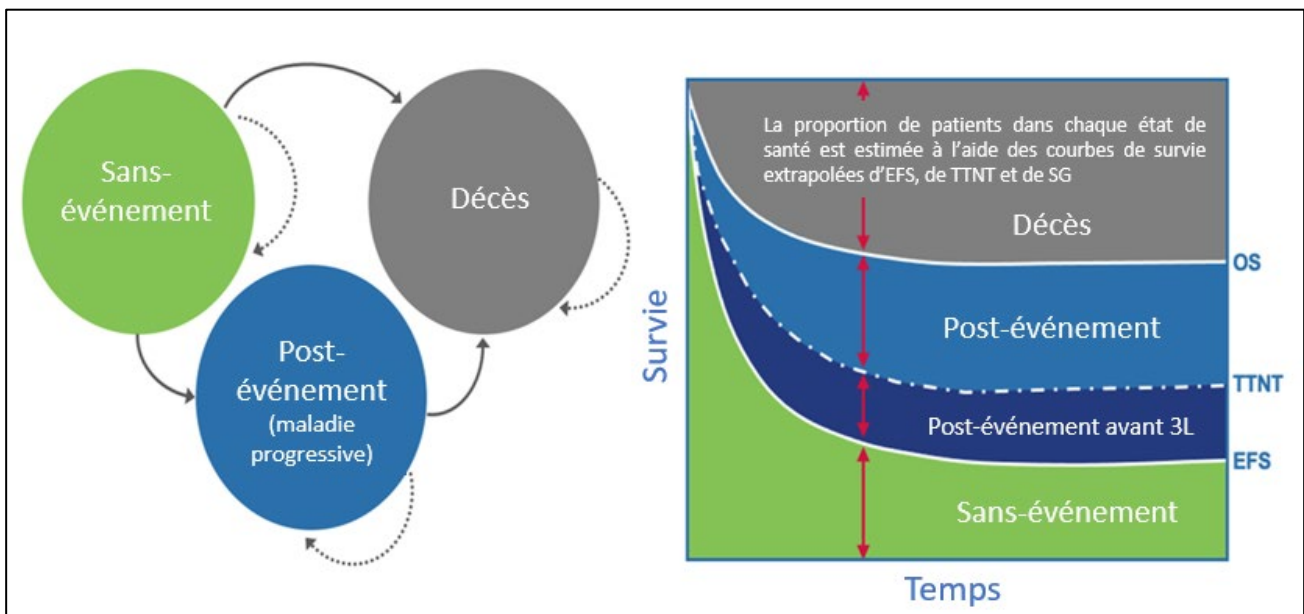
4.1.1.2. Structure du modèle

Type de modèle et états modélisés

Il s'agit d'un modèle de survie partitionnée. Ce modèle permet de simuler l'évolution des patients selon 3 états de santé exclusifs permettant de capturer de manière appropriée l'évolution de la pathologie, à savoir la progression des patients :

- La survie sans événement (Event Free Survival - EFS),
- La survie post événement,
- Le décès.

Figure 1. Structure du modèle - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Mai 2023



Abréviations: OS = Overall Survival ; EFS = event free survival ; TTNT = time to next treatment

4.1.1.3. Estimation des courbes de survies

Données introduites dans le modèle

Extrapolation de l'EFS

Figure 2. Courbes d'EFS extrapolées à partir des données ZUMA-7 - bras SoC - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Mai 2023

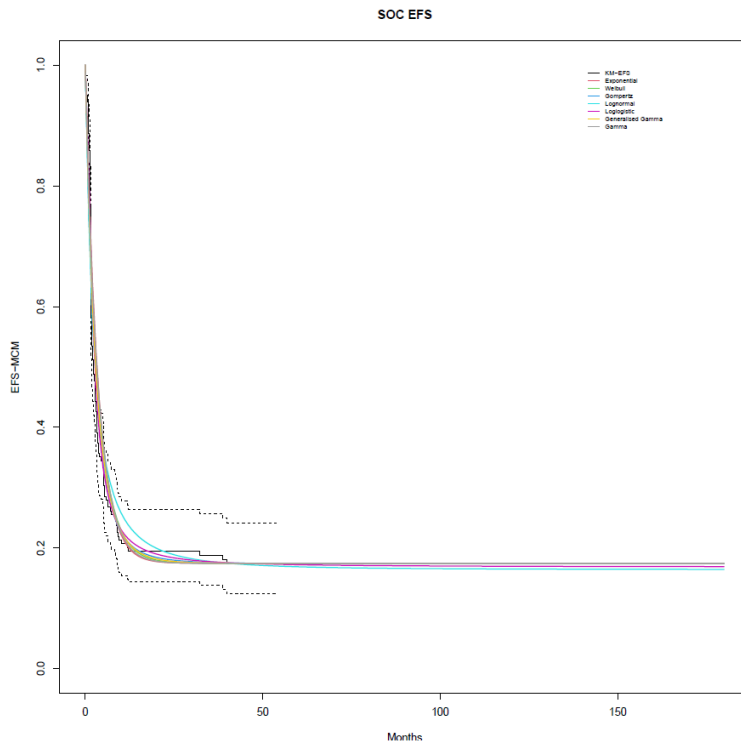
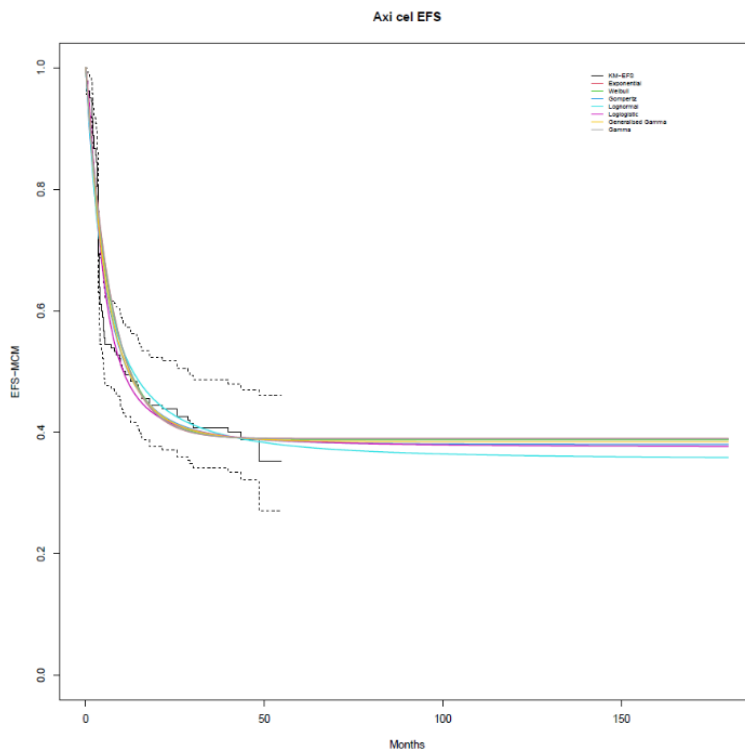


Figure 3. Courbes d'EFS extrapolées à partir des données ZUMA-7 - bras Axi-cel - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Mai 2023



La fonction log-logistique est également proposée pour extrapoler les données d'EFS du bras Axi-cel et du bras SoC.

Extrapolation de la TTNT

Figure 4. Courbes de TTNT extrapolées à partir des données ZUMA-7 - bras SoC - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Mai 2023

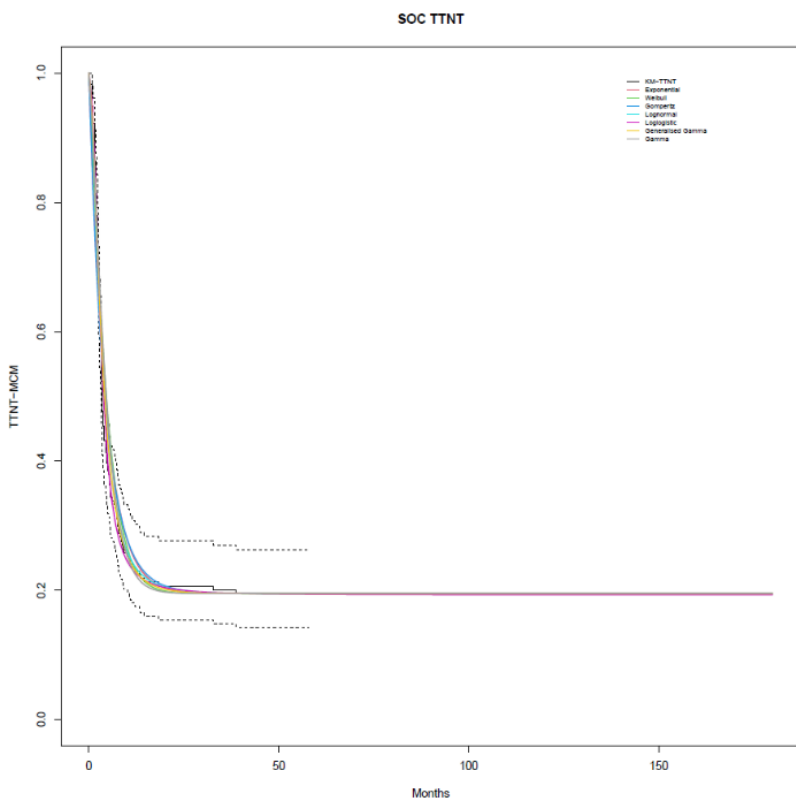
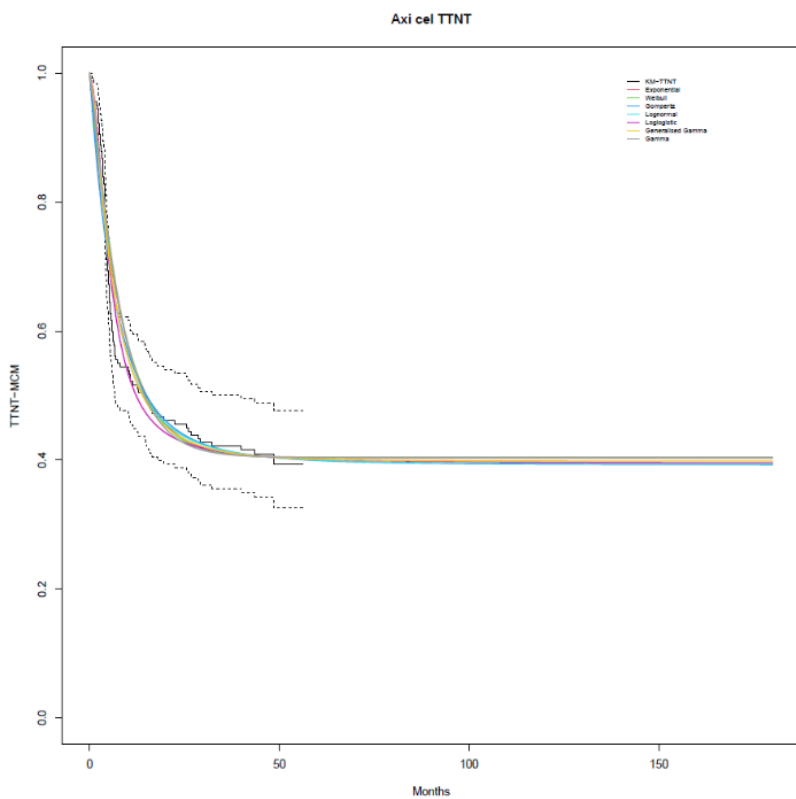


Figure 5. Courbes de TTNT extrapolées à partir des données ZUMA-7 - bras Axi-cel - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Mai 2023



La fonction Log-logistique est proposée pour extrapoler les données de TTNT dans les deux bras de traitement.

Extrapolation de l'OS

Figure 6. Courbes d'OS extrapolées à partir des données ZUMA-7 - bras SoC - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Mai 2023

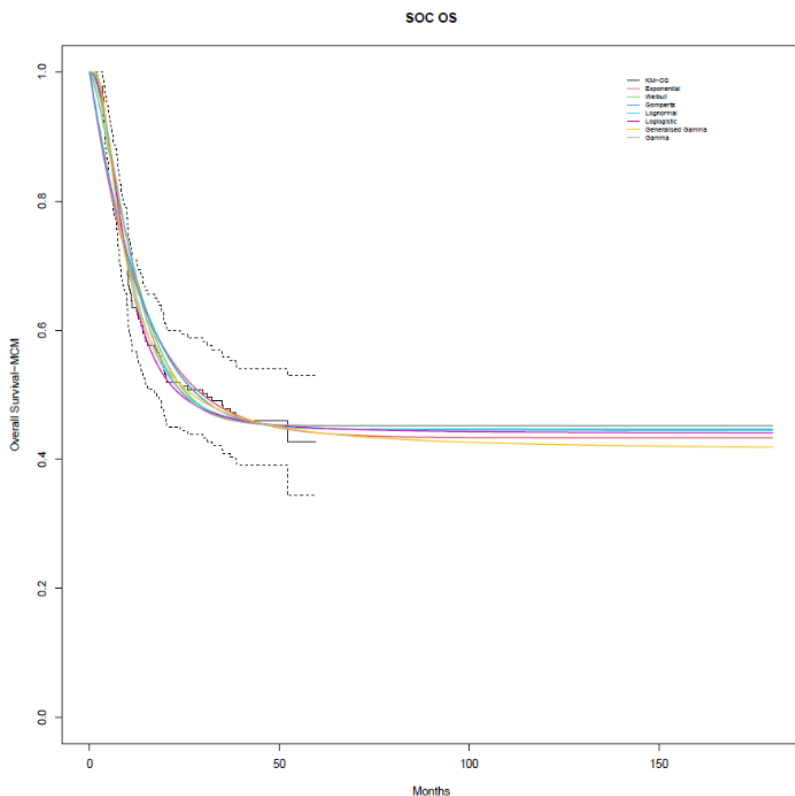
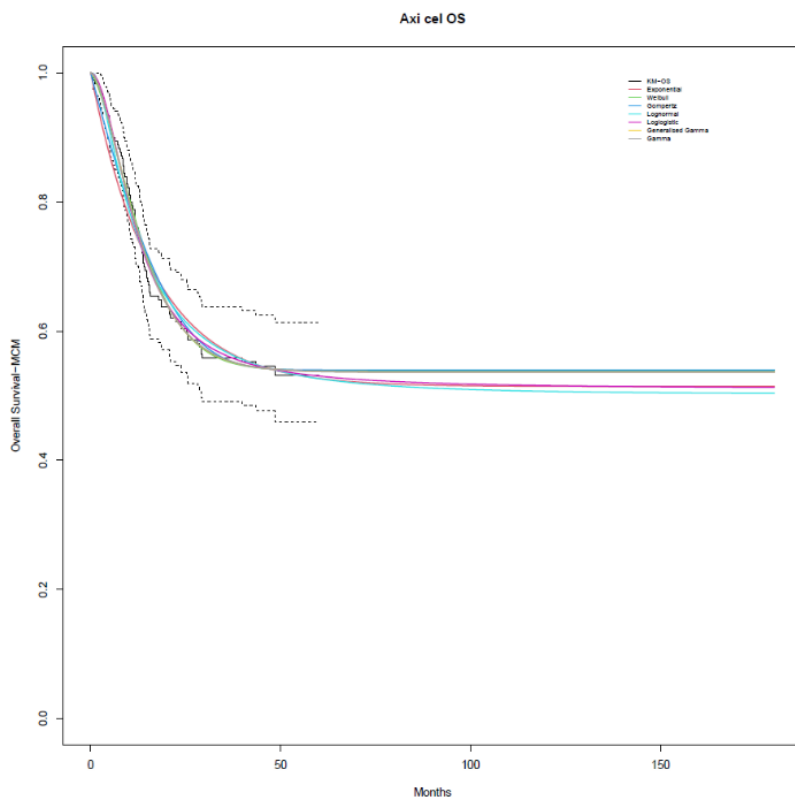


Figure 7. Courbes d'OS extrapolées à partir des données ZUMA-7 - bras Axi-cel - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Mai 2023



La fonction Gamma-généralisée est proposée pour extrapoler les données d'OS dans le bras SoC et dans le bras Axi-cel.

Tableau 9: Synthèse des choix d'extrapolation retenus - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Mai 2023

	Outcome	Bras de traitement	Fonction d'extrapolation	% guéris	% patients à 5 ans	% patients à 10 ans	% patients à 20 ans
Analyse de référence	EFS	SoC	Log-logistique	17 %	16,5 %	15,3 %	12,2 %
		Axi-cel		37 %	36,7 %	33,9 %	27 %
	TTNT	SoC	Log-logistique	19 %	18,4 %	17,3 %	13,9 %
		Axi-cel		39 %	38,2 %	35,5 %	28,4 %
	OS	SoC	Gamma généralisée	41 %	42,2 %	38,1 %	30 %
		Axi-cel		54 %	51,2 %	48,1 %	38,5 %
Analyses en scénario (AS 5) – meilleur ajustement statistique dans chaque bras	OS	SoC	Gamma-généralisée dans le bras SoC	41 %	42,2 %	38,1 %	30 %
		Axi-cel	Gamma dans le bras Axi-cel	54 %	52,3 %	48,2 %	38,7 %
Analyses en scénario (AS 6) - hypothèse d'équivalence	OS	SoC	Gamma généralisée puis équivalence d'efficacité entre les deux bras à 2 ans à 48 mois	41 %	51,3 %	48,2 %	38,6 %
		Axi-cel		54 %	51,3 %	48,2 %	38,6 %
Analyse en scénario – fonction uniquement pour EFS et OS (AS 17)	EFS	SoC	Log-logistique	17 %	16,5 %	15,3 %	12,2 %
		Axi-cel	Log-logistique	37 %	36,7 %	33,9 %	27 %
	OS	SoC	Log-logistique	44 %	42,9 %	39,7 %	31,8 %
		Axi-cel	Log-logistique	51 %	50,7 %	46,4 %	36,9 %
Analyse en scénario – fonctions splines (AS 19)	EFS	SoC	3 knot hazard (spline)	N/A	17,2 %	15,8 %	12,7 %
		Axi-cel	3 knot hazard (spline)	N/A	37,5 %	32,7 %	26 %
	OS	SoC	1 knot normal (spline)	N/A	57,1 %	53,7 %	43 %
		Axi-cel	2 knot normal (spline)	N/A	83,7 %	78,7 %	—

4.1.1.4. Estimation d'occurrence des événements intercurrents

Événements indésirables

Tableau 10 : Evénements indésirables intégrés dans le modèle - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Mai 2023

Evènements indésirables	Axi-cel N=170			SoC N= 168		
	Fréquences	Durée moyenne (en jours)	Taux de récurrence	Fréquences	Durée moyenne (en jours)	Taux de récurrence
Evénements indésirables de grade 3+ survenues à une fréquence ≥ 5 % dans l'essai ZUMA-7						
Anémie	30 %	2,6	1,6	39 %	10,4	2,3
Baisse des plaquettes	7 %	6,3	1,9	36 %	6,3	2,6
Thrombocytopénie	8 %	3,7	2,9	22 %	5,9	3,5
Hypokaliémie	6 %	3,5	1	7 %	5,4	2,5
Nausées	2 %	7	1	5 %	13,1	1
Syncope	2 %	1	1	5 %	1,5	1,1
Encéphalopathie	12 %	4,1	1,2	0 %	NA	NA
Hypotension	11 %	3,7	1,2	3 %	5,8	1
Hypoxie	9 %	72,7	1,1	4 %	34,5	1,1
Fièvre (pyrexie)	9 %	2,3	1,2	1 %	5	1
Hyponatrémie	6 %	3,3	1	2 %	2	1
Pneumonie	5 %	10,5	2,1	2 %	11,8	1,5
Aphasie	7%	6,4	1,1	0%	NA	NA
Etat confusionnel	5%	3	1	0%	NA	NA
Fatigue	6%	11,7	1,1	2%	6,3	1,5
Neutropénie fébrile	4%	7,7	1	27%	4,1	1,1
Hypophosphatémie	18%	3,4	1,1	13%	20,7	1,3
Baisse des lymphocytes	17%	24,7	2,4	11%	9	3,5
Neutropénie	43%	7,3	2,5	17%	6,4	2
Baisse des neutrophiles	29%	6,7	2,8	28%	6	1,5

Baisse des globules blancs	25%	4,6	2,7	18%	4,4	2,1
Evénements indésirables d'intérêt particulier (tous grades)						
SRC>3	7 %	4,2	1,9	0 %	NA	NA
SRC<3	85 %	4,2	1,9	0 %	NA	NA
Evénements neurologiques	61 %	15,2	3,5	20 %	40,6	1,6
Hypogammaglobulinémie	11 %	422,6	1	1 %	41	1
Neutropénie prolongée*	41 %	44,8	2,9	70 %	14,6	6,1

*Durée moyenne et taux de récurrence des cytopénies prolongées

4.1.2. Mesure et valorisation des états de santé en utilité

4.1.2.1. Sources de données

En analyse de référence, pour l'état de santé « pré-événement » les valeurs d'utilité ont été estimées à partir des données de l'essai ZUMA-7 (EQ-5D 5L), et pour l'état « post-événement » ces valeurs sont issues des données de l'essai ZUMA-1 (EQ-5D 5L) (correspondant aux scores pré-progression de ZUMA-1).

Une analyse en scénario utilisant les données EQ-5D 3L des études ZUMA-7 (en pré-événement) et ZUMA-1 (en post-événement) est également testée.

Tableau 11 : Taux de complétion par état de santé des questionnaires EQ-5D-5L dans l'essai ZUMA-7 - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Mai 2023

Groupe de traitement	Visite	Présence d'EI (Oui/Non)	Nombre de questionnaires	Pourcentage
Axi-cel	JOUR 100	NON	14	0,7
		OUI	5	0,25
	JOUR 150	NON	15	0,75
		OUI	2	0,1
	JOUR 50	NON	4	0,2
		OUI	3	0,15
	Mois 12	NON	6	0,3
		OUI	2	0,1
	Mois 15	NON	5	0,25
		OUI	1	0,05
	Mois 18	NON	11	0,55

		OUI	1	0,05
	Mois 21	NON	7	0,35
		OUI	1	0,05
	Mois 24	NON	10	0,5
	Mois 9	NON	7	0,35
		OUI	2	0,1
SOC	Cycle 1	NON	5	0,25
	JOUR 100	NON	8	0,4
		OUI	5	0,25
	JOUR 150	NON	8	0,4
		OUI	4	0,2
	JOUR 50	NON	21	1,06
		OUI	10	0,5
	Chimiothérapie à haute dose et autogreffe de cellules souches	NON	1	0,05
		OUI	5	0,25
	Mois 12	NON	10	0,5
	Mois 15	NON	7	0,35
	Mois 18	NON	5	0,25
	Mois 21	NON	9	0,45
	Mois 24	NON	5	0,25
	Mois 9	NON	9	0,45
	Mois 9	OUI	1	0,05
Le pourcentage cumulé des observations post-événement				10,46 %

4.1.2.2. Méthode d'estimation

Tableau 12 : Synthèse des données d'utilité - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Mai 2023

Type d'analyse	État ou événement	Valeur d'utilité (ou désutilité)	Intervalle de confiance	Source
Analyse de référence	Pré-événement	0,892	0,877 - 0,907	ZUMA-7 (5L)
	Post-événement	0,874	0,829 - 0,918	ZUMA-1 (5L)
	Événement indésirables	-0,026	-0,0456 ; -0,0064	ZUMA-7 (5L)
	Age	Cf section 4.1.3.2	NA	Ara et Brazier (25)
Analyse en scénario 10	Pré-événement	0,892	0,877 - 0,907	ZUMA-7 (5L)
	Post-événement	0,892 / 0,894	0,877 - 0,907	ZUMA-7 (5L)

	Evénement indésirables	-0,026	-0,0456 ; -0,0064	ZUMA-7 (5L)
	Age	Cf section 4.1.3.2	NA	Ara et Brazier (25)
Analyse en scénario 11	Pré-événement	0,732	0,708 - 0,755	ZUMA-7 (3L)
	Post-événement	0,673	0,599 - 0,746	ZUMA-1 (3L)
	Evénement indésirables	-0,073	-0,100 ; -0,045	ZUMA-7 (3L)
	Age	Cf section 4.1.3.2	NA	Ara et Brazier (25)
Analyse en scénario 12	Pré-événement	0,903	0,889 - 0,917	ZUMA-7 (5L)
	Post-événement	0,874	0,829 – 0,918	ZUMA-1 (5L)
	Evénement indésirables	0	0	Non appliquée
	Age	Cf section 4.1.3.2	NA	Ara et Brazier (25)
Analyse en scénario 18	Pré-événement	0,892	0,877 - 0,907	ZUMA-7 (5L)
	Post-événement	0,874	0,829 – 0,918	ZUMA-1 (5L)
	Evénements indésirables	-0,026	-0,0456 ; -0,0064	ZUMA-7 (5L)
	Age	Non appliquées	NA	NA

4.1.3. Mesure et valorisation des coûts

4.1.3.1. Coûts pris en compte

Les coûts directs pris en compte dans l'analyse de référence sont :

- Le coût des traitements (qui comprend les coûts d'acquisition et d'administration) dans les deux bras ;
- Les coûts liés au suivi de la pathologie en pré- et post-progression et ceux spécifiques au traitement par Axi-cel et au traitement dans le bras SoC (suivi de l'autogreffe) ;
- Le coût d'hébergement pour le bras Axi-cel ;
- Les coûts associés aux événements indésirables liés aux traitements et non pris en compte durant l'hospitalisation des patients ;
- Les coûts de traitements des lignes ultérieures dans les deux bras ;
- Les coûts de fin de vie ;
- Les coûts de transport.

4.1.3.2. Mesure, valorisation et calcul des coûts

Tableau 13 : Ressources consommées, coûts unitaires et coûts par cycle - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Mai 2023

Ressource	Coût unitaire	Sources
Coût d'acquisition Axi-cel	████████	████████
Coût d'administration d'Axicabtagene-ciloleucel		
Hospitalisation	27 047,90 €	ENCC 2019

			GHM 17M154 « Lymphomes et autres infections malignes lymphoïdes », supplément forfait hospitalier journalier et supplément « CTC »
Stockage	47,64 €		BHN
Hébergement	218,4 €		Legifrance
Coût d'administration du bras SoC			
Chimiothérapie d'intensification	Compris dans le GHS de l'autogreffe		
Autogreffe	21 977,51 €		ENCC 2019 GHM 27Z03Z « Autogreffes de cellules souches hématopoïétiques »
Coûts liés à la phase de pré-traitement des CAR T			
Bilan d'éligibilité	Dentiste	33,6 €	Ameli
	Neurologue	60,1 €	
	Pathologie cardiovasculaire	59,5 €	
	Bilan biologique	272,43 €	TNB
	Actes techniques	831,41 €	ENCC 2019, Ameli
Leucaphérèse	1 433,65 €		ENCC 2019 GHM 28Z16Z « aphérèses sanguines en séances »
Chimiothérapie d'attente	3 087,01 €		BdM-IT, Ameli et ENCC 2019 GHM 28Z07 « Chimiothérapies pour tumeur en séance », GHM 28Z18Z « Radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité, en séance »
Chimiothérapie lymphodéplétive	Compris dans le GHS d'Axi-cel		
Coûts liés à la phase de pré-traitement du bras SoC			
Bilan pré-greffe	Hématologue	36,86 €	Ameli
	Diététicien	35 €	
	Stomatologue	84,9 €	
	Bilan biologique	161,63 €	TNB
	Actes techniques	584,27 €	BdM-IT, Ameli
Chimiothérapie de rattrapage	21 337,15 €		ATIH, ENCC 2019, GHM 17M061 « Chimiothérapie pour autre tumeur, niveau 1 »
Facteur de croissance	3 185,38 €		Ameli
Aphérèse	1 427,93 €		ENCC 2019 GHM « aphérèses sanguines en séances »
Coûts de suivi CAR T			
Suivi <28 j	3 351,52 €		Beauvais et al. (25)

Suivi ≥28 j jusqu'à 6 mois	2 513,64 €	
Suivi > 6 mois pendant 1 an	1 675,76 €	
Suivi les 5 ans suivant	837,88 €/an	
Coûts de suivi post-greffe		
Année 1	2 186,01 €	SFGM-TC (26), BdM-IT
Année 2	629,36 €	
Année 3-5	453,18 €	
Coût des traitements ultérieurs		
Bras Axi-cel	26 080,63 €	BdM-IT, ENCC 2019
Bras SoC	224 275,60 €	BdM-IT, ENCC 2019
Coût suivi de la pathologie		
Consultation hématologue	36,86 €	Ameli
Actes techniques	992,71 €	BdM-IT
Examens biologiques	105,16 €	TNB
Coûts liés aux événements indésirables		
SRC	2 021,21 €	ATIH
Evènement neurologique	2 021,21 €	ATIH
Neutropénie prolongée	3 268,17 €	Ameli
Hypogammaglobulinémie	7 574,19 €	Liste en sus
Autres EI de grade 3-4 avec une fréquence de +5%	Compris dans les GHS	
Fin de vie	5 579,61 €	ENCC 2019
Transport du bras Axi-cel	114,70 €	Rapport de la Cour des comptes 2019 (27), Ameli
Transport du bras SoC	110,80 €	

Remarque : 65% des patients du bras SoC n'ont finalement pas reçu l'autogreffe, le coût total de ces patients incluait seulement le coût du bilan pré-greffe, le coût des chimiothérapies de rattrapage et les transports.

4.1.4. Validation

Validation interne

- Validation des résultats d'extrapolation d'OS, d'EFS, et de TTNT

Tableau 14 : Validation interne des données de survie du modèle – bras SoC (cut-off de janvier 2023) - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Mai 2023

Traitement standard	Médiane en mois	% guéris	1 an	2 ans	3 ans	5 ans	10 ans	20 ans
EFS								
Log-logistique	3	17 %	21,4%	18,2%	17,3 %	16,5%	15,3%	12,2%

Données KM ZUMA-7	2,3	NA	19,5%	19,5%	18,8%	NA	NA	NA
TTNT								
Log logistique	3	19 %	19,6%	19,0%	18,8%	18,4%	17,3%	13,9 %
Données KM ZUMA-7	3,5	NA	23,0%	20,7%	19,4%	NA	NA	NA
OS								
Gamma généralisée	26	41 %	64,4%	50,7%	46,1%	42,2%	38,1%	30,0%
Données KM ZUMA-7	31,1	NA	62,9%	50,8%	47,2%	47,2%*	NA	NA

* à 57 mois

Tableau 15 : Validation interne des données de survie du modèle – bras axi-cel (cut-off de janvier 2023) - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Mai 2023

Traitement standard	Médiane en mois	% guéris	1 an	2 ans	3 ans	5 ans	10 ans	20 ans
EFS								
Log-logistique	11	37 %	47,7%	40,9%	38,7%	36,8%	34,0%	27,1%
Données KM ZUMA-7	10,8	NA	48,9%	43,8%	40,8%	NA	NA	NA
TTNT								
Log logistique	12	39 %	49,9%	42,2%	40,2%	38,4%	35,7%	28,5%
Données KM ZUMA-7	15	NA	51,1%	45,0%	42,2%	NA	NA	NA
OS								
Gamma généralisée	89	53 %	75,7%	59,6%	54,1%	51,4%	48,3%	38,7%
Données KM ZUMA-7	Non atteinte	NA	75,5%	59,8%	55,9%	53,1%	NA	NA

– Validation des proportions de patients guéris

Tableau 16 : proportion de patients guéris avec le mixture cure model - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Mai 2023

Proportion de patients guéris (analyse finale de l'OS, cut off de janvier 2023)					Proportion de patients guéris (Analyse intermédiaire de l'OS, cut off de mars 2021)
Critères	Bras de traitement	Borne basse	Borne haute	Valeur retenue en base case (analyse finale)	Valeur retenue dans le modèle initial

OS	Soc	41 %	45 %	41 %	42 %
	Axi-cel	50 %	54 %	54 %	53 %
EFS	Soc	16 %	17 %	17 %	16 %
	Axi-cel	36 %	39 %	37 %	39 %
TTNT	Soc	19 %	20 %	19 %	20 %
	Axi-cel	39 %	40 %	39 %	43 %

Validation externe

– Bras SoC

Tableau 17 : Validation externe des données de survie du modèle – bras SoC - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Mai 2023

Traitement standard	Médiane en mois	% guéris	1 an	2 ans	3 ans	5 ans	10 ans	20 ans
EFS								
Log-logistique	3	17 %	21,4%	18,2%	17,3 %	16,5%	15,3%	12,2%
Gisselbrecht et al. (6)*	3**	NA	20-25 %**	20-25 %**	21 %	NA	NA	NA
OS								
Gamma généralisée	26	41 %	64,4%	50,7%	46,1%	42,2%	38,1%	30,0%
Gisselbrecht et al. (6)*	30**	NA	70 %**	55 %**	49 %	NA	NA	NA
Wagner Johnston et al.* (7)	12,5	NA	50 %**	40 %**	40 %**	NA	NA	NA
Rassy et al. (8)	11,4	NA	40 %**	30 %**	30 %**	25 %**	NA	NA
Cazelles et al. (9) (patients inéligibles à l'auto-greffe)	10	NA	40 %**	32 %	25 %**	20 %**	NA	NA

* Patients préalablement traités par rituximab et en rechute dans les 12 mois suivants le diagnostic ;

**Lecture graphique

– Bras Axi-cel

Tableau 18 : Validation externe des données de survie du modèle – bras axi-cel - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Mai 2023

Traitement standard	Médiane en mois	% guéris	1 an	2 ans	3 ans	5 ans	10 ans	20 ans
---------------------	-----------------	----------	------	-------	-------	-------	--------	--------

EFS

Log-logistique		11	37 %	47,7%	40,9%	38,7%	36,8%	34,0%	27,1%
ZUMA-1*		5,7	43 %	38 %	NA	NA	NA	NA	NA
OS									
Gamma généralisée		89	53 %	75,7%	59,6%	54,1%	51,4%	48,3%	38,7%
ZUMA-1*	Données observées (KM)	25,8	NA	59,5 %	47,7 %	45 %	43 %	NA	NA
	Données extrapolées avec la fonction Weibull	30	50 %	61 %	51 %	50 %	49 %	47 %	39 %
Etude DESCAR-T*		24	NA	70 %**	50 %**	NA	NA	NA	NA

*Uniquement chez les patients traités par axi-cel ; **Valeurs graphiques

Validation croisée

Tableau 19 : Principaux choix structurants et résultats des évaluations économiques utilisées pour la validation croisée - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Mai 2023

	Modèle faisant l'objet de la présente évaluation	Modèle économique US (Perales et al. 2022 (10))	Modèle soumis à la CEESP évaluant axi-cel en 3ème ligne (28)
Population simulée	Patients inclus dans l'essai de phase III ZUMA-7, atteints de lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) ou de lymphome de haut grade à cellules B (LHGCB), réfractaires ou en rechute 12 mois après la fin d'un traitement de première ligne (en 2ème ligne)		<i>Patients inclus dans l'essai pivot ZUMA-1 (29), atteints d'un Lymphome B à grandes cellules réfractaire (DLBCL, PMBL et TFL) en 3ème ligne de traitement ou plus</i>
Intervention	<i>Axi-cel</i>		
Comparateur(s)	Bras SoC de l'essai clinique ZUMA-7		<i>Plusieurs protocoles de chimiothérapie à base de rituximab dont l'efficacité est évaluée via l'étude en vie réelle SCHOLAR-1 (30)</i>
Type d'étude	Analyse coût utilité complétée par une analyse coût efficacité	Analyse coût utilité	<i>Analyse coût utilité complétée par une analyse coût efficacité</i>
Structure du modèle	<i>Modèle d'aire sous la courbe à trois états de santé</i>		
Horizon temporel	25 ans	Vie entière limitée à 50 ans	<i>20 ans</i>
Perspective	Système de santé	Payeur de soins	<i>Système de santé</i>
Taux d'actualisation	2,5 %	3 %	<i>4 %</i>
Résultats	<i>Coût incrémental : 143 865€</i>	<i>Coût incrémental : 100 366 \$</i>	<i>Coût incrémental : 320 297 €</i>

QALY incrémental : 1,32
RDCR :
108 833 €/QALY

QALY incrémental : 1,51
RDCR :
66 381 €/QALY

QALY incrémental : 4,32
RDCR :
97 015 €/QALY

4.2. Présentation des résultats et exploration de l'incertitude

4.2.1. Résultats dans l'analyse de référence

4.2.1.1. Résultats de l'étude d'efficience

Tableau 20 : Résultats de l'analyse principale- Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Mai 2023

Intervention	Coûts totaux	AV	QALY	RDCR coût/AVG	RDCR coût/QALY
SoC	241 088 €	7,42	6,14	85 582 €	108 833 €
Axi-cel	384 953 €	9,10	7,46		

4.2.1.2. Résultats de l'étude de coût

Tableau 21 : Coûts actualisés par poste pour chaque intervention comparée, sur la durée totale de la simulation - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Mai 2023

Postes de coût	Axi-cel	SoC	Coût incrémental
Coût de la 2ème ligne de traitement	████████	████████	████████
Coût d'éligibilité au traitement de 2ème ligne	1 257 €	584 €	673 €
Coût du traitement d'attente	3 059 €	0 €	3 059 €
Coût de la leucaphérèse	1 418 €	588 €	830 €
Coût d'acquisition du traitement	████████	████████	████████
Coût d'administration	████████	████████	████████
Coût de l'autogreffe*	0 €	8 884 €	-8 884 €
Coût des événements indésirables	9 303 €	14 678 €	-5 374 €
Coût de suivi propre à chaque bras de traitement	6 305 €	47 €	6 258 €
Coût des lignes ultérieures de traitement	████████	████████	████████
Chimiothérapie de sauvetage	13 970 €	12 972 €	998 €
• Allogreffe	1 878 €	2 006 €	-128 €
• Autogreffe	967 €	861 €	106 €
• Radiothérapie	33 €	75 €	-42 €
• CAR T	████	████████	████████
Coût de suivi de la pathologie pré/post événement	3 895 €	2 844 €	1 051 €

Coût de suivi pré-événement	3 405 €	1 962 €	1 443 €
Coût de suivi post-événement	490 €	882 €	-392 €
Coût de fin de vie	3 402 €	3 834 €	-432 €
Coûts totaux	384 953 €	241 088 €	143 865 €

* Incluant coûts de facteurs de croissance

4.2.1.3. Résultats de l'étude des résultats de santé

Tableau 22 : Résultats des critères principaux de santé décomposés par états de santé - analyse de référence - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Mai 2023

	Axi-cel	SoC
QALY		
Pré-événement	5,24	2,44
Post-événement	2,23	3,70
Perte d'utilité due aux événements indésirables	-0,0049	-0,0006
Total	7,46	6,14
QALY incrémental (Axi-cel vs SoC)	+1,32	
Années de vie		
Pré-événement	6,42	2,97
Post-événement	2,68	4,44
Total	9,10	7,42
AVG incrémentales (Axi-cel vs SoC)	+1,68	

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

4.2.2.1. Analyse de l'incertitude liée aux choix structurants et sur les choix de modélisation

Méthode

Tableau 23 : Scénarios alternatifs réalisés - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Mai 2023

Paramètres	Analyse de référence	N°	Analyses en scénario	Source/justification de l'option alternative testée
Horizon temporel	25 ans	1	20 ans	Tester l'impact de l'horizon temporel sur les résultats du modèle
		2	40 ans	
Taux d'actualisation coûts/effets obtenus	2,5 %	3	0 %	Guide méthodologique HAS (31)
		4	4,5 %	
Extrapolation OS	Gamma généralisée (dans les deux bras)	5	Gamma généralisée pour le bras SoC Gamma pour le bras	Tester les fonctions d'extrapolation présentation le meilleur ajustement

			axi-cel	statistique dans chaque bras de traitement.
Approche alternative d'extrapolation	Mixture Cure Model (MCM) : OS : gamma généralise EFS : log-logistique TTNT : log-logistique	19	Approche utilisant les splines pour : OS : la fonction spline 2 knot normal pour axi-cel et 1 knot normal pour le SoC EFS : la fonction spline 3 knot hazard pour les deux bras axi-cel et SoC	Tester l'incertitude autour du choix de retenir une approche de type MCM en analyse de référence
		17	Même fonction d'extrapolation pour les trois critères utilisés dans le modèle (OS, EFS, TTNT) quel que soit le bras de traitement : Fonction log-logistique	Tester l'incertitude autour du choix de fonctions différentes selon le critère extrapolé
Effet traitement	Maintien de l'effet traitement dans le temps pour la SG	6	Effet traitement sur l'OS similaire entre les deux bras de traitement à partir de 48 mois	Tester l'incertitude autour de la persistance de l'effet traitement au-delà de 48 mois (durée de suivi de l'essai ZUMA-7, selon le cut-off de janvier 2023)
Prix d'axi-cel	██████ TTC	7	Prix inférieur ████████ €	Guide méthodologique HAS (31)
		8	Prix inférieur █████ █████	
		9	Prix inférieur █████ █████	
Qualité de vie	Donnée ZUMA-7 en pré-événement, données ZUMA-1 en post-événement	10	Donnée ZUMA-7 en pré-événement et post-événement	Tester l'incertitude autour des valeurs d'utilité utilisées dans l'analyse de référence.
	EQ-5D-5L matrice française	11	EQ-5D-3L matrice française	
	Désutilités liées aux EI	12	Pas de désutilités liées aux EI	
	Désutilités liées à l'âge et au sexe	18	Pas de désutilités liées à l'âge et au sexe	
Estimation des coûts	Proportion de patients recevant une autogreffe de CSH (34,6 %)	13	Application d'une proportion de 25 % (correspondant à la valeur attendue en vie réelle)	Tester l'incertitude autour de la proportion de patients recevant une autogreffe
	Application d'une proportion de 80,9 % des patients recevant une chimiothérapie d'attente selon les résultats de l'étude DESCAR-T	14	Coûts des traitements d'attente appliqués à 36 % des patients conformément au taux observé dans l'essai ZUMA-7	Tester l'incertitude autour de la proportion de patients recevant un traitement d'attente

	Coûts de transport – bras axi-cel : distance de 90 km considérée, entre le lieu de résidence du patient et le centre expert	15	Distance de 50 km	Tester l'incertitude autour de la distance à parcourir par le patient
	Intégration des coûts des EI	16	Exclusion des coûts liés aux EI	Tester l'impact sur les résultats de l'exclusion des coûts des EI

Résultats

Tableau 24 : Synthèse des analyses en scénario sur les choix structurants et hypothèses de modélisation

Analyse en scénario	Interventions	Coûts totaux	AV	QALY	RDCR/AVG (Δ analyse de référence)	RDCR/QALY (Δ analyse de référence)
Analyse de référence	SoC	241 088 €	7,42	6,14		
	YESCARTA	384 953 €	9,10	7,46	85 582 €	108 833 €
1- Horizon temporel 20 ans	SoC	240 888 €	6,64	5,55		
	YESCARTA	384 696 €	8,10	6,71	98 716 € (14%)	123 841 € (15%)
2- Horizon temporel 40 ans	SoC	241 676 €	8,22	6,75		
	YESCARTA	385 707 €	10,14	8,24	75 123 € (-11%)	96 582 € (-12%)
3- Taux d'actualisation 0%	SoC	243 216 €	9,51	7,80		
	YESCARTA	385 875 €	11,76	9,54	63 372 € (-26%)	81 556 € (-25%)
4- Taux d'actualisation 4,5%	SoC	239 530 €	6,24	5,20		
	YESCARTA	384 348 €	7,60	6,28	106 185 € (24%)	133 781 € (23%)
5- Extrapolation OS YESCARTA avec Gamma (1ère fonction pour Yescarta)	SoC	241 088 €	7,42	6,14		
	YESCARTA	384 954 €	9,09	7,46	85 876 € (0,3%)	109 219 € (0,4%)
6- Effet traitement sur l'OS similaire entre les deux bras de traitement à partir de 24 mois	SoC	241 088 €	7,42	6,14		
	YESCARTA	384 952 €	9,11	7,47	84 979 € (-1%)	108 031 € (-1%)
7- Prix de YESCARTA - ■	SoC	234 688 €	7,42	6,14		
	YESCARTA	369 261 €	9,10	7,46	80 055 € (-6%)	101 804 € (-6%)
8- Prix de YESCARTA - ■	SoC	215 489 €	7,42	6,14		
	YESCARTA	322 186 €	9,10	7,46	63 472 € (-26%)	80 716 € (-26%)
9- Prix de YESCARTA - ■	SoC	202 689 €	7,42	6,14		
	YESCARTA	290 802 €	9,10	7,46	52 417 € (-39%)	66 657 € (-39%)
10- Utilisation de ZUMA-7 pré-événement	SoC	241 088 €	7,42	6,21		
	YESCARTA	384 953 €	9,10	7,51	85 582 € (0%)	111 395 € (2%)

en pré et post événement						
11- Utilisation de l'EQ-5D 3L	SoC	241 088 €	7,42	5,12		
	YESCARTA	384 953 €	9,10	6,60	85 582 € (0%)	97 452 € (-10%)
12- Décrément d'utilité à 0	SoC	241 088 €	7,42	6,14		
	YESCARTA	384 953 €	9,10	7,47	85 582 € (0%)	108 141 € (-0,64%)
13- Variation de la proportion de patients recevant une autogreffe	SoC	238 974 €	7,42	6,14		
	YESCARTA	384 953 €	9,10	7,46	86 840 € (1%)	110 433 € (1%)
14- Variation de la proportion de patients recevant une bridging thérapie	SoC	241 088 €	7,42	6,14		
	YESCARTA	383 230 €	9,10	7,46	84 558 € (-1%)	107 531 € (-1%)
15- Variation des coûts de transport dans le bras YESCARTA	SoC	241 088 €	7,42	6,14		
	YESCARTA	384 949 €	9,10	7,46	85 581 € (-0,002%)	108 831 € (-0,002%)
16- Exclusion du coût des événements indésirables	SoC	226 410 €	7,42	6,14		
	YESCARTA	375 649 €	9,10	7,46	88 780 € (4%)	112 899 € (4%)
17- Extrapolation OS, EFS et TTNT avec la fonction log logistique	SoC	241 006 €	6,30	7,62		
	YESCARTA	385 033 €	7,27	8,86	116 143 € (36 %)	148 694 € (37 %)
18- Absence de désutilité liée au sexe et à l'âge	SoC	241 088 €	7,42	6,32		
	YESCARTA	384 953 €	9,10	7,57	85 582 € (0 %)	114 467 € (5,18 %)
19 - Approche alternative pour modélisation (fonctions splines)	SoC	240 645 €	9,85	8,13		
	YESCARTA	384 485 €	14,06	11,56	34 187 € (-60%)	42 033 € (-61%)

4.2.2.2. Analyse de l'incertitude liée aux paramètres

Méthode

Tableau 25 : Paramètres considérés dans les analyses de sensibilités déterministes et probabilistes - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Mai 2023

Paramètres	Valeur de référence	Analyses déterministes			Analyses probabilistes
		Variation	Borne basse	Borne haute	Distribution, paramètres
Population simulée					
Age moyen	59	% moyenne	57,7	60,2	Normale (μ , σ)
Poids	84	% moyenne	82	86,9	Normale (μ , σ)
Femme	25 %	% moyenne	0,23	0,28	Normale (μ , σ)
Paramètres efficacité					

SoC-OS MCM Theta gamma généralisée	-0.35	% moyenne	-0.31	-0.38	Normale multivariée
SoC-OS MCM Mu gamma généralisée	2.04	% moyenne	1.84	2.25	
SoC-OS MCM Sigma gamma généralisée	-0.27	% moyenne	-0.25	-0.30	
SoC-OS MCM Q gamma généralisée	-0.83	% moyenne	-0.75	-0.92	
SoC-EFS MCM Theta log-logistic	-1.60	% moyenne	-1.44	-1.76	
SoC-EFS MCM Shape log-logistic	0.48	% moyenne	0.43	0.53	
SoC-EFS MCM Rate log-logistic	0.74	% moyenne	0.67	0.82	
SoC-TTNT MCM Theta log-logistic	-1.43	% moyenne	-1.29	-1.57	
SoC-TTNT MCM Theta log-logistic	0.82	% moyenne	0.74	0.91	
SoC-TTNT MCM Theta log-logistic	1.14	% moyenne	1.02	1.25	
Axi-cel-OS MCM Theta gamma généralisée	0.15	% moyenne	0.13	0.16	
Axi-cel-OS MCM Mu gamma généralisée	2.65	% moyenne	2.39	2.92	
Axi-cel-OS MCM Sigma gamma généralisée	-0.32	% moyenne	-0.29	-0.36	
Axi-cel-OS MCM Q gamma généralisée	0.76	% moyenne	0.69	0.84	
Axi-cel-EFS MCM Theta log-logistic	-0.51	% moyenne	-0.46	-0.56	
Axi-cel-EFS MCM shape log-logistic	0.45	% moyenne	0.41	0.50	
Axi-cel-EFS MCM scale log-logistic	1.47	% moyenne	1.32	1.62	
Axi-cel-TTNT MCM Theta log-logistic	-0.43	% moyenne	-0.38	-0.47	
Axi-cel-TTNT MCM Shape log-logistic	0.61	% moyenne	0.55	0.68	
Axi-cel-TTNT MCM Scale log-logistic	1.66	% moyenne	1.49	1.82	
Scores d'utilité					
Utilité pré-événement 5L	0,89	IC95 %	0,88	0,91	Normale (μ , σ)
Utilité post-événement 5L	0,87	IC95 %	0,83	0,92	Normale (μ , σ)

Désutilité 5L (pour chaque EI)	-0,03	IC95 %	-0,05	-0,01	Normale (μ , σ)
Paramètres de coûts – Axi-cel					
Coût d'acquisition	██████	██████	██████	██████	Gamma (k, q)
Coût administration	██████	██████	██████	██████	Gamma (k, q)
Coût de suivi CAR T 28 jours	3351,52	IC95 %	3023,1	3680,0	Gamma (k, q)
Coût de suivi CAR T 28 jours – 6 mois	418,94	IC95 %	377,9	460,0	Gamma (k, q)
Coût de suivi CAR T 6 mois – 1 an	139,6	IC95 %	126,0	153,3	Gamma (k, q)
Coût de suivi CAR T 1 an – 5 ans	69,82	IC95 %	63,0	76,7	Gamma (k, q)
Hospitalisation complète	2470,11	IC95 %	2228,04	2712,18	Gamma (k, q)
Hospitalisation de jour	535,37	IC95 %	482,90	587,84	Gamma (k, q)
Hébergement	218,40	IC95 %	197,00	239,80	Gamma (k, q)
Bridging thérapie	3 151,1	IC95 %	2836,0	3466,2	Gamma (k, q)
Leucaphérèse	1433,65	IC95 %	1293,15	1574,15	Gamma (k, q)
Paramètres de coûts - SoC					
Procédure d'autogreffe	21977,51	IC95 %	19823,7	24131,3	Gamma (k, q)
Suivi de l'autogreffe	4202,1	IC95 %	3790,1	4613,9	Gamma (k, q)
Facteur de croissance	3185,38	IC95 %	2873,2	3497,5	Gamma (k, q)
Hospitalisation complète	2464,39	IC95 %	2222,9	2705,9	Gamma (k, q)
Hospitalisation de jour	529,65	IC95 %	477,7	581,6	Gamma (k, q)
Bilan pré-greffe	584,2	IC95 %	527,3	641,8	Gamma (k, q)
Leucaphérèse	1375,3	IC95 %	1240,5	1510,1	Gamma (k, q)
Autres coûts					
Eligibilité (consultation)	153,25	IC95 %	138,6	168,7	Gamma (k, q)
Eligibilité (acte biologiques et techniques)	882,24	IC95 %	795,8	968,7	Gamma (k, q)
Coût de fin de vie	5579,6	IC95 %	5032,8	6126,4	Gamma (k, q)
Bilan biologique complet année 1	105	IC95 %	94,9	115,5	Gamma (k, q)
Consultation année 1	37	IC95 %	33,3	40,6	Gamma (k, q)
Bilan biologique complet année 2	105,2	IC95 %	94,9	115,6	Gamma (k, q)
Consultation année 2	36,9	IC95 %	33,3	40,6	Gamma (k, q)
Bilan biologique complet années 3-5	105,2	IC95 %	94,9	115,6	Gamma (k, q)

Consultation années 3-5	36,9	IC95 %	33,3	40,6	Gamma (k, q)
TEP scan	1051	IC95 %	947,9	1153,9	Gamma (k, q)
Nombre de cycles de chimiothérapie					
Nombre de cycles - R-DHAP	2,33	% moyenne	2,10	2,56	Gamma (k, q)
Nombre de cycles – R-ESHAP	2,40	% moyenne	2,16	2,64	Gamma (k, q)
Nombre de cycles – R-ICE	2,25	% moyenne	2,03	2,48	Gamma (k, q)
Nombre de cycles - R-GDP	2,33	% moyenne	2,10	2,57	Gamma (k, q)
Actualisation					
Actualisation - coûts	2,5%	% moyenne	0,02	0,03	Beta
Actualisation - coûts	2,5%	% moyenne	0,02	0,03	Beta
Paramètres de coûts – lignes de traitement ultérieure					
Allogreffe	61948.56	IC95 %	55877.6	68019.5	Gamma (k, q)
Autogreffe	21977.51	IC95 %	19823.7	24131.3	Gamma (k, q)
Chimiothérapie 3L SoC	13080,	IC95 %	11772,	14388,	Gamma (k, q)
Radiothérapie 3L SoC	74	IC95 %	66	81	Gamma (k, q)
CAR T 3L SoC	██████	██████	██████	██████	Gamma (k, q)
Chimiothérapie 3L axi-cel	21 241	IC95 %	19 117	23 365	Gamma (k, q)
Radiothérapie 3L axi-cel	46	IC95 %	41	51	Gamma (k, q)
Paramètres de coûts – événements indésirables					
CSR >3	3517,83	IC95 %	3173,1	3862,6	Gamma (k, q)
Hypogammaglobulinémie	7574,19	IC95 %	6831,9	8316,5	Gamma (k, q)
Événements neurologiques	2021,21	IC95 %	1823,1	2219,3	Gamma (k, q)
Cytopénie prolongée	3268,17	IC95 %	2947,9	3588,5	Gamma (k, q)
Événements indésirables – fréquence axi-cel					
SRC grade <3	0,85	IC95 %	0,796	0,904	Normale (μ , σ)
SRC grade >3	0,07	IC95 %	0,5	0,7	Normale (μ , σ)
Événement neurologique	0,61	IC95 %	0,5	0,7	Normale (μ , σ)
Hypogammaglobulinémie	0,11	IC95 %	0,06	0,16	Normale (μ , σ)
Cytopénie prolongée	0,41	IC95 %	0,37	0,45	Normale (μ , σ)
Anémie	0,30	IC95 %	0,27	0,33	Normale (μ , σ)
Baisse des plaquettes	0,07	IC95 %	0,06	0,08	Normale (μ , σ)
Thrombocytopénie	0,08	IC95 %	0,07	0,09	Normale (μ , σ)
Hypokaliémie	0,06	IC95 %	0,05	0,07	Normale (μ , σ)

Nausée	0,02	IC95 %	0,018	0,022	Normale (μ , σ)
Syncope	0,02	IC95 %	0,018	0,022	Normale (μ , σ)
Encéphalopathie	0,12	IC95 %	0,07	0,17	Normale (μ , σ)
Hypotension	0,11	IC95 %	0,10	0,12	Normale (μ , σ)
Hypoxie	0,09	IC95 %	0,08	0,10	Normale (μ , σ)
Pyrexie	0,09	IC95 %	0,08	0,10	Normale (μ , σ)
Hyponatrémie	0,06	IC95 %	0,02	0,10	Normale (μ , σ)
Pneumonie	0,05	IC95 %	0,05	0,06	Normale (μ , σ)
Aphasie	0,07	IC95 %	0,06	0,08	Normale (μ , σ)
Etat confusionnel	0,05	IC95 %	0,05	0,06	Normale (μ , σ)
Fatigue	0,06	IC95 %	0,05	0,07	Normale (μ , σ)
Neutropénie fébrile	0,04	IC95 %	0,01	0,07	Normale (μ , σ)
Hypophosphatémie	0,18	IC95 %	0,16	0,20	Normale (μ , σ)
Baisse des lymphocytes	0,17	IC95 %	0,15	0,19	Normale (μ , σ)
Neutropénie	0,43	IC95 %	0,39	0,47	Normale (μ , σ)
Baisse des neutrophiles	0,29	IC95 %	0,26	0,32	Normale (μ , σ)
Baisse des globules blancs	0,25	IC95 %	0,23	0,28	Normale (μ , σ)
Evénements indésirables – fréquence SoC					
Evénement neurologique	0,20	IC95 %	0,18	0,22	Normale (μ , σ)
Hypogammaglobulinémie	0,01	IC95 %	0	0,03	Normale (μ , σ)
Cytopénie prolongée	0,70	IC95 %	0,63	0,77	Normale (μ , σ)
Anémie	0,39	IC95 %	0,35	0,43	Normale (μ , σ)
Baisse des plaquettes	0,36	IC95 %	0,32	0,40	Normale (μ , σ)
Thrombocytopénie	0,22	IC95 %	0,2	0,24	Normale (μ , σ)
Hypokaliémie	0,07	IC95 %	0,06	0,08	Normale (μ , σ)
Nausée	0,05	IC95 %	0,05	0,06	Normale (μ , σ)
Syncope	0,05	IC95 %	0,045	0,055	Normale (μ , σ)
Hypotension	0,03	IC95 %	0,004	0,056	Normale (μ , σ)
Hypoxie	0,04	IC95 %	0,01	0,07	Normale (μ , σ)
Pyrexie	0,01	IC95 %	0	0,03	Normale (μ , σ)
Hyponatrémie	0,02	IC95 %	0	0,04	Normale (μ , σ)
Hypotension	0,03	IC95 %	0,004	0,056	Normale (μ , σ)
Hypoxie	0,04	IC95 %	0,01	0,07	Normale (μ , σ)
Pyrexie	0,01	IC95 %	0	0,03	Normale (μ , σ)
Pneumonie	0,02	IC95 %	0	0,04	Normale (μ , σ)

Fatigue	0.02	IC95 %	0	0,04	Normale (μ, σ)
Neutropénie fébrile	0.27	IC95 %	0,24	0,30	Normale (μ, σ)
Hypophosphatémie	0.13	IC95 %	0,12	0,13	Normale (μ, σ)
Baisse des lymphocytes	0.11	IC95 %	0,10	0,12	Normale (μ, σ)
Neutropénie	0.17	IC95 %	0,15	0,19	Normale (μ, σ)
Baisse des neutrophiles	0.28	IC95 %	0,25	0,30	Normale (μ, σ)
Leucopénie	0.18	IC95 %	0,16	0,20	Normale (μ, σ)
% patients recevant un traitement					
% patients recevant une bridging thérapie – axi-cel	0,81	% moyenne	0,8	0,9	Beta
% patients recevant une autogreffe - SoC	0,35	% moyenne	0,31	0,38	Beta
% patients recevant un facteur de croissance - SoC	0,41	% moyenne	0,37	0,45	Beta
% patients recevant une chimiothérapie à haute dose - SoC	0,36	% moyenne	0,32	0,39	Beta
% patients recevant une allo greffe - SoC	0,04	% moyenne	0,04	0,04	Beta
% patients recevant une autogreffe – SoC	0,04	% moyenne	0,04	0,04	Beta
% patients recevant KYMRIA – SoC	0,11	% moyenne	0,10	0,12	Beta
% patients recevant axi-cel – SoC	0,46	% moyenne	0,41	0,50	Beta

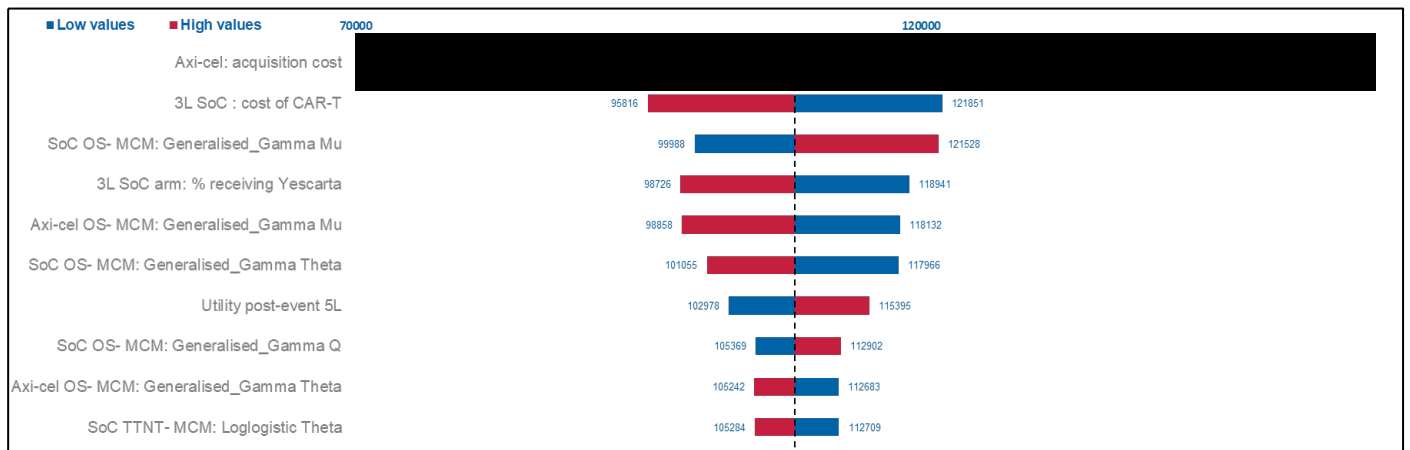
Analyse déterministe

Tableau 26 : Résultats de l'analyse de sensibilité déterministe – analyse de référence- Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Mai 2023

Paramètres	Valeur de référence	Borne basse RDCR	% Borne basse	Borne haute	% Borne haute
Coût d'acquisition d'axi-cel	████████	94 775 €	-13%	████████	13%
Coût d'acquisition des CAR T en 3L du bras SoC	████████	121 851 €	12%	████████	-12%
Paramètre Mu de la fonction gamma généralisée - mixture cure model (OS SoC)	2,04	99 988 €	-8%	121 528 €	12%
% patients en 3L recevant axi-cel dans le bras SoC	46 %	118 941 €	9%	98 726 €	-9%
Paramètre Mu de la fonction gamma généralisée - mixture cure model (OS Axi-cel)	2,65	118 132 €	9%	98 858 €	-9%

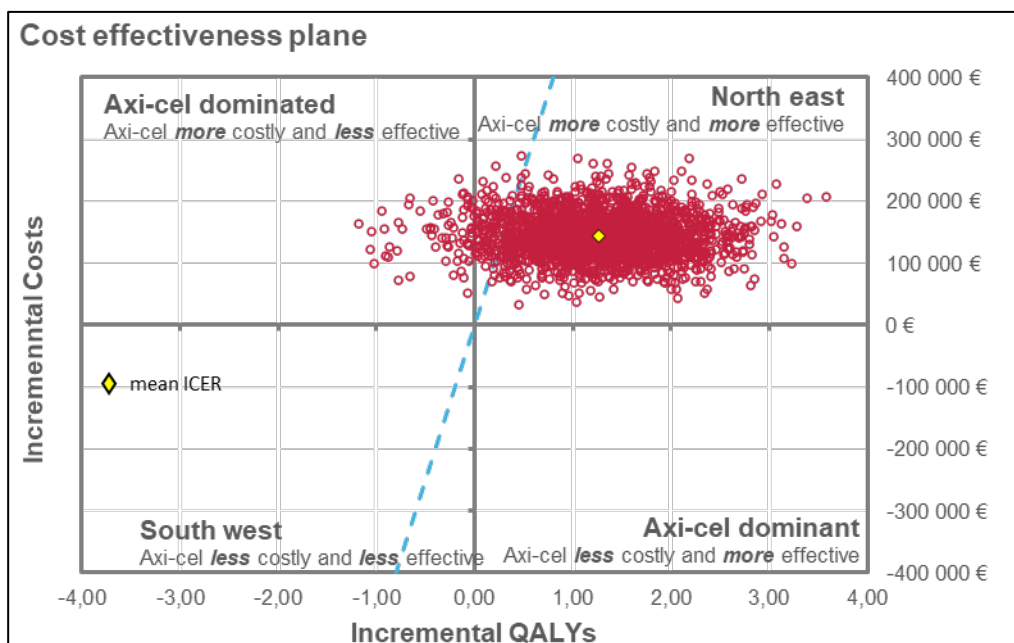
Paramètre Theta de la fonction gamma généralisée - mixture cure model (OS SoC)	-0,35	117 96 €	8%	101 055 €	-7%
Utilité post-événement EQ5D-5L	0,87	102 978 €	-5%	115 395 €	6%
Paramètre Q de la fonction gamma généralisée - mixture cure model (OS SOC)	-0,83	105 369 €	-3%	112 902 €	4%
Paramètre Theta de la fonction gamma généralisée - mixture cure model (OS Axi-cel)	0,025	112 683 €	4%	105 242 €	-3%
Paramètre Theta de la fonction log-logistic - mixture cure model (TTNT SoC)	-1,43	112 709 €	4%	105 284 €	-3%

Figure 8 : Diagramme en tornade axi-cel vs SoC – analyse de référence- Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Mai 2023



Analyse probabiliste

Figure 9 : Nuage de point du plan coût efficacité - analyse de référence- Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Mai 2023



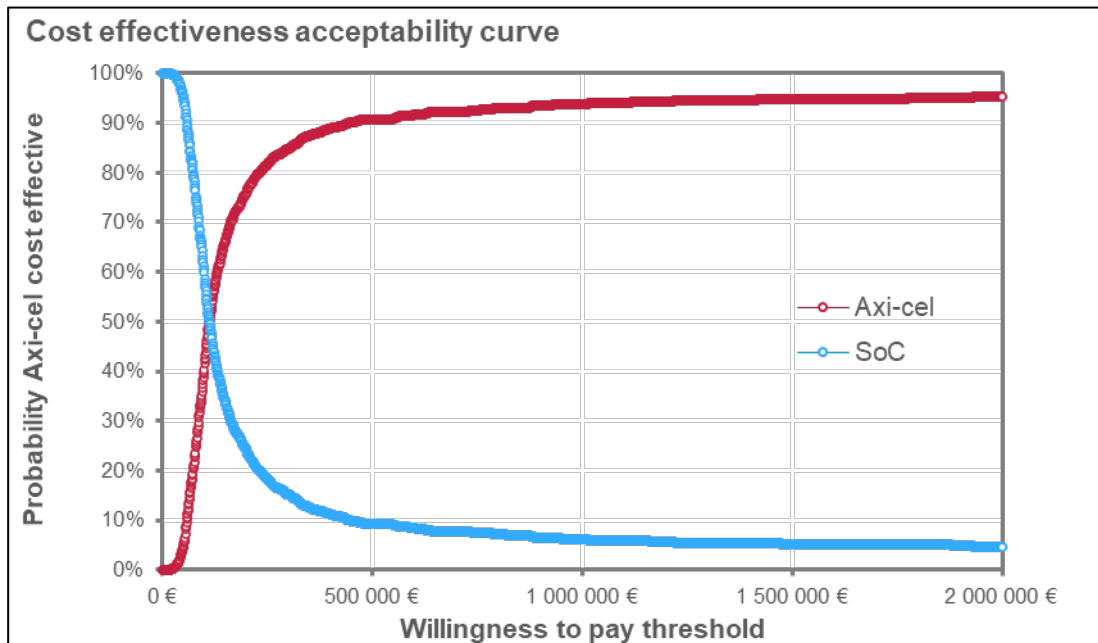
Dans le cadre de la comparaison entre axi-cel et le bras comparateur, la répartition des itérations dans les différents quadrants du plan coût-efficacité est :

- Quadrant Nord-Est : 96,6 %
- Quadrant Sud-Est : 0 %
- Quadrant Sud-Ouest : 0 %
- Quadrant Nord-Ouest : 3,4 %

Tableau 27 : Valeurs de la PSA- Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Mai 2023

	Résultats moyens PSA	IC 95% borne basse	IC 95% borne haute
QALY	1,26	1,24	1,29
Coûts	144 428 €	143 134 €	145 722 €
RDCR	114 375 €	62 292 €	166 458 €
Variation avec le RDCR de l'analyse de référence	5 %		

Figure 10 : Courbe d'acceptabilité - analyse de référence- Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Mai 2023

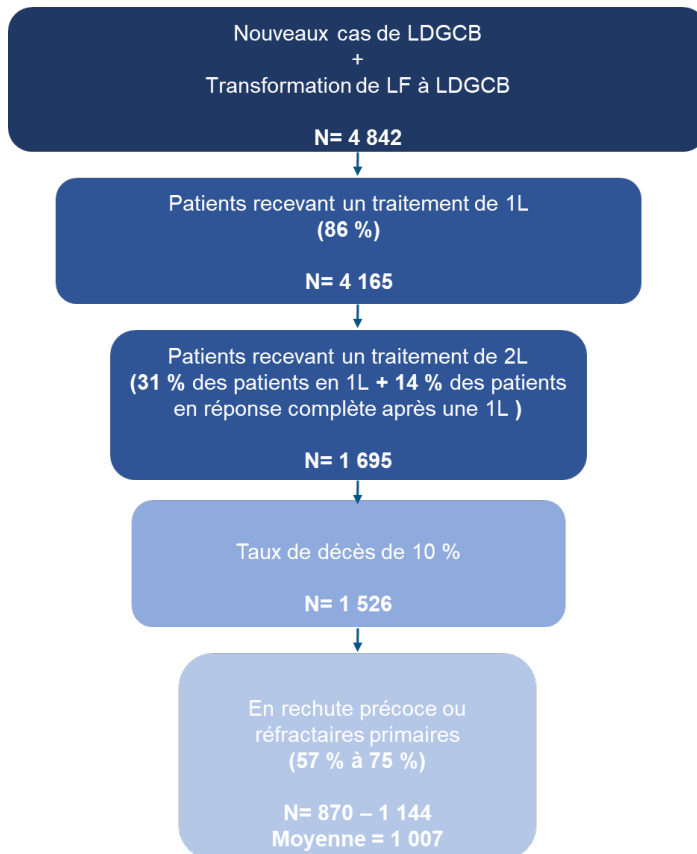


5. Complément D. Analyse et résultats de l'analyse d'impact budgétaire

5.1.1. Choix structurants de l'analyse d'impact budgétaire

Population d'analyse et population cible

Figure 11 : Algorithme de calcul de la population cible - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Mai 2023



LDGCB = Lymphome diffus à grandes cellules B ; LF = lymphome folliculaire

Tableau 28 : Projections des données d'incidence de la population cible en France - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Mai 2023

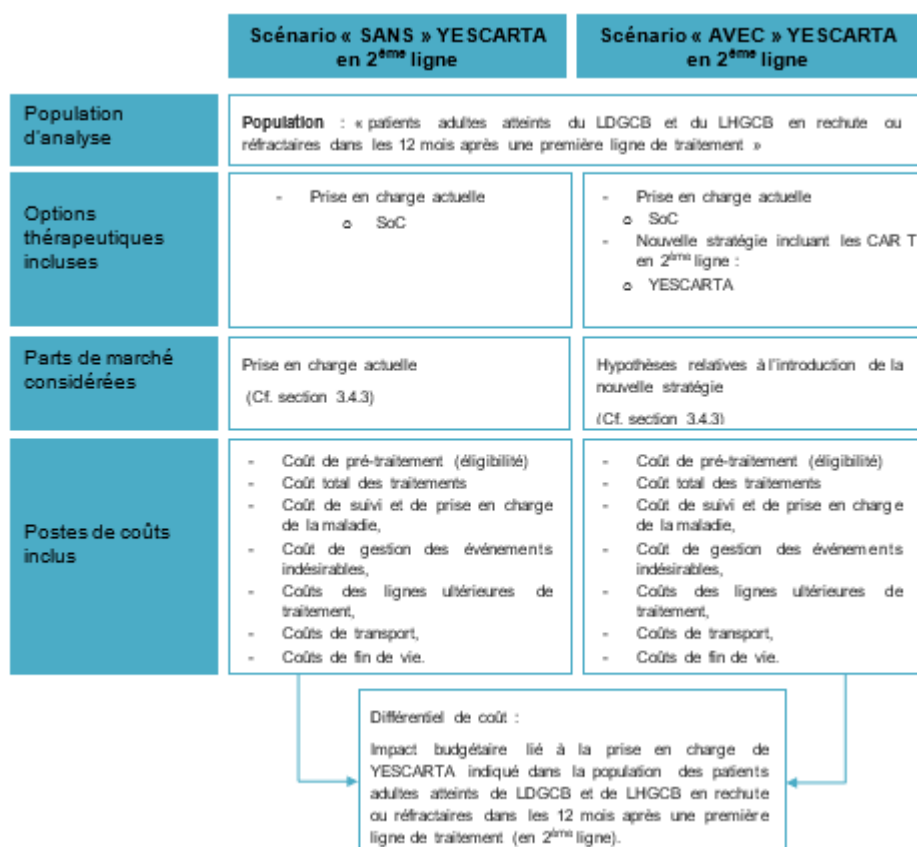
Projection de la population	Année 1	Année 2	Année 3	Année 4	Année 5	Source/hypothèse/méthode de calcul
Taux de croissance de la population française (%)	1 %					Données de l'InVS publiées en mars 2019, la variation annuelle du taux d'incidence des lymphomes diffus à grandes cellules B entre 2010 et 2018 (32)

Population cible en France (prévalence) en 2018 (N)	1 007					Données de l'InVS (32) Avis CT KYMRIAH (33) Rapport de l'INCa (34) Etudes cliniques sur le R-CHOP (30,35,36) Etude de Van Den Nest et al. (37) Etude de Westin et al. (38)
Evolution de la population cible (N)	1 048	1 058	1 069	1 080	1 090	Calcul

5.1.2. Méthode et hypothèses

Description générale du modèle

Figure 12 : Structure du modèle d'analyse d'impact budgétaire (analyse de référence) - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Mai 2023



Parts de marché

Tableau 29 : Distribution des parts de marché SANS l'introduction des CAR T dès la 2^{ème} - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Mai 2023

Scénario sans le produit évalué	Année 1	Année 2	Année 3	Année 4	Année 5	Justification de la distribution des parts de marché

Part de marché SoC (%)	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %	Recommandations de prise en charge (39,40) et données d'utilisation, données de l'essai ZUMA-7 (cf. section 3.6).
Total	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %	

Tableau 30 : Distribution des parts de marché AVEC l'introduction d'axi-cel– Analyse de référence - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Mai 2023

Scénario avec le produit évalué	Année 1	Année 2	Année 3	Année 4	Année 5	Justification de la distribution des parts de marché
Part de marché SoC (%)	■	■	■	■	■	Ces parts de marché sont issues des projections de GILEAD
Part de marché Axi-cel (%)	■	■	■	■	■	
Total	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %	

Mesure et valorisation des coûts

Seuls les coûts directs seront pris en considération dans l'analyse de référence (41). Les ressources consommées et les coûts unitaires permettant de les valoriser correspondent à ceux estimés dans le cadre de l'analyse d'efficacité, mais sont adaptés à la perspective assurance maladie dans le cadre d'une analyse d'impact budgétaire.

5.2. Présentation des résultats et exploration de l'incertitude

5.2.1. Résultats de l'analyse d'impact budgétaire

Populations rejointes simulées par le modèle

Tableau 31 : Effectifs des populations dans les scénarios sans et avec CAR T - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Mai 2023

Populations d'intérêt	Produit	Année 1	Année 2	Année 3	Année 4	Année 5	Cumul
Scénario sans Axi-cel							
Population rejointe	SoC	■	■	■	■	■	■
Scénario avec Axi-cel							
Population rejointe	SoC	■	■	■	■	■	■
	Axi-cel	■	■	■	■	■	■

Coûts totaux et désagrégés par poste

Tableau 32 : Répartition des coûts par poste et par année pour chaque scénario - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Mai 2023

	Année 1	Année 2	Année 3	Année 4	Année 5	Cumul
Prise en charge actuelle (sans Axi-cel en 2ème ligne)						
Bras Axi-cel : coût total	Les coûts sont nuls pour axi-cel en 2ème ligne dans ce scénario					

Bras SoC : coût total	242 019 295 €	246 883 939 €	250 292 463 €	253 563 382 €	256 836 503 €	1 249 595 582 €
Coût de la 2ème ligne SoC	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Eligibilité à l'autogreffe	431 137 €	435 448 €	439 803 €	444 201 €	448 643 €	2 199 233 €
Coût d'acquisition chimiothérapies de rattrapage	1 789 865 €	1 807 764 €	1 825 842 €	1 844 100 €	1 862 541 €	9 130 113 €
Coût d'administration chimiothérapies de rattrapage	19 877 674 €	20 076 451 €	20 277 215 €	20 479 988 €	20 684 787 €	101 396 116 €
Coût de l'autogreffe en 2L (incluant les facteurs de croissance)	9 180 754 €	9 272 562 €	9 365 287 €	9 458 940 €	9 553 529 €	46 831 072 €
Coût de la leucaphérèse	667 789 €	674 467 €	681 212 €	688 024 €	694 904 €	3 406 396 €
Coûts de suivi spécifiques à l'autogreffe	6 388 €	6 452 €	6 517 €	6 582 €	6 648 €	32 587 €
Coûts des événements indésirables	15 380 711 €	15 534 518 €	15 689 863 €	15 846 761 €	16 005 229 €	78 457 082 €
Coût de suivi de la pathologie	1 844 426 €	2 056 915 €	2 227 659 €	2 389 975 €	2 548 725 €	11 067 700 €
Pré-événement	1 677 089 €	1 749 225 €	1 801 142 €	1 852 630 €	1 904 172 €	8 984 258 €
Post-événement	167 338 €	307 690 €	426 517 €	537 345 €	644 553 €	2 083 442 €
Coût des lignes ultérieures	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Chimiothérapies	13 076 681 €	13 311 294 €	13 481 383 €	13 650 577 €	13 822 840 €	67 342 775 €
Allogreffe	2 314 953 €	2 356 486 €	2 386 597 €	2 416 549 €	2 447 045 €	11 921 629 €
Autogreffe	886 303 €	902 204 €	913 733 €	925 200 €	936 876 €	4 564 316 €
CAR T	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Radiothérapie	77 438 €	78 827 €	79 834 €	80 836 €	81 856 €	398 792 €
Coût de fin de vie	1 720 269 €	2 470 128 €	2 743 920 €	2 896 837 €	3 005 837 €	12 836 992 €
Prise en charge future (avec Axi-cel en 2ème ligne)						
	Année 1	Année 2	Année 3	Année 4	Année 5	Cumul
Coût total de la prise en charge future	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Coût 2L total dans la prise en charge future	██████	██████	██████	██████	██████	██████

Bras axi-cel : coût total	20 870 316 €	131 914 873 €	179 226 233 €	197 100 349 €	209 057 708 €	738 169 479 €
Coût de la 2ème ligne CAR T	19 920 953 €	124 850 043 €	169 183 218 €	185 808 158 €	196 891 452 €	696 653 823 €
Eligibilité à un CAR T	57 884 €	362 773 €	491 590 €	539 897 €	572 101 €	2 024 244 €
Coût d'acquisition CAR T	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Leucaphérèse	83 861 €	525 577 €	712 205 €	782 190 €	828 847 €	2 932 681 €
Coût d'administration CAR T	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Chimiothérapies d'attente	169 211 €	1 060 489 €	1 437 060 €	1 578 274 €	1 672 417 €	5 917 450 €
Coût de suivi spécifique aux CAR T	441 690 €	2 768 189 €	3 751 149 €	4 119 759 €	4 365 499 €	15 446 285 €
Coût des événements indésirables	511 783 €	3 207 483 €	4 346 432 €	4 773 538 €	5 058 276 €	17 897 512 €
Coût de suivi de la pathologie	152 270 €	1 022 929 €	1 447 288 €	1 651 951 €	1 815 107 €	6 089 545 €
Pré-événement	147 752 €	966 446 €	1 342 933 €	1 510 038 €	1 636 411 €	5 603 580 €
Post-événement	4 519 €	56 483 €	104 356 €	141 913 €	178 695 €	485 965 €
Coût des lignes ultérieures	735 918 €	5 384 431 €	7 575 742 €	8 472 378 €	9 089 946 €	31 258 415 €
Chimiothérapies	598 165 €	4 376 545 €	6 157 676 €	6 886 475 €	7 388 444 €	25 407 305 €
Allogreffe	93 384 €	683 258 €	961 325 €	1 075 104 €	1 153 470 €	3 966 541 €
Autogreffe	42 904 €	313 911 €	441 663 €	493 937 €	529 941 €	1 822 356 €
Radiothérapie	1 465 €	10 716 €	15 078 €	16 862 €	18 091 €	62 213 €
Coût de fin de vie	61 175 €	657 470 €	1 019 986 €	1 167 863 €	1 261 204 €	4 167 698 €
Bras SoC : Coût total	229 314 991 €	166 466 365 €	140 908 637 €	133 065 893 €	128 783 750 €	798 539 637 €
Coût de la 2ème ligne SoC	44 849 601 €	32 235 259 €	27 183 710 €	25 592 957 €	24 698 237 €	154 559 763 €
Eligibilité à l'autogreffe	408 505 €	293 610 €	247 599 €	233 109 €	224 960 €	1 407 783 €
Coût d'acquisition chimiothérapies de rattrapage	1 695 910 €	1 218 921 €	1 027 905 €	967 753 €	933 921 €	5 844 410 €

Cout d'administration chimiothérapies de rattrapage	18 834 237 €	13 536 943 €	11 415 585 €	10 747 561 €	10 371 830 €	64 906 155 €
Coût de l'autogreffe en 2L (incluant les facteurs de croissance)	8 698 829 €	6 252 208 €	5 272 431 €	4 963 896 €	4 790 360 €	29 977 725 €
Leucaphérèse	632 735 €	454 773 €	383 506 €	361 064 €	348 441 €	2 180 518 €
Coûts de suivi spécifiques à l'autogreffe	6 053 €	4 350 €	3 669 €	3 454 €	3 333 €	20 859 €
Coûts des événements indésirables	14 573 332 €	10 474 455 €	8 833 015 €	8 316 120 €	8 025 391 €	50 222 313 €
Coûts de suivi de la pathologie	1 747 607 €	1 386 916 €	1 254 118 €	1 254 220 €	1 277 989 €	6 920 850 €
Pré-événement	1 589 053 €	1 179 449 €	1 014 000 €	972 230 €	954 796 €	5 709 528 €
Post-événement	158 554 €	207 466 €	240 119 €	281 990 €	323 194 €	1 211 322 €
Coûts des lignes ultérieures	181 087 815 €	131 178 658 €	110 926 048 €	104 698 504 €	101 300 328 €	629 191 353 €
Chimiothérapies	12 390 247 €	8 975 402 €	7 589 694 €	7 163 598 €	6 931 091 €	43 050 034 €
Allogreffe	2 193 434 €	1 588 907 €	1 343 597 €	1 268 165 €	1 227 005 €	7 621 107 €
Autogreffe	839 778 €	608 329 €	514 410 €	485 530 €	469 771 €	2 917 818 €
CAR T						
Radiothérapie	73 373 €	53 151 €	44 945 €	42 422 €	41 045 €	254 935 €
Autres coûts	1 629 967 €	1 665 532 €	1 544 761 €	1 520 213 €	1 507 196 €	7 867 670 €
Coût de fin de vie	1 629 967 €	1 665 532 €	1 544 761 €	1 520 213 €	1 507 196 €	7 867 670 €

Impact budgétaire

Tableau 33 : Analyse de référence : Impact budgétaire (IB) relatif à l'introduction d'axi-cel, par postes de coût, par année et en cumulé - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Mai 2023

	Année 1	Année 2	Année 3	Année 4	Année 5	Cumul
IB total						€
IB lié aux coûts de la 2ème ligne						
Eligibilité au traitement (CAR T ou autogreffe)	35 252 €	220 934 €	299 386 €	328 805 €	348 418 €	1 232 794 €
Coût d'acquisition						€

Coût d'administration	████████	████████	████████	████████	████████	████████
Coût de suivi spécifique au traitement (par CAR T ou autogreffe)	441 354 €	2 766 087 €	3 748 301 €	4 116 631 €	4 362 184 €	15 434 558 €
Coûts des événements indésirables	- 295 596 €	-1 852 580 €	-2 510 415 €	-2 757 103 €	-2 921 562 €	-10 337 256 €
Leucaphérèse	48 806 €	305 883 €	414 499 €	455 230 €	482 384 €	1 706 803 €
Chimiothérapies d'attente	169 211 €	1 060 489 €	1 437 060 €	1 578 274 €	1 672 417 €	5 917 450 €
Autogreffe 2L (incluant les facteurs de croissance)	- 481 925 €	-3 020 354 €	-4 092 856 €	-4 495 044 €	-4 763 169 €	-16 853 348 €
IB lié aux coûts de suivi de la pathologie	55 451 €	352 929 €	473 748 €	516 195 €	544 371 €	1 942 694 €
Pré-événement	59 716 €	396 671 €	555 790 €	629 638 €	687 035 €	2 328 850 €
Post-événement	- 4 265 €	- 43 742 €	- 82 043 €	- 113 442 €	- 142 664 €	- 386 156 €
IB lié aux coûts des lignes ultérieures	████████	████████	████████	████████	████████	████████
Chimiothérapies	- 88 268 €	40 654 €	265 987 €	399 496 €	496 695 €	1 114 564 €
Allogreffe	- 28 134 €	- 84 321 €	- 81 675 €	- 73 280 €	- 66 570 €	- 333 981 €
Autogreffe	- 3 621 €	20 035 €	42 340 €	54 267 €	62 837 €	175 858 €
CAR T	████████	████████	████████	████████	████████	████████
Radiothérapie	- 2 600 €	- 14 960 €	- 19 812 €	- 21 552 €	- 22 720 €	- 81 645 €
IB lié aux autres coûts	- 29 127 €	- 147 125 €	- 179 174 €	- 208 762 €	- 237 437 €	- 801 625 €
Coût de fin de vie	- 29 127 €	- 147 125 €	- 179 174 €	- 208 762 €	- 237 437 €	- 801 625 €

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

Tableau 34 : Synthèse des analyses de sensibilité sur les choix de modélisation - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Mai 2023

Paramètres	Valeur de référence	Valeur en scénario	Coût de la pratique courante à 5 ans	Coût de la pratique future à 5 ans	Impact budgétaire à 5 ans	% variation par rapport à l'analyse de référence
Scénario 1 : Population cible – borne basse	1 048 patients	905 patients	████████	████████	████████	-14%
Scénario 2 : Population cible – borne haute		1 191 patients	████████	████████	████████	14%
Scénario 3 : Diminution		Année 1 : ██████	████████	████████	████████	-10%

des parts de marché (-10 %)	Année 1 : [REDACTED]	Année 2 : [REDACTED]				
	Année 2 : [REDACTED]	Année 3 : [REDACTED]				
	Année 3 : [REDACTED]	Année 4 : [REDACTED]				
	Année 4 : [REDACTED]	Année 5 : [REDACTED]				
Scénario 4 : Augmentation des parts de marché (+10 %)	Année 3 : [REDACTED]	Année 1 : [REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	10%
	Année 4 : [REDACTED]	Année 2 : [REDACTED]				
	Année 5 : [REDACTED]	Année 3 : [REDACTED]				
		Année 4 : [REDACTED]				
		Année 5 : [REDACTED]				
Scénario 5 : Extrapolation de la SG	Gamma généralisée dans les deux bras	Gamma généralisée pour le bras SoC Gamma pour le bras axi-cel	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	-0,0002%
Scénario 6 : Effet traitement sur l'OS similaire entre les deux bras de traitements	Maintien de l'effet traitement dans le temps pour la SG	Effet traitement sur l'OS similaire entre les deux bras de traitement à partir de 24 mois	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	1%
Scénario 7 : Prix d'axi-cel [REDACTED]	[REDACTED] € TTC	Prix inférieur [REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	-63%
Scénario 8 : Prix d'axi-cel [REDACTED]		Prix inférieur [REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	-42%
Scénario 9 : Prix d'axi-cel [REDACTED]		Prix inférieur [REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	-11%
Scénario 10 : Proportion de patients recevant une autogreffe	34,6 %	25 %	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	1%
Scénario 11 : Proportion de patients recevant une bridging thérapie observée dans ZUMA-7	80,9 %	35 %	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	-1%

Scénario 12 : Exclusion du coût des EI	Intégration des coûts des EI	Exclusion des coûts des EI	██████████	██████████	██████████	4%
Scénario 13 : Intégration de BREYANZI	Exclusion de BREYANZI	Intégration de BREYANZI	██████████	██████████	██████████	12%

Figure 13 : Analyse de référence : Diagramme de Tornado - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Mai 2023

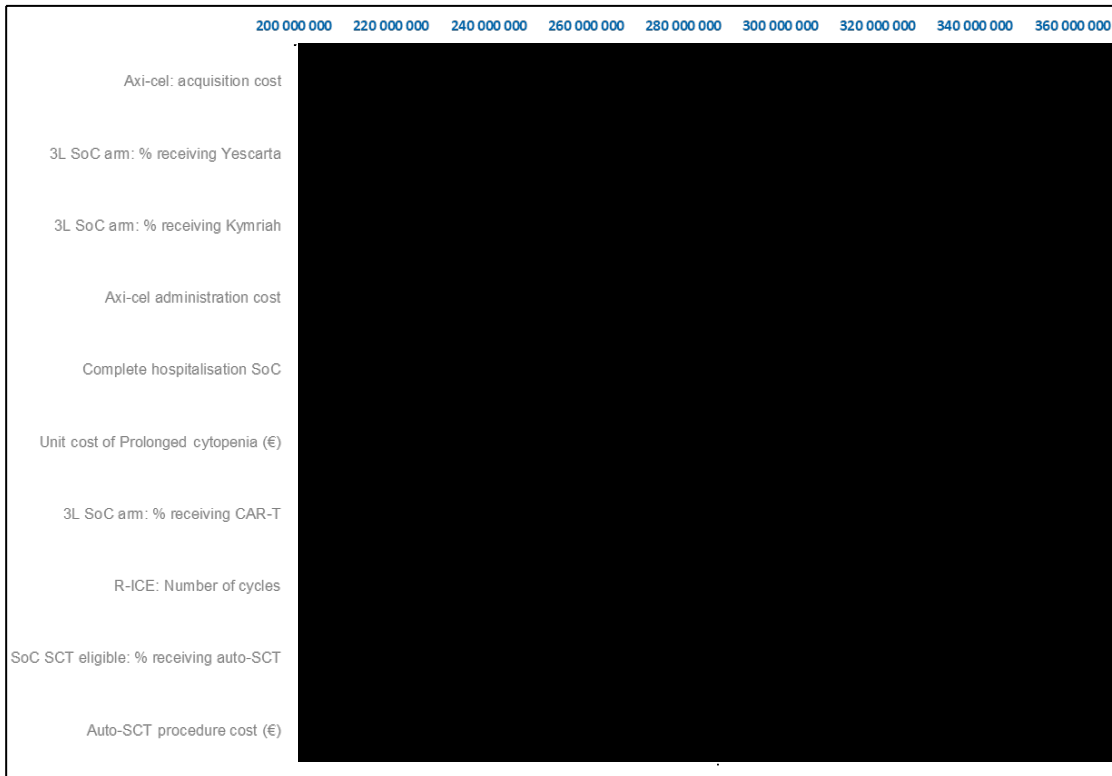


Tableau 35 : Analyse de référence : Résultats de l'analyse de sensibilité déterministe - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Mai 2023

Paramètre	Valeur de référence	Borne basse	Incrément de coût	Différence avec la valeur de référence	Borne haute	Incrément de coût	Différence avec la valeur de référence
BIM référence	██████████ €						
Axi-cel : coût d'acquisition	██████████	██████████	██████████	-21,0%	██████████	██████████	21,0%
Patients dans le bras SoC recevant axi-cel en 3L+	46%	41%	██████████	8,8%	50%	██████████	-8,8%

Patients dans le bras SoC recevant KYMRIA H en 3L+	11%	10%	██████████	1,9%	12%	██████████	-1,9%
Coût d'administration du CAR T	26 674 €	24 060 €	██████████	-1,6%	29 288 €	██████████	1,6%
Coût de l'hospitalisation complète dans le bras SoC	2 343 €	2 114 €	██████████	1,2%	2 573 €	██████████	-1,2%
Coût unitaire de la neutropénie prolongée	3 267,67 €	2 947,44 €	██████████	0,7%	3 587,90 €	██████████	-0,7%
Patients du bras SoC recevant un CAR T en 3L+	4%	3%	██████████	0,7%	4%	██████████	-0,7%
R-ICE : nombre de cycles	2,25	2,03	██████████	0,6%	2,48	██████████	-0,6%
Patients recevant une autogreffe dans le bras SoC	35%	31%	██████████	0,5%	38%	██████████	-0,5%
Coût de la procédure d'autogreffe	21 972 €	19 818 €	██████████	0,5%	24 125 €	██████████	-0,5%

Table des annexes

Annexe 1.	Documents supports	70
Annexe 2.	Échange technique avec l'industriel	71

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 14/10/2022) ;
- Rapport technique « YESCARTA® (axicabtagene-ciloleucel) Traitement des patients adultes atteints de lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) et de lymphome à cellules B de haut grade (LHGCB) ayant rechuté dans les 12 mois après la fin de la première ligne de chimio-immunothérapie, ou qui y sont réfractaires » (version du 14/10/2022) ;

Version électronique du modèle économique au format Excel (version du 14/10/2022) ;

- Rapport technique « YESCARTA® (axicabtagene-ciloleucel) Traitement des patients adultes atteints de lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) et de lymphome à cellules B de haut grade (LHGCB) ayant rechuté dans les 12 mois après la fin de la première ligne de chimio-immunothérapie, ou qui y sont réfractaires » (version actualisée du 12/05/2023) ;

Version électronique du modèle économique au format Excel (version du 12/05/2023) ;

- Rapport technique de l'analyse de l'impact budgétaire « YESCARTA® (axicabtagene-ciloleucel) Traitement des patients adultes atteints de lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) et de lymphome à cellules B de haut grade (LHGCB) ayant rechuté dans les 12 mois après la fin de la première ligne de chimio-immunothérapie, ou qui y sont réfractaires » (version du 14/10/2022) ;

Version électronique du modèle de l'impact budgétaire au format Excel (version du 14/10/2022) ;

- Rapport technique de l'analyse de l'impact budgétaire « YESCARTA® (axicabtagene-ciloleucel) Traitement des patients adultes atteints de lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) et de lymphome à cellules B de haut grade (LHGCB) ayant rechuté dans les 12 mois après la fin de la première ligne de chimio-immunothérapie, ou qui y sont réfractaires » (version actualisée du 12/05/2023) ;

Version électronique du modèle de l'impact budgétaire au format Excel (version du 12/05/2023) ;

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.
- 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 le 12/05/2023.

ECHANGE TECHNIQUE

YESCARTA

L'échange technique est à l'initiative de la DEAI et n'a pas vocation à être systématique. Il a pour objectif de questionner certains choix méthodologiques retenus par l'industriel, sans visée d'exhaustivité à ce stade de l'expertise.

Ce point d'étape du processus d'expertise du dossier par le service n'a pas valeur de validation des choix et hypothèses retenus par l'industriel.

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

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

Le(s) rapport(s) technique(s) et le(s) modèle(s) mis à jour suite à l'échange technique doive(nt) être fourni(s). Le rapport technique est mis à jour en identifiant clairement les éléments modifiés.

Tout dossier incomplet entraînera sa suspension.

Analyse d'efficacité

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.

Tableau 36. Principaux éléments d'attention pour l'analyse de l'efficacité et l'analyse d'impact budgétaire

Choix de l'industriel	Modification recommandée	Question
Horizon temporel de 25 ans	Horizon temporel plus court (20 ans)	Q8
Choix d'un « Mixture cure model »	Justification plus étayée, et à défaut un choix alternatif d'une méthode d'extrapolation des données	Q12, 13
Effet de traitement sur la survie globale différent selon le bras de traitement	Effet traitement sur la survie globale identique entre les deux bras	Q16
Utilités	Rapport d'analyse statistique attendu et éléments de justification pour l'utilité post-événement	Q24,26,27
Absence de retraitement par CAR-T	Possibilité de retraitement par CAR-T	Q34

Certaines analyses de sensibilité supplémentaires pourraient améliorer l'exploration de l'incertitude au regard de l'évaluation déposée initialement. Les questions posées peuvent amener l'industriel à proposer d'autres analyses de sensibilité que celles proposées, s'il le juge pertinent.

DONNEES CLINIQUES ET DONNEES DE VIE REELLE

1. Pouvez-vous préciser si le cut-off des données présentées de l'essai clinique ZUMA-1 repose sur le suivi maximum disponible à ce jour ?
2. Les résultats de l'étude ALYCANTE présentés dans le rapport technique datent de l'analyse du 17 juin 2022 et portent sur 40 patients, or des patients ont été inclus après cette analyse. Disposez-vous des résultats de l'étude ALYCANTE, supposés être disponibles au Q2 2023 (cf. page 31 du rapport technique de l'efficacité) ? Si oui, pouvez-vous les intégrer dans le rapport technique post échange technique ?
3. Pouvez-vous présenter les caractéristiques des patients bénéficiant du dispositif d'accès précoce depuis juillet 2022, et mobiliser ces données dans l'analyse de l'efficacité notamment pour l'analyse de la transposabilité de la population simulée ?
4. Pouvez-vous fournir le rapport et présenter les résultats de l'étude observationnelle rétrospective EpiCART (données des bases médico-administratives) et mobiliser ces données afin de justifier les choix et hypothèses retenus dans l'analyse de l'efficacité ?

CHOIX STRUCTURANTS DE L'EVALUATION

Comparateurs

5. Pouvez-vous estimer la part des comparateurs intégrés dans le modèle par rapport à l'ensemble des comparateurs composant la stratégie thérapeutique et discuter de la représentativité des traitements du bras SoC de l'essai ZUMA-7 par rapport à la pratique courante attendue dans l'indication sollicitée au remboursement comprenant à la fois les patients éligibles à l'autogreffe mais également les patients inéligibles d'emblée à l'autogreffe ?
6. Concernant les comparateurs pertinents chez les patients inéligibles à l'autogreffe, pouvez-vous justifier davantage et discuter de l'impact par rapport à la pratique clinique courante de :
 - a. l'exclusion du protocole R-GEMOX, pourtant très utilisé chez les patients inéligibles à l'autogreffe, selon les experts cliniciens en lien avec les recommandations françaises du réseau Onco-Occitanie ?
 - b. l'exclusion de l'association bendamustine + rituximab (BR) au regard de son pourcentage d'utilisation dans l'étude ADELPHI chez les patients français inéligibles à l'autogreffe ?
 - c. Pouvez-vous présenter le détail de ce que recoupe la catégorie « Autres », représentant 30% des traitements prescrits chez les patients français inéligibles à l'autogreffe de l'étude ADELPHI ?
7. Pouvez-vous fournir une estimation de la part de patients susceptibles d'être traités par tafasitamab dans la population cible d'axi-cel en pratique courante ?

Horizon temporel

8. L'horizon temporel de 25 ans semble long au regard des données de survie de l'essai pivot ZUMA-7, des études en vie réelle et de l'incertitude importante sur les données de survie globale d'axi-cel pour l'analyse de référence. Un horizon temporel plus court, tel que 20 ans, serait à privilégier en analyse de référence.

CHOIX DE MODELISATION

Population simulée

9. Pouvez-vous discuter de l'impact attendu des différences en termes d'âge, de sexe, de score ECOG, de score IPI et d'éligibilité ou non à l'autogreffe entre les patients de la population simulée et les patients qui seront traités en pratique clinique courante en France ?

Choix et structure du modèle

10. Pouvez-vous justifier le recours à un modèle de survie partitionnée par rapport à un modèle de type markovien, notamment au regard des données de survie globale non matures ?

11. Pouvez-vous discuter la pertinence et l'impact sur les résultats d'intégrer le critère exploratoire de TTNT dans le modèle alors qu'il semble peu fréquent de passer en ligne ultérieure de traitement en cas de maladie stable dans l'essai clinique ZUMA-7 ?

Gestion de la dimension temporelle

Sélection de la méthode d'extrapolation des données de survie

12. Pouvez-vous justifier davantage le recours à une approche de type « mixture cure model » (MCM), reposant sur l'hypothèse d'une proportion de patients guéris pour lesquels la mortalité rejoint celle de la population générale et sur une proportion de patients non guéris pour lesquels une extrapolation paramétrique est réalisée, pour l'extrapolation des données de survie sur les trois critères (OS, EFS et TTNT) notamment au regard :

- du rationnel du protocole de l'étude clinique ;
- du suivi limité de l'essai clinique (médianes de survie non atteintes) ;
- de l'absence de démonstration d'une efficacité sur la survie globale,
- du plateau modélisé sur chaque courbe, compte tenu de la durée de suivi de l'essai clinique limitée et du nombre de patients à risque dans les deux bras au-delà de la médiane de suivi ?

Toute modification de l'analyse de référence jugée cliniquement et méthodologiquement pertinente pourra être apportée.

13. En lien avec la question précédente, il est attendu a minima, une approche retenant un modèle flexible de type splines ou d'autres modèles permettant de modéliser différentes spécifications de risques instantanés, en analyses de sensibilité en scénario avec une exploration complète de l'incertitude.

14. Pouvez-vous fournir l'ensemble des courbes de risques instantanés ainsi que les extrapolations pour la survie globale, la survie sans-événement et la durée jusqu'au traitement ultérieur, dans les deux bras de traitement, selon les différentes approches d'extrapolation (modèle paramétrique standard, modèle splines et MCM) en complément de ce qui est déjà fourni dans le rapport technique (Figure 10) et dans les annexes 9 et 10 ?

15. Pouvez-vous justifier que la mortalité en cas de guérison des patients rejoigne la mortalité de la population générale sans considérer de surrisque de mortalité liée à la pathologie et à sa prise en charge ?

Hypothèses liées aux effets traitement

16. Au vu des données de survie globale non matures et des résultats non statistiquement significatifs en termes de réduction du risque de décès, pouvez-vous modéliser un effet traitement sur la survie globale similaire entre les deux bras de traitement en analyse de référence ?

17. Pouvez-vous tester en analyse de sensibilité en scénario l'hypothèse de maintien de l'effet traitement sur la survie sans événement ?

Extrapolation des données d'efficacité

Données d'efficacité intégrées dans le modèle :

18. Pouvez-vous justifier davantage l'hypothèse d'un effet traitement identique entre les patients éligibles et inéligibles à l'autogreffe de CSH ?

Explication : le critère de jugement principal de l'étude ALYCANTE (étude de phase II non comparative) est différent de celui de ZUMA-7 (réponse métabolique complète à 3 mois après la perfusion d'axicel versus survie sans événement) et certaines caractéristiques susceptibles d'affecter l'effet traitement sont différentes entre les populations traitées.

19. Pouvez-vous fournir une analyse de sensibilité retenant la fonction log-logistique afin d'extrapoler les données de survie sans événement ainsi que les données de survie globale dans les deux bras de traitement ?

20. Pouvez-vous discuter d'un point de vue clinique et statistique votre choix de ne pas avoir considéré des fonctions d'extrapolation différentes entre les deux bras de traitement, compte tenu d'un mécanisme d'action très différent entre les deux interventions comparées ? Un choix cohérent et étayé d'un point de vue clinique et statistique est attendu en analyse de référence.

Evènements intercurrents

21. Pouvez-vous nous fournir le pourcentage ainsi que le nombre d'EI de grade 3 ou plus modélisés par rapport aux EI de grade 3 ou plus observés dans l'essai ZUMA-7 par bras de traitement ?

22. Pouvez-vous documenter le recueil d'avis d'experts concernant l'exclusion des EI de type fièvre, hypotension, états confusionnels, hypoxie, aphasie, somnolence ainsi que les EI associés à la chimiothérapie de conditionnement (leucopénie, lymphocytopenie, et hypophosphatémie) ?

23. Le tableau 27 représente les EI intégrés dans le modèle et notamment les EI de grade 3 ou plus survenus à une fréquence d'au moins 5% dans l'essai ZUMA-7. Cependant, l'hypoxie, la fièvre ou encore l'hypotension, indiqués comme exclus du modèle dans le rapport technique et le tableau 28, figurent dans ce tableau malgré leur fréquence inférieure à 5%. Pouvez-vous clarifier le tableau 27 et présentés les EI effectivement intégrés dans le modèle ?

IDENTIFICATION, MESURE ET VALORISATION DES UTILITES

24. Pouvez-vous fournir le rapport d'analyse statistique sur l'estimation des scores d'utilité à partir du modèle mixte à mesures répétées détaillant notamment :

- la description des données manquantes (et l'éventuelle méthode de leur prise en compte dans l'analyse si jugée pertinente) ;
- le choix et la justification des covariables éventuellement intégrées dans le MMRM ;
- la méthode d'estimation du décrétement d'utilité lié aux EI ?

25. Pouvez-vous tester et discuter la plausibilité clinique d'intégrer des scores d'utilité indépendants du traitement reçu compte tenu des différences en termes de mécanisme d'action, d'administration des traitements et du profil de tolérance dans les deux bras de traitement et au vu des résultats du modèle montrant une différence statistiquement significative entre les deux bras de traitement au jour 100 (taux de complétion par visite de 71,3% correspondant à 211 patients sur 296) ?

26. Concernant l'estimation du score d'utilité dans l'état post-événement :

- a. Pouvez-vous présenter en détails les caractéristiques des patients de la cohorte 3 de ZUMA-1 et discuter de l'impact des différences entre les patients de l'essai ZUMA-1 et les patients de l'essai ZUMA-7 sur l'estimation des scores d'utilité pré et post-événement, telle que l'âge moyen, le stade la maladie Ann Arbor mais également le pourcentage de patients en rechute après autogreffe dans ZUMA-1 ainsi que les autres caractéristiques non présentées dans le tableau 31 du rapport technique et pouvant affecter l'estimation ?
- b. Pouvez-vous documenter le nombre de patients concernés par le recueil de questionnaires dans l'état post-événement ainsi que les observations disponibles dans l'essai ZUMA-7 ? Pouvez-vous nous fournir et discuter l'estimation du score d'utilité pour ces patients pour chacun des bras ?
- c. Pouvez-vous expliquer en quoi l'utilisation des données de ZUMA-1 représente un choix conservateur (cf. page 98 du rapport technique d'efficience) ?

27. Pouvez-vous discuter de la plausibilité clinique de la faible différence entre les scores d'utilité estimés en pré et post-événement et cela d'autant plus que les estimations des deux états ne proviennent pas des mêmes sources de données ?

28. Pouvez-vous justifier et discuter de la plausibilité clinique d'appliquer un décrétement unique de QALY pour modéliser la désutilité liée aux EI étant donné les différents types d'EI modélisés et leur impact (EI d'intérêt particulier tous grades confondus et EI de grade 3 ou plus survenus à une fréquence supérieure ou égale à 5% dans l'essai ZUMA-7) ? Une analyse de sensibilité intégrant des données spécifiques à chaque EI issues de la littérature pourra être proposée si jugée pertinente.

IDENTIFICATION, MESURE ET VALORISATION DES COÛTS

29. Concernant les actes de leucaphérese, il semble que ces derniers soient inscrits à la nomenclature des actes médicaux depuis septembre 2020 mais en attente de valorisation. De ce fait, le GHM 28Z16Z est utilisé temporairement. Disposez-vous d'éléments mis à jour sur la valorisation de ce poste de coûts ?

30. Pouvez-vous justifier l'absence de coûts de stockage dans le coût de l'injection d'axi-cel ?

31. Pouvez-vous expliciter le calcul du coût total d'hébergement post-injection intégré dans le modèle (890,14€) ?

32. Il semble qu'un supplément forfaitaire ait été créé pour les séjours en établissements hospitaliers avec injection de CAR-T cells par un arrêté publié en 2023. Disposez-vous d'éléments complémentaires récents sur cette nouveauté forfaitaire ? Pouvez-vous commenter et discuter dans quelle mesure ce supplément s'applique dans la présente modélisation ?

33. Le tableau 59 fait état d'une dose recommandée de 10µg/kg/jour pour filgrastim et lénograstim. Toutefois, les RCP de ces produits mentionnent une dose de 5µg/kg/jour en cas d'administration après une chimiothérapie en vue d'une greffe. De plus, les RCP du pegfilgrastim et du lipegfilgrastim mentionnent une dose de 6 mg pour chaque cycle de chimiothérapie, administrée environ 24 heures après

la chimiothérapie cytotoxique. Pouvez-vous revoir et mettre à jour ce tableau au regard des RCP de chacun des produits (posologie recommandée et durée de traitement) ?

34. Dans la mesure où certains patients du bras axi-cel ont été retraités dans l'essai ZUMA-7, pouvez-vous justifier de ne pas inclure le retraitement par CAR-T cell parmi les traitements ultérieurs du traitement évalué ? Un choix conservateur est attendu en analyse de référence.

35. Le rapport de l'IGAS datant de 2016 est utilisé pour valoriser les coûts des transports sanitaires. Afin d'utiliser les données les plus récentes pour la valorisation de ces coûts, pouvez-vous utiliser le rapport de la Cour des Comptes de 2019 ? D'autant que ce rapport remet en question la part des transports remboursés. Le barème kilométrique semble également sous-estimé par rapport au barème de l'assurance maladie, pouvez-vous nous indiquer la méthode/source utilisée ?

36. De plus, la distance kilométrique (domicile-centre de référence) semble peu plausible (environ 50 km) au regard du nombre de centres de référence sur le territoire français. Pouvez-vous modéliser une distance plus représentative du contexte actuel en analyse de référence ?

VALIDATION

37. Pouvez-vous fournir des données permettant de valider le pourcentage de patients guéris sur l'horizon temporel simulé lors de l'exercice de validation externe ?

ANALYSES DE SENSIBILITE

38. Les valeurs des scores d'utilité et de la désutilité liée aux EI du tableau 86 correspondent aux résultats de la valorisation par le questionnaire EQ-5D-3L et non 5L. Pouvez-vous confirmer que les valeurs d'utilité correspondant au questionnaire EQ-5D-5L sont bien incluses dans les analyses de sensibilité déterministes et probabilistes et actualiser ce tableau ?

39. Pouvez-vous réaliser une analyse de sensibilité en scénario n'intégrant pas les décréments d'utilité liés à l'âge et le sexe ?

PRESENTATION DES RESULTATS

40. Pouvez-vous discuter de la différence des années de vie gagnées observées entre axi-cel et les traitements usuels ?

Analyse d'impact budgétaire

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

CHOIX STRUCTURANTS DE L'ANALYSE

Interventions intégrées dans l'AIB

1. L'analyse de référence inclus BREYANZI aux côtés d'axi-cel dans la classe CAR-T de 2e ligne, en raison de son arrivée prochaine sur l'horizon temporel de 5 ans, dans une indication similaire. Ce choix repose sur des hypothèses concernant l'arrivée de BREYANZI, sa pénétration sur le marché, ainsi que sur son efficacité, sa tolérance et ses coûts par rapport à axi-cel et a des conséquences en termes de répartition des parts de marché dans le scénario modélisant les CAR-T en 2e ligne de traitement.

Pouvez-vous mettre à jour l'analyse de référence proposée en retenant les comparateurs en cohérence avec l'analyse de l'efficacité ? Toute analyse de sensibilité en scénario jugée pertinente intégrant d'autres comparateurs pourra être versée au dossier.

Parts de marché

2. En lien avec la question précédente, pouvez-vous mettre à jour l'estimation des parts de marché ? Des analyses de scénario fondées sur différentes hypothèses de pénétration d'axi-cel sont attendues.

Table des illustrations et des tableaux

Table des figures

Figure 1. Structure du modèle - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Mai 2023	33
Figure 2. Courbes d'EFS extrapolées à partir des données ZUMA-7 - bras SoC - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Mai 2023	34
Figure 3. Courbes d'EFS extrapolées à partir des données ZUMA-7 - bras Axi-cel - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Mai 2023	34
Figure 4. Courbes de TTNT extrapolées à partir des données ZUMA-7 - bras SoC - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Mai 2023	35
Figure 5. Courbes de TTNT extrapolées à partir des données ZUMA-7 - bras Axi-cel - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Mai 2023	35
Figure 6. Courbes d'OS extrapolées à partir des données ZUMA-7 - bras SoC - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Mai 2023	36
Figure 7. Courbes d'OS extrapolées à partir des données ZUMA-7 - bras Axi-cel - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Mai 2023	36
Figure 8 : Diagramme en tornade axi-cel vs SoC – analyse de référence- Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Mai 2023	57
Figure 9 : Nuage de point du plan coût efficacité - analyse de référence- Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Mai 2023	57
Figure 10 : Courbe d'acceptabilité - analyse de référence- Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Mai 2023	58
Figure 11 : Algorithme de calcul de la population cible - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Mai 2023	59
Figure 12 : Structure du modèle d'analyse d'impact budgétaire (analyse de référence) - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Mai 2023	60
Figure 13 : Analyse de référence : Diagramme de Tornade - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Mai 2023	67

Table des tableaux

Tableau 1. Synthèse des réserves sur l'étude d'efficience	7
Tableau 2. Synthèse des réserves sur l'étude d'impact budgétaire	8
Tableau 3. Contexte administratif*	9
Tableau 4. Contexte clinique	10
Tableau 5. Essais cliniques en cours	11
Tableau 6 : lois d'extrapolation retenues en analyse de référence	17
Tableau 7. Caractéristiques des patients des études ZUMA-7, ALYCANTE et de l'Accès précoce - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Mai 2023	31
Tableau 8. Caractéristiques des patients des études ZUMA-7 et des études de la littérature - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Mai 2023	32

Tableau 9: Synthèse des choix d'extrapolation retenus - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Mai 2023	37
Tableau 10 : Evénements indésirables intégrés dans le modèle - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Mai 2023	38
Tableau 12 : Taux de complétion par état de santé des questionnaires EQ-5D-5L dans l'essai ZUMA-7 - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Mai 2023	39
Tableau 13 : Synthèse des données d'utilité - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Mai 2023	40
Tableau 14 : Ressources consommées, coûts unitaires et coûts par cycle - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Mai 2023	41
Tableau 15 : Validation interne des données de survie du modèle – bras SoC (cut-off de janvier 2023) - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Mai 2023	43
Tableau 16 : Validation interne des données de survie du modèle – bras axi-cel (cut-off de janvier 2023) - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Mai 2023	44
Tableau 17 : proportion de patients guéris avec le mixture cure model - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Mai 2023	44
Tableau 18 : Validation externe des données de survie du modèle – bras SoC - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Mai 2023	45
Tableau 19 : Validation externe des données de survie du modèle – bras axi-cel - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Mai 2023	45
Tableau 20 : Principaux choix structurants et résultats des évaluation économiques utilisées pour la validation croisé - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Mai 2023	46
Tableau 21 : Résultats de l'analyse principale- Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Mai 2023	47
Tableau 22 : Coûts actualisés par poste pour chaque intervention comparée, sur la durée totale de la simulation - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Mai 2023	47
Tableau 23 : Résultats des critères principaux de santé décomposés par états de santé - analyse de référence - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Mai 2023	48
Tableau 24 : Scénarios alternatifs réalisés - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Mai 2023	48
Tableau 25 : Synthèse des analyses en scénario sur les choix structurants et hypothèses de modélisation	50
Tableau 26 : Paramètres considérés dans les analyses de sensibilités déterministes et probabilistes - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Mai 2023	51
Tableau 27 : Résultats de l'analyse de sensibilité déterministe – analyse de référence- Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Mai 2023	56
Tableau 28 : Valeurs de la PSA- Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Mai 2023	58
Tableau 29 : Projections des données d'incidence de la population cible en France - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Mai 2023	59

Tableau 30 : Distribution des parts de marché SANS l'introduction des CAR T dès la 2 ^{ème} - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Mai 2023	60
Tableau 31 : Distribution des parts de marché AVEC l'introduction d'axi-cel– Analyse de référence - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Mai 2023	61
Tableau 32 : Effectifs des populations dans les scénarios sans et avec CAR T - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Mai 2023	61
Tableau 33 : Répartition des coûts par poste et par année pour chaque scénario - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Mai 2023	61
Tableau 34 : Analyse de référence : Impact budgétaire (IB) relatif à l'introduction d'axi-cel, par postes de coût, par année et en cumulé - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Mai 2023	64
Tableau 35 : Synthèse des analyses de sensibilité sur les choix de modélisation - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Mai 2023	65
Tableau 36 : Analyse de référence : Résultats de l'analyse de sensibilité déterministe - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Mai 2023	67
Tableau 37. Principaux éléments d'attention pour l'analyse de l'efficience et l'analyse d'impact budgétaire	71

Références bibliographiques

1. Légifrance - Publications officielles - Journal officiel - JORF n° 0161 du 13/07/2019. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/download/pdf?id=ARnwowkmuLEGEJstTT-vhzRwZjgCJ5g7nDrxqDEoMGrY=>
2. Haute Autorité de Santé. YESCARTA - Avis CT. 2018. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-12/yescarta_pic_ins_avis3_ct17214.pdf
3. Haute Autorité de Santé. Contribution Lymphome France Espoir au dossier YESCARTA. 2020. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-04/yescarta_contribution_france_lymphome_espoir_ct19018.pdf
4. Référentiel Régional 2020 « Traitement des lymphomes de l'adulte. Réseau Onco-Occitanie; 2020. Disponible sur: <https://www.onco-occitanie.fr/pro/article/referentiel-regional-2020-traitement-des-lymphomes-de-ladulte>
5. Cazelles C, Belhadj K, Vellemans H, Camus V, Poullot E, Gaulard P, et al. Rituximab plus gemcitabine and oxaliplatin (R-GemOx) in refractory/relapsed diffuse large B-cell lymphoma: a real-life study in patients ineligible for autologous stem-cell transplantation. *Leuk Lymphoma*. sept 2021;62(9):2161-8.
6. Gisselbrecht C, Glass B, Mounier N, Singh Gill D, Linch DC, Trneny M, et al. Salvage regimens with autologous transplantation for relapsed large B-cell lymphoma in the rituximab era. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20 sept 2010;28(27):4184-90.
7. Wagner-Johnston ND, Goy A, Rodriguez MA, Ehmann WC, Hamlin PA, Radford J, et al. A phase 2 study of inotuzumab ozogamicin and rituximab, followed by autologous stem cell transplant in patients with relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 2015;56(10):2863-9.
8. Rassy E, Danu A, Ibrahim T, Lazarovici J, Ghez D, Michot JM, et al. Outcomes of Transplant-Eligible Patients With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma After Second-Line Salvage Chemotherapy: The Gustave Roussy Experience. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 1 avr 2021;21(4):e373-80.
9. Cazelles C, Belhadj K, Vellemans H, Camus V, Poullot E, Gaulard P, et al. Rituximab plus gemcitabine and oxaliplatin (R-GemOx) in refractory/relapsed diffuse large B-cell lymphoma: a real-life study in patients ineligible for autologous stem-cell transplantation. *Leuk Lymphoma*. sept 2021;62(9):2161-8.
10. Perales MA, Kuruvilla J, Snider JT, Vadgama S, Blissett R, El-Moustaid F, et al. The cost-effectiveness of axicabtagene ciloleucel as second-line therapy in patients with large B-cell lymphoma in the United States: An economic evaluation of the ZUMA-7 trial. *Transplant Cell Ther*. 12 août 2022; Disponible sur : <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2666636722015482>
11. YESCARTA - Avis d'efficacité dans le Lymphomes diffus à grandes cellules B (LDGCB) et lymphome médiastinal primitif à grandes cellules B (LMPGCB) réfractaire ou en rechute, après au moins deux lignes de traitement systémique. Haute Autorité de Santé; 2019 p. 52. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-04/yescarta_20190225_avis_efficience.pdf
12. Andrade LF, Ludwig K, Goni JMR, Oppe M, de Pouvourville G. A French Value Set for the EQ-5D-5L. *Pharmacoeconomics*. avr 2020;38(4):413-25.

13. Ara R, Brazier J. Populating an Economic Model with Health State Utility Values: Moving toward Better Practice. *Value in Health. Value Health.* juill 2010;13(5):509-18.
14. Westin J, Sehn LH. CAR T cells as a second-line therapy for large B-cell lymphoma: a paradigm shift? *Blood.* 5 mai 2022;139(18):2737-46.
15. Présentation des activités du Registre général des tumeurs de la Gironde - Registres généraux. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Les-donnees-sur-les-cancers/Les-registres-des-cancers/Registres-generaux/Gironde>
16. KYMRIA® - réévaluation CT. Haute Autorité de Santé; 2021. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19042_KYMRIA_LDGC_B_PIC_REEV_AvisDef_CT19042.pdf
17. SPF. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018 - Hémopathies malignes : Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/import/estimations-nationales-de-l-incidence-et-de-la-mortalite-par-cancer-en-france-metropolitaine-entre-1990-et-2018-hemopathies-malignes-etude-a-pa>
18. Hayden PJ, Roddie C, Bader P, Basak GW, Bonig H, Bonini C, et al. Management of adults and children receiving CAR T-cell therapy: 2021 best practice recommendations of the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) and the Joint Accreditation Committee of ISCT and EBMT (JACIE) and the European Haematology Association (EHA). *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* mars 2022;33(3):259-75.
19. Crump M, Neelapu SS, Farooq U, Van Den Neste E, Kuruvilla J, Westin J, et al. Outcomes in refractory diffuse large B-cell lymphoma: results from the international SCHOLAR-1 study. *Blood.* 19 oct 2017;130(16):1800-8.
20. Coiffier B, Thieblemont C, Van Den Neste E, Lepage G, Plantier I, Castaigne S, et al. Long-term outcome of patients in the LNH-98.5 trial, the first randomized study comparing rituximab-CHOP to standard CHOP chemotherapy in DLBCL patients: a study by the Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte. *Blood.* 23 sept 2010;116(12):2040-5.
21. Pfreundschuh M, Trümper L, Osterborg A, Pettengell R, Trneny M, Imrie K, et al. CHOP-like chemotherapy plus rituximab versus CHOP-like chemotherapy alone in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma: a randomised controlled trial by the MabThera International Trial (MInT) Group. *Lancet Oncol.* mai 2006;7(5):379-91.
22. Van Den Neste E, Schmitz N, Mounier N, Gill D, Linch D, Trneny M, et al. Outcome of patients with relapsed diffuse large B-cell lymphoma who fail second-line salvage regimens in the International CORAL study. *Bone Marrow Transplant.* janv 2016;51(1):51-7.
23. Tilly H, Gomes da Silva M, Vitolo U, Jack A, Meignan M, Lopez-Guillermo A, et al. Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Ann Oncol.* 1 sept 2015;26:v116-25.
24. Haute Autorité de Santé. Choix méthodologiques pour l'analyse de l'impact budgétaire à la HAS. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2730306/fr/choix-methodologiques-pour-l-analyse-de-l-impact-budgetaire-a-la-has
25. Beauvais D, Andriane C, Aubrun C, Berquier M, Bole S, Caulier A, et al. Le parcours de soins du patient dans le cadre des CAR T-cell : recommandations de la Société francophone de greffe de moelle et de thérapie cellulaire (SFGM-TC). *Bull Cancer (Paris).* 1 déc 2020;107(12, Supplément):S170-7.
26. Pugno G, Castilla-Llorente C, Puyade M, Terriou L, Badoglio M, Deligny C, et al. Indications et suivi des autogreffes de cellules souches hématopoïétiques dans les maladies auto-immunes et

auto-inflammatoires : recommandations de la Société francophone de greffe de moelle et de thérapie cellulaire (SFGM-TC). Bull Cancer (Paris). déc 2017;104(12):S169-80.

27. Les transports programmés dans les secteurs sanitaire et médico-social : des enjeux à mieux reconnaître, une régulation à reconstruire. Cour des comptes; 2019. Disponible sur: <https://www.ccomptes.fr/system/files/2019-10/RALFSS-2019-06-transports-programmes-secteurs-sanitaire-medicosocial.pdf>
28. Haute Autorité de santé. YESCARTA - Avis d'efficience dans le Lymphomes diffus à grandes cellules B (LDGCB) et lymphome médiastinal primitif à grandes cellules B (LMPGCB) réfractaire ou en rechute, après au moins deux lignes de traitement systémique. :52.
29. Jacobson C. Long-Term (4- and 5-Year) Overall Survival in ZUMA-1, the Pivotal Study of Axicabtagene Ciloleucel (Axi-Cel) in Patients with Refractory Large B-Cell Lymphoma (LBCL). In ASH; 2021. Disponible sur: <https://ash.confex.com/ash/2021/webprogram/Paper148078.html>
30. Crump M, Neelapu SS, Farooq U, Van Den Neste E, Kuruvilla J, Westin J, et al. Outcomes in refractory diffuse large B-cell lymphoma: results from the international SCHOLAR-1 study. Blood. 19 oct 2017;130(16):1800-8.
31. Haute Autorité de Santé. Choix méthodologiques pour l'évaluation économique à la HAS. 2020;118.
32. Santé Publique France. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018 - Hémopathies malignes : Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/import/estimations-nationales-de-l-incidence-et-de-la-mortalite-par-cancer-en-france-metropolitaine-entre-1990-et-2018-hemopathies-malignes-etude-a-pa>
33. Haute Autorite de Sante. KYMRIAHA - réévaluation CT. 2021. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19042_KYMRIAHA_LDGCBC_PIC_REEV_AvisDef_CT19042.pdf
34. Institut National du Cancer. Présentation des activités du Registre général des tumeurs de la Gironde - Registres généraux. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Les-donnees-sur-les-cancers/Les-registres-des-cancers/Registres-generaux/Gironde>
35. Coiffier B, Thieblemont C, Van Den Neste E, Lepage G, Plantier I, Castaigne S, et al. Long-term outcome of patients in the LNH-98.5 trial, the first randomized study comparing rituximab-CHOP to standard CHOP chemotherapy in DLBCL patients: a study by the Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte. Blood. 23 sept 2010;116(12):2040-5.
36. Michael Pfeundscher et al. CHOP-like chemotherapy plus rituximab versus CHOP-like chemotherapy alone in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma: a randomised controlled trial by the MabThera International Trial (MInT) Group - PubMed [Internet]. 2006. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16648042/>
37. Van Den Neste E, Schmitz N, Mounier N, Gill D, Linch D, Trneny M, et al. Outcome of patients with relapsed diffuse large B-cell lymphoma who fail second-line salvage regimens in the International CORAL study. Bone Marrow Transplant. janv 2016;51(1):51-7.
38. Westin J, Sehn LH. CAR T cells as a second-line therapy for large B-cell lymphoma: a paradigm shift? Blood. 5 mai 2022;139(18):2737-46.
39. Réseau Onco-Occitanie. Réseau Onco Occitanie. 2020. Référentiel Régional 2020 « Traitement des lymphomes de l'adulte ». Disponible sur: <https://www.onco-occitanie.fr/pro/article/referentiel-regional-2020-traitement-des-lymphomes-de-ladulte>

40. Tilly H, Gomes da Silva M, Vitolo U, Jack A, Meignan M, Lopez-Guillermo A, et al. Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* sept 2015;26:v116-25.
41. Haute Autorité de Santé. Choix méthodologiques pour l'évaluation économique à la HAS. juillet 2020; Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-07/guide_methodologique_evaluation_economique_has_2020_vf.pdf

Abréviations et acronymes

AMM	Autorisation de mise sur le marché
ASMR	Amélioration du service médical rendu
ATIH	Agence technique de l'information sur l'hospitalisation
AVG	Année de vie gagnée
CA	Chiffre d'affaires
CAR T	<i>Chimeric antigen receptor for lymphocyte T</i>
CEESP	Commission d'évaluation économique et de santé publique
CSH	Cellules souches hématopoïétiques
CNEDIMTS	Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé
EFS	<i>Event Free survival</i>
EI	Événement indésirable
IC	Intervalle de confiance
HAS	Haute Autorité de santé
HT	Hors taxes
J.O	Journal officiel
LDGCB	Lymphome diffus à grandes cellules B
LF	Lymphome folliculaire
LHGCB	Lymphome à cellules B de haut grade
LMPGCB	Lymphome médiastinal primitif à grande cellule B
MTI	Médicament de thérapie innovante
OS	<i>Overall survival</i>
QALY	<i>Quality-adjusted life year</i> (i.e. année de vie pondérée par la qualité)
RDCR	Ratio différentiel coût-résultat
SEM	Service évaluation des médicaments
SMR	Service médical rendu
SRC	Syndrome de relargage des cytokines
TTC	Toutes taxes comprises
TTNT	<i>Time to next treatment</i>

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

