



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

ÉVALUER

LES TECHNOLOGIES DE SANTÉ

AVIS ECONOMIQUE


EBVALLO (tabelecleucel)

Lymphome prolifératif post-transplantation positif au virus d'Epstein-Barr récidivante ou réfractaire (2e ligne et plus)

Validé par la CEESP le 24 octobre 2023

Sommaire

1. Avis de la CEESP relatif aux produits de santé	3
1.1. Avis de la CEESP	3
1.1.1. Sur le contexte	3
1.1.2. Sur l'analyse de l'efficience	4
1.1.3. Conclusion de la commission	6
1.1.4. Données complémentaires	6
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	24
4. Complément C. Résultats de l'étude d'efficience	27
4.1. Présentation et description de la méthodologie	27
4.1.1. Choix structurants	27
4.1.2. Modélisation	31
4.1.3. Mesure et valorisation des états de santé en utilité	46
4.1.4. Mesure et valorisation des coûts	52
4.1.5. Validation	64
4.2. Présentation des résultats et exploration de l'incertitude	65
4.2.1. Analyse de l'incertitude dans l'analyse de référence	65
Table des annexes	72
Table des illustrations et des tableaux	81
Références bibliographiques	85
Abréviations et acronymes	86

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 – octobre 2023 – ISBN : 978-2-11-172101-2

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 Pierre Fabre, soutient une demande de première inscription de EBVALLO (tabelecleucel) sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics.

La demande de remboursement concerne la population des patients adultes et pédiatriques âgés de 2 ans et plus atteints d'une maladie lymphoproliférative post-transplantation et positive au virus d'Epstein-Barr récidivante ou réfractaire (LPT EBV+) qui ont reçu au moins un traitement antérieur. Pour les patients ayant reçu une transplantation d'organe solide, le traitement antérieur comprend la chimiothérapie, sauf si celle-ci est inappropriée. La demande de remboursement est superposable à l'indication de l'AMM obtenue le 16/12/2023 en procédure centralisée.

L'industriel estime la population cible d'EBVALLO (tabelecleucel) entre 27 et 65 patients dont 5 enfants, par an.

Une demande d'accès précoce Post AMM a été déposée auprès de la HAS en date du 24/02/2023 et a été évaluée par la HAS le 01/06/2023. Le produit est accessible depuis le 18/07/2023.

Le montant de l'indemnité est de 75 000 € HT / 76 575 € TTC par dose (UCD) au titre de l'article L.162-16-5-1 du CSS.

1.1.1.2. Revendications de l'industriel

L'industriel revendique :

- un service médical rendu important et une amélioration du service médical rendu libellé III ;
- un RDCR de 367 590 € par année de vie gagnée ajustée par la qualité de vie (QALY) - invalidé par la CEESP - et de 287 822 € par année de vie gagnée (AVG) - validé par la CEESP - versus prise en charge standard au prix de ████████ € TTC retenu dans la modélisation sur un horizon temporel restreint de 7 ans.

Le chiffre d'affaires prévisionnel de EBVALLO (tabelecleucel) dans l'indication évaluée est estimé à ████████ d'euros HT et ████████ d'euros TTC en 2^e année pleine de commercialisation.

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

L'industriel mentionne que plusieurs études (95-024, 11-130 et EBV-CTL-201) sont en cours, notamment dans le traitement de syndromes lymphoprolifératifs EBV+, y compris la PTL-EBV+ post-TOS ou post-GCSH, de la virémie à EBV et de la PTL-EBV+ et d'autres maladies à EBV.

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

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

1.1.2. Sur l'analyse de l'efficience

L'analyse économique présentée a pour objectif d'évaluer l'efficience de tabeclucel en monothérapie dans le traitement des patients adultes et pédiatriques âgés de 2 ans et plus atteints d'une maladie lymphoproliférative post-transplantation d'organe solide (post-TOS) ou de cellules souches hématopoïétiques (post G-CSH), liée au virus d'Epstein-Barr (LPT-EBV+) récidivante ou réfractaire qui ont reçu au moins un traitement antérieur. Pour les patients ayant reçu une transplantation d'organe solide, le traitement antérieur comprend la chimiothérapie, sauf si celle-ci est inappropriée.

1.1.2.1. En ce qui concerne la conformité méthodologique

La méthode sur laquelle repose l'évaluation économique du tabeclucel dans la population de l'indication n'est pas acceptable pour l'analyse coût-utilité.

L'évaluation économique du tabeclucel soulève une réserve majeure, 3 réserves importantes et 6 réserves mineures (cf. tableau de synthèse des réserves).

La réserve majeure porte, d'une part sur les sources des données de qualité de vie utilisées dans l'analyse de référence, et d'autre part sur la pertinence et la robustesse des méthodes proposées pour l'estimation des scores d'utilité des états « survie sans progression » (SSP) et « survie post-progression » (SPP) :

- les sources de données utilisées pour estimer les scores d'utilités des états « SSP » et « SPP » sont incohérentes entre elles (respectivement, l'essai clinique ALLELE et différents avis d'efficience dans les lymphomes) ;
- la pertinence des données de qualité de vie issues de l'essai ALLELE est incertaine, au regard de :
 - l'estimation du score d'utilité lié à la « SSP » qui repose sur un faible nombre de questionnaires collectés à l'inclusion des patients dans l'essai clinique ALLELE, excluant les données spécifiques des patients en réponse partielle ou complète recueillies au cours de l'essai ;
 - la collecte des questionnaires au cours de l'essai clinique ALLELE. Le taux de remplissage des questionnaires EQ-5D-5L est inférieur à 100% dès l'inclusion et diminue fortement après la première date de collecte ;
 - l'incohérence entre les scores d'utilités estimés dans le cadre de l'analyse de sensibilité en scénario n'utilisant que les données de l'essai clinique ALLELE.
- la méthode proposée pour estimer le score d'utilité associé à la « SPP » manque de robustesse. Elle consiste en l'application d'un décrétement d'utilité par rapport à la qualité de vie des patients à l'inclusion d'ALLELE. L'estimation de ce décrétement repose sur des données externes, hétérogènes, non spécifiques de la maladie et incohérentes avec les données d'efficacité modélisées.

Les trois réserves importantes portent sur :

- l'hypothèse relative à un maintien de l'effet traitement en faveur du tabeclucel. Cette hypothèse s'appuie sur des données d'efficacité peu matures (médiane de survie non atteinte au sein de la cohorte C-GCSH, et durées médianes de suivi de 5,9 mois dans la cohorte C-TOS-R+C et de 8,4 mois dans la cohorte C-GCSH). Un scénario modélisant une perte de l'effet traitement dans le temps aurait dû être privilégié en analyse de référence ;
- le choix en faveur du tabeclucel d'une extrapolation indépendante des données de survie globale, dans un contexte où le rejet de l'hypothèse des risques proportionnels est incertain. Une extrapolation dépendante à partir de 6 mois est associée à une augmentation du RDCR €/AVG de +25,2%, soit 360 469 €/AVG ;

- l'absence de discussion et d'interprétation des écarts observés lors de la validation interne des résultats du modèle.

1.1.2.2. En ce qui concerne l'efficience

L'analyse de référence, fondée sur les années de vie gagnées ajustées par la qualité de vie, est invalidée par la réserve majeure portant sur les sources des données de qualité de vie et la méthode d'estimation des utilités associées aux états de santé du modèle.

L'approche méthodologique retenue par l'industriel pour l'analyse en coût par année de vie gagnée ne révèle pas de limites susceptibles d'invalider l'analyse, cependant l'estimation du RDCR est associée à une forte incertitude non explorable en raison de :

- l'estimation de la survie globale en faveur du tabeclucel et extrapolée à partir d'une comparaison indirecte dont les résultats sont très incertains en raison d'un niveau de preuve limité (essai mono-bras) et de la disponibilité de données peu matures ;
- la modélisation d'un maintien de l'effet du traitement favorable au tabeclucel et très incertaine en raison de la faible maturité des données d'efficacité disponibles.

Au prix revendiqué de ████████ € TTC par dose, sur un horizon temporel de 7 ans et selon les choix structurants et hypothèses retenus par l'industriel, l'analyse en termes d'années de vie gagnées du tabeclucel par rapport à la prise en charge standard aboutit à :

- un différentiel de coûts totaux actualisés par patient de 565 228 € ;
- un différentiel de bénéfices de santé actualisés de 1,96 pour les années de vie gagnées ;
- un RDCR du tabeclucel par rapport à la prise en charge standard de 287 822 €/AVG.

Le coût d'acquisition du tabeclucel (██████ €) représente près de █████% du coût total de la prise en charge (587 279 €).

Toutes choses égales par ailleurs :

- la principale variable induisant une forte variabilité du RDCR est le nombre médian de doses reçues par patient ;
- les analyses en scénario soulignent :
 - l'impact associé à l'hypothèse du maintien de l'effet traitement par tabeclucel. La modélisation d'une perte d'effet traitement à partir de 3 ans, dégressive et non dégressive, est associée à une augmentation du RDCR, de respectivement +8,8% et +29,9% ;
 - l'impact associé à la méthode d'extrapolation des données de survie globale. La modélisation des données de survie globale, considérant les données des KM les six premiers mois puis les extrapolant de manière dépendante au-delà (application du HR), est associée à une augmentation du RDCR de 25,2% ;
- lorsque le prix revendiqué du tabeclucel diminue respectivement de ████████% et █████%, le RDCR (€/AVG) diminue de, 10% (259 436 €/AVG), 15 % (245 242 €/AVG), 20% (231 049 €/AVG) et 25% (216 855 €/AVG).

La disposition à payer pour laquelle le tabeclucel a une probabilité d'être coût-efficace par rapport à la prise en charge standard de 80% est de 390 000 €/AVG.

1.1.3. Conclusion de la commission

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

- l'analyse de référence, fondée sur les années de vie gagnées ajustées par la qualité de vie (QALYs), est invalidée par la réserve majeure portant sur les sources des données de qualité de vie et la méthode d'estimation des utilités associées aux états de santé du modèle. En revanche l'analyse fondée sur les années de vie gagnées (AVG) ne révèle pas de limites susceptibles d'invalider le RDCR. Au prix revendiqué de ████████ € TTC, elle aboutit à un RDCR de 287 822 €/AVG versus la prise en charge standard sur 7 ans.

Toutefois, ces résultats doivent être lus avec prudence en raison d'une très forte incertitude structurelle reposant sur des données d'efficacité de niveau de preuve limité affectant :

- l'estimation de la survie globale en faveur du tabelecleucel et extrapolée à partir d'une comparaison indirecte fondée sur un essai mono-bras ;
 - la modélisation de l'effet du traitement : l'hypothèse d'un maintien de l'effet traitement au cours du temps est favorable au tabelecleucel et incertaine.
- le tabelecleucel est coût-efficace dans 80% des cas pour une disposition à payer d'environ 390 000 €/AVG.

La CEESP attire l'attention sur le fait que la présente évaluation ne permet pas de retraitement des patients par tabelecleucel après apparition de nouvelles lésions. En l'absence de stratégie thérapeutique établie, il persiste une incertitude non explorée sur la prise en charge des patients après progression. Compte tenu de l'impact du nombre de doses sur les résultats de l'analyse, la possibilité d'un retraitement par tabelecleucel serait associée à un impact significatif sur l'efficacité du tabelecleucel.

Enfin la CEESP souligne la forte hétérogénéité des patients de l'indication. A terme, une divergence des parcours de soins peut être attendue.

1.1.4. Données complémentaires

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

- l'impact de l'efficacité du tabelecleucel à moyen/long terme dans l'indication évaluée des patients ;
- les scores d'utilité associés aux états de santé des patients dans les différents états modélisés.

1.2. Synthèse des réserves émises par la CEESP

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

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

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

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

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

Libellé de la réserve	-	+	++
Choix structurants			
Manque de discussion de l'impact de l'hétérogénéité entre les deux sous-populations (caractéristiques, pronostic, prise en charge...) sur les résultats de l'analyse de l'efficacité du tabecléucel par rapport au BSC.	-		
Modélisation			
La documentation des avis d'experts au sujet de la transposabilité de la population simulée à la population française est incomplète.	-		
L'hypothèse d'un maintien du traitement par BSC jusqu'à progression n'est pas conservatrice et non cohérente avec la modélisation des arrêts de traitement du tabecléucel (prise en compte des arrêts de traitement observés dans l'essai clinique ALLELE). Son impact sur les résultats du modèle est attendu limité.	-		
La prise en compte d'une période plus restreinte de l'étude rétrospective RS002 (2010 à 2018) pour l'estimation de l'efficacité relative du tabecléucel par rapport au BSC est en faveur de l'intervention. L'argumentaire justifiant ce choix n'est pas étayé.	-		
L'hypothèse de maintien de l'effet traitement est incertaine et non conservatrice. Elle s'appuie sur des données d'efficacité peu matures (durées médianes de suivi de 5,9 mois dans la cohorte C-TOS-R+C et de 8,4 mois dans la cohorte C-GCSH). Une hypothèse modélisant une perte de l'effet traitement dans le temps aurait dû être privilégiée en analyse de référence.		+	
La méthode d'extrapolation de la survie globale retenue en analyse de référence est en faveur du tabecléucel et n'est pas fondée sur l'hypothèse des risques proportionnels demandée par la HAS. La prise en compte de l'hypothèse des risques proportionnels, non invalidée statistiquement, correspond à un choix conservateur non retenu en analyse de référence (i.e. application du hazard ratio à partir de 6 mois, associé à une augmentation du RDCR €/AVG de +25,2%).		+	
Absence de discussion et d'interprétation des écarts observés dans le cadre de l'exercice de validation interne (potentielle surestimation de la SG dans le bras tabecléucel et sous-estimation de la SG dans le bras BSC).		+	
Mesure et valorisation des états de santé			
L'estimation des scores d'utilité est incertaine et sa plausibilité pose problème au regard des limites suivantes : <ul style="list-style-type: none"> - les sources de données utilisées pour estimer les scores d'utilités des états « SSP » et « SPP » sont incohérentes entre elles. L'estimation du score d'utilité lié à la « SSP » (< 5 ans) repose sur un faible nombre de questionnaires collectés à l'inclusion excluant les données spécifiques des patients en réponse partielle ou complète recueillies au cours de l'essai ; - la pertinence des données de qualité de vie issues de l'essai ALLELE est incertaine, notamment en raison de la collecte inégale des questionnaires au cours de l'essai clinique ALLELE et 			++

Libellé de la réserve	-	+	++
<p>des incohérences révélées par l'analyse en scénario n'utilisant que les données de l'essai clinique ALLELE pour estimer les scores d'utilité ;</p> <p>– la méthode d'estimation du score d'utilité associé à la « SPP » repose sur des données externes, hétérogènes, non spécifiques de la maladie et non cohérentes avec les données d'efficacité modélisées.</p>			
Mesure et valorisation des coûts			
<p>L'estimation du coût lié à l'administration du tabecléucel est incertaine. Le choix retenu en analyse de référence est faveur de l'intervention, cependant l'impact sur les résultats est limité.</p>	-		
Résultats et analyses de sensibilité			
<p>La portée des analyses de sensibilité relative à la modélisation de la survie globale est limitée. Compte tenu de l'incertitude entourant l'extrapolation des données de survie, une analyse de sensibilité en scénario qui explore l'impact de la variabilité de l'estimation du HR sur les résultats aurait été pertinente.</p>	-		

2. Complément A. Contexte de la demande

Tableau 2. Contexte administratif*

Objet	Description
Traitement	EBVALLO (tabelecleucel) par dose injectable est administré par cycle de 35 jours durant lesquels les patients reçoivent une injection d'EBVALLO® les jours 1, 8 et 15 suivi d'une période d'observation jusqu'au jour 35.
Laboratoire	Pierre Fabre
Domaine thérapeutique	Oncologie et Hématologie
Motif de l'examen	Primo-inscription
Listes concernées	Collectivités et divers services publics (CSP L.5123-2)
Indication de l'AMM	AMM centralisée en date du 16/12/2022 EBVALLO est indiqué en monothérapie dans le traitement de patients adultes et pédiatriques âgés de 2 ans et plus atteints d'une maladie lymphoproliférative post-transplantation et positive au virus d'Epstein-Barr récidivante ou réfractaire (LPT EBV+) qui ont reçu au moins un traitement antérieur. Pour les patients ayant reçu une transplantation d'organe solide, le traitement antérieur comprend la chimiothérapie, sauf si celle-ci est inappropriée.
Indication demandée au remboursement	EBVALLO est indiqué en monothérapie dans le traitement de patients adultes et pédiatriques âgés de 2 ans et plus atteints d'une maladie lymphoproliférative post-transplantation et positive au virus d'Epstein-Barr récidivante ou réfractaire (LPT EBV+) qui ont reçu au moins un traitement antérieur. Pour les patients ayant reçu une transplantation d'organe solide, le traitement antérieur comprend la chimiothérapie, sauf si celle-ci est inappropriée.
SMR revendiqué	Important
ASMR revendiquée	III
Statut particulier	Médicament orphelin (21/03/2016) Médicament de thérapie innovante (MTI) (18/10/2018)
Accès dérogatoire	Médicament disponible en accès compassionnel depuis septembre 2020. A la date du 02/05/2023, 25 patients ont été traités par EBVALLO dans la même indication que l'accès précoce post-AMM et l'AMM. Parmi ces patients, 4 patients pédiatriques ont bénéficié du produit (2 patients entre 2 et 12 ans et 2 patients entre 12 et 18 ans).
Montant de l'indemnité	Coût par dose (UCD) : 76 575 € TTC (75 000 € HT), au titre de l'article L.162-16-5-1 du CSS. Soit : ████████ € HT / ████████ € TTC par patient pour une durée de traitement de 1,8 mois à 2,8 mois.
Population cible	Population cible : la population cible d'EBVALLO (tabelecleucel) est estimée entre 27 et 65 patients dont 5 enfants, par an.
Montant remboursable	Montant annuels remboursables pour l'indication évaluée : ████████ d'€ HT et ████████ d'euros TTC en 2 ^e année pleine de commercialisation.
Commercialisation et prise en charge à l'étranger dans l'indication, telle que déclarée par l'industriel	Allemagne : non commercialisé Espagne : non commercialisé Italie : non commercialisé Royaume-Uni : non commercialisé

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 3. Contexte clinique

Objet	Description (source industrielle)
Mécanisme d'action du produit évalué	<p>EBVALLO (tabelecleucel) est une immunothérapie allogénique à lymphocytes T spécifiques de l'EBV qui cible et élimine les cellules infectées par l'EBV selon la restriction du complexe majeur d'histocompatibilité (HLA). Le mécanisme d'action du tabelecleucel est équivalent à celui des lymphocytes T circulants des donneurs dont est dérivé le médicament. Le récepteur des lymphocytes T de chaque population clonale du tabelecleucel reconnaît le complexe formé par un peptide EBV présenté par une molécule HLA spécifique située à la surface des cellules cibles (l'allèle HLA restrictif) et permet au médicament d'exercer son activité cytotoxique contre les cellules infectées par l'EBV.</p> <p>Le tabelecleucel est produit à partir de lymphocytes T de donneurs humains sains EBV+. Après mise en culture des lymphocytes T avec des lymphocytes B du même donneur initialement infectés par le virus d'Epstein-Barr, de sorte que les lymphocytes T apprennent à reconnaître uniquement les lymphocytes B infectées EBV+ comme étant « étrangers », une expansion in vitro est réalisée. Une bio-banque ou bibliothèque est alors constituée à partir de la production de plusieurs lots du tabelecleucel provenant de multiples donneurs afin de disposer de différents types HLA pour couvrir la quasi-totalité des profils de patients. Ces lots sont stockés et prêts à l'emploi. Un lot spécifique de tabelecleucel est ensuite sélectionné pour chaque patient sur la base d'une restriction HLA appropriée, à partir de la bibliothèque de produits existants. Cette immunothérapie allogénique est ainsi « prête à l'emploi » à la différence des thérapies autologues pour lesquelles chaque médicament est produit à partir des propres cellules du patient et qui nécessite un délai de fabrication plus long (cf. Figure 1).</p>
Pathologie concernée	<p>Les maladies lymphoprolifératives post-transplantation liées au virus d'Epstein-Barr (LPT-EBV+) ou Post-Transplantation Lymphoproliferative Disease (LPT) représentent un groupe hétérogène de lymphoproliférations. Il s'agit d'une complication majeure des transplantations d'organe solide (TOS) ou des (allo)greffes de cellules souches hématopoïétiques (GCSH) qui vient au 2ème rang des néoplasies après les cancers cutanés (1).</p> <p>La survenue d'une LPT est une conséquence directe du traitement immunosuppresseur que reçoivent les patients transplantés pour prévenir le rejet du greffon (2) et la maladie du greffon contre l'hôte chez les greffés de cellules souches hématopoïétiques. Les LPT concernent des adultes et des enfants.</p>
Prise en charge thérapeutique	<p>L'objectif de la prise en charge des LPT-EBV+ est double : améliorer l'immunité du patient receveur afin de contrôler l'infection à EBV (tout en évitant le risque de rejet de greffe), et éliminer les lymphocytes B infectés et transformés par EBV.</p> <p>La prise en charge des LPT-EBV+ fait l'objet de plusieurs recommandations :</p> <ul style="list-style-type: none"> – Les recommandations américaines du National Comprehensive Cancer Network (NCCN) de 2023¹² pour les LPT quelle que soit la nature de la greffe ; – En post-GCSH : les recommandations françaises de la Société Francophone de Greffe de Moelle et de Thérapie Cellulaire (SFGM-TC), mises à jour en 2017¹³ et les recommandations européennes de l'European Conference on Infections in Leukaemia group (ECIL) datant de 2019⁶ ; – En post-TOS : les recommandations américaines de l'American Society of Transplantation - Infectious Diseases Community of Practice (AST-IDCOP), de 2019⁹. <p>La première étape de la prise en charge de ce type de LPT est la réduction de l'immunosuppression lorsque cela est possible pour permettre le contrôle de la maladie par le système immunitaire du patient greffé, tout en ne compromettant pas la fonction de l'organe transplanté.</p> <p>Traitements médicamenteux</p> <p>Le rituximab, anticorps anti-CD20 tient une place importante dans la prise en charge des LPT, malgré son usage qui est hors-AMM. Il peut être associé d'emblée lors de la diminution de l'immunosuppression, ou à la suite de cette dernière.</p>

En cas d'échec de la réduction de l'immunosuppression et en absence de rémission après l'administration répétée de rituximab, une chimiothérapie peut être proposée en cas de TOS. Il s'agit généralement du protocole CHOP (cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine et prednisone), associé ou non au rituximab. Ce type de protocole est peu utilisé en cas de GCSH.

Au-delà de cette option thérapeutique de protocole de chimiothérapie ou d'immunochimiothérapie, il n'existe pas de consensus clair sur la prise en charge médicamenteuse à instaurer. Les chimiothérapies qui pourraient ensuite être utilisées sont à visée palliative, et comportent une toxicité importante.

Il est à noter que d'autres traitements sont en cours d'essai comme d'autres immunothérapies anti-CD20, anti-PD1, anti-CD30, des inhibiteurs de tyrosine kinase.

Place revendiquée dans la stratégie thérapeutique	<p>EBVALLO (tabelecleucel), en monothérapie, est la première thérapie cellulaire allogénique « prête à l'emploi » validée en Europe et le seul médicament à disposer spécifiquement d'une AMM centralisée dans la prise en charge des LPT-EBV+ récidivantes ou réfractaires, chez l'adulte et l'enfant âgé de 2 ans et plus, ayant reçu au moins un traitement antérieur, y compris la chimiothérapie en cas de transplantation d'organe solide, sauf si celle-ci est inappropriée.</p> <p>Le traitement antérieur comprend :</p> <ul style="list-style-type: none"> – Le rituximab pour les patients ayant eu une transplantation allogénique de cellules souches hématopoïétiques (LPT-EBV+ en post-GCSH) ; – Le rituximab associé à une chimiothérapie pour les patients ayant bénéficié d'une transplantation d'organe solide (LPT-EBV+ en post-TOS). Si la chimiothérapie est jugée inappropriée notamment en raison du mauvais état général du patient, et de la toxicité des protocoles non standardisés et à visée palliative, EBVALLO (tabelecleucel) peut être utilisé après échec du rituximab.
---	--

Tableau 4. Essais cliniques en cours

3 études non comparatives de phase I/II ou II
L'étude 95-024 de phase I/II, monocentrique, dans le traitement de syndromes lymphoprolifératifs EBV+, y compris la PTL-EBV+ post-TOS ou post-GCSH, et d'autres maladies à EBV.
L'étude 11-130 de phase II, monocentrique, dans le traitement de la PTL-EBV+ et d'autres maladies à EBV.
L'étude EBV-CTL-201 de phase II, multicentrique, dans le traitement de la virémie à EBV ou d'autres maladies à EBV pour lesquelles aucune alternative thérapeutique n'est appropriée.

3. Complément B. Tableaux de synthèse

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

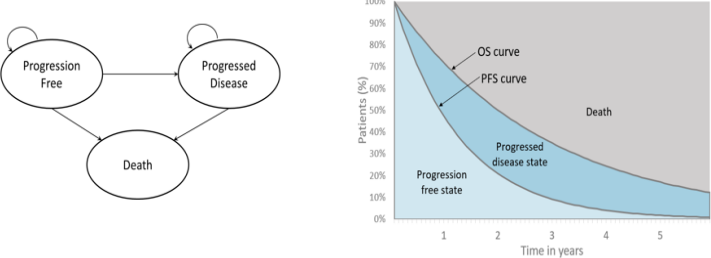
Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
Objectif		
Estimer l'efficience de tabeclleucel en monothérapie dans le traitement des patients adultes et pédiatriques âgés de 2 ans et plus atteints d'une maladie lymphoproliférative post-transplantation d'organe solide (post-TOS) ou de cellules souches hématopoïétiques (post G-CSH), liée au virus d'Epstein-Barr (LPT-EBV+) récidivante ou réfractaire qui ont reçu au moins un traitement antérieur. Pour les patients ayant reçu une transplantation d'organe solide, le traitement antérieur comprend la chimiothérapie, sauf si celle-ci est inappropriée.	L'objectif de l'évaluation est cohérent avec l'AMM obtenu ainsi que l'indication revendiquée au remboursement.	Aucune
Choix structurants		
Type d'analyse : analyse coût-utilité (ACU) + analyse coût-efficacité (ACE)	Conforme.	Aucune
Perspective : système de santé	Conforme.	Aucune
<p>Horizon temporel : 7 ans.</p> <p>La définition de l'horizon temporel repose sur :</p> <ul style="list-style-type: none"> – l'amélioration significative de la survie globale des patients traités par tabeclleucel (démontrée au moyen de comparaisons indirectes) ; – le niveau de preuve relatif aux données d'efficacité du tabeclleucel (essai clinique mono-bras) ; – les données d'efficacité de la prise en charge standard, évaluant la survie globale médiane des patients à 0,7 mois à partir de l'échec de la première ligne de rituximab en post-GCSH, et à 4,1 mois chez les 37 patients en post-TOS ayant reçu une chimiothérapie associée au rituximab. <p><i>Analyses de sensibilité : 5 ans (RDCR €/AVG : +32,4%) ; 10 ans (RDCR €/AVG : -23%)</i></p>	<p>L'horizon temporel retenu en analyse de référence est acceptable au regard de :</p> <ul style="list-style-type: none"> – l'histoire naturelle des LPT-EBV+ ; – la nature des données d'efficacité à disposition et de leur immaturité ; – l'incertitude relative à l'efficacité des traitements et au parcours de soin des patients à moyen/long terme. <p>Les analyses de sensibilité considérant des horizons temporels plus et moins longs soulignent le fort impact de cet aspect de la modélisation sur les résultats.</p>	Aucune

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
<p>Actualisation : 2,5%</p> <p><i>Analyses de sensibilité</i> : 0% (RDCR €/AVG : -8,0%) ; 4,5% (RDCR €/AVG : 6,6%)</p>	<p>Conforme.</p>	<p>Aucune</p>
<p>Population d'analyse : Patients adultes et pédiatriques âgés de 2 ans et plus atteints d'une maladie LPT-EBV+ récidivante ou réfractaire qui ont reçu au moins un traitement antérieur.</p> <p>Cette population inclut les patients :</p> <ul style="list-style-type: none"> - ayant eu une greffe allogénique de cellules hématopoïétiques et atteints d'une maladie LPT-EBV+ récidivante ou réfractaire au rituximab (C-GCSH) ; - ayant bénéficié d'une transplantation d'organe solide et atteints d'une maladie LPT-EBV+ récidivante ou réfractaire au traitement par rituximab + chimiothérapie (C-TOS-R+C). <p>Sous-population d'analyse : absence de sous-population modélisée.</p> <p>NB : Dans le cadre de l'essai clinique ALLELE, une cohorte de patients ayant bénéficié d'une transplantation d'organe solide et atteints d'une maladie LPT-EBV+ récidivante ou réfractaire au rituximab en monothérapie (C-TOS-R) n'a pas été retenue par l'EMA dans la population de patients validée par l'AMM. Ainsi seules les cohortes C-GCSH et C-TOS-R+C d'ALLELE ont été retenues dans l'analyse médico-économique.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - La population d'analyse correspond à la population de l'AMM, à celle de la demande de remboursement. Cependant la population d'analyse ne correspond pas à la population en intention de traiter (ITT) de l'essai clinique ALLELE mais à une sous-population de la population ITT. - L'absence d'analyse en sous-population (C-GCSH et C-TOS-R+C) est recevable, notamment en raison des faibles effectifs de l'essai clinique ALLELE (C-GCSH et C-TOS-R+C). Une discussion plus détaillée de l'impact de l'hétérogénéité des populations (en termes de prise en charge et de pronostics) sur les résultats était attendue. Les caractéristiques des patients et l'efficacité du tabecléucel estimée au sein des cohortes (C-GCSH et C-TOS-R+C) sont comparables à celles de la population totale de l'indication, mitigeant l'intérêt d'analyse selon ces sous-populations. - Les analyses présentées par l'industriel n'ont pas permis d'identifier d'analyse en sous-groupe d'intérêt. 	<p>Mineure</p>
<p>Options comparées</p> <p>Intervention évaluée : tabecléucel</p> <p>Comparateurs (issus de l'étude RS002) : prise en charge standard (BSC)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pour les patients C-GCSH : <ul style="list-style-type: none"> • R-CHOP (Rituximab + Cyclophosphamide, Doxorubicine, Vincristine, Prednisone) ; • CHOP (Cyclophosphamide, Doxorubicine, Vincristine, Prednisone) ; • CVP (Cyclophosphamide, Vincristine, Prednisone) ; • Rituximab en monothérapie ; • R-CVP (Rituximab + Cyclophosphamide, Vincristine, Prednisone) - Pour les patients C-TOS-R+C : 	<ul style="list-style-type: none"> - En l'absence de consensus concernant la stratégie thérapeutique, la prise en compte du mix de traitements (prise en charge stand – BSC) issus de l'étude RS002 comme comparateur unique de l'analyse de l'efficacité est acceptable. - La liste des traitements qui le compose a été validée sur avis d'experts. Les taux d'utilisation observés semblent confirmer l'absence de consensus dans la prise en charge actuelle des patients (absence de consensus validée sur avis d'experts également). - Le nombre de patients français (n=30) inclus dans l'étude RS002 (n=84) rassure quant à la représentativité du BSC modélisé (nature des traitements et taux d'utilisation) par rapport à la pratique courante française. 	<p>Aucune</p>

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
<ul style="list-style-type: none"> • Rituximab en monothérapie ; • R-CHOP ; • R-ESHAP (Rituximab + Étoposide, Méthylprednisolone, Cytarabine, Cisplatine) ; • R-ICE (Rituximab + Ifosfamide, Carboplatine, Étoposide) ; • Brentuximab ; • Carboplatine + étoposide ; • R-Bendamustine (Rituximab + Bendamustine) ; • R-GEMOX (Rituximab + Gemcitabine, Oxaliplatine) ; • Rituximab et cyclophosphamide. <p>Aucun consensus sur les recommandations cliniques n'est actuellement disponible dans le traitement des patients de l'indication pour laquelle le remboursement tabeclleucel est revendiqué.</p> <p>NB : L'étude RS002 est une étude descriptive, multinationale, multicentrique, non interventionnelle et rétrospective portant sur des patients atteints de LPT-EBV+ confirmée par biopsie après une TOS ou une GCSH et traités entre janvier 2000 et décembre 2018 par rituximab en monothérapie ou associé à une chimiothérapie et qui étaient réfractaires (n'ont pas réussi à obtenir une réponse complète [CR] ou une réponse partielle [PR]) ou en récurrence après ce traitement. Les données ont été recueillies rétrospectivement dans 29 centres en Europe [Autriche, Belgique, France (N=9 patients en post-TOS-R+C et N=21 post-GCSH), Allemagne, Italie, Espagne et Suède] et en Amérique du Nord (Canada et États-Unis). L'extraction des données a été effectuée le 26 janvier 2021.</p>		

Modélisation

<p>Population simulée : patients inclus dans la comparaison indirecte entre les cohortes C-GCSH et C-TOS-R+C de l'essai ALLELE et de l'étude rétrospective RS002.</p> <p>L'analyse de la représentativité de la population simulée par l'industriel s'est heurtée au contexte de maladie rare dans lequel tabeclleucel évolue, néanmoins :</p> <ul style="list-style-type: none"> – la représentativité des patients de l'étude ALLELE à la population française attendue a été validée sur avis d'expert ; 	<ul style="list-style-type: none"> – La description des caractéristiques de la population simulée est claire et paraît compatible avec la population d'analyse de l'indication faisant l'objet de la demande de remboursement. – La transposabilité de la population simulée à la population française susceptible de bénéficier du tabeclleucel est incertaine et non documentée. – En effet, l'argumentaire de l'industriel se fonde exclusivement sur des avis d'experts, mentionnés mais non transmis dans le dossier. La méthode de recueil des avis d'experts (au nombre de 2) proposée par l'industriel dans le cadre du comité 	Mineure
--	---	---------

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
<ul style="list-style-type: none"> – l'utilisation dans le modèle de l'étude rétrospective RS002, seule source de données d'intérêt disponibles dans l'indication, à travers une comparaison indirecte avec l'essai ALLELE permet de rassurer quant aux données modélisées ; – avant ajustement, les caractéristiques des patients de l'essai ALLELE étaient très proches de celles de l'étude RS002. De plus, les résultats de la comparaison indirecte soulignent que l'ajustement des caractéristiques des patients a un très faible impact sur les résultats de survie global, tendant à avancer que la population simulée est transposable à la population d'analyse en pratique réelle. 	<p>scientifique cité interroge (la transposabilité étant présentée aux experts comme déjà validée).</p>	
<p>Modèle : Modèle de survie partitionné</p>  <p>Le diagramme de Markov à gauche illustre trois états de santé : 'Progression Free' (avec une boucle de retour), 'Progressed Disease' (avec une boucle de retour), et 'Death'. Des flèches indiquent les transitions entre 'Progression Free' et 'Progressed Disease', et de ces deux états vers 'Death'. À droite, un graphique de survie partitionné montre la répartition des patients (%) sur 5 ans. Les courbes indiquées sont l'OS curve (survie globale), la PFS curve (survie sans progression) et la courbe de la 'Progressed disease state'. Les zones sous les courbes sont étiquetées 'Progression free state' (bleu clair), 'Progressed disease state' (bleu foncé) et 'Death' (gris).</p> <p>Etats du modèle : survie sans progression (SSP), survie post-progression (SPP), décès.</p>	<ul style="list-style-type: none"> – Le choix d'un modèle de survie partitionnée est acceptable compte tenu de l'histoire de la pathologie. – La définition des états de santé ne semble pas cohérente avec le jeu de données cliniques disponible. Dans le cadre de l'essai ALLELE, la SSP n'est explorée qu'au moyen d'un critère de jugement exploratoire, quand le critère de jugement principal explore la réponse ou non des patients au traitement. <p>La question sur la pertinence d'un modèle de Markov considérant 3 états de santé (répondeur, non répondeur et décès) se pose. Il demeure une incertitude sur la structure du modèle et la définition des états de santé à favoriser.</p>	Aucune
<p>Événements intercurrents</p> <p>Effets indésirables :</p> <ul style="list-style-type: none"> – Prise en compte de la population ITT de l'essai clinique ALLELE afin de modéliser le profil de tolérance le plus complet possible ; – EI de grade ≥ 3 et seuil d'incidence de survenue de 5% (prise en compte de la récurrence des EI) ; – Impact sur l'utilité et les coûts modélisé en une fois. <p>Arrêt de traitement : le taux d'observance moyen provient de l'essai ALLELE.</p> <ul style="list-style-type: none"> – Bras tabelleleucel : 	<p>La description des événements intercurrents retenus dans l'évaluation est claire.</p> <p>Toutefois l'hypothèse relative à l'intégration des arrêts de traitement pour le bras BSC, n'est pas discutée ni explorée dans le cadre d'analyse de sensibilité en scénario.</p> <p>Ce choix de modélisation semble en faveur de l'intervention et est à l'origine d'une incertitude non explorée sur les résultats du modèle. Au regard de la dynamique de progression des patients traités par BSC, l'impact associé à ce choix serait limité. Les choix d'extrapolation relatifs à la modélisation de la survie globale conduisent à considérer un taux de survie à 3 ans de 15% dans le bras BSC, l'intégration d'arrêt de traitement avant progression ne concernerait qu'une proportion de patients limitée.</p>	Mineure

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
<ul style="list-style-type: none"> • La durée de traitement est incluse dans le modèle sous la forme du nombre moyen de doses (7,56 doses) soit un nombre moyen de cycles de 35 jours observés lors de l'essai ALLELE de 2,52 cycles ; <p>– Bras prise en charge standard (BSC) :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hypothèse de traitement jusqu'à progression. <p><i>Analyses de sensibilité : Exclusion des EI de l'analyse (RDCR €/AVG : -0,4%).</i></p>		
<p>Gestion de la dimension temporelle</p> <p>Durée de simulation : 7 ans</p> <p>Cycles : 2 semaines, avec correction de demi-cycle</p> <p>Hypothèses d'extrapolation</p> <p>– Bras tabeclucel :</p> <ul style="list-style-type: none"> • utilisation des données de SG et SSP de l'essai ALLELE (gel de base du 29 juillet 2022) et application d'une extrapolation par une loi paramétrique ; • en raison du mécanisme d'action et de l'absence de perte d'effet traitement observée lors de l'essai ALLELE : hypothèse d'un maintien de l'effet traitement ; <p>– Bras prise en charge standard :</p> <ul style="list-style-type: none"> • données de SG ajustées lors de la comparaison indirecte et extrapolation par une loi paramétrique ; • données de SSP de l'essai ALLELE avec application d'un ratio SG/SSP des patients traités par tabeclucel sur la SG des patients sous prise en charge standard. <p>– Hypothèse de guérison :</p> <ul style="list-style-type: none"> • en l'absence de progression des patients après 5 ans en SSP, prise en compte d'une qualité de vie améliorée par rapport à l'entrée dans le modèle et une réduction de la consommation de ressource pour leur suivi ; • l'hypothèse de guérison n'impacte pas les données d'efficacité. <p><i>Analyses de sensibilité : Perte d'effet traitement non dégressive à 3 ans (RDCR €/AVG : +29,9%) ; Perte d'effet traitement dégressive à 3 ans (RDCR €/AVG : +8,8%) ; Hypothèse de guérison appliquée via les utilités et les coûts à 3 ans</i></p>	<p>– Une durée de simulation 7 ans est retenue afin de capturer les différentiels de coûts et de résultats et de tenir compte de l'incertitude relative aux données disponibles et modélisées.</p> <p>– La durée des cycles retenue est cohérente avec l'évaluation prévue de la réponse au traitement dans le cadre de l'essai clinique ainsi qu'avec le rythme d'administration du tabeclucel.</p> <p>– L'hypothèse d'un maintien de l'effet traitement dans le temps n'est pas conservatrice. Au regard de l'incertitude relative à l'efficacité du tabeclucel à moyen/long terme dues à des durées de suivi médianes courtes (5,9 mois dans la cohorte C-TOS-R+C et de 8,4 mois dans la cohorte C-GCSH), une hypothèse modélisant une perte de l'effet traitement dans le temps aurait dû être privilégiée en analyse de référence.</p> <p>– Les analyses de sensibilité en scénario explorant une perte de l'effet traitement à 3 ans (dégressive et non dégressive) sont associées à une augmentation du RDCR de +8,8% et +29,9% respectivement, soulignant le caractère favorable au tabeclucel de l'hypothèse retenue en analyse de référence.</p> <p>– La modélisation de l'hypothèse de guérison, bien que non démontrée et incertaine au regard des données disponibles à date, est acceptable au regard des avis d'experts recueillis et du faible impact associé à sa prise en compte en analyse de référence. L'analyse de sensibilité ne considérant pas de guérison des patients est associée à une hausse du RDCR (€/AVG) de +0,1%.</p> <p>NB : Le faible impact associé à l'analyse de sensibilité ne considérant pas de guérison est à mettre en parallèle avec l'horizon temporel de 7 ans retenu en analyse de référence. L'hypothèse de guérison n'est mise en application que lors des 2 dernières années de la modélisation.</p>	<p>Aucune</p> <p>Important</p>

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
<p>(RDCR €/AVG : -0,2%) ; Absence d'hypothèse de guérison (RDCR €/AVG : +0,1%).</p>		
<p>Méthodes d'estimation des courbes de survie</p> <p>Sources de données :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pour tabeclucel : essai clinique monobras de phase III ALLELE (n=39) ; - Pour la prise en charge standard : étude rétrospective observationnelle RS002 (n=165), période d'observation allant de 2010 à 2018 (et non de 2000 à 2018) afin de considérer une prise en charge plus proche de la réalité clinique d'aujourd'hui. <p>Survie globale :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Source : données issues de la comparaison indirecte avec ajustement via un score de propension : <ul style="list-style-type: none"> • La date index utilisée est définie comme la date d'initiation du traitement post rechute au rituximab plus chimiothérapie (patients TOS) ou au rituximab (patients GCSH) ; • Méthode SMRW pour la pondération du score de propension. - Méthode d'estimation de la SG : <ul style="list-style-type: none"> • L'hypothèse des risques proportionnels n'est pas rejetée d'après les résidus de Schoenfeld et le test de Schoenfeld. Cependant, l'industriel a privilégié des modèles d'extrapolation individuels, justifié par l'inspection visuelle des courbes de log-risques cumulés. <ul style="list-style-type: none"> - Bras tabeclucel : extrapolation de la courbe SG issue de la comparaison indirecte via une loi log-normale - Bras prise en charge standard : courbe de KM issue de la comparaison indirecte jusqu'à 6 mois, puis extrapolation via une loi log-normale au-delà. <p>Survie sans progression :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Source : essai ALLELE - Méthode d'estimation de la SSP : <ul style="list-style-type: none"> • Bras tabeclucel : extrapolation de la courbe SSP de l'essai ALLELE via une fonction gamma généralisée. 	<p>Les méthodes et le processus d'estimation des courbes de survie sont clairement présentés.</p> <p>Concernant la comparaison indirecte :</p> <ul style="list-style-type: none"> - la non prise en compte du score ECOG dans le score de propension est acceptable au regard de sa disponibilité hétérogène entre les études ALLELE et l'étude RS002 (l'information étant manquante pour 52,4% des patients). L'incertitude relative à sa prise en compte dans l'estimation du score de propension a été explorée par l'industriel et semble montrer que le choix retenu en analyse de référence est conservateur (RDCR -16,9%) ; - la définition de la date index comme l'instauration du traitement post-rechute et non à la progression de la maladie permet de contrôler en partie un potentiel biais quant à la sélection des patients ; - le choix de l'industriel de considérer une période d'observation tronquée de l'étude RS002 n'est pas cohérent avec les données versées au dossier médico-technique. Le rationnel ayant permis de définir cette nouvelle période d'observation n'a pas été présentée par l'industriel, sa définition semble arbitraire. La prise en compte de cette période plus restreinte est favorable à l'intervention, considérer la période 2000 – 2018 est associé à une augmentation du RDCR (€/AVG) de +5,5%. <p>En ce qui concerne l'estimation de la SG :</p> <ul style="list-style-type: none"> - le choix d'extrapoler de façon indépendante la SG des bras de traitement est en faveur du tabeclucel, l'analyse de sensibilité utilisant les KM les 6 premiers mois de la simulation puis appliquant un hazard ratio du tabeclucel par rapport à la prise en charge est associée à une augmentation du RDCR (€/AVG) de +25,2% (360 468,75 €). Le rejet de l'hypothèse des risques proportionnels est incertain et n'est pas justifié au regard de l'inspection visuelle des courbes de log-risques cumulés, de l'analyse des résidus de Schoenfeld et du test de Schoenfeld réalisés, aussi le maintien d'un choix de modélisation non conservateur en analyse de référence et à l'impact significatif sur les résultats n'est pas recevable. L'analyse de sensibilité présentée ci-dessus aurait dû être privilégiée en analyse de référence. - dans le cadre de l'extrapolation indépendante de la SG de l'analyse de référence, la sélection des lois d'extrapolation est correctement décrite. Après analyse de la 	<p>Mineure</p> <p>Importante</p>

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve																		
<ul style="list-style-type: none"> Bras prise en charge standard : dans l'étude RS002, la SSP n'a pas été collectée. Application d'un ratio SG/SSP des patients traités par tabeceleucel sur la SG des patients sous prise en charge standard. <p>Synthèse de l'estimation de l'efficacité</p> <table border="1" data-bbox="147 371 983 719"> <thead> <tr> <th></th> <th>Bras comparé</th> <th>Fonction d'extrapolation</th> <th>Source</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">SG</td> <td>Tabeceleucel</td> <td>Log-normale</td> <td>Comparaison indirecte</td> </tr> <tr> <td>BSC</td> <td>Log-normale à partir de 6 mois</td> <td>Comparaison indirecte</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">SSP</td> <td>Tabeceleucel</td> <td>Gamma généralisée à partir de 6 mois</td> <td>Essai ALLELE</td> </tr> <tr> <td>BSC</td> <td>Ratio SSP/SG appliqué sur la SG des patients BSC</td> <td>Calcul – Essai ALLELE</td> </tr> </tbody> </table> <p>BSC : prise en charge standard</p> <p><i>Analyses de sensibilité – modélisation de la SG : Kaplan-Meier jusqu'à 12 mois puis extrapolation indépendantes - Log-normales (RDCR €/AVG -1,1%) ; Extrapolation indépendantes Log-normales uniquement (RDCR €/AVG +12,7%) ; Kaplan-Meier jusqu'à 6 mois puis extrapolation indépendantes gamma généralisée (RDCR €/AVG -8,1%) ; Kaplan-Meier jusqu'à 6 mois puis extrapolation indépendantes - Log-logistique (RDCR €/AVG +1,7%) ; Kaplan-Meier jusqu'à 6 mois puis utilisation du HR (RDCR €/AVG +25,2%) ; utilisation du HR uniquement (RDCR €/AVG +19,9%).</i></p> <p><i>Analyses de sensibilité – modélisation de la SSP : Kaplan-Meier jusqu'à 6 mois puis Extrapolation de la SSP du bras tabeceleucel : log-normale (RDCR €/AVG +0,5%) ; Uniquement Extrapolation de la SSP du bras tabeceleucel : Gamma généralisée (RDCR €/AVG +0%) ; SSP du BSC obtenu par utilisation du HR de la SG (RDCR €/AVG +0,7%) ; SSP identique entre les deux bras (RDCR €/AVG -5,4%) ; Modélisation par la durée de réponse et application du HR de la SG (RDCR €/AVG -0,8%).</i></p>		Bras comparé	Fonction d'extrapolation	Source	SG	Tabeceleucel	Log-normale	Comparaison indirecte	BSC	Log-normale à partir de 6 mois	Comparaison indirecte	SSP	Tabeceleucel	Gamma généralisée à partir de 6 mois	Essai ALLELE	BSC	Ratio SSP/SG appliqué sur la SG des patients BSC	Calcul – Essai ALLELE	<p>plausibilité clinique des différents modèles d'extrapolation, une extrapolation des SG des bras tabeceleucel et BSC via log-normale est acceptable.</p>	
	Bras comparé	Fonction d'extrapolation	Source																	
SG	Tabeceleucel	Log-normale	Comparaison indirecte																	
	BSC	Log-normale à partir de 6 mois	Comparaison indirecte																	
SSP	Tabeceleucel	Gamma généralisée à partir de 6 mois	Essai ALLELE																	
	BSC	Ratio SSP/SG appliqué sur la SG des patients BSC	Calcul – Essai ALLELE																	
<p>Méthodes d'estimation des événements intercurrents</p>	<p>Événements indésirables</p> <p>La méthode de sélection et d'intégration des EI est détaillée. La récurrence des EI chez un même patient est prise en compte dans l'analyse.</p>	<p>Aucune</p>																		

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
<p>Effets indésirables : sélection des EI de grade ≥ 3 liés au tabeclucel avec une fréquence de survenue $\geq 5\%$ observés dans l'essai ALLELE. Impact sur l'utilité et les coûts modélisé en une fois.</p> <p>Arrêt de traitement : nombre moyen de doses (7,56 doses) observé dans l'essai ALLELE se traduisant par une durée moyenne de traitement 2,52 cycles de traitement, soit 35 jours.</p>		
Validation		
<p>Validation interne :</p> <ul style="list-style-type: none"> – comparaison des données cliniques d'entrée (ALLELE et RS002 ajustée) aux sorties du modèle à différents temps de la simulation (6, 12 et 24 mois) ; – les données de SSP et de SG modélisées sont cohérentes avec les données observées dans ALLELE et dans l'étude RS002 (post-ajustement). <p>Absence de validation externe</p> <p>Absence de validation croisée</p>	<p>Validation interne</p> <ul style="list-style-type: none"> – En ce qui concerne la survie globale, il peut être noté : <ul style="list-style-type: none"> • une potentielle surestimation de la SG modélisée du bras tabeclucel (principalement au 6^e et au 24^e mois) par rapport à celle observée dans l'essai clinique ALLELE, taux de survie de 80% contre 68% à 6 mois (cf. Tableau 50 [Complément C]) ; • une potentielle sous-estimation de la SG modélisée du bras BSC par rapport aux données ajustées de l'étude RS002, taux de survie de 12% contre 20% à 24 mois ; – Les choix de modélisation semblent être en faveur de l'intervention. Au regard des résultats des analyses de sensibilité portant sur la SG (cf. Tableau 50 [Complément C]), ces différences ne sont pas susceptibles d'avoir un impact significatif sur les résultats du modèle. <p>Validation externe</p> <p>L'absence de validation externe est recevable au regard des résultats de la revue systématique de la littérature qui n'a pas permis d'identifier de sources de données pertinentes dans le cadre d'un exercice de validation externe.</p> <p>Validation croisée</p> <p>L'absence de validation croisée est également recevable au regard des résultats de la revue systématique de la littérature.</p>	Importante
Estimation de l'utilité		
<p>Sources de données et valorisation des utilités :</p> <ul style="list-style-type: none"> – recueil de données au cours de l'essai ALLELE via le questionnaire EQ-5D-5L et valorisation fondée sur la matrice française (Andrade et al, 2020) ; 	<ul style="list-style-type: none"> – Les sources de données sur les utilités et leur valorisation (matrices françaises) sont décrites. 	

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve																				
<p>– application d'un décrétement moyen d'utilité estimé à partir des décrétements d'utilité lié à la progression retenus dans les avis relatifs aux lymphomes, i.e. KEYTRUDA (2021) TECARTUS (2021), KYMRIA (2019) et YESCARTA (2019) ;</p> <p>– application des désutilités sur les EI issus des publications de Petersohn et al. (Petersohn et al, 2022) et de Nafees et al. (Nafees et al, 2008) ainsi que de l'avis d'efficacité du NICE sur le lenalidomide en association au rituximab dans le traitement du lymphome folliculaire.</p> <p>Méthode d'estimation des scores d'utilités :</p> <p>– état de santé « survie sans progression » :</p> <ul style="list-style-type: none"> • ≤ 5 ans : questionnaires EQ-5D-5L à l'inclusion de l'essai clinique ALLELE et valorisés via la matrice française (Andrade et al, 2020) ; • > 5 ans : questionnaires EQ-5D-5L des patients répondeurs complets et partiels de l'essai clinique ALLELE ; <p>– état de santé « survie post-progression » : décrétement d'utilité calculé à partir du décrétement d'utilité moyen issu des données d'avis d'efficacité dans les lymphomes.</p> <p>Scores d'utilité introduits dans le modèle</p> <table border="1" data-bbox="147 855 983 1203"> <thead> <tr> <th>Etat de santé</th> <th>Utilité</th> <th>Source</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Survie sans progression ≤ 5 ans</td> <td>0,7962</td> <td>ALLELE – Utilité à l'inclusion</td> </tr> <tr> <td>Survie sans progression > 5 ans</td> <td>0,8529</td> <td>ALLELE – Utilité des patients répondeurs complets et partiels</td> </tr> <tr> <td>Survie post-progression</td> <td>0,7087</td> <td>Décrétement issu de la littérature</td> </tr> </tbody> </table> <p>Désutilité liée aux EI</p> <table border="1" data-bbox="147 1257 983 1428"> <thead> <tr> <th>Type d'événement</th> <th>Désutilité</th> <th>Délai de résolution en jours</th> <th>Référence</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Anémie</td> <td>-0,12</td> <td>14,00</td> <td>Petersohn et al. 2022 (3)</td> </tr> </tbody> </table>	Etat de santé	Utilité	Source	Survie sans progression ≤ 5 ans	0,7962	ALLELE – Utilité à l'inclusion	Survie sans progression > 5 ans	0,8529	ALLELE – Utilité des patients répondeurs complets et partiels	Survie post-progression	0,7087	Décrétement issu de la littérature	Type d'événement	Désutilité	Délai de résolution en jours	Référence	Anémie	-0,12	14,00	Petersohn et al. 2022 (3)	<p>– Les sources de données utilisées pour estimer les scores d'utilités des états « SSP » et « SPP » sont incohérentes entre elles (respectivement, l'essai clinique ALLELE et différents avis d'efficacité dans le lymphome).</p> <p>– En ce qui concerne l'essai clinique ALLELE :</p> <ul style="list-style-type: none"> • L'estimation du score d'utilité lié à la « SSP » (< 5 ans) repose sur un faible nombre de questionnaires collectés à l'inclusion des patients dans l'essai clinique ALLELE, qui exclut les données spécifiques des patients en réponse partielle ou complète recueillies au cours de l'essai. L'exclusion des patients pédiatriques dans l'estimation du score d'utilité associé à la « SSP » renforce l'incohérence entre les données d'efficacité et de qualité de vie modélisées. L'impact de l'exclusion des patients pédiatriques sur les résultats est attendu limité ; • la pertinence des données de qualité de vie issues de l'essai ALLELE est incertaine, au regard : <ul style="list-style-type: none"> - de la collecte des questionnaires au cours de l'essai clinique ALLELE. Le taux de remplissage des questionnaires EQ-5D-5L diminue fortement entre la 1^{ère} (à l'inclusion) et la 2^e date de collecte (au 15^e jour de l'essai, le taux remplissage est inférieur à 40%, n=14/37) ; - des scores d'utilités estimés dans le cadre de l'analyse de sensibilité en scénario n'utilisant que les données de l'essai clinique ALLELE. L'estimation du score d'utilité lié à la « SPP » est alors supérieure à celle de la « SSP ». <p>– En ce qui concerne le score d'utilité associé à la SPP :</p> <ul style="list-style-type: none"> • l'estimation du score d'utilité associé à la « SPP » est incertaine. Elle repose sur l'estimation d'un décrétement moyen d'utilité estimé à partir de données externes hétérogènes et non spécifiques de la maladie (i.e. avis d'efficacité spécifiques des lymphomes). • la méthode d'estimation du score d'utilité lié à la SPP ne permet pas d'assurer la cohérence entre les données d'efficacité et les données d'utilité modélisées. Bien que mise en œuvre dans un contexte de manque de données de qualité de vie spécifiques de l'indication et robustes, cette méthode n'est pas satisfaisante notamment au regard des populations hétérogènes sur lesquelles elle repose (en termes d'âge, de sexe ratio, de score ECOG ou encore de nombre de lignes antérieures). 	<p>Majeure</p>
Etat de santé	Utilité	Source																				
Survie sans progression ≤ 5 ans	0,7962	ALLELE – Utilité à l'inclusion																				
Survie sans progression > 5 ans	0,8529	ALLELE – Utilité des patients répondeurs complets et partiels																				
Survie post-progression	0,7087	Décrétement issu de la littérature																				
Type d'événement	Désutilité	Délai de résolution en jours	Référence																			
Anémie	-0,12	14,00	Petersohn et al. 2022 (3)																			

Évaluation déposée par l'industriel				Analyse critique SEM	Réserve
Diminution du nombre de neutrophiles	-0,15	17,00	Petersohn et al. 2022 (3)	<p>Ces limites identifiées sont en ligne avec les conclusions de l'industriel quant à la robustesse de l'estimation des scores d'utilité (cf. rapport technique de l'industriel p.112).</p> <p>« En conclusion, l'incertitude qui peut résider autour des sources des utilités (données d'ALLELE avec faibles effectifs et faibles taux de réponses, données publiées dans les avis économiques pour des pathologies proches), des estimations (selon les états du modèle) et de leur application dans le modèle (choix de l'utilité à l'inclusion avant le point de guérison et utilité pré-progression après le point de guérison) tend à prendre en compte le RDCR en année de vie gagnée pour juger de l'efficacité du tabeclleucel dans son indication. »</p> <p>Compte tenu des diverses sources d'incertitude concernant les données de qualité de vie, l'ACU est associée à une réserve majeure.</p> <p>– Le choix de modéliser un gain en utilité après 5 années dans l'état SSP n'est pas soutenu par des données cliniques. Ainsi, la sélection des données de qualité de vie de patients évalués répondeurs au traitement permet de modéliser un gain en qualité de vie supposé mais non démontré. L'intégration de cette hypothèse est en faveur du produit, cependant son impact sur les résultats est, à l'image des analyses explorant différentes valeurs d'utilité, limité (comme le montre l'analyse de sensibilité ne considérant pas de gain en utilité après 5 ans dans l'état SSP – hausse du RDCR [€/AVG] de +1,1%).</p>	Mineure
Fatigue	-0,07	31,50	Nafees et al. 2008 (4)		
Hypertension	-0,15	5,00	Petersohn et al. 2022 (3)		
Hypotension	-0,15	5,00	Petersohn et al. 2022 (3)		
Insuffisance rénale aiguë	-0,15	7,00	Petersohn et al. 2022 (3)		
Insuffisance respiratoire	-0,15	7,00	Petersohn et al. 2022 (3)		
Neutropénie fébrile	-0,15	7,14	NICE TA 267 (5)		
Pneumonie	-0,15	7,00	Petersohn et al. 2022 (3)		
Sepsis	-0,15	7,00	Petersohn et al. 2022 (3)		
Vomissements	-0,05	6,00	Nafees et al. 2008 (4)		
<p><i>Analyses de sensibilité : différentes analyses de sensibilité ont été proposées explorant différents scénarios de valeurs d'utilité, compte tenu de l'invalidation de l'ACU les résultats de ces analyses ne sont pas présentés ici.</i></p>					

Estimation des coûts

Les coûts pris en compte dans l'analyse sont :

- les coûts d'acquisition des traitements ;
- les coûts d'administration des traitements ;
- les coûts de transports ;

Conforme aux recommandations.

- Les postes de coûts sont clairement présentés, la mesure des ressources consommées est décrite et la valorisation est réalisée en conformité avec les recommandations.

Aucune

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
<ul style="list-style-type: none"> - les coûts de suivi de la pathologie ; - les coûts de prise en charge des événements indésirables ; - les coûts de traitement de lignes ultérieures ; - les coûts de fin de vie. <p><i>Analyses de sensibilité : Administrations en séance uniquement (RDCR - 1,3%) ; Exclusion des coûts de suivi (RDCR -0,8%) ; Maintien du coût de suivi après 5 ans sans progression (RDCR +0,1%).</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> - La validation des ressources consommées sur avis d'expert est de faible portée (coûts de suivi). Le binôme d'experts sollicités est peu représentatif de la prise en charge de la maladie en France. - Il persiste une incertitude sur la valorisation des coûts d'administration du tabeceleucel à l'hôpital. A ce jour, il n'existe pas d'acte spécifique de l'administration du tabeceleucel. <p>L'hypothèse d'une administration du tabeceleucel via une hospitalisation complète du patient lors du premier cycle puis en ambulatoire est acceptable, bien qu'incertaine.</p> <p>L'hypothèse d'une prise en compte d'une hospitalisation complète du patient pour le premier cycle d'administration via la racine 17M15 est acceptable. Au regard de l'indication, l'inclusion de l'ensemble des GHM partageant cette racine interroge, notamment les GHM 17M151 et 17M152 (Lymphomes et autres affections malignes lymphoïdes, niveau 1 et niveau 2). Le partage de la méthode d'élicitation des avis d'experts manque de détail à ce sujet. Les coûts moyens des GHM vont de 1 972 à 53 794 € (€, 2019).</p> <p>L'incertitude relative à l'administration du tabeceleucel n'a été explorée que partiellement. Seule l'incertitude relative à l'administration du premier cycle a été explorée, explorant l'impact d'une hypothèse plus favorable à l'intervention (administration en séances uniquement – variation du RDCR €/AVG : -1,3%). L'impact de ce poste de coûts sur les résultats est limité. Une analyse de sensibilité explorant un scénario plus pessimiste pour l'intervention était souhaitée afin de le confirmer.</p>	Mineure

Exploration de l'incertitude

<p>Analyses de sensibilité déterministes sur la variabilité des paramètres</p> <p>Des analyses déterministes portant sur les principaux paramètres (données cliniques, données de coûts et de consommation de recours, données d'utilités) ont été conduites (cf. détail - complément C).</p> <p>Les bornes minimales et maximales des intervalles de confiance à 95% des paramètres du modèle ont été utilisées, et quand indisponibles, des bornes arbitraires de +/-20% ont été utilisées.</p> <p>Analyses de sensibilité en scénario (déterministes)</p> <p>Des analyses en scénarios sur les principaux choix structurants, sources de données, hypothèses et choix de modélisation ont été effectuées (cf. détail - complément C).</p>	<ul style="list-style-type: none"> - L'exploration de l'incertitude relative aux choix structurants, sources de données, hypothèses choix de modélisation et aux paramètres est clairement présentée. - La portée des analyses de sensibilité relative à la modélisation de la survie globale est limitée. Compte tenu de l'incertitude entourant l'extrapolation des données de survie, une analyse de sensibilité en scénario qui explore l'impact de la variabilité de l'estimation du HR sur les résultats aurait été pertinente. 	Mineure
--	---	---------

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
<p>Analyses de sensibilité probabilistes</p> <ul style="list-style-type: none"> – Nombre d'itérations : 1000 ; stabilisation du RDCR probabiliste est observée à partir d'environ 300 simulations – Choix des distributions (cf. détail - complément C) : <ul style="list-style-type: none"> • distribution beta pour les paramètres le pourcentage d'hommes, la proportion de TOS, l'utilité pré-progression et les taux d'incidence des EI ; • distribution normale pour l'âge, le poids moyen, la surface corporelle et le ratio SSP / SG ; • distribution beta pour les paramètres relatifs aux scores d'utilité ; • distribution gamma pour les durées des EI, les coûts unitaires d'administration, les coûts de suivi, les ressources incluses dans les coûts de suivi ; les coûts de prise en charge des EI ; les décrets d'utilité. 		

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

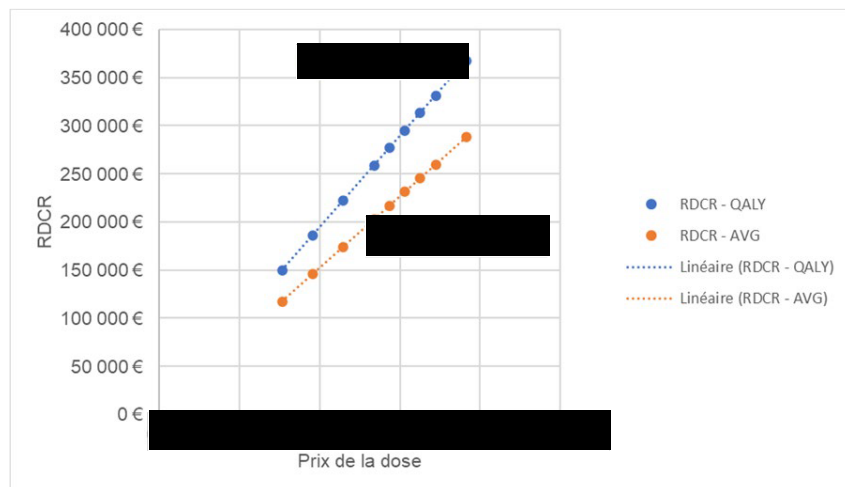
Ces résultats doivent être lus en tenant compte des réserves formulées dans l'avis de la CEESP.

Résultats de l'analyse de référence						Analyse probabiliste associée
Résultats de l'analyse de l'efficience						La probabilité de 80% pour le tabeclucel d'être coût-efficace est atteinte pour une disposition à payer de 390 000 €/AVG.
Stratégie	Coûts (€)	QALYs	AVG	RDCR (€/AVG)	RDCR (€/QALY)	
BSC	22 050	0,71	0,97	-	-	
Tabeclucel	587 279	2,25	2,93	287 822	367 590	Courbe d'acceptabilité vs BSC

Variation du RDCR en fonction du prix

RDCR = XXXXXXXXXX

Evolution du RDCR en fonction des variations de prix



Exploration de l'incertitude

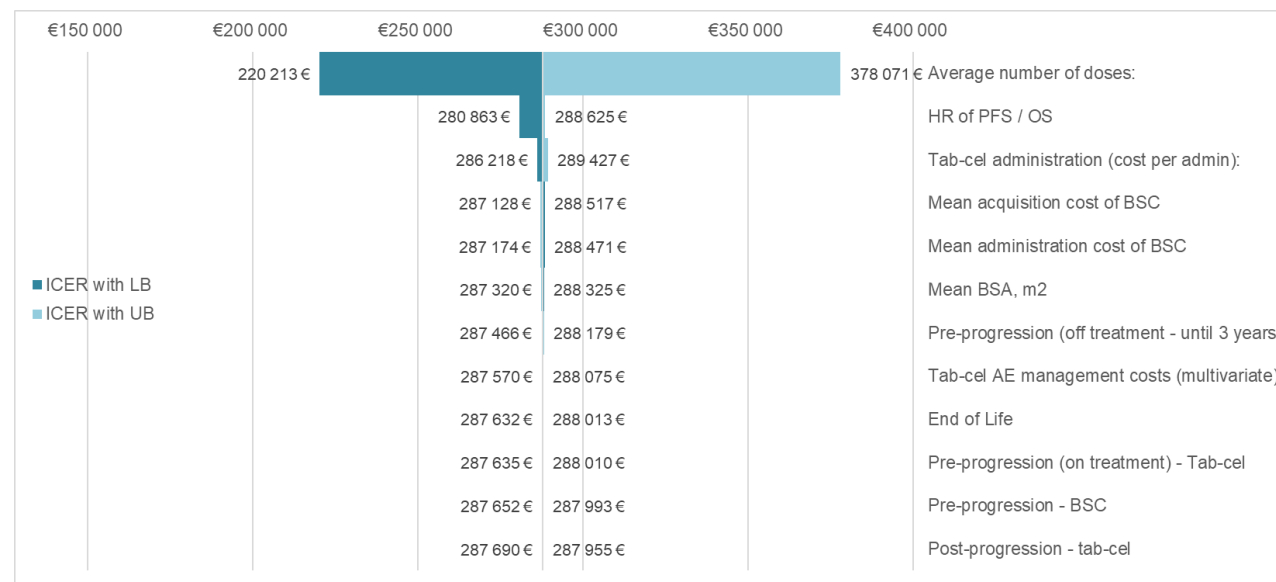
Principales hypothèses sources d'incertitude

Analyse principale : 287 822,48 €/AVG	RDCR (€/AVG)	Variation du RDCR (%)
Choix de la comparaison indirecte - Inclusion du score ECOG dans le score de propension (utilisation du HR)	239 194,10 €	-16,9%
Perte d'effet traitement - Perte d'effet traitement non dégressive à 3 ans	373 817,69 €	+29,9%
Modélisation de la SG - Kaplan-Meier jusqu'à 6 mois puis utilisation du HR	360 468,75 €	+25,2%
Modélisation de la SG - Utilisation du HR uniquement	345 181,84 €	+18,8%

Variabilité des paramètres du modèle

Analyse principale RDCR €/AVG			RDCR associé à la		Pourcentage de variation du RDCR	
Paramètre	Valeur de référence	Variation	Valeur basse	Valeur haute	Min	Max
Nombre médian de doses de Tabelecleucel	7,28	5,57 – 9,56	220 212,95 €	378 070,62 €	-23,49%	31,36%
HR de la SSP / SG	1,78	1,00 – 2,00	280 862,95 €	288 624,57 €	-2,42%	0,28%

Figure 1. Diagramme de Tornado, variation du RDCR (€/AVG)



4. Complément C. Résultats de l'étude d'efficience

4.1. Présentation et description de la méthodologie

4.1.1. Choix structurants

Tableau 5. Synthèse des choix structurants de l'analyse d'efficience - Source : Rapport technique de l'industriel du 16/08/2023

Choix structurant envisagé	Description
Type d'analyse économique	<input checked="" type="checkbox"/> ACE <input checked="" type="checkbox"/> ACU <input type="checkbox"/> Autre choix
Perspective	<input checked="" type="checkbox"/> Collective restreinte au système de santé <input type="checkbox"/> Autre choix
Horizon temporel	<input checked="" type="checkbox"/> Vie entière (censuré à 7 ans) <input type="checkbox"/> Autre choix
Actualisation	<input checked="" type="checkbox"/> Taux identique sur les coûts et les résultats <input type="checkbox"/> Autre choix reposant sur une argumentation explicite
Population d'analyse	<input checked="" type="checkbox"/> Population de l'indication <input type="checkbox"/> Autre choix reposant sur une argumentation explicite
Identification des stratégies à comparer	<input checked="" type="checkbox"/> Exhaustivité des stratégies médicalement pertinentes considérant l'objectif de l'analyse <input type="checkbox"/> Non exhaustivité reposant sur une argumentation explicite
Méthode d'analyse de sensibilité	<input checked="" type="checkbox"/> Analyse déterministe <input checked="" type="checkbox"/> Analyse probabiliste

Tableau 6. Données de survie globale d'EBVALLO® dans les cohortes de l'indication (ALLELE – juillet 2022) - Source : Rapport technique de l'industriel du 16/08/2023

	C-TOS-R+C N=19	C-GCSH N=20
Statut, n (%)	9 (47,4)	7 (35,0)
Décès	10 (52,6)	13 (65,0)
Censures		
Durée médiane de suivi, mois	5,9	8,4
Durée médiane de survie globale, mois	16,4	NE
Taux de survie globale, %		
À 6 mois	62,7	73,3
À 12 mois	62,7	66,0
À 24 mois	43,0	57,8

Figure 2. Courbe de survie globale de patients atteints de LPT-EBV+ r/r à la suite d'une greffe d'organe solide – étude RS002 (publication de Dharnidharka et al., 2022) - Source : Rapport technique de l'industriel du 16/08/2023

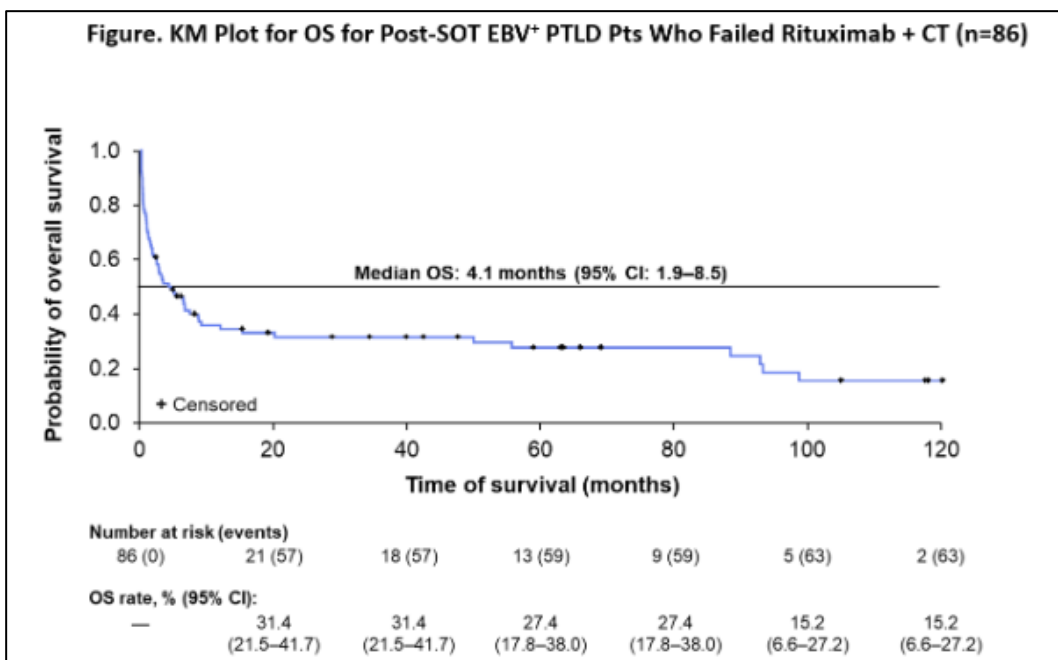


Figure 3. Courbe de survie globale de patients atteints de LPT-EBV+ r/r à la suite d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques – étude RS002 - Source : Rapport technique de l'industriel du 16/08/2023

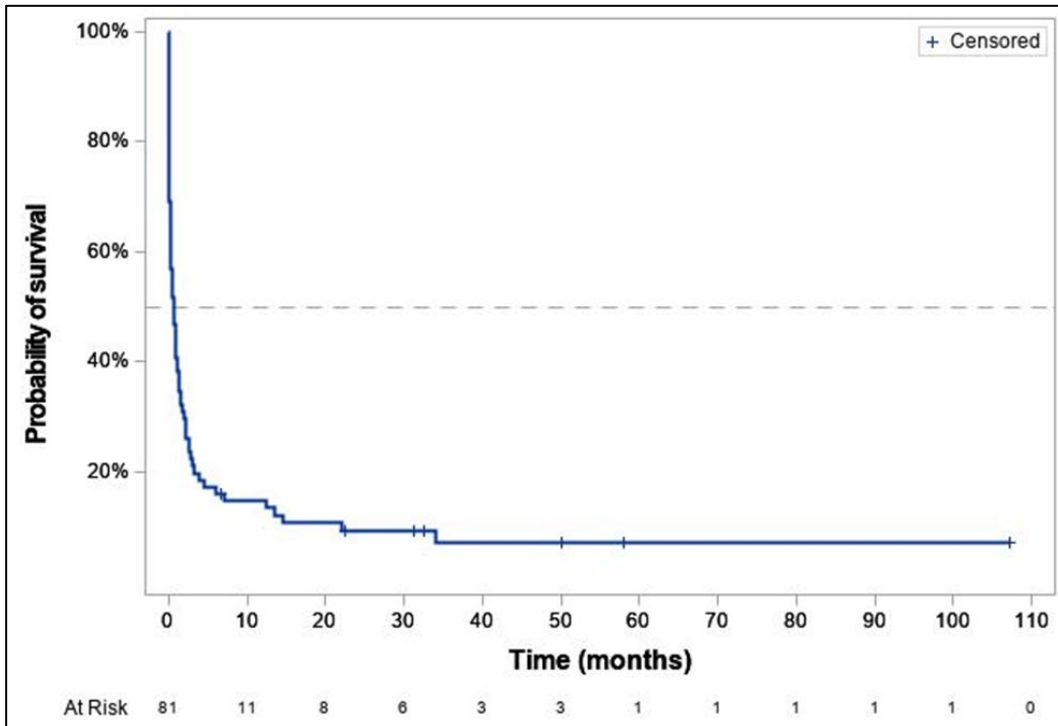
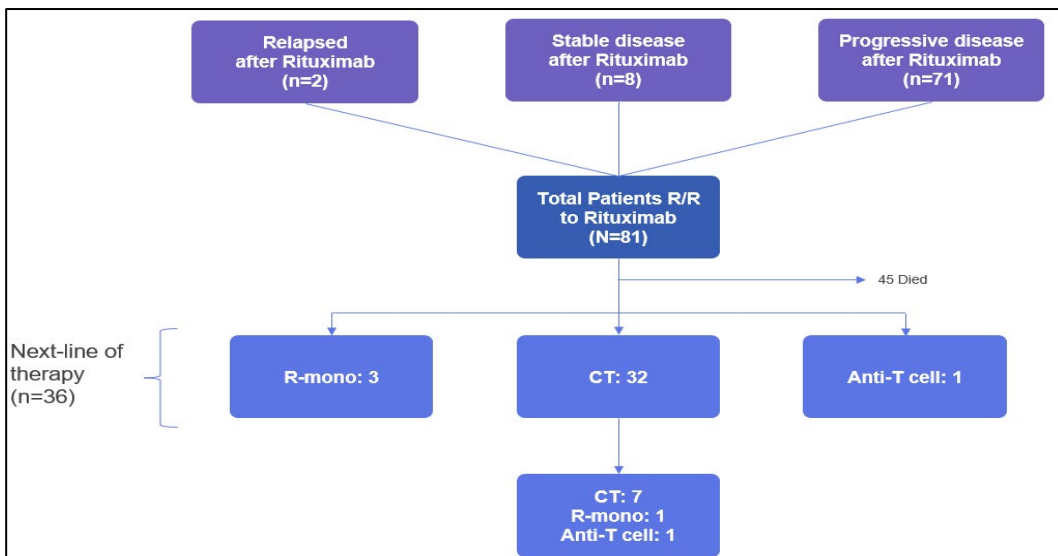
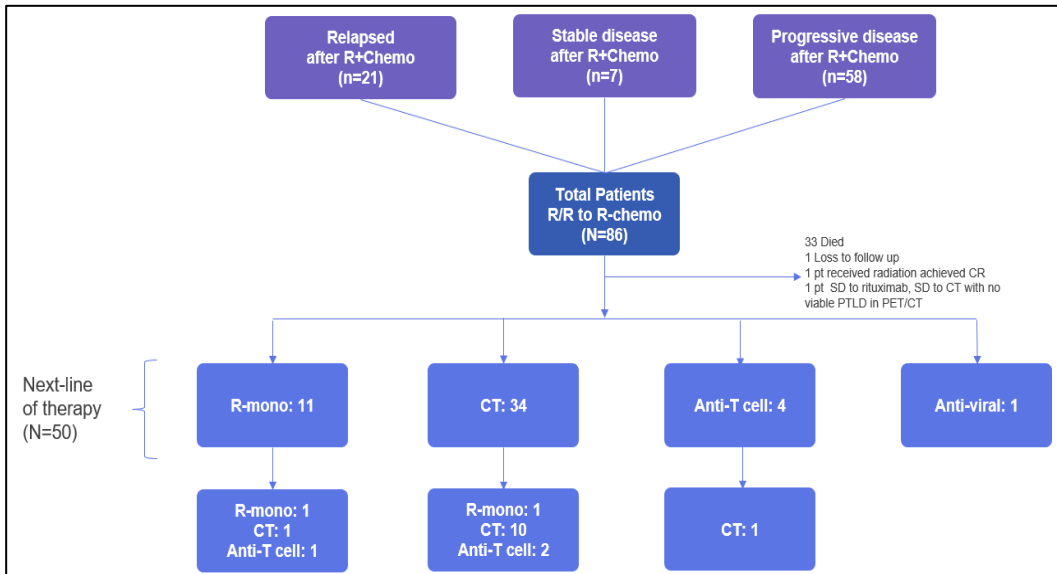


Figure 4. Description de la prise en charge de la cohorte C-GCSH – étude RS002 - Source : Rapport technique de l'industriel du 16/08/2023



R/R : réfractaire ou en rechute ; R-mono : Rituximab en monothérapie ; CT : Chimiothérapie ; Anti-T cell : thérapie cellulaire de lymphocytes T anti-EBV

Figure 5. Description de la prise en charge de la cohorte C-TOS-R+C – étude RS002 - Source : Rapport technique de l'industriel du 16/08/2023



R+Chemo : Rituximab + chimiothérapie ; CR : Réponse complète ; SD : Maladie stable ; R/R : réfractaire ou en rechute ; R-mono : Rituximab en monothérapie ; CT : Chimiothérapie ; Anti-T cell : thérapie cellulaire de lymphocytes T anti-EBV

Tableau 7. Distribution des traitements de la RS002 par cohorte - Source : Rapport technique de l'industriel du 16/08/2023

Traitements administrés	Nombre de patients
C-GCSH (n=36)	
R-CHOP	14
CHOP	4
CVP	3
Rituximab en monothérapie	3
R-CVP	2
C-TOS-R+C (n=50)	
Rituximab en monothérapie	11
R-CHOP	3
R-ESHAP	3
R-ICE	3
BRENTUXIMAB	2
CARBOPLATIN + ETOPOSIDE	2
R-BENDAMUSTINE	2
R-GEMOX	2
RITUXIMAB AND CYTOXAN	2

CHOP : Cyclophosphamide, Doxorubicine, Vincristine, Prednisone ; R-CHOP : Rituximab + CHOP ; CVP : Cyclophosphamide, Vincristine, Prednisone ; R-CVP : Rituximab + CVP ; R-ESHAP : Rituximab + Étoposide, Méthylprednisolone, Cytarabine, Cisplatine ; R-ICE : Rituximab + Ifosfamide, Carboplatine, Étoposide ; R-BENDAMUSTINE : Rituximab + Bendamustine ; R-GEMOX : Rituximab, Gemcitabine, Oxaliplatine

4.1.2. Modélisation

4.1.2.1. Population simulée

Description de la population simulée

Tableau 8. Caractéristiques de la population simulée dans le modèle - Source : Rapport technique de l'industriel du 16/08/2023

	Population simulée
Âge des patients	42,30
Sexe Homme, n (%)	56,4%
Poids moyen (kg)	65,03
Surface corporelle moyenne (m ²)	1,73

Comparaison indirecte

Tableau 9. Caractéristiques démographiques et de la maladie à l'inclusion dans les deux groupes de la comparaison indirecte - Source : Rapport technique de l'industriel du 16/08/2023

	Cohortes C-TOS-R+C et C-GCSH de l'étude ALLELE – analyse du 29/07/2022 (N=39)	Groupe contrôle externe (RS002) (N=165)
Age au diagnostic		
Médiane (Min-Max)	42,1 (3,2 - 80,8)	48,0 (1,0 - 78,0)
Sexe		
Femme, n (%)	17 (43,6)	59 (35,8)
Atteinte extra ganglionnaire, n (%)	28 (71,8)	120 (72,7)
Survenue précoce du LPT, n (%)*	17 (43,6)	88 (53,3)
Réponse au traitement initial par rituximab, n (%)		
Répondeurs	14 (35,9)	40 (24,2)
Non répondeurs	25 (64,1)	125 (75,8)
CD20 au diagnostic, n (%)		
CD20 positif	23 (59,0)	123 (74,6)
CD20 négatif	8 (20,5)	23 (13,9)
Inconnu	8 (20,5)	19 (11,5)
Nombre de lignes de traitements antérieurs, n (%)		
1	22 (56,4)	114 (69,1)
≥ 2	17 (43,6)	51 (30,9)
Type d'organe transplanté pour la cohorte SOT		
Rein	7 (36,8)	24 (28,6)
Foie	0 (0)	19 (22,6)
Poumon	1 (5,3)	22 (26,2)
Coeur	7 (36,8)	14 (16,7)
Autre	0 (0)	1 (1,2)
Multi-organes	4 (21,1)	4 (4,8)
Indice de pronostic LPT		
1) Age, n (%)		
< 60 (faible risque)	25 (64,1)	128 (77,6)
≥ 60 (haut risque)	14 (35,9)	37 (22,4)
2) Score ECOG / Karnofsky (Lansky), n (%)		
< 2 / ≥ 70% (faible risque)	26 (66,7)	32 (19,4)
≥ 2 / < 70% (haut risque)	13 (33,3)	53 (32,1)
Manquant	0 (0)	80 (48,5)
3) LDH, n (%)	8 (20,5)	24 (14,6)

Normal (faible risque)	29 (74,4)	102 (61,8)
Elevée (haut risque)	2 (5,1)	39 (23,6)
Donnée manquante		

Tableau 10. Répartition des patients des cohortes d'ALLELE par score ECOG (ALLELE – juillet 2022) - Source : Rapport technique de l'industriel du 16/08/2023

	C-TOS-R+C N = 19	C-GCSH N = 20	Total (N=39)
ECOG performance score (age >= 16) - n (%)	17	19	36
0	5 (29.4)	5 (26.3)	10 (27,8)
1	5 (29.4)	9 (47.4)	14 (38,9)
2	5 (29.4)	3 (15.8)	8 (22,2)
3	2 (11.8)	2 (10.5)	4 (11,1)

Tableau 11. Comparaison de la distribution du score ECOG / Indice de Karnofsky (chez les moins de 18 ans) - Source : Rapport technique de l'industriel du 16/08/2023

	Cohortes C-TOS-R+C et C-GCSH de l'étude ALLELE (N=39)	Groupe contrôle externe (RS002) (N=51)*
Score ECOG / Indice de Karnofsky		
< 2 / ≥ 70%	26 (66,7)	21 (41,1)
≥ 2 / < 70%	13 (33,3)	30 (58,8)

Tableau 12. Synthèse des résultats de comparaisons indirectes - Source : Rapport technique de l'industriel du 16/08/2023

	Hazard ratio (IC95%)	p-value
Analyse de référence (SMRW / instauration du traitement [date index 1] / 2010-2018)		
Avant ajustement	0.51 (0.29, 0.90)	0,020
Après ajustement	0,41 (0,23 ; 0,72)	0,002
Analyse de sensibilité (SMRW / progression [date index 2] / 2010-2018)		
Avant ajustement	0,33 (0,20 ; 0,54)	< 0,0001
Après ajustement	0,31 (0,18 ; 0,53)	< 0,0001
Analyse de sensibilité (SMRW / instauration du traitement [date index 1] / 2000-2018)		
Avant ajustement	0.52 (0.31, 0.89)	0,018
Après ajustement	0,44 (0,25 ; 0,76)	0,004
Analyse de sensibilité (IPTW / instauration du traitement [date index 1] / 2010-2018)		
Avant ajustement	0.51 (0.29, 0.90)	0,020
Après ajustement	0,47 (0,24 ; 0,89)	0,020

Tableau 13. Caractéristiques démographiques et de la maladie à l'inclusion dans les deux groupes de la comparaison indirecte – Analyse de référence (comparaison # 1) - Source : Rapport technique de l'industriel du 16/08/2023

	Cohortes C-TOS-R+C et C-GCSH de l'étude ALLELE – analyse du 29/07/2022 (N=39)	Groupe contrôle externe (RS002) (N=55)
Age au diagnostic		
Médiane (Q1 ; Q3) (Min-Max)	42,4 (24,0 ; 65,1) (3,2 - 81,5)	44,1 (32,6 ; 60,1) (3,3 – 73,6)
Sexe		
Femme, n (%)	17 (43,6)	22 (40,0)
Atteinte extra ganglionnaire, n (%)	28 (71,8)	34 (61,8)
Survenue précoce du LPT, n (%)	17 (43,6)	26 (47,3)
Réponse au traitement initial par rituximab, n (%)		
Répondeurs	14 (35,9)	17 (30,9)
Non répondeurs	25 (64,1)	38 (69,1)
Nombre de lignes de traitements antérieurs, n (%)		
1	22 (56,4)	38 (69,1)
≥ 2	17 (43,6)	17 (30,9)
Type de transplantation, n (%)		
GCSH	20 (51,3)	27 (49,1)
TOS	19 (48,7)	28 (50,9)
Type d'organe transplanté pour la cohorte SOT		
Rein	7 (36,8)	11 (20,0)
Foie	0 (0)	5 (9,1)
Poumon	1 (5,3)	7 (12,1)
Cœur	7 (36,8)	3 (5,5)
Autre	0 (0)	1 (1,8)
Multi-organes	4 (21,1)	1 (1,8)
Délai depuis le diagnostic de LPT, (mois)		
Médiane (Q1 ; Q3) (Min-Max)	6,7 (3,7 ; 63,7) (0,6 - 282,5)	6,5 (3,0 ; 100,8) (0,9 – 334,5)

Tableau 14. Comparaison des facteurs pronostiques - Source : Rapport technique de l'industriel du 16/08/2023

	Cohortes C-TOS-R+C et C-GCSH de l'étude ALLELE (N=39)	Groupe contrôle externe (RS002) (N=55)
Âge	25 (64,1)	41 (74,5)
< 60 ans	14 (35,9)	14 (24,5)
≥ 60 ans		

Score ECOG / Indice de Karnofsky		
< 2 / ≥ 70%	26 (66,7)	12 (21,8)
≥ 2 / < 70%	13 (33,3)	15 (27,3)
Manquant	-	28 (50,9)
Niveau de LDH		
Normal	8 (20,5)	9 (16,4)
Elevé	29 (74,4)	35 (63,6)
Manquant	-	11 (20,0)

Tableau 15. Hazard ratio sur la survie globale (référence prise en charge standard) pré- et post-ajustement - Source : Rapport technique de l'industriel du 16/08/2023

	Hazard ratio (IC95%)	p-value
Avant ajustement	0.51 (0.29, 0.90)	0,020
Après ajustement	0,41 (0,23 ; 0,72)	0,002

Figure 6. Courbes de Kaplan-Meier d'EBVALLO® et de la prise en charge standard sans ajustement - Source : Rapport technique de l'industriel du 16/08/2023

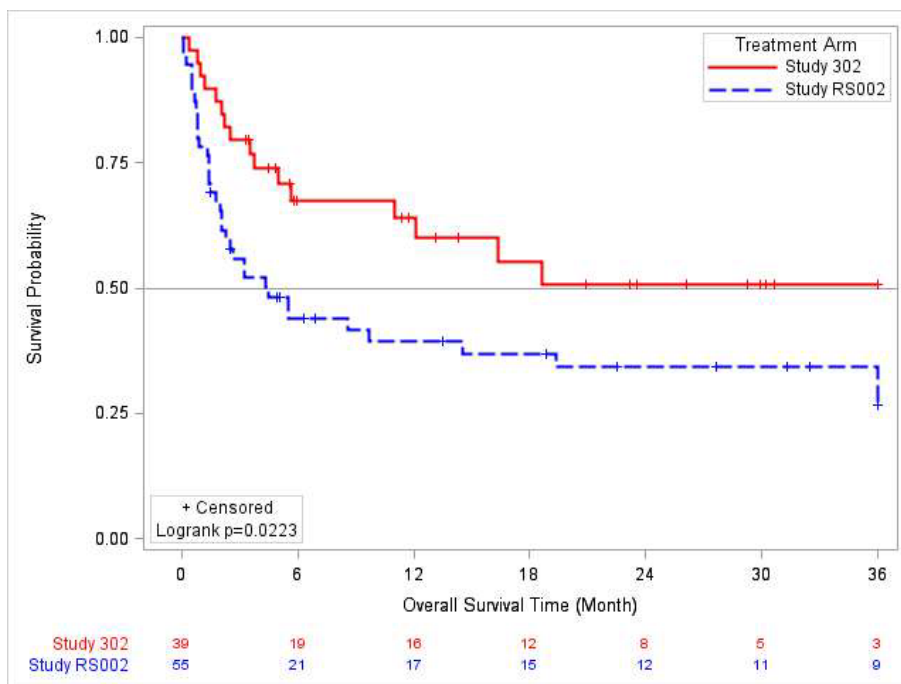


Figure 7. Courbes de Kaplan-Meier d'EBVALLO® et de la prise en charge standard après ajustement (analyse de référence – comparaison # 1) - Source : Rapport technique de l'industriel du 16/08/2023

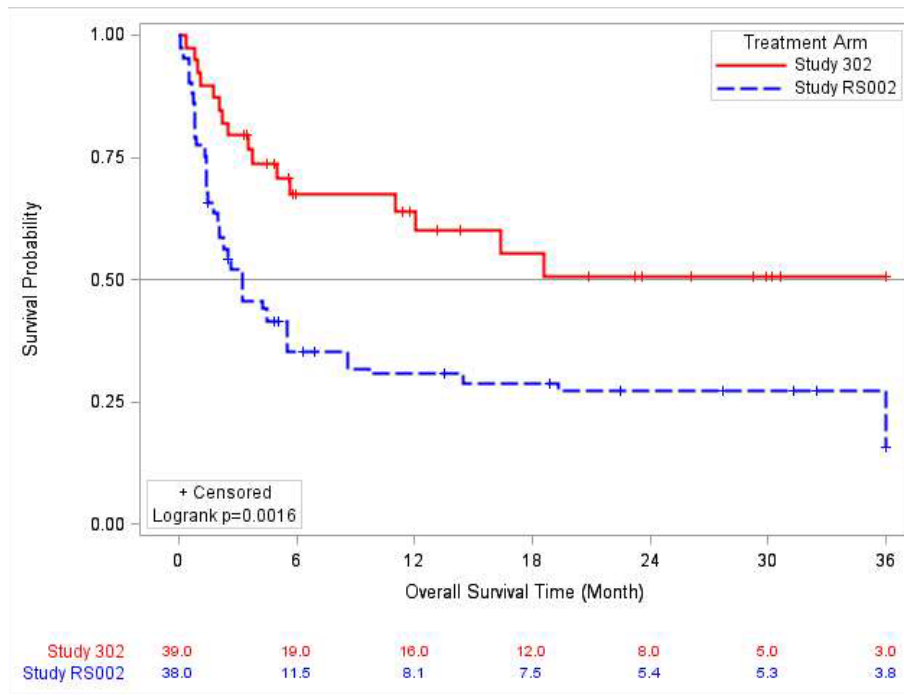


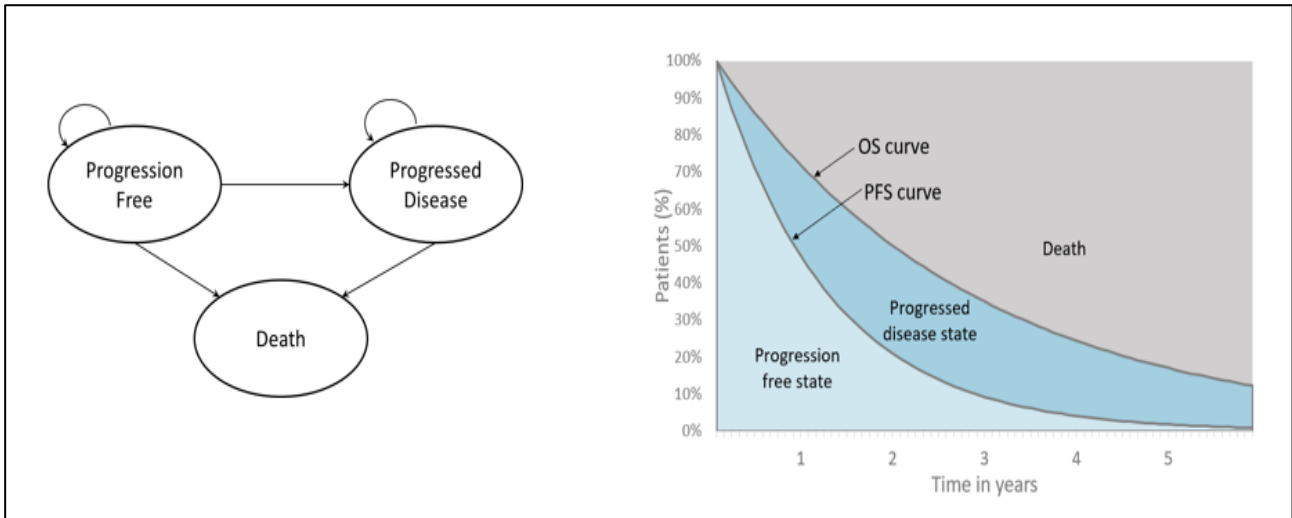
Tableau 16. Synthèse des résultats de comparaison indirecte - Source : Rapport technique de l'industriel du 16/08/2023

	Hazard ratio (IC95%)	p-value
Analyse de référence (SMRW / instauration du traitement [date index 1] / 2010-2018)		
Avant ajustement	0,51 (0,29, 0,90)	0,020
Après ajustement	0,41 (0,23 ; 0,72)	0,002
Analyse de sensibilité (SMRW / progression [date index 2] / 2010-2018)		
Avant ajustement	0,33 (0,20 ; 0,54)	< 0,0001
Après ajustement	0,31 (0,18 ; 0,53)	< 0,0001
Analyse de sensibilité (SMRW / instauration du traitement [date index 1] / 2000-2018)		
Avant ajustement	0,52 (0,31, 0,89)	0,018
Après ajustement	0,44 (0,25 ; 0,76)	0,004
Analyse de sensibilité (IPTW / instauration du traitement [date index 1] / 2010-2018)		
Avant ajustement	0,51 (0,29, 0,90)	0,020
Après ajustement	0,47 (0,24 ; 0,89)	0,020

4.1.2.2. Structure du modèle

Type de modèle et états modélisés

Figure 8. Structure du modèle retenue - Source : Rapport technique de l'industriel du 16/08/2023



4.1.2.3. Prise en compte de la dimension temporelle

Durée de simulation

Figure 9. Courbe de survie globale de patients atteints de LPT-EBV+ r/r à la suite d'une greffe d'organe solide – étude RS002 (publication de Dharnidharka et al., 2022) - Source : Rapport technique de l'industriel du 16/08/2023

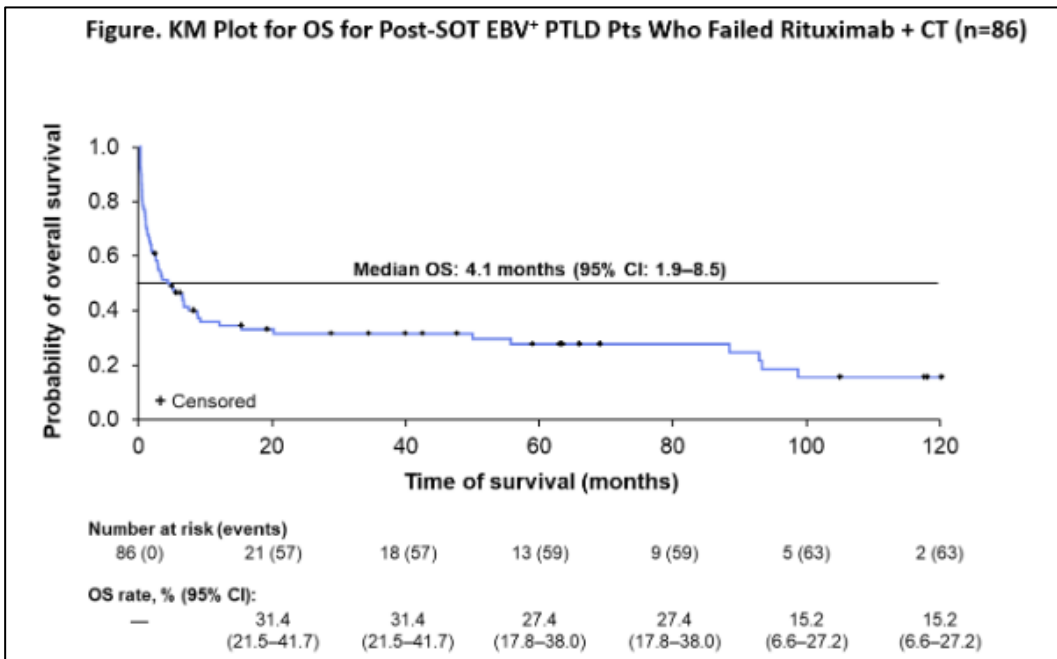
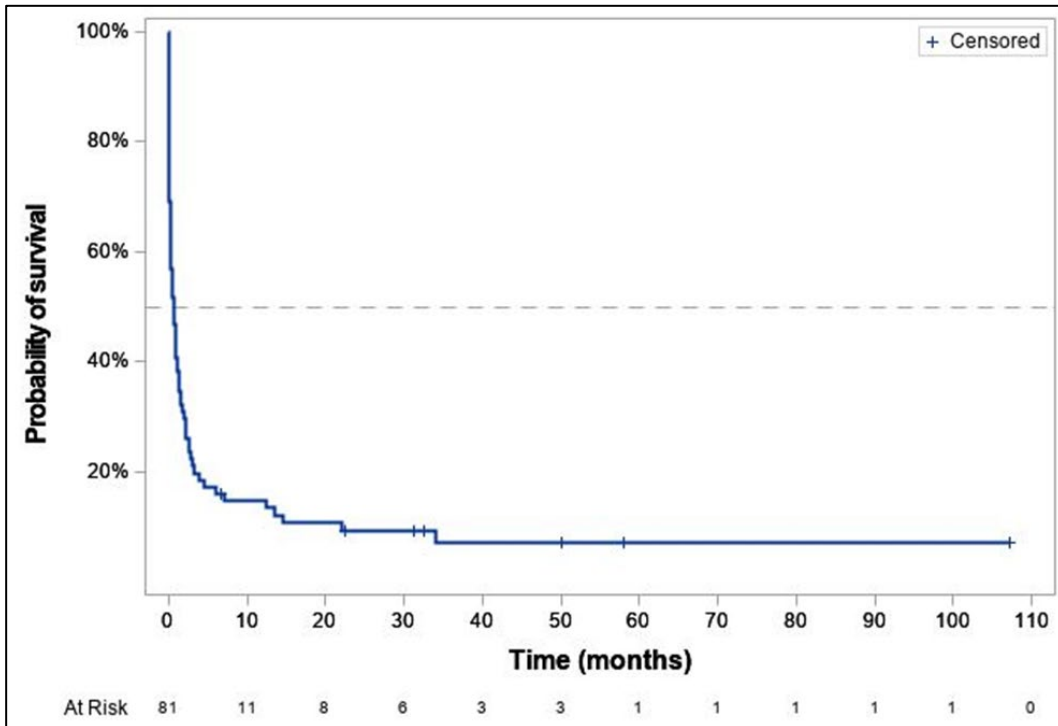


Figure 10. Courbe de survie globale de patients atteints de LPT-EBV+ r/r à la suite d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques – étude RS002 - Source : Rapport technique de l'industriel du 16/08/2023



4.1.2.4. Estimation des courbes de survies

Sources de données

Figure 11. Données de survie globale ajustées par la méthode de comparaison indirecte (analyse de référence) - Source : Rapport technique de l'industriel du 16/08/2023

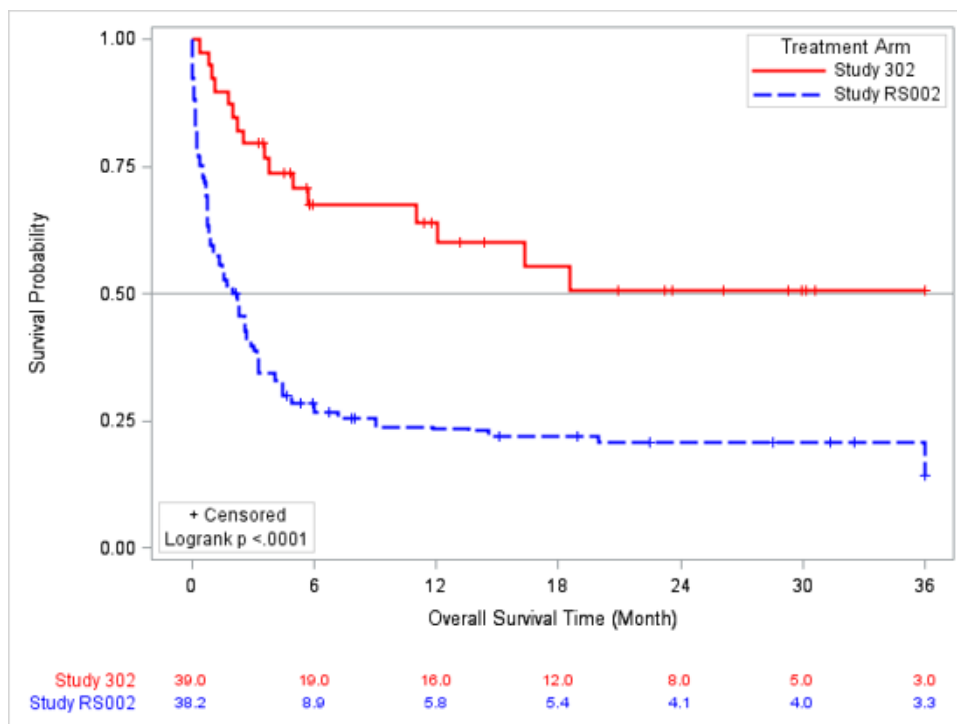


Figure 12. Courbes de survie globale dans la cohorte C-TOS-R+C en population FAS (analyse du 29/07/2022) – Etude ALLELE - Source : Rapport technique de l'industriel du 16/08/2023

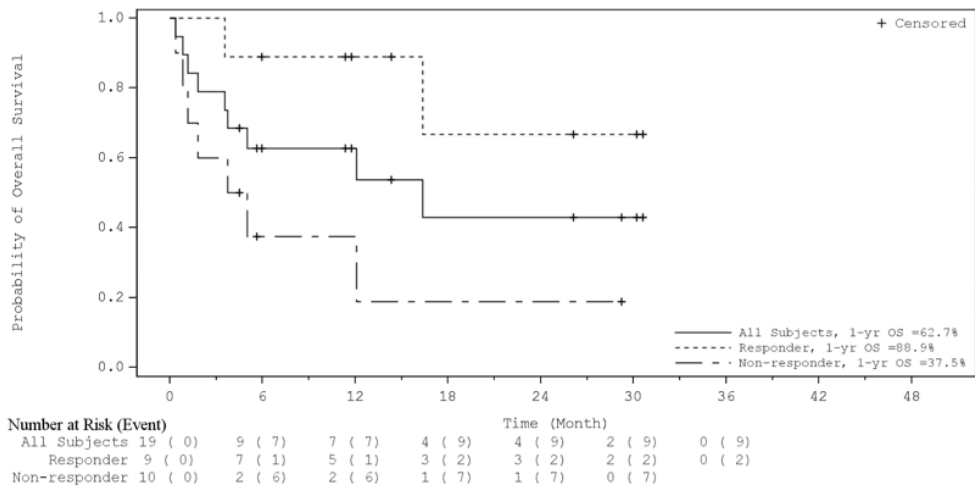
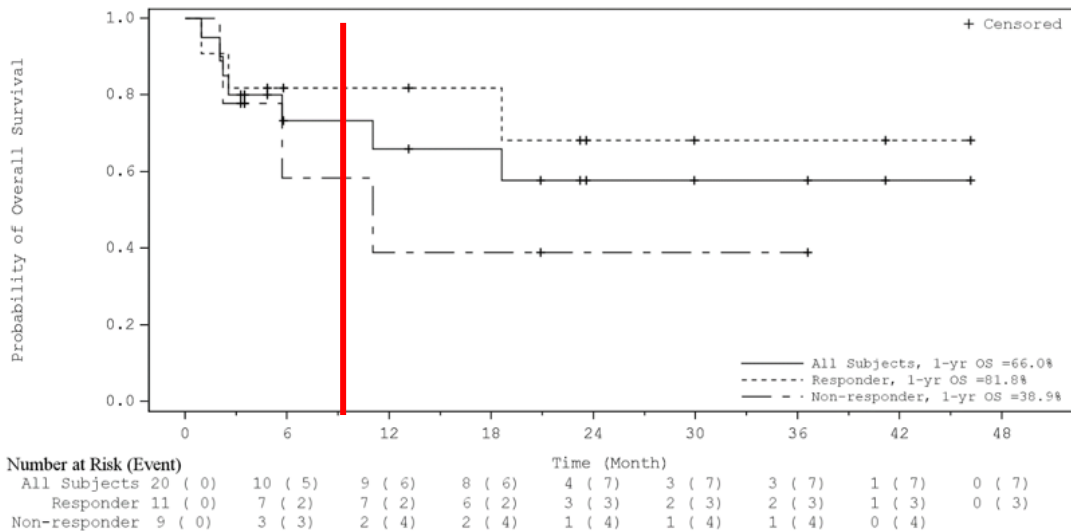


Figure 13. Courbes de survie globale dans la cohorte C-GCSH en population FAS (analyse du 29/07/2022) – Etude ALLELE - Source : Rapport technique de l'industriel du 16/08/2023



Données introduites dans le modèle

Figure 14. Données de SG issues de la comparaison indirecte n°1 – analyse de référence - Source : Rapport technique de l'industriel du 16/08/2023

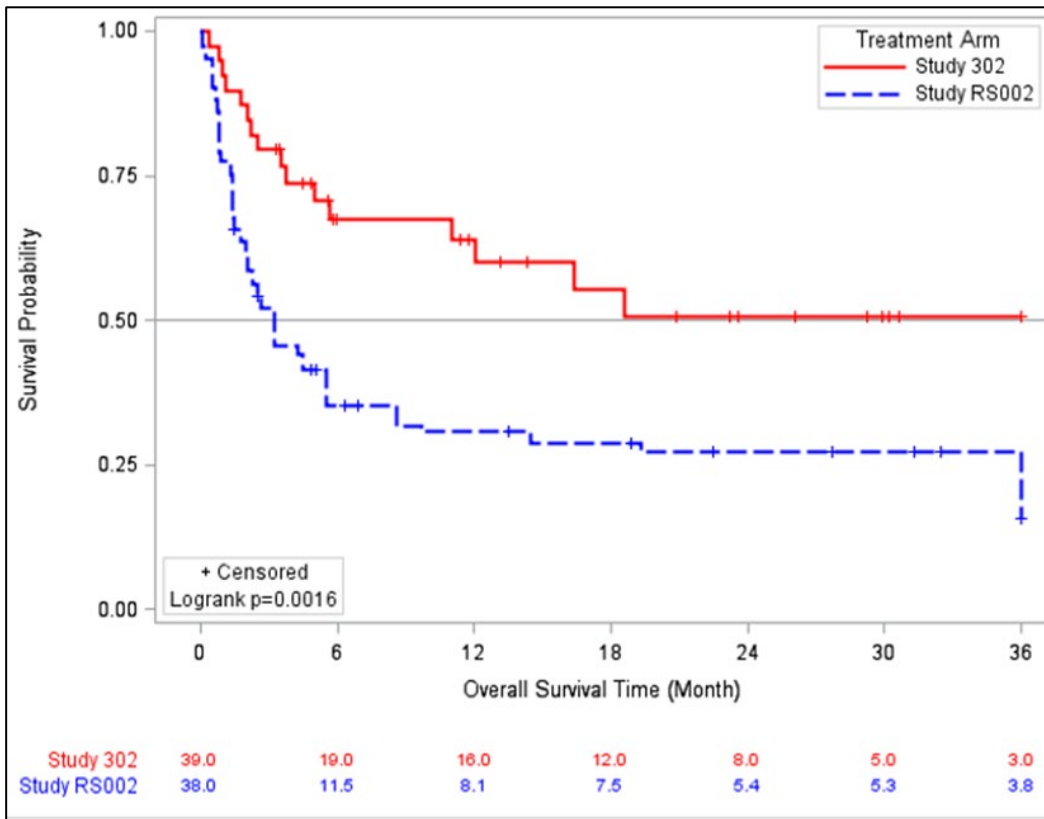
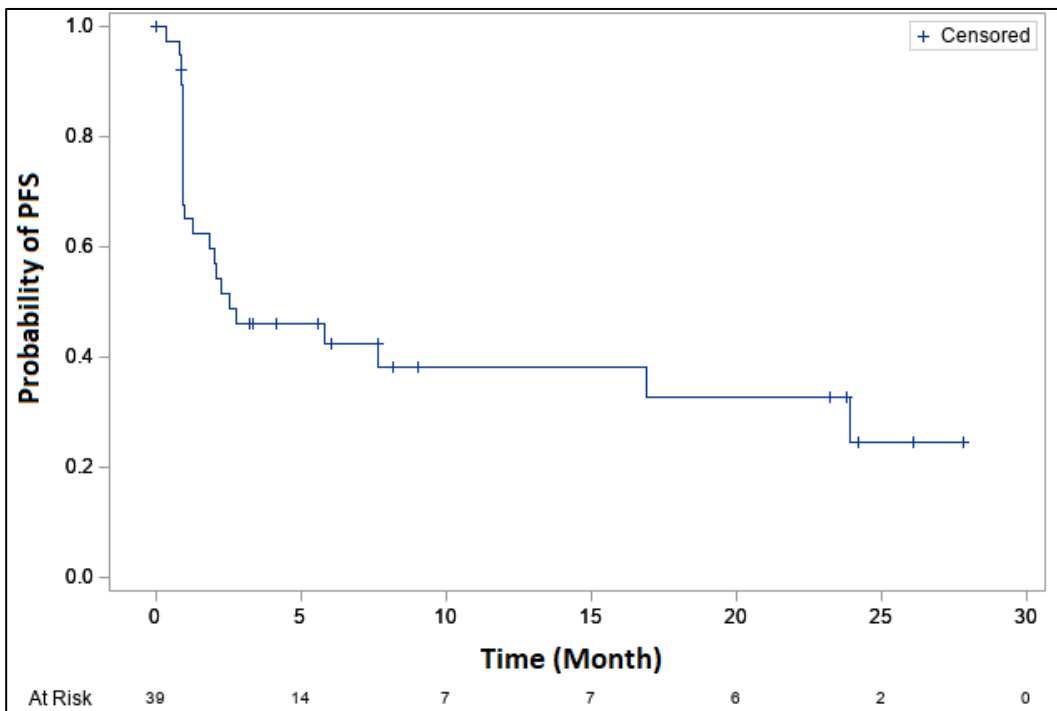


Figure 15. Courbe de Kaplan-Meier de la SSP d'EBVALLO® (ALLELE – gel de base du 29/07/2022) - Source : Rapport technique de l'industriel du 16/08/2023



Méthode d'estimation

Survie Globale

Figure 16. Courbes de log-risques cumulés sur la survie globale – analyse de référence - Source : Rapport technique de l'industriel du 16/08/2023

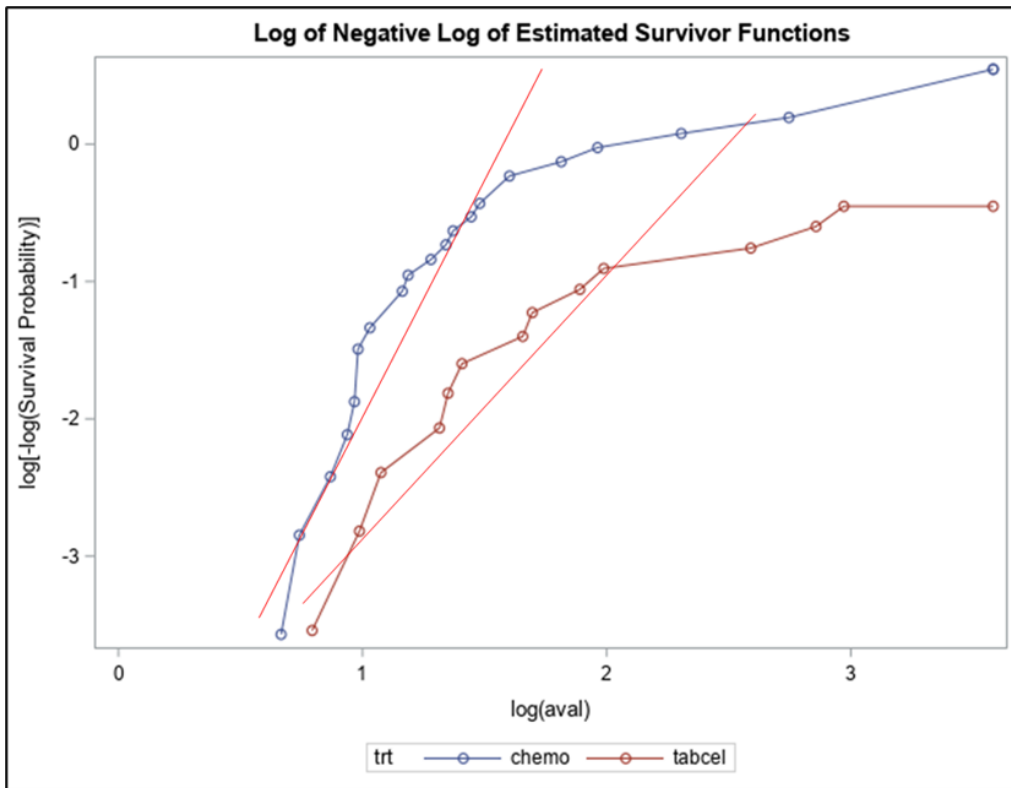


Figure 17. Résidus de Schoenfeld sur la survie globale – analyse de référence - Source : Rapport technique de l'industriel du 16/08/2023

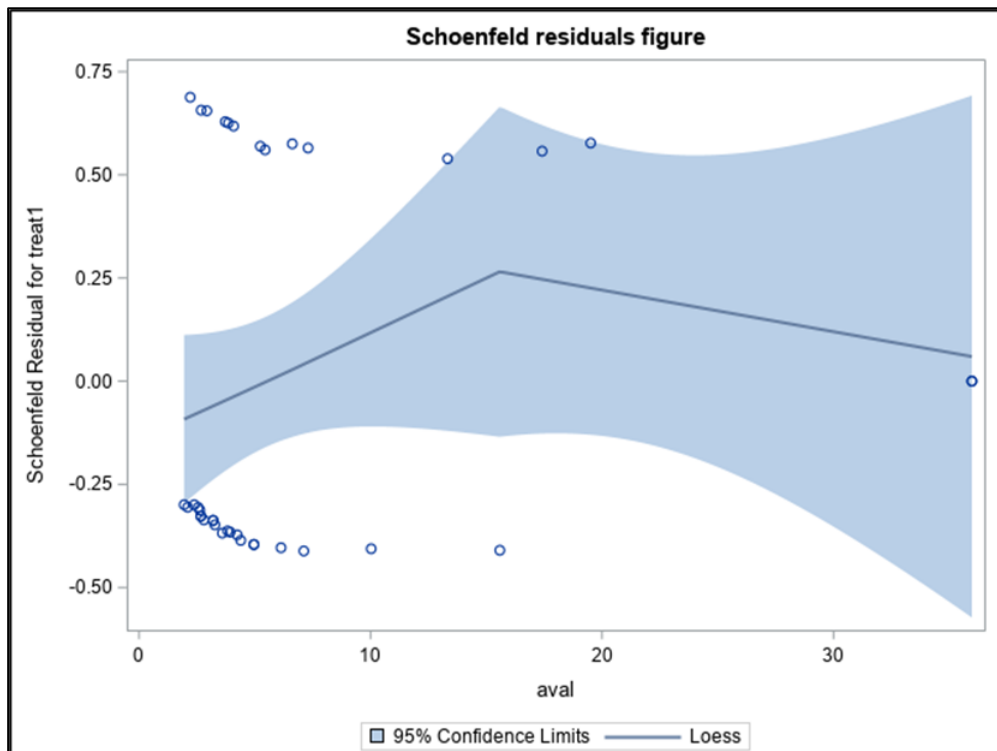


Tableau 17. Critères AIC et BIC associés aux extrapolations des courbes de SG – analyse de référence - Source : Rapport technique de l'industriel du 16/08/2023

Bras		Exponen- tielle	Gamma	Gen. Gamma	Gompertz	Log logis- tique	Log nor- male	Weibull
EBVALLO®	AIC	144,98	142,26	137,40	136,95	139,74	138,25	141,35
	BIC	146,64	145,58	142,39	140,28	143,06	141,58	144,68
Prise en charge standard	AIC	181,141	182,915	153,560	177,036	173,601	172,246	182,020
	BIC	182,779	186,190	158,472	180,311	176,876	175,522	185,296

Figure 18. Extrapolation par une fonction gamma généralisée de la survie globale d'EBVALLO® (ALLELE – juillet 2022) à court-terme - Source : Rapport technique de l'industriel du 16/08/2023

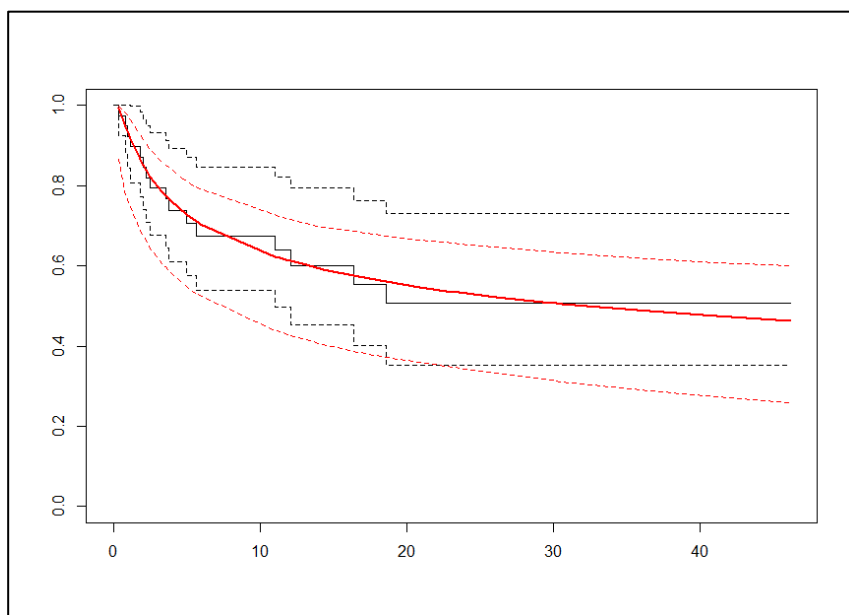


Figure 19. Extrapolation par une fonction log-normale de la survie globale d'EBVALLO® (ALLELE – juillet 2022) à court-terme - Source : Rapport technique de l'industriel du 16/08/2023

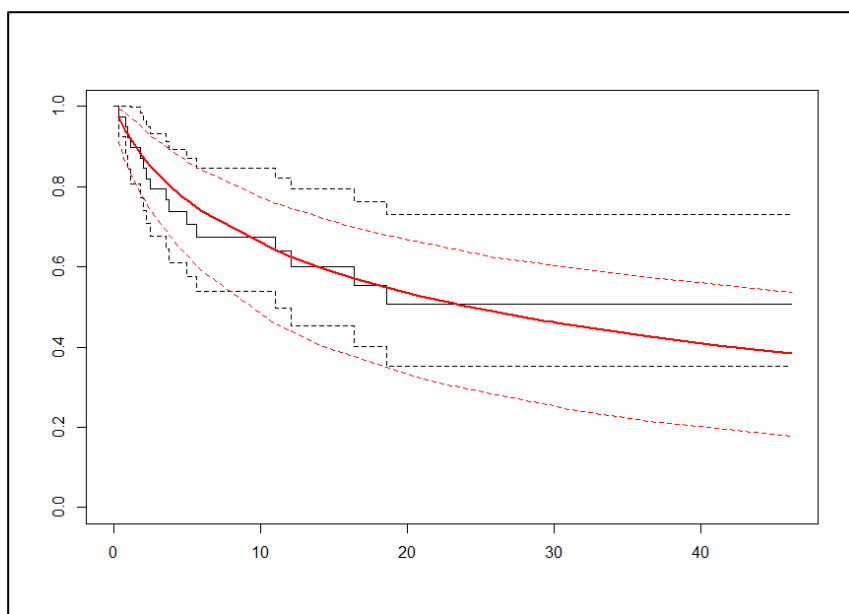


Figure 20. Extrapolation par une fonction gamma généralisée de la survie globale de la prise en charge standard (comparaison indirecte) à court-terme - Source : Rapport technique de l'industriel du 16/08/2023

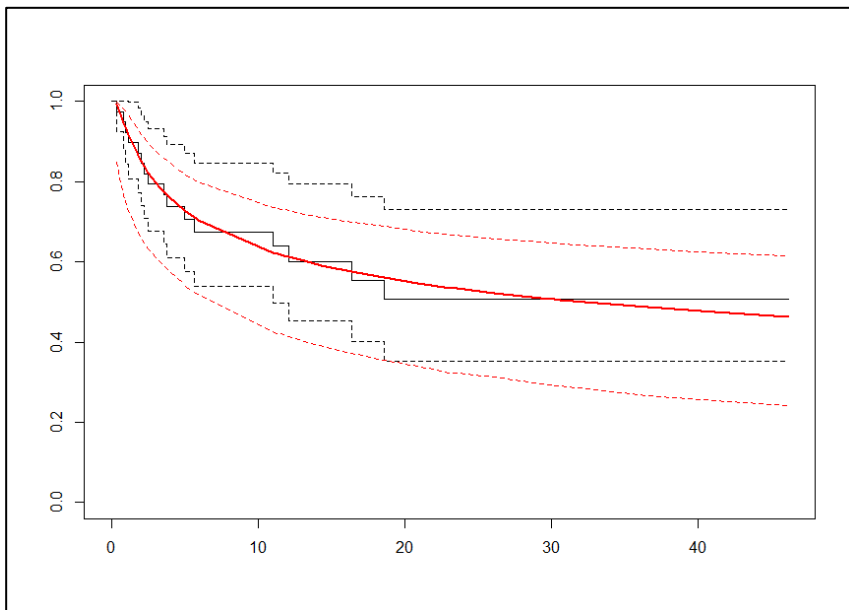
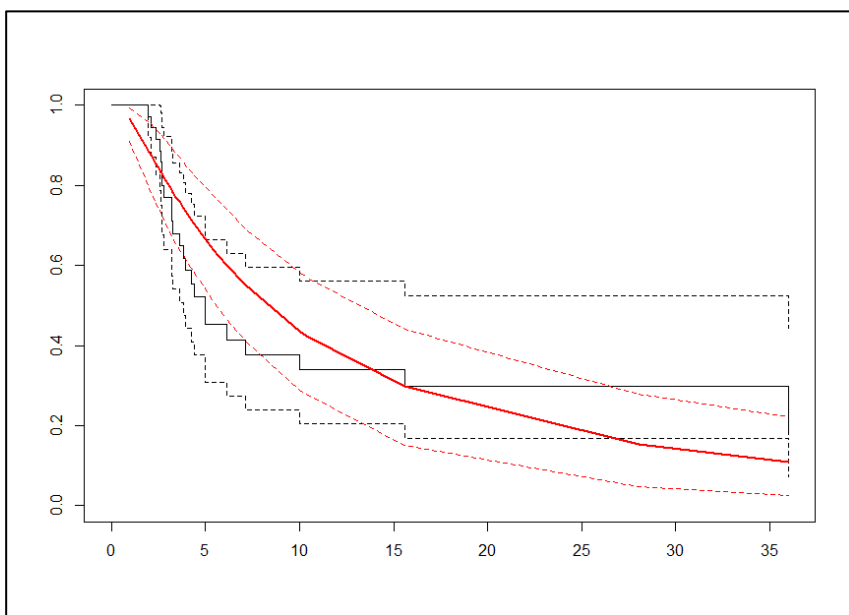


Figure 21. Extrapolation par une fonction log-normale de la survie globale de la prise en charge standard (comparaison indirecte) à court-terme - Source : Rapport technique de l'industriel du 16/08/2023



Survie Sans Progression

Tableau 18. Critères AIC et BIC associés aux extrapolations de la SSP d'EBVALLO® – analyse de référence - Source : Rapport technique de l'industriel du 16/08/2023

Bras	Critères	Exponential	Gamma	Gen. Gamma	Gompertz	Loglogistic	Lognormal	Weibull
ALLELE	AIC	163,164	157,752	135,286	148,201	149,027	147,008	155,039
	BIC	164,827	161,079	140,277	151,528	152,354	150,335	158,367

Figure 22. Extrapolations de la SSP d'EBVALLO® - Source : Rapport technique de l'industriel du 16/08/2023

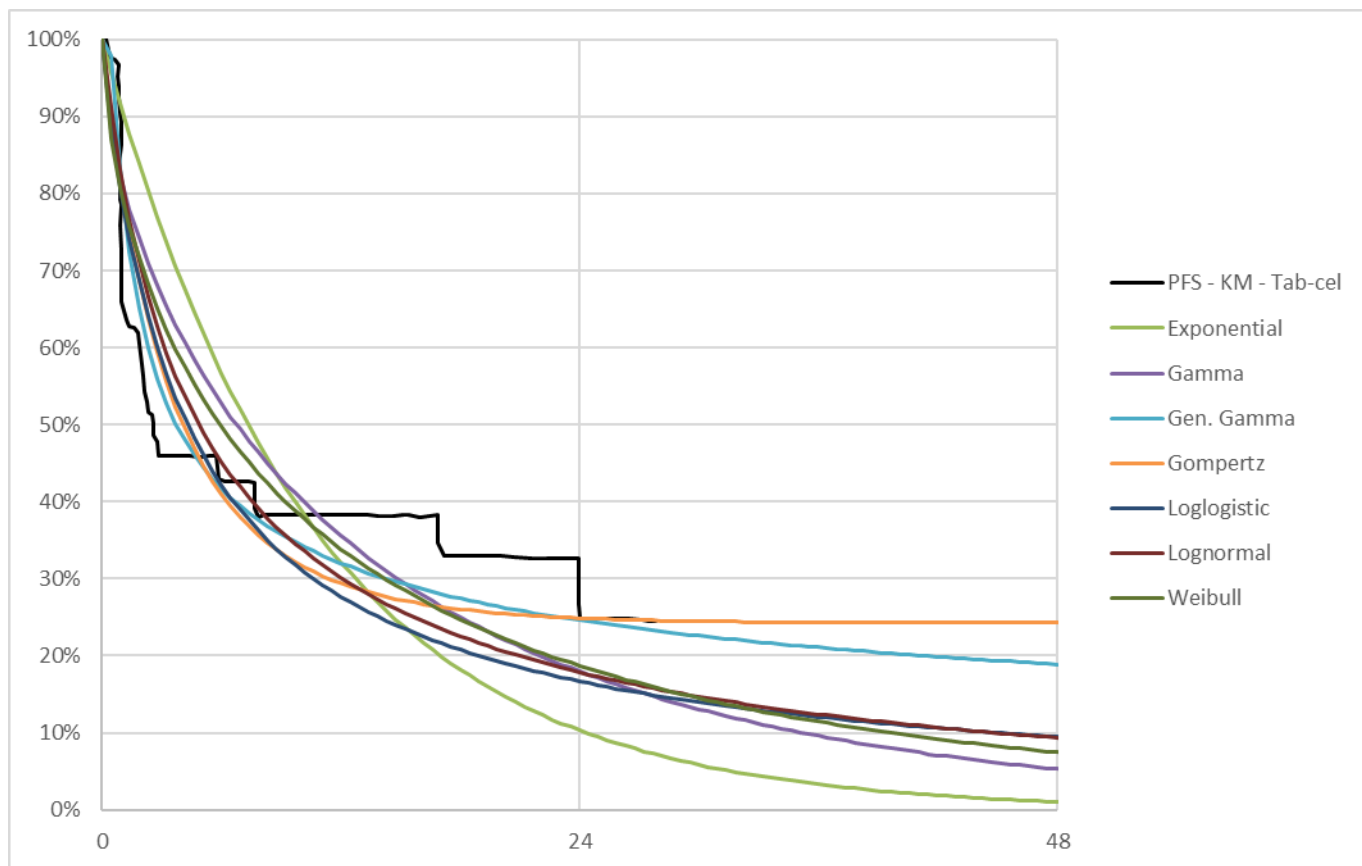


Tableau 19. Taux de survie sans progression selon les extrapolations - Source : Rapport technique de l'industriel du 16/08/2023

Mois	Kaplan-Meier	Exponential	Gamma	Gamma généralisée	Gompertz	Loglogistic	Lognormal	Weibull
	Bras EBVALLO®							
6	42,8%	56,7%	52,7%	41,7%	40,9%	42,2%	45,2%	49,7%
12	38,3%	32,1%	35,6%	32,0%	29,4%	27,7%	30,1%	33,9%

4.1.2.5. Estimation d'occurrence des événements intercurrents

Événements indésirables

Tableau 20. Occurrence des EI retenus dans le modèle - Source : Rapport technique de l'industriel du 16/08/2023

Type d'événement	ALLELE (n=53)
Anémie	3 (5,56%)
Diminution du nombre de neutrophiles	8 (15,09%)
Fatigue	3 (5,56%)
Hypertension	3 (5,56%)
Hypotension	3 (5,56%)
Insuffisance rénale aigüe	4 (7,55%)
Insuffisance respiratoire	3 (5,56%)
Neutropénie fébrile	3 (5,56%)
Pneumonie	3 (5,56%)
Sepsis	5 (9,43%)
Vomissements	4 (7,55%)

Arrêts de traitement

Tableau 21. Nombre de doses et nombre de cycles de traitement par EBBALLO® (ALLELE – gel de base du 29/07/2022) - Source : Rapport technique de l'industriel du 16/08/2023

Durée de traitement	C-TOS-R+C (n=19)	C-GCSH (n=20)
Nombre de doses		
Moyenne (SD)	6,9 (4,9)	8,2 (4,1)
Médiane (Q1 – Q3)	6,0 (3,0 – 9,0)	8,5 (6,0 – 10,5)
Min - Max	2 – 18	2 - 15
Nombre de cycles		
Moyenne (SD)	2,4 (1,6)	2,8 (1,3)
Médiane (Q1 – Q3)	2,0 (1,0 - 3,0)	3,0 (2,0 – 3,5)
Min - Max	1 – 6	1 - 5

4.1.3. Mesure et valorisation des états de santé en utilité

4.1.3.1. Sources de données

Tableau 22. Taux de réponse aux questionnaires EQ-5D-5L issues de l'essai ALLELE* - Source : Rapport technique de l'industriel du 16/08/2023

	C-GCSH (n=19)	C-TOS-R+C (n=18)	Total (n=37)
A l'inclusion	18/19 (95%)	16/18 (89%)	34/37 (92%)
Cycle 1 jour 15	9/19 (47%)	5/18 (28%)	14/37 (38%)
Cycle 2 jour 1	14/15(93%)	8/11 (73%)	22/26 (85%)
Cycle 3 jour 1	10/10 (100%)	7/7 (100%)	17/17 (100%)
Cycle 4 jour 1	4/4 (100%)	4/4 (100%)	8/8 (100%)
Cycle 5 jour 1	2/2 (100%)	3/3 (100%)	5/5 (100%)
Cycle 6 jour 1	0/0 (0%)	1/1 (100%)	1/1 (100%)
30 jours après la dernière dose	8/19 (42%)	8/18 (44%)	16/37 (43%)
180 jours après la dernière dose	4/19 (21%)	4/18 (22%)	8/37 (22%)
Visite à 2 ans	5/19 (26%)	2/18 (11%)	7/37 (19%)

C-TOS-R+C : Cohorte post SOT d'ALLELE résistant/réfractaire au rituximab + chimiothérapie ; C-GCSH : Cohorte post HCT d'ALLELE

* Les patients pédiatriques n'ont pas été inclus dans l'analyse de l'utilité

Tableau 23. Valeurs d'utilité moyennes par état de santé - ALLELE - Source : Rapport technique de l'industriel du 16/08/2023

	m	Moyenne	Std	Min	Max
A l'inclusion	34	0,7962	0,2243	0,1077	1,0000
Pré-progression	130	0,8529	0,1693	0,1077	1,0000
Post-progression	17	0,8944	0,1138	0,6799	1,0000

m : nombre de questionnaires ; Std : déviation standard

Tableau 24. Caractéristiques des patients correspondant aux 17 observations relatives à l'estimation du score d'utilité post-progression – essai ALLELE - Source : Rapport technique de l'industriel du 16/08/2023

Caractéristiques	C-TOS-R+C (n=4)	C-GCSH (n=5)	Total (n=9)
Age			
Moyen (SD)	50.0 (21,3)	46.1 (21,1)	47.8 (19,9)
Médian (Q1 - Q3)	56.4 (34,8-65,2)	42.3 (27,3 – 65,1)	50.0 (27,3 – 65,1)
Min – Max	20,0 – 67,0	25,0 – 70,6	20,0 – 70,6
< 18 - n (%)	0 (100)	0 (100)	0 (100)
≥ 18 - n (%)	4 (100)	5 (100)	9 (100)
Sexe			
Hommes - n (%)	1 (25,0)	4 (80,0)	5 (55,6)
Femmes - n (%)	3 (75,0)	1 (20,0)	4 (44,4)
ECOG (pour les patients ≥ 16 ans)			
N	4	5	9
Médiane	1	1	1
Score Lansky (pour les patients < 16 ans)			
N	0	0	0
Médiane	-	-	-
Haut risque de la maladie : pour les patients ≥ 18 ans, n (%)			
Age ≥ 60 ans	2 (50,0)	2 (40,0)	4 (44,4)
ECOG ≥ 2	2 (50,0)	0 (0)	2 (22,2)
Concentration LDH élevée	4 (100)	2 (40,0)	6 (66,7)
Haut risque selon l'index pronostic adapté au PTLD*	3 (75,0)	0 (0)	3 (33,3)
Morphologie/histologie du PTLD, n (%)			
DLBCL	2 (50,0)	2 (40,0)	4 (44,4)
Autre	1 (25,0)	2 (40,0)	3 (33,3)
Lymphome plasmablastique	1 (25,0)	1 (20,0)	2 (22,2)
Atteinte extra-ganglionnaire, n (%)			
Oui	3 (75,0)	3 (60,0)	6 (66,7)
Non	1 (25,0)	2 (40,0)	3 (33,3)

Tableau 25. Synthèse des données d'utilité intégrées dans les modèles médico-économiques évalués par la HAS dans les lymphomes depuis 2019 - Source : Rapport technique de l'industriel du 16/08/2023

Traitement	Pathologie	Valeurs d'utilité (ET)		Source des données d'utilité	Commentaires d'intérêt de la HAS
MINJUVI® (2022) (6)	Lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) récidivant ou réfractaire qui ne sont pas éligibles à l'autogreffe de cellules souches hématopoïétiques (ACSH)	SSP : 0,673 (0,067) SPP : 0,602 (0,060)		Scores d'utilité issus de l'avis d'efficience YESCARTA (essai ZUMA-1) utilisant le questionnaire EQ-5D-3L et une valorisation sur matrice française	Transposabilité des estimations des scores d'utilité liés aux états pré et post-progression à partir de l'essai clinique ZUMA-1 non garantie
KEYTRUDA® (2021) (7)	Lymphome de Hodgkin classique en rechute ou réfractaire après échec d'une greffe de cellules souches (GCS) autologue ou après au moins deux traitements antérieurs	SSP (pembrolizumab) : 0,851	SSP (brentuximab) : 0,764	Recueil de données au cours de l'essai pivot KEYNOTE-204 via le questionnaire EQ-5D-3L avec une valorisation sur matrice française *Une analyse de sensibilité a été présentée avec l'application d'une valeur d'utilité identique par bras de traitement en pré-progression (0,819)	Estimation du score d'utilité incohérente dans le bras BV (post-progression supérieur à pré-progression) Argumentation non recevable pour un différentiel des valeurs d'utilité entre les traitements
TECARTUS® (2021) (8)	Lymphome à cellules du manteau (LCM) réfractaire ou en rechute après au moins deux lignes de traitement systémique	SSP : 0,803 SPP : 0,700		Pré-progression : recueil de données à partir de l'essai pivot ZUMA-2 via le questionnaire EQ-5D-5L puis conversion des scores en EQ-5D-3L Post-progression : utilisation d'un ratio calculé à partir de la littérature	Transposabilité avec les données de la littérature utilisées pour le calcul du ratio non garantie
POLIVY® (2020) (9)	Lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) en rechute ou réfractaire, non candidats à une greffe de cellules souches hématopoïétiques	SSP : 0,673* SPP : 0,602*		Scores d'utilité issus de l'avis d'efficience YESCARTA (essai ZUMA-1) utilisant le questionnaire EQ-5D-3L	Transposabilité des estimations des scores d'utilité liés aux états pré et post-progression à partir de l'essai clinique ZUMA-1 non garantie
KYMRIAH® (2019) (10)	Lymphome diffus à grandes cellules B	SSP : 0,83 (0,14) SPP : 0,71 (0,20)		Les résultats des questionnaires SF-36 collectés tout au long de l'essai JULIET ont été transformés en valeur EQ-5D via l'algorithme de mapping de Rowen (2009)	Incertitude liée à l'utilisation d'une matrice de préférences anglaises

			utilisant les préférences anglaises	
YESCARTA® (2019) (11)	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	SSP : 0,673 SPP : 0,602	Issues de la cohorte 3 de l'essai ZUMA-1, sur N=34 patients traités par Axi-cel via le questionnaire EQ-5D-5L. Un algorithme de mapping a été utilisé pour convertir le score EQ-5D-5L en EQ-5D-3L	Données d'utilité calculées à partir d'un effectif de patients restreint. Seuls 5 questionnaires ont permis de calculer la valeur de l'état de santé « survie post-progression »

SSP : Survie sans progression ; SPP : Survie post-progression ; ET : Écart-type ; BV : Brentuximab vedotin

*Dans l'avis d'efficacité de POLIVY, un écart est constaté entre les utilités répertoriées dans le tableau de synthèse de l'analyse critique page 20 et la source mentionnée (avis d'efficacité de YESCARTA) dont les données sont citées page 46 de l'avis de POLIVY. A défaut de plus d'information, les données de l'avis d'efficacité de YESCARTA (0,673 en SSP et 0,602 en SPP) ont été conservées.

Tableau 26. Caractéristiques démographiques des patients des sources d'utilité envisagées - Source : Rapport technique de l'industriel du 16/08/2023

Caractéristiques démographiques comparables	ALLELE – cohorte C-TOS-R+C et C-GCSH (n=39)	ZUMA-1 (11) (n=101)	KEYNOTE-204 (7) (n=304)	ZUMA-2 (8) (n=74)	JULIET (10) (n=165)
Age,					
Médiane (min ; max)	42,1 (3,2 - 80,8)	58 (51 ; 64)	Moyen : 41,3	Médian : 65 (38 ; 79)	Médian : 59,0 (22,0 ; 76,0)
Groupes de risques liés à l'âge	<60 ans : 25 (64,1) ≥60 ans : 14 (35,9)	<65 ans : 77 (76) ≥65 ans : 24 (24)			
Sexe					
Homme	22 (56,4)	68 (67)	174 (57,2)	62 (84)	103 (62,4)
Femme	17 (43,6)	33 (33)	130 (42,8)	12 (16)	62 (37,6)
Nombre de lignes antérieures de traitement					
1	22 (56,4)	3 (3)	Médiane : 2	Moyenne 3,3 (1 ; 5)	6 (3,6)
2	2-3 : 17 (43,6)	28 (28)			72 (43,6)
≤3		70 (69)			129 (78,1)
Score ECOG					
0	Médiane : 1,0	42 (42)	186 (61,1)	47 (64)	0 - 1 : 165 (100)
1		59 (58)	117 (38,4)	27 (36)	
2		0 (0)	1 (0,7)	0	0

C-TOS-R+C : Cohorte post SOT d'ALLELE résistant/réfractaire au rituximab + chimiothérapie ; C-GCSH : Cohorte post HCT d'ALLELE

Tableau 27. Sources de données d'utilité proposées en analyse de référence par état de santé - Source : Rapport technique de l'industriel du 16/08/2023

Etat de santé	Survie sans progression avant 5 ans sans progression	Survie sans progression après 5 ans sans progression	Survie post-progression
Source d'utilité	ALLELE – Utilité à l'inclusion	ALLELE – Utilité des patients répondeurs complets et partiels	Décrément issu de la littérature

Tableau 28. Différences de qualité de vie en fonction de la progression des patients – avis d'efficience - Source : Rapport technique de l'industriel du 16/08/2023

Avis d'efficience	Survie sans progression	Survie post-progression	Décrément d'utilité lié à la progression	% de différence
KEYTRUDA® (2021) (7)	0,819	0,769	-0,050	--6,11%
TECARTUS® (2021) (8)	0,803	0,7	-0,103	-12,83%
KYMRIAH® (2019) (10)	0,83	0,71	-0,120	-14,46%
YESCARTA® (2019) (11)	0,673	0,602	-0,071	-10,55%
Décrément moyen d'utilité			-0,086	
% de différence moyen				-10,98%

4.1.3.2. Méthode d'estimation

Tableau 29. Synthèse de l'intégration des données de qualité de vie dans le modèle - Source : Rapport technique de l'industriel du 16/08/2023

Etat de santé	Valeur d'utilité	Source
Analyse de référence		
Survie sans progression (1 à 5 ans)	0,7962	ALLELE – utilité à l'inclusion
Survie sans progression (après 5 ans)	0,8529	ALLELE – utilité en pré-progression
Survie post-progression	0,7087	Avis d'efficience dans les lymphomes – valeur moyenne en pourcentage (-11%)
Analyses de sensibilité		
Survie sans progression (1 à 5 ans)	0,7962	ALLELE – utilité à l'inclusion
Survie sans progression (après 5 ans)	0,8529	ALLELE – utilité en pré-progression
Survie post-progression	0,7102	Avis d'efficience dans les lymphomes – valeur moyenne en valeur absolue (-0,086)
Analyses de sensibilité		
Survie sans progression (1 à 5 ans)	0,7962	ALLELE – utilité à l'inclusion
Survie sans progression (après 5 ans)	0,8529	ALLELE – utilité en pré-progression
Survie post-progression	0,7462	Avis d'efficience dans les lymphomes – décrément minimal en valeur brute (-0,05)
Analyses de sensibilité		
Survie sans progression (1 à 5 ans)	0,7962	ALLELE – utilité à l'inclusion
Survie sans progression (après 5 ans)	0,8529	ALLELE – utilité en pré-progression
Survie post-progression	0,7476	Avis d'efficience dans les lymphomes – décrément minimal en pourcentage (-7%)
Analyses de sensibilité		
Survie sans progression (1 à 5 ans)	0,7962	ALLELE – utilité à l'inclusion
Survie sans progression (après 5 ans)	0,8529	ALLELE – utilité en pré-progression
Survie post-progression	0,6762	Avis d'efficience dans les lymphomes – décrément maximal en valeur brute (-0,12)
Analyses de sensibilité		
Survie sans progression (1 à 5 ans)	0,79	ALLELE – utilité à l'inclusion
Survie sans progression (après 5 ans)	0,85	ALLELE – utilité en pré-progression
Survie post-progression	0,6811	Avis d'efficience dans les lymphomes – décrément maximal en pourcentage (-14%)

Tableau 30. Désutilités liées aux EI spécifiques et délais de résolutions - Source : Rapport technique de l'industriel du 16/08/2023

Type d'événement	Désutilité	Délai de résolution en jours	Référence
Anémie	-0,12	14,00	Petersohn et al. 2022 (3)
Diminution du nombre de neutrophiles	-0,15	17,00	Petersohn et al. 2022 (3)
Fatigue	-0,07	31,50	Nafees et al. 2008 (4)
Hypertension	-0,15	5,00	Petersohn et al. 2022 (3)
Hypotension	-0,15	5,00	Petersohn et al. 2022 (3)
Insuffisance rénale aigüe	-0,15	7,00	Petersohn et al. 2022 (3)
Insuffisance respiratoire	-0,15	7,00	Petersohn et al. 2022 (3)
Neutropénie fébrile	-0,15	7,14	NICE TA 267 (5)
Pneumonie	-0,15	7,00	Petersohn et al. 2022 (3)
Sepsis	-0,15	7,00	Petersohn et al. 2022 (3)
Vomissements	-0,05	6,00	Nafees et al. 2008 (4)

4.1.4. Mesure et valorisation des coûts

4.1.4.1. Mesure, valorisation et calcul des coûts

Tous les coûts sont valorisés en Euros₂₀₂₂.

Coût d'acquisition et d'administration des traitements

Tableau 31. Présentation et coût unitaire d'EBVALLO® par UCD - Source : Rapport technique de l'industriel du 16/08/2023

Molécule	Conditionnement	Prix TTC (€2023)
EBVALLO®, 2,8 × 10 ⁷ - 7,3 × 10 ⁷ cellules/ml	Dispersion injectable Boite de 1 à 6 flacons de 1 ml	██████ €

Tableau 32. Nombre moyen de doses d'EBVALLO® – ALLELE gel de données du 29 juillet 2022 - Source : Rapport technique de l'industriel du 16/08/2023

	C-TOS-R+C (n=19)	C-GCSH (n=20)	Total (n=39)
Nombre médian de doses	6	8,5	7,28
(Min-Max)	(2 – 18)	(2 – 15)	(2 – 18)

Tableau 33. Coût d'administration d'EBVALLO® - Source : Rapport technique de l'industriel du 16/08/2023

GHM		27Z04J
PUBLIC	Nombre de séjours	408
	Coût GHM	1 092,39 €
	Coût sans les spécialités pharmaceutiques en sus	1 089,92 €
PRIVE	Nombre de séjours	0
	Coût GHM	NA
	Coût sans les spécialités pharmaceutiques en sus	NA
Coût total GHM actualisé pondéré		1 087,05 €
Coût total GHM actualisé pondéré + transports		1 146,01 €

Tableau 34. Durées de séjours des hospitalisations - Source : Rapport technique de l'industriel du 16/08/2023

GHM	Libellé	Répartition des séjours en 2019	Coût moyen ENCC (€2019)	Coût moyen ENCC (€2022 + transport + excl. Méd en sus)
17M151	Lymphomes et autres affections malignes lymphoïdes, niveau 1	28,34%	1972,40 €	1 774,98 €
17M152	Lymphomes et autres affections malignes lymphoïdes, niveau 2	15,99%	4356,53 €	4 144,18 €
17M153	Lymphomes et autres affections malignes lymphoïdes, niveau 3	39,04%	8550,69 €	8 076,14 €
17M154	Lymphomes et autres affections malignes lymphoïdes, niveau 4	16,62%	53794,15 €	39 298,37 €
Coût total				10 852,23 €

Tableau 35. Coûts unitaires des traitements oraux ou remboursés en sus des GHS d'administration - Source : Rapport technique de l'industriel du 16/08/2023

Molécule	Conditionnement	Prix TTC (€2022)
Rituximab 500 mg	1 flacon de 50mL - Solution à diluer pour perfusion	504,56 €
Brentuximab 50mg	4 flacons de 50mg – Poudre pour solution à diluer pour perfusion	2 782,23 €
Prednisone 20mg	1 boîte de 20 comprimés sécables	2,35 €

TTC : toutes taxes comprises

Tableau 36. Coût d'administration d'une chimiothérapie - Source : Rapport technique de l'industriel du 16/08/2023

GHM		28Z07Z
PUBLIC	Nombre de séjours	2 284 892
	Coût GHM	1 273,53 €
	Coût sans les spécialités pharmaceutiques en sus	443,99 €
PRIVE	Nombre de séjours	816 731
	Coût GHM	1 042,09 €
	Coût sans les spécialités pharmaceutiques en sus	242,59 €
Coût total GHM actualisé pondéré		390,79 €
Coût total GHM actualisé pondéré + transports		508,69 €

Tableau 37. Synthèse des coûts unitaires et des posologies de la prise en charge standard - Source : Rapport technique de l'industriel du 16/08/2023

Protocol		Posologie (mg)	Posologie dépendante de	Dose par admin.	Voie d'admin.	Fréquence par cycle	Durée du cycle (jours)	Prix unitaire (PPTTC)	Conditionnement
R-CHOP	Rituximab	375,00	SC	648,75	IV	1,00	21,00	504,56 €	500,00
	Cyclophosphamide	750,00	SC	1297,50	IV	1,00	21,00	0,00 €	-
	Doxorubicine	50,00	SC	86,50	IV	1,00	21,00	0,00 €	-
	Vincristine	1,40	SC	2,42	IV	1,00	21,00	0,00 €	-
	Prednisone	40,00	SC	69,20	Oral	5,00	21,00	2,35 €	400,00
CHOP	Cyclophosphamide	750,00	SC	1297,50	IV	1,00	21,00	0,00 €	-
	Doxorubicine	50,00	SC	86,50	IV	1,00	21,00	0,00 €	-
	Vincristine	1,40	SC	2,42	IV	1,00	21,00	0,00 €	-
	Prednisone	40,00	SC	69,20	Oral	5,00	21,00	2,35 €	400,00
CVP	Cyclophosphamide	700,00	SC	1211,00	IV	1,00	21,00	0,00 €	-
	Vincristine	1,40	SC	2,42	IV	1,00	21,00	0,00 €	-
	Prednisone	40,00	SC	69,20	Oral	5,00	21,00	2,35 €	400,00
R-mono	Rituximab	375,00	SC	648,75	IV	1,00	21,00	504,56 €	500,00
R-CVP	Rituximab	375,00	SC	648,75	IV	1,00	21,00	504,56 €	500,00
	Cyclophosphamide	700,00	SC	1211,00	IV	1,00	21,00	0,00 €	-
	Vincristine	1,40	SC	2,42	IV	1,00	21,00	0,00 €	-
	Prednisone	40,00	SC	69,20	Oral	5,00	21,00	2,35 €	400,00
R-ESHAP	Rituximab	375,00	SC	648,75	IV	1,00	21,00	504,56 €	500,00
	Étoposide	40,00	SC	69,20	IV	4,00	21,00	0,00 €	-
	Méthylprednisolone	500,00	SC	865,00	IV	4,00	21,00	0,00 €	-

	Cytarabine	2 000,00	SC	3460,00	IV	1,00	21,00	0,00 €	-
	Cisplatine	25,00	SC	43,25	IV	4,00	21,00	0,00 €	-
R-ICE	Rituximab	375,00	SC	648,75	IV	2,00	21,00	504,56 €	500,00
	Ifosfamide	3000,00	SC	5190,00	IV	1,00	21,00	0,00 €	-
	Carboplatine	635,00	SC	1098,55	IV	1,00	21,00	0,00 €	-
	Étoposide	1 000,00	SC	1730,00	IV	3,00	21,00	0,00 €	-
BRENTUXIMAB	Brentuximab	1,80	kg	117,05	IV	1,00	21,00	2 782,23 €	50,00
CARBOPLATIN+ETOPOSIDE	Carboplatine	635,00	SC	1098,55	IV	1,00	21,00	0,00 €	-
	Étoposide	1 000,00	SC	1730,00	IV	3,00	21,00	0,00 €	-
R-BENDAMUSTINE	Rituximab	375,00	SC	648,75	IV	1,00	21,00	504,56 €	500,00
	Bendamustine	120,00	SC	207,60	IV	2,00	21,00	0,00 €	-
R-GEMOX	Rituximab	375,00	SC	648,75	IV	1,00	21,00	504,56 €	500,00
	Gemcitabine	635,00	SC	1098,55	IV	1,00	21,00	0,00 €	-
	Oxaliplatine	1 000,00	SC	1730,00	IV	3,00	21,00	0,00 €	-
RITUXIMAB + Cyclophosphamide	Rituximab	375,00	SC	648,75	IV	1,00	21,00	504,56 €	500,00
	Cyclophosphamide	750,00	SC	1297,50	IV	1,00	21,00	0,00 €	

CHOP : Cyclophosphamide, Doxorubicine, Vincristine, Prednisone ; R-CHOP : Rituximab + CHOP ; CVP : Cyclophosphamide, Vincristine, Prednisone ; R-CVP : Rituximab + CVP ; R-ESHAP : Rituximab + Étoposide, Méthylprednisolone, Cytarabine, Cisplatine ; R-ICE : Rituximab + Ifosfamide, Carboplatine, Étoposide ; R-BENDAMUSTINE : Rituximab + Bendamustine ; R-GEMOX : Rituximab, Gemcitabine, Oxaliplatine ; SC : Surface corporelle en m²

Tableau 38. Synthèse des coûts par cycle relatifs à la prise en charge standard - Source : Rapport technique de l'industriel du 16/08/2023

Protocoles de chimiothérapie	Coût d'acquisition des traitements par cycle du modèle	Coût d'administration par cycle du modèle	% d'utilisation pour les patients C-GCSH*	% d'utilisation pour les patients C-TOS-R+C*	Coût moyen pondéré d'acquisition de la prise en charge standard par cycle du modèle	Coût moyen pondéré d'administration de la prise en charge standard par cycle du modèle
R-CHOP	439,30 €	340,29 €	53,8%	10,0%	512,56 €	478,44 €
CHOP	1,36 €	340,29 €	15,4%			
CVP	1,36 €	340,29 €	11,5%			
R-mono	437,94 €	340,29 €	11,5%	36,7%		
R-CVP	439,30 €	340,29 €	7,7%			
R-ESHAP	437,94 €	1 361,17 €		10,0%		
R-ICE	875,89 €	1 020,87 €		10,0%		
BRENTUXIMAB	4 357,19 €	340,29 €		6,7%		
CARBOPLATIN+ETOPOSIDE	0,00 €	1 020,87 €		6,7%		
R-BENDAMUSTINE	437,94 €	680,58 €		6,7%		
R-GEMOX	437,94 €	1 020,87 €		6,7%		
RITUXIMAB + Cyclophosphamide	437,94 €	340,29 €		6,7%		

CHOP : Cyclophosphamide, Doxorubicine, Vincristine, Prednisone ; R-CHOP : Rituximab + CHOP ; CVP : Cyclophosphamide, Vincristine, Prednisone ; R-CVP : Rituximab + CVP ; R-ESHAP : Rituximab + Étoposide, Méthylprednisolone, Cytarabine, Cisplatine ; R-ICE : Rituximab + Ifosfamide, Carboplatine, Étoposide ; R-BENDAMUSTINE : Rituximab + Bendamustine ; R-GEMOX : Rituximab, Gemcitabine, Oxaliplatine

*Le % d'utilisation des protocoles dans l'étude RS002 a été recalculé en fonction des protocoles retenus seulement.

Coûts de transport

Tableau 39. Coûts de transport - Source : Rapport technique de l'industriel du 16/08/2023

Nombre de trajets remboursés en 2017	Taux d'évolution du volume de trajets remboursés entre 2017 et 2021	Nombre de trajets remboursés en 2021	Montant total des dépenses de transports sanitaires en 2021	Dépense moyenne par trajet en 2021	Dépense moyenne par trajet rapporté à 2022	Dépense moyenne pour un aller-retour en 2022
87 000 000	+5.6 %	91 874 333	5 421 000 000 €	59 €	58,95 €	117,91 €

Coût de suivi de la pathologie

Tableau 40. Fréquence des consultations de suivi des patients de l'indication - Source : Rapport technique de l'industriel du 16/08/2023

	Sans progression – sous traitement par EBVALLO®	Sans progression – post traitement par EBVALLO®	Sans progression – sous traitement par prise en charge standard	Sans progression après 5 ans quel que soit le bras de traitement	Post-progression
Généraliste	1 fois par mois	1 fois par mois	1 fois par mois	Tous les 3 mois	1 fois par mois
Hématologue	1 fois par semaine	1 fois par mois	1 fois toutes les 3 semaines	Tous les 3 mois	1 fois par mois

Tableau 41. Fréquence des examens de biologie de suivi des patients de l'indication - Source : Rapport technique de l'industriel du 16/08/2023

	Sans progression – sous traitement par EBVALLO®	Sans progression – post traitement par EBVALLO®	Sans progression – sous traitement par prise en charge standard	Sans progression après 5 ans quel que soit le bras de traitement	Post-progression
Hémogramme	1 fois par semaine	1 fois par mois	1 fois toutes les 3 semaines	NA	NA
Ionogramme					
Uricémie					
Calcémie					
Phosphorémie					
CRP					
Electrophorèse des protéines					
Créatinémie et estimation du DFG					
Bilan hépatique ASAT ALAT					
Bilan hépatique bilirubine					
Bilan hépatique Gamma GT					
Lactate déshydrogénase					
Ferritine			NA		
Coagulation	NA				

Tableau 42. Fréquence des examens radiologiques de suivi des patients de l'indication - Source : Rapport technique de l'industriel du 16/08/2023

	Sans progression – sous traitement par EBVALLO®	Sans progression – post traitement par EBVALLO®	Sans progression – sous traitement par prise en charge standard	Sans progression après 5 ans quel que soit le bras de traitement	Post-progression
TAP-scan	1 fois par cycle (ALLELE)	1 fois par cycle (ALLELE)	1 fois par cycle (ALLELE)	NA	NA

Tableau 43. Coût d'une consultation chez l'hématologue estimé à partir de l'Open-DAMIR - Source : Rapport technique de l'industriel du 16/08/2023

Professionnel	Total des consultations (2020)	Total des honoraires (2020)	Coût unitaire consultation €2020 (sans transport)	Coût unitaire consultation €2022 (sans transport)
Généraliste	230 799 590	8 036 458 386,52 €	34,82 €	34,61 €
Hématologue	190 173	8 980 358 €	47,22 €	46,93 €

Tableau 44. Coûts des examens biologiques prescrits pour le suivi des patients - Source : Rapport technique de l'industriel du 16/08/2023

Examen	Code	Cotation	Coût unitaire (€2022)
Hémogramme	1104	20B	5,94 €
Ionogramme	1610	6B	5,4 €
Uricémie	0532	6B	1,62 €
Calcémie	0578	6B	1,62 €
Phosphorémie	0563	8B	1,62 €
CRP	1804	48B	2,16 €
Electrophorèse des protéines	0570	30B	12,96 €
Créatinémie et estimation du DFG	0407	9B	8,1 €
Bilan hépatique ASAT ALAT	0522	6B	2,43 €
Bilan hépatique bilirubine	1601	5B	1,62 €
Bilan hépatique Gamma GT	0519	6B	1,35 €
Lactate déshydrogénase	0521	70B	1,62 €
Ferritine	0348	40B	18,9 €
Coagulation	0187	20B	10,8 €

Tableau 45. Coût total de l'examen d'imagerie - Source : Rapport technique de l'industriel du 16/08/2023

Examen	Code CCAM	Tarif CCAM (€2022)	Coefficient radiologue	Forfait technique (€2022)	Total unitaire (sans transport)	Total unitaire (avec transports)
Scanographie de 3 territoires anatomiques ou plus, sans injection de produit de contraste	ZZQK024	75,81 €	15,80%	80,95 €	80,74 €	168,53 €

Tableau 46. Synthèse des coûts de suivi - Source : Rapport technique de l'industriel du 16/08/2023

Ressource	Sans progression – sous traitement par EBVALLO®	Sans progression – post traitement par EBVALLO®	Sans progression – sous traitement par prise en charge standard	Sans progression après 5 ans quel que soit le bras de traitement	Post-progression	Coûts unitaires (€ 2022)	
Consultation							
Généraliste	1 fois par mois	1 fois par mois	1 fois par mois	Tous les 3 mois	1 fois par mois	34,61 €	
Hématologue	1 fois par semaine	1 fois par mois	1 fois toutes les 3 semaines	Tous les 3 mois	1 fois par mois	46,93 €	
Examens biologiques							
Hémogramme	1 fois par semaine	1 fois par mois	1 fois toutes les 3 semaines	NA	NA	5,94 €	
Ionogramme						40,5 €	
Uricémie						5,94 €	
Calcémie						5,4 €	
Phosphorémie						1,62 €	
CRP						1,62 €	
Electrophorèse des protéines						1,62 €	
Créatinémie et estimation du DFG						2,16 €	
Bilan hépatique ASAT ALAT						12,96 €	
Bilan hépatique bilirubine						8,1 €	
Bilan hépatique Gamma GT						2,43 €	
Lactate déshydrogénase						1,62 €	
Ferritine						NA	1,35 €
Coagulation						NA	1,62 €
Actes d'imagerie							
TAP-scan	1 fois par cycle (ALLELE)	1 fois par cycle (ALLELE)	1 fois par cycle (ALLELE)	NA	NA	367,18 €	

Coût de prise en charge des effets indésirables

Tableau 47. Coûts unitaires de prise en charge des événements indésirables - Source : Rapport technique de l'industriel du 16/08/2023

EI	Code CIM-10	Tarif par EI (€ 2022)	Tarif par EI + transport aller-retour (€ 2022)
Anémie	D649	1 823,59 €	1 941,50 €
Diminution du nombre de neutrophiles	D70	3 282,88 €	3 400,79 €
Fatigue	R532	1 275,22 €	1 393,13 €
Hypertension	I10	1 850,78 €	1 968,69 €
Hypotension	I952	4 014,65 €	4 132,55 €
Insuffisance rénale aiguë	N179	4 363,00 €	4 480,90 €
Insuffisance respiratoire	J969	2 848,11 €	2 966,01 €
Neutropénie fébrile	D70	3 282,88 €	3 400,79 €
Pneumonie	J189	3 336,22 €	3 454,13 €
Sepsis	A419	4 636,78 €	4 754,68 €
Vomissements	R11	1 076,85 €	1 194,75 €

Coût de soins de fin de vie

Tableau 48. Calcul du coût de fin de vie - Source : Rapport technique de l'industriel du 16/08/2023

GHM associé au code C911	N séjours Scansanté 2021, Public	N séjours Scansanté 2021, Privé	Coût complet hors structure, Public (€2019)	Coût complet hors structure, Privé (€2019)
23Z02Z Soins Palliatifs, avec ou sans acte	66 385	20 573	7 774,19 €	6 922,26 €
23Z02T Soins Palliatifs, avec ou sans acte, très courte durée	6 924	1 520	558,55 €	395,94 €
Coût moyen agrégé €2019	6 949,23 €			
Coût moyen agrégé actualisé €2022	6 930,96 €			
Coût moyen agrégé actualisé avec transport €2022	6 989,91 €			

GHM : Groupe homogène de malades

Tableau 49. Hypothèses et analyses de sensibilité spécifiques à l'évaluation des coûts - Source : Rapport technique de l'industriel du 16/08/2023

Libellé	Hypothèse	Justification/référence	Analyses de sensibilité
Coût d'acquisition	Coût d'EBVALLO® calculé à partir d'un nombre médian de doses observé dans ALLELE	Posologie d'EBVALLO® fonction de la réponse des patients	Nombre de doses intégré dans les analyses de sensibilité déterministes et probabilistes autour de la variabilité des paramètres
	Prise en compte du coût d'acquisition du rituximab, du brentuximab et de la prednisone	Molécules remboursées en sus des GHS	Coût moyen de la prise en charge standard intégré dans les analyses de sensibilité déterministes et probabilistes autour de la variabilité des paramètres
	Aucun coût d'acquisition valorisé pour les autres traitements composant la prise en charge standard	Inclusion dans le coût d'une hospitalisation pour administration des chimiothérapies	Aucune
Coût d'administration	Hospitalisation au premier cycle d'administration puis comptabilisation d'un coût d'administration selon le GHM de GCSH ambulatoire pour EBVALLO®	Avis d'experts et RCP A la suite de l'échange technique	Comptabilisation d'un coût d'administration selon le GHM de GCSH ambulatoire pour EBVALLO®
	Comptabilisation d'un coût d'administration selon le GHM 28Z07Z	Représente le GHM le plus pertinent	Coût d'administration moyen de la prise en charge standard intégré dans les analyses de sensibilité déterministes et probabilistes autour de la variabilité des paramètres
	Exclusion du poste ENC relatif aux molécules dispensées en sus du GHM	Eviter les doubles comptes avec les coûts d'acquisition des molécules remboursées en sus	Aucune
Coûts de suivi	Cf.	Avis d'experts, avis d'efficacité dans le lymphome diffus à grandes cellules B, ALLELE, RCP	Coûts de suivi non pris en compte Maintien du coût de suivi après 5 ans sans progression
Coût des traitements de lignes ultérieures	Non pris en compte	Pronostic sombre des patients avec une prise en charge palliative comptée dans les coûts de fin de vie	Aucune

4.1.5. Validation

Validation interne

Tableau 50. Taux de survie globale au cours du temps par modèle de survie – analyse de référence - Rapport technique de l'industriel du 16/08/2023

Mois	EBVALLO®				Prise en charge standard		
	SSP modélisée	SSP ALLELE*	SG modélisée	SG ALLELE*	SSP modélisée	SG modélisée	SG RS002 ajustée*
6	42,3%	42,8%	79,23%	67,6%	23,4%	39,0%	30,5%
12	32,3%	38,3%	65,5%	64,1%	9,1%	21,3%	24,7%
24	24,7%	24,8%	54,3%	50,7%	3,6%	11,6%	20,0%

4.2. Présentation des résultats et exploration de l'incertitude

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

4.2.1.1. Analyse de l'incertitude liée aux choix structurants et aux choix de modélisation

Tableau 51. Analyse de sensibilité sur les choix structurants et sur les choix de modélisation - Rapport technique de l'industriel du 16/08/2023

Paramètre	Analyse principale	Analyse de sensibilité	Justification
Choix structurants			
Horizon temporel	7 ans	5 et 10 ans	Tester l'impact d'une censure des effets des traitements. Echange technique
Taux d'actualisation	2,5% par an	0% par an	Guide méthodologique HAS
		4,5% par an	
Choix de modélisation			
Choix de la comparaison indirecte	Date index = début du traitement ultérieur Période = 2010 - 2018 Méthode : SMRW	Période = 2000 – 2018 avec nouvelle date d'index	Tester l'impact d'autres méthodes de comparaison indirecte sur les résultats. Echange technique
		Date index = date de la rechute	
		Méthode = IPTW avec nouvelle date d'index	
		Inclusion du score ECOG dans le score de propension	
Perte d'effet traitement	Pas de perte d'effet traitement	Perte d'effet traitement non dégressive à 3 ans	Tester l'impact de la perte d'effet traitement sur les résultats. Echange technique
		Perte d'effet traitement dégressive à 3 ans	
Hypothèse de guérison	Hypothèse de guérison appliquée via les utilités et les coûts à 5 ans	Hypothèse de guérison appliquée via les utilités et les coûts à 3 ans	Tester l'impact de l'hypothèse de guérison sur les résultats. Echange technique
		Absence d'hypothèse de guérison	
Modélisation de la SG	Kaplan-Meier jusqu'à 6 mois puis extrapolations indépendantes Log-normales	Kaplan-Meier jusqu'à 12 mois puis extrapolations indépendantes Log-normales	Tester l'impact d'autres modèles d'extrapolation sur les résultats. Echange technique
		Extrapolation indépendantes Log-normales uniquement	
		Kaplan-Meier jusqu'à 6 mois puis extrapolation	

		indépendantes gamma généralisée	
		Kaplan-Meier jusqu'à 6 mois puis extrapolations indépendantes - Log-logistique	
		Kaplan-Meier jusqu'à 6 mois puis utilisation du HR	
		Utilisation du HR uniquement	
Modélisation de la SSP	Kaplan-Meier jusqu'à 6 mois puis extrapolation de la SSP du bras EBVALLO® Gamma généralisée	Kaplan-Meier jusqu'à 6 mois puis extrapolation de la SSP du bras EBVALLO® : log-normale	
		Uniquement Extrapolation de la SSP du bras EBVALLO® : Gamma généralisée	
	SSP du BSC obtenu par ratio SSP/SG	SSP du BSC obtenu par utilisation du HR de la SG	
		SSP identique entre les deux bras	
Utilisation du critère de SSP	Utilisation de la SSP	Modélisation par la durée de réponse et application du HR de la SG	Tester l'impact de l'utilisation de la SSP par rapport à la durée de réponse disponible. Echange technique
Données d'utilité			
Utilités	SSP avant 5 ans : 0,7962 SSP après 5 ans : 0,8529 SPP : 0,6864	SPP : 0,7277	Tester l'impact d'autres données d'utilité sur les résultats. Echange technique
		SPP : 0,7462	
		SPP : 0,7476	
		SPP : 0,6762	
		SPP : 0,6811	
		SSP avant 5 ans : 0,7962 SSP après 5 ans : 0,7962 SPP : 0,7087	
		SSP avant 5 ans : 0,8529 SSP après 5 ans : 0,8529 SPP : 0,7592	
		SSP avant 5 ans : 0,8529 SSP après 5 ans : 0,8529 SPP : 0,8944 (Données d'ALLELE uniquement)	

Données de coûts

Tolérance	Incluse uniquement pour le bras EBVALLO®	Exclue	Tester l'impact des EI sur les résultats
Coût unitaire d'administration d'EBVALLO®	1 hospitalisation complète pour le 1er cycle puis des hospitalisations ambulatoires	1 146,01 € à chaque administration	Tester l'impact du mode d'administration sur les résultats Echange technique
Coût de suivi	Inclus	Exclus	Tester l'impact des coûts de suivi sur les résultats
		Maintien du coût de suivi après 5 ans sans progression	Echange technique
Prix de la dose	██████ € TTC	██████%	Guide méthodologique HAS
		██████%	Echange technique
		██████%	
		██████%	

4.2.1.2. Analyse de l'incertitude liée aux paramètres

Analyse déterministe

Tableau 52. Données entrées dans les analyses de sensibilité déterministes sur la variabilité des paramètres - Rapport technique de l'industriel du 16/08/2023

Paramètres	Valeurs AR	Valeurs Min	Valeurs Max	Source pour les variations
Age des patients	42,30	38,07	46,53	95% CI
Proportion d'hommes	56,40%	0,41	0,72	95% CI
Poids moyen, kg	65,03	58,53	71,53	95% CI
Surface corporelle moyenne, m2	1,73	1,38	2,08	95% CI
Ratio entre la SSP / SG d'EBVALLO®	1,78	1,00	2,00	Hypothèse
Nombre médian de doses d'EBVALLO®	7,28	5,57	9,56	95% CI
Coût unitaire d'administration d'EBVALLO®	15 757 €	12 606 €	18 909 €	95% CI estimé d'après l'erreur type issue de l'hypothèse de variation +/- 20%
Coût d'acquisition de la prise en charge standard	512,56 €	410,05 €	615,08 €	
Coût d'administration de la prise en charge standard	478,44 €	382,75 €	574,13 €	
Coût de suivi pré-progression (pendant le traitement par EBVALLO®)	318,95 €	255,16 €	382,74 €	
Coût de suivi pré-progression (après le traitement par EBVALLO® jusqu'à 5 ans)	119,58 €	95,67 €	143,50 €	
Coût de suivi pré-progression (après le traitement par EBVALLO® après 5 ans)	12,54 €	10,04 €	15,05 €	
Coût de suivi pré-progression (prise en charge standard jusqu'à 3 ans)	126,47 €	101,18 €	151,77 €	
Coût de suivi pré-progression (prise en charge standard après 3 ans)	12,54 €	10,04 €	15,05 €	
Coût de suivi post-progression (EBVALLO®)	37,63 €	30,11 €	45,16 €	

Coût de suivi post-progression (prise en charge standard)	37,63 €	30,11 €	45,16 €	
Coûts de fin de vie	6 989,91 €	5 591,93 €	8 387,89 €	
Coût de prise en charge de EI - EBVALLO®	2 480,24 €	1 984,19 €	2 976,29 €	
Utilité - Pré-progression jusqu'à 5 ans	0,79620	0,72	0,87	95% CI
Utilité - Pré-progression après 5 ans	0,85290	0,82	0,88	95% CI
Utilité - Décrément pour post-progression	-0,11084	-0,06	-0,14	Hypothèse
Désutilité liée aux EI - Tab-cel	-0,00294	0,00	0,00	95% CI estimé d'après l'erreur type issue de l'hypothèse de variation +/- 20%

Analyse probabiliste

Tableau 53. Données d'entrée de l'analyse probabiliste sur la variabilité des paramètres - Rapport technique de l'industriel du 16/08/2023

Paramètres	Distribution	Valeurs AR	α	β	SE	Source
Caractéristiques des patients						
Âge	Normale	42,3	-	-	4,23	SE issu de la comparaison indirecte
Poids	Normale	65,03	-	-	6,5030	SE issu de la comparaison indirecte
Surface corporelle	Normale	1,73	-	-	0,3460	SE issu de la comparaison indirecte
Proportion d'hommes	Beta	56,40%	21,4320	16,5680	0,0794	SE issu de la comparaison indirecte
Proportion de TOS	Beta	48,72%	18,51	19,49	0,08	SE estimé d'après les données d'ALLELE (juillet 2022)
Efficacité						
Extrapolation de la SG – EBVALLO® (log normale)	Décomposition de Cholesky	3,191016 0,777478	-	-	-	Matrices de variance-covariance associées aux paramètres
Extrapolation de la SG – prise en charge standard (log normale)	Décomposition de Cholesky	2,11689 0,171932	-	-	-	
Extrapolation de la SSP – EBVALLO® (gamma généralisée)	Décomposition de Cholesky	0,038 -0,033 -2,716	-	-	-	
Ratio SSP / SG – estimation de la SSP de la prise en charge standard	Normale	1,78	-	-	0,5	Hypothèse
Tolérance						
Taux d'incidence des EI d'EBVALLO	Beta	-				SE issu de la comparaison indirecte
Durée des EI d'EBVALLO®	Gamma	-				SE estimé d'après une variation de $\pm 20\%$
Coûts						
Nombre de doses d'EBVALLO®	Normale	7,56	-	-	1,9925	
Coût unitaire d'administration d'EBVALLO®	Gamma	1 146 €	25,00	45,84	229,20	SE estimé d'après une variation de $\pm 20\%$
Répartition des traitements pour les patients TOS	Dirichlet	-				Estimé d'après les données de la RS002

Répartition des traitements pour les patients GCSH	Dirichlet					
Coût unitaire d'administration	Gamma	508,69	25,00	20,35	101,73	SE estimé d'après une variation de $\pm 20\%$
Coût unitaire des ressources incluses dans les coûts de suivi	Gamma	-				
Ressources incluses dans les coûts de suivi	Gamma	-				
Coût unitaire de prise en charge des EI	Gamma	-				
Utilité						
Utilité pré-progression – 0 – 3 ans	Beta	0,7962	86,5148	22,1448	0,0385	SE issu d'ALLELE
Utilité pré-progression – après 3 ans	Beta	0,8529	484,4784	83,5582	0,0148	SE issu d'ALLELE
Décrément d'utilité post-progression	Gamma	-10,98%	6,9181	-0,0159	0,0418	SE estimé d'après une variation min et max selon les avis économiques publiés (cf. ASD)
Décroissements d'utilité liés aux EI	Gamma	-				SE estimé d'après une variation de $\pm 20\%$

Table des annexes

Annexe 1.	Documents supports	73
Annexe 2.	Échange technique avec l'industriel	74

Annexe 1. Documents supports

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

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

- Rapport de présentation en vue d'une soumission à la CEESP (version actualisée partagée le 29/08/2023) ;
- Rapport technique de l'analyse économique (version actualisée partagée le 16/08/2023) ;
- Version électronique du modèle économique au format Excel (version actualisée partagée le 16/08/2023) ;
- Réponses aux questions techniques, adressées le 16/08/2023 ;
- Observations en vue d'une audition, adressées le 06/10/2023.

Des documents complémentaires ont également été fournis dans le dossier :

- Bibliographies du rapport de présentation et du rapport technique ;
- Présentation au format PPT en vue d'une audition, adressée le 17/10/2023 ;
- Documents supports.

Annexe 2. Échange technique avec l'industriel

La liste de questions techniques ci-dessous a été adressée à l'industriel. L'industriel a adressé des réponses écrites à la HAS et n'a pas sollicité un échange lors du groupe technique.

Analyse d'efficience

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 1.

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 54. Principaux éléments d'attention

Choix de l'industriel	Modification attendue	Questions
Analyse de l'efficience		
Généralités		
Recours à l'avis d'expert	<ul style="list-style-type: none"> - La méthode d'élicitation de l'avis d'experts telle que partagée n'est pas satisfaisante. - Clarification de la méthode de recueil de l'avis d'experts. - Partage des supports de présentation et des questions. 	3 4 19.b
Choix structurants		
Choix de l'horizon temporel	<ul style="list-style-type: none"> - Prise en compte d'un horizon temporel inférieur à 10 ans en analyse de référence. - Discussion de l'arbitrage entre l'information produite et l'incertitude générée. 	11
Choix de modélisation		
Comparaison indirecte – date d'index	- Définition de la date d'index à partir de l'initiation du traitement en analyse de référence.	15.a
Structure du modèle	- Développement de l'argumentaire relatif à la structure du modèle et aux choix réalisés.	17.a
Répartition des patients	- Validation de l'hypothèse des risques proportionnels, application du HR en analyse de référence.	18
Persistance de l'effet traitement	- Conduite d'une analyse de sensibilité considérant un effet traitement relatif décroissant dans le temps.	20
Identification, mesure et valorisation des utilités		
Utilités	- Aspect relatif à l'estimation des scores d'utilité et des choix effectués par l'industriel.	23 - 26
Identification, mesure et valorisation des coûts		
Coûts d'administration	- Intégration des coûts d'hospitalisation liés à l'administration de tabeclleucel en analyse de référence.	32

Contexte, documentation et généralités

1. Pouvez-vous indiquer le chiffre d'affaires annuel à 2 ans (en précisant HT ou TTC) pour l'ensemble des indications et l'indication évaluée ?
2. Bien que disponibles et intégrés dans le dossier soumis dans le cadre de l'évaluation médico-technique, pouvez-vous inclure le CSR et les tables brutes de résultats de l'étude ALLELE mentionnées dans la bibliographie du présent dossier ?
3. **Pouvez-vous préciser la méthode de sélection des experts et discuter la représentativité de leurs expériences dans la pratique française ?**
4. **Pouvez-vous partager les supports de présentation élaborés dans le cadre des échanges avec les experts mentionnés dans le rapport technique. Si absentes des supports, pouvez-vous nous indiquer le libellé des questions adressées aux experts ?**
5. Concernant la réponse des patients aux traitements :
 - pouvez-vous préciser les définitions d'une réponse partielle et d'une réponse complète telles qu'appliquées par le comité indépendant dans le cadre de l'étude ALLELE ?
 - la réponse des patients aux traitements a-t-elle été appréciée par l'investigateur ? Si oui, pouvez-vous discuter des possibles différences avec l'évaluation réalisée par le comité indépendant ? En outre, pouvez-vous conduire une analyse de sensibilité considérant l'évaluation de la réponse des patients réalisée par l'investigateur ?
 - pouvez-vous préciser le nombre de patients dans les différentes sous-populations par bras de traitement ?
6. Dans la feuille « ModelSetup », pouvez-vous nous préciser les implications de cellules F47 et F48 dans le modèle, en particulier les cellules liées à la feuille « *General & graft Population* » de même que les cellules F54 : H54 ?

La feuille « *General & graft Population* » ne semble pas accessible dans la version du modèle partagée.

Choix structurant de l'évaluation

Population d'analyse

7. Le choix de ne pas modéliser de sous-populations (C-GCSH et C-TOS) en analyse de référence peut se justifier par le manque de données disponibles.

Cependant, au regard de l'hétérogénéité du profil des patients, de leur pronostic et de la prise en charge, la présentation d'une analyse complémentaire modélisant distinctement les sous-populations c-GCSH et c-TOS et de l'évaluation de l'efficacité du Tabelecleucel sont attendues (€/AV et €/QALY).
8. Pouvez-vous préciser la répartition des patients de l'essai ALLELE en fonction de leur âge et de la nature de la greffe expérimentée ?

9. Pouvez-vous présenter les résultats par sous-groupe du critère principal, notamment mentionnés dans le compte rendu du comité d'expert, à l'aide des *forest plot* complétés des tests d'interaction ?
10. Concernant l'accès précoce au tabecléucel, bien que ce dernier soit récemment obtenu, pouvez-vous :
- présenter les données issues de l'accès précoce disponibles à date (relatives aux caractéristiques des patients bénéficiant du tabecléucel, à l'efficacité du traitement si disponible ou encore à la consommation de ressources de soins) ?
 - comparer ces données avec celles issues de l'essai ALLELE ?
 - discuter des différences et de leur potentiel impact sur l'efficacité du tabecléucel en vie réelle ?

Exemple (question – c) : La proportion de patients ayant expérimenté une transplantation de cellules souches hématopoïétiques (GCSH) ou une transplantation d'organe solide (TOS) dans le cadre de l'accès précoce est-elle similaire à celle de l'essai clinique ALLELE ? Dans l'essai clinique ALLELE, le nombre de doses médian diffère selon que les patients aient eu une transplantation de cellules souches hématopoïétiques (GCSH) ou une transplantation d'organe solide (TOS). La variation de ce paramètre, directement en lien avec le coût de traitement par tabecléucel, s'accompagne d'un fort impact sur les résultats du modèle.

Horizon temporel

11. Comme indiqué dans le guide méthodologique pour l'évaluation économique, le choix de l'horizon temporel relève principalement d'un arbitrage entre l'information produite par la prise en compte des conséquences attendues ou constatées d'une intervention à long terme et l'incertitude que l'extrapolation dans le temps génère.

Au regard des données de survie disponibles issues de l'étude RS002 (en post-GCSH, la survie globale médiane des 81 patients de l'étude était de 0,7 mois à partir de l'échec de la première ligne de rituximab, et de 4,1 mois chez les 37 patients en post-TOS ayant reçu une chimiothérapie associée au rituximab) et du niveau de preuve des données d'efficacité disponibles du tabecléucel dans l'indication (étude non comparative, avec une durée de suivi médian de l'ordre de 7 mois dans l'étude ALLELE), **un horizon temporel dont la durée est bien inférieure à 10 ans est attendu en analyse de référence. L'incertitude relative à la définition de l'horizon temporel doit être explorée dans le cadre d'analyses de sensibilité.**

Choix de modélisation

Population simulée

12. En lien avec la question 6, les caractéristiques des sous-populations (C-GCSH et C-TOS) modélisées dans le cadre des analyses de sensibilité devront être présentées. Une discussion sur les potentielle(s) différence(s) entre elles et de l'impact sur les résultats pourra être développée.

Données d'efficacité (intégrées dans le modèle)

13. Concernant la revue de la littérature, mentionnée p. 50 du rapport technique de l'efficience, pouvez-vous :

- présenter la méthode de la revue de la littérature et le diagramme PRISMA (cf. p.65) ?
- justifier la sélection de l'étude RS002 pour la réalisation de la comparaison indirecte ?
- fournir des publications émanant de l'étude RS002 ?

14. Pouvez-vous discuter de l'incertitude liée à l'extrapolation de la survie globale dans le modèle économique ?

Explication : La médiane de la survie globale n'est pas atteinte dans le groupe GCSH de l'essai ALLELE.

15. Concernant la comparaison indirecte :

- **Concernant la définition de la date d'index, sauf argumentation solide du contraire, il est attendu que la méthode la plus conservatrice soit retenue en analyse de référence (i.e. définition de la date d'index à partir de l'initiation du traitement).**

Explication : Le choix de définir, en analyse de référence, la date d'index comme étant la date de rechute ou de maladie réfractaire au rituximab plus chimiothérapie (patients TOS) ou au rituximab (patients GCSH), n'est pas conservateur et associé à des limites présentées dans le rapport commun des comparaisons indirectes. Les deux définitions de la date d'index présentent des limites spécifiques qui ne permettent de choisir avec certitude celle à adopter.

- Pouvez-vous préciser la sélection des facteurs pronostiques dans l'estimation du score de propension et justifier le choix de ne pas avoir inclus le score ECOG ?

Explication : En l'absence de prise en compte du score ECOG dans l'estimation du score de propension, l'efficacité relative estimée au moyen de la comparaison indirecte présuppose que les cohortes de l'essai clinique ALLELE et de l'étude RS002 sont comparables pour ce critère.

16. Pouvez-vous discuter de l'impact d'une différence du score ECOG entre les populations de l'essai clinique ALLELE et de l'étude RS002 sur les résultats ? Notamment si la proportion de patients avec un score ECOG > 2 serait supérieure dans les cohortes CTOSR+C et C-GCSH de l'étude ALLELE ?

Structure du modèle et modélisation

17. Concernant le type de modèle retenu, modèle de survie partitionnée à 3 états de santé – SSP, SG et Décès :

- **pouvez-vous justifier ce choix et le discuter au regard de l'histoire naturelle de la maladie et des incertitudes sur le parcours de soins des patients et sur les données d'efficacité disponibles ?**

Explication : Le choix de la structure du modèle et la définition des états de santé ne semblent pas cohérents avec les données d'efficacité à disposition. L'évaluation de la SSP a été réalisée dans le cadre d'analyse exploratoire de l'étude monobras ALLELE dont le critère de jugement principal est spécifique de la réponse des patients aux traitements.

- pouvez-vous préciser le choix de ne pas avoir considéré la SSP parmi les critères de jugement principaux et/ou secondaires hiérarchisés dans le cadre de l'étude ALLELE ?
- sauf erreur de notre part, l'analyse de sensibilité prenant en compte la durée de réponse et non la SSP n'a pas été conduite (comme présentée dans le cadre du dossier de rencontre pré-dépôt). Pouvez-vous l'intégrer dans le modèle et en discuter les résultats ?

Répartition des patients dans les états de santé

18. L'hypothèse des risques proportionnels semble vérifiée et l'utilisation d'un HR fait augmenter le RDCR de 6 %. Cette méthode est attendue en analyse de référence.

19. Concernant le choix des lois d'extrapolation, un plus choix plus conservateur est attendu en analyse de référence. Pouvez-vous :

- discuter de la plausibilité clinique de ce choix ?
- vérifier les critères d'ajustement ?

Explication : dans l'analyse de référence actuelle, la loi log-normale semble tout aussi acceptable que la loi gamma-généralisée d'après les scores AIC/BIC mais plus conservatrice (RDCR +13 %).

20. Pouvez-vous intégrer dans le modèle l'estimation des paramètres des lois d'extrapolation (cf. feuille « OS_Parameters » et « PFS_Parameters »). Le cas échéant, pouvez-vous nous partager le document annexe présentant leur estimation ?

Actuellement, seules les valeurs brutes de ces paramètres sont directement intégrées dans le modèle.

Gestion de la dimension temporelle

21. Concernant l'hypothèse de guérison des patients à 3 ans,

- pouvez-vous préciser l'alternative plus conservatrice conseillée par l'expert et mentionnée p.4 dans le compte rendu du comité scientifique ? Le cas échéant, argumenter le choix retenu en analyse de référence et discuter les résultats associés à cette alternative.
- confirmez-vous la plausibilité de cette hypothèse quel que soit le type de transplantation reçue par les patients (GCSH/TOS) ? Cette distinction a-t-elle été effectuée lors de l'échange avec les experts ? Si oui, pouvez-vous la présenter ?
- pouvez-vous réaliser une analyse de sensibilité en scénario excluant la potentielle guérison des patients ? Pouvez-vous discuter de l'impact observé sur les coûts et sur les QALYs ?

22. Pouvez-vous compléter l'analyse de sensibilité proposée, relative à l'exploration de l'incertitude inhérente à la persistance de l'effet traitement dans le temps ? Une analyse de sensibilité considérant un effet traitement relatif décroissant dans le temps est attendue.

Identification, mesure et valorisation des utilités

23. Pouvez-vous justifier le faible pourcentage des patients correspondant à l'estimation du score d'utilité post-progression à partir des données de l'essai pivot ALLELE ? Pouvez-vous discuter son impact sur l'estimation des résultats du modèle ?
24. Pouvez-vous décrire les caractéristiques des patients correspondant aux 17 observations relatives à l'estimation du score d'utilité post-progression (rapport technique de l'efficience, tableau 42, p. 89) ?
25. La valeur du score d'utilité pré-progression après 3 ans a été approximée par celle qui a été estimée avant 3 ans à partir de l'essai clinique ALLELE. Une argumentation complémentaire de cette hypothèse est attendue.
26. Dans le tableau 45 (p. 99) du rapport de l'efficience, les scores d'utilité intégrés dans l'analyse de référence correspondent aux états de santé suivants : utilité pré-progression avant 3 ans, utilité pré-progression après 3 ans, utilité post-progression. Cette structure d'états de santé ne semble pas correspondre à celles du modèle de la survie partitionnée (figure 22, p. 76) qui intègre trois états (survie sans progression, survie post-progression et décès). Pouvez-vous justifier de la plausibilité de votre choix de distinguer deux niveaux d'utilité pour le même état de santé (survie sans progression) et de la qualité des données à disposition pour informer la qualité de vie du modèle ?
27. Concernant la population pédiatrique :
- La qualité de vie a-t-elle été collectée pour la population pédiatrique ?
 - Les patients pédiatriques ont-ils été pris en compte dans l'estimation de l'efficacité au moyen de la comparaison indirecte ? Si oui, pouvez-vous justifier de la cohérence entre les données et de qualité de vie intégrées dans le modèle ? Si non, pouvez-vous discuter du potentiel impact attendu sur les résultats ?

Identification, mesure et valorisation des coûts

28. Pouvez-vous vérifier si le tableau de l'INSEE relatif à l'indice des prix à la consommation pour les biens et services de santé a été mis à jour en 2023 ?
29. Pouvez-vous vérifier que les ressources considérées dans la détermination des coûts d'acquisition des traitements composant la BSC sont fondées sur les RCP des produits en question et le cas échéant sur les pratiques de prise en charge en France ?
30. Pouvez-vous conduire des analyses de sensibilité explorant une diminution partielle du coût de suivi après guérison des patients ?
31. Des données d'observance spécifiques des différents protocoles de chimiothérapies sont-elles disponibles dans l'étude RS002 ? Si oui, pouvez-vous discuter de leur prise en compte dans l'analyse de référence ou conduire une analyse de sensibilité les intégrant ?

32. Pouvez-vous intégrer les coûts d'hospitalisation complète pour la première administration de tabeclucel en analyse de référence ?

Puis proposer des analyses de sensibilité avec, premièrement l'ensemble des administrations tabeclucel réalisées en hôpital de jour et deuxièmement l'ensemble des administrations réalisées en hospitalisation complète ?

Explication : Compte tenu du profil de tolérance, il peut être attendu que la première administration tabeclucel soit réalisée en hospitalisation complète.

Validation

33. Concernant la validation croisée, pouvez-vous nous indiquer le motif de suspension de l'évaluation de l'efficacité d'EBVALLO dans l'indication par le NICE ?

Explication : Une validation croisée avec le dossier soumis au NICE aurait été appréciée.

Résultats

34. Pouvez-vous interpréter les différents résultats relatifs aux différents états de santé : bénéfices de santé, coûts et RDCR ?

Analyses de sensibilité

35. Dans le tableau 71 (rapport technique de l'efficacité, paramètres de l'analyse de sensibilité probabiliste - p. 123) :

- pouvez-vous documenter l'utilisation des décompositions Cholesky associées aux paramètres survie globale et sans progression ?
- pouvez-vous documenter l'utilisation de la Dirichlet associée aux paramètres « répartition des traitements pour les patients TOS » et « répartition des traitements pour les patients GCSH » ?
- pouvez-vous justifier le choix de la loi gamma associée au paramètre « Décrément d'utilité post-progression » ?
- pouvez-vous compléter les paramètres de la loi beta associée à la variable « proportion de TOS » ?

36. Pouvez-vous réaliser des analyses de sensibilité sur le prix du tabeclucel considérant des baisses de prix de 25 % et 50 % ?

Table des illustrations et des tableaux

Table des figures

Figure 1. Diagramme de Tornado, variation du RDCR (€/AVG)	26
Figure 2. Courbe de survie globale de patients atteints de LPT-EBV+ r/r à la suite d'une greffe d'organe solide – étude RS002 (publication de Dharnidharka et al., 2022) - Source : Rapport technique de l'industriel du 16/08/2023	28
Figure 3. Courbe de survie globale de patients atteints de LPT-EBV+ r/r à la suite d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques – étude RS002 - Source : Rapport technique de l'industriel du 16/08/2023	29
Figure 4. Description de la prise en charge de la cohorte C-GCSH – étude RS002 - Source : Rapport technique de l'industriel du 16/08/2023	29
Figure 5. Description de la prise en charge de la cohorte C-TOS-R+C – étude RS002 - Source : Rapport technique de l'industriel du 16/08/2023	30
Figure 6. Courbes de Kaplan-Meier d'EBVALLO® et de la prise en charge standard sans ajustement - Source : Rapport technique de l'industriel du 16/08/2023	35
Figure 7. Courbes de Kaplan-Meier d'EBVALLO® et de la prise en charge standard après ajustement (analyse de référence – comparaison # 1) - Source : Rapport technique de l'industriel du 16/08/2023	36
Figure 8. Structure du modèle retenue - Source : Rapport technique de l'industriel du 16/08/2023	37
Figure 9. Courbe de survie globale de patients atteints de LPT-EBV+ r/r à la suite d'une greffe d'organe solide – étude RS002 (publication de Dharnidharka et al., 2022) - Source : Rapport technique de l'industriel du 16/08/2023	37
Figure 10. Courbe de survie globale de patients atteints de LPT-EBV+ r/r à la suite d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques – étude RS002 - Source : Rapport technique de l'industriel du 16/08/2023	38
Figure 11. Données de survie globale ajustées par la méthode de comparaison indirecte (analyse de référence) - Source : Rapport technique de l'industriel du 16/08/2023	38
Figure 12. Courbes de survie globale dans la cohorte C-TOS-R+C en population FAS (analyse du 29/07/2022) – Etude ALLELE - Source : Rapport technique de l'industriel du 16/08/2023	39
Figure 13. Courbes de survie globale dans la cohorte C-GCSH en population FAS (analyse du 29/07/2022) – Etude ALLELE - Source : Rapport technique de l'industriel du 16/08/2023	39
Figure 14. Données de SG issues de la comparaison indirecte n°1 – analyse de référence - Source : Rapport technique de l'industriel du 16/08/2023	40
Figure 15. Courbe de Kaplan-Meier de la SSP d'EBVALLO® (ALLELE – gel de base du 29/07/2022) - Source : Rapport technique de l'industriel du 16/08/2023	40
Figure 16. Courbes de log-risques cumulés sur la survie globale – analyse de référence - Source : Rapport technique de l'industriel du 16/08/2023	41
Figure 17. Résidus de Schoenfeld sur la survie globale – analyse de référence - Source : Rapport technique de l'industriel du 16/08/2023	41

Figure 18. Extrapolation par une fonction gamma généralisée de la survie globale d'EBVALLO® (ALLELE – juillet 2022) à court-terme - Source : Rapport technique de l'industriel du 16/08/2023	42
Figure 19. Extrapolation par une fonction log-normale de la survie globale d'EBVALLO® (ALLELE – juillet 2022) à court-terme - Source : Rapport technique de l'industriel du 16/08/2023	42
Figure 20. Extrapolation par une fonction gamma généralisée de la survie globale de la prise en charge standard (comparaison indirecte) à court-terme - Source : Rapport technique de l'industriel du 16/08/2023	43
Figure 21. Extrapolation par une fonction log-normale de la survie globale de la prise en charge standard (comparaison indirecte) à court-terme - Source : Rapport technique de l'industriel du 16/08/2023	43
Figure 22. Extrapolations de la SSP d'EBVALLO® - Source : Rapport technique de l'industriel du 16/08/2023	44

Table des tableaux

Tableau 1. Synthèse des réserves sur l'étude d'efficience	7
Tableau 2. Contexte administratif*	9
Tableau 3. Contexte clinique	10
Tableau 4. Essais cliniques en cours	11
Tableau 5. Synthèse des choix structurants de l'analyse d'efficience - Source : Rapport technique de l'industriel du 16/08/2023	27
Tableau 6. Données de survie globale d'EBVALLO® dans les cohortes de l'indication (ALLELE – juillet 2022) - Source : Rapport technique de l'industriel du 16/08/2023	28
Tableau 7. Distribution des traitements de la RS002 par cohorte - Source : Rapport technique de l'industriel du 16/08/2023	30
Tableau 8. Caractéristiques de la population simulée dans le modèle - Source : Rapport technique de l'industriel du 16/08/2023	31
Tableau 9. Caractéristiques démographiques et de la maladie à l'inclusion dans les deux groupes de la comparaison indirecte - Source : Rapport technique de l'industriel du 16/08/2023	32
Tableau 10. Répartition des patients des cohortes d'ALLELE par score ECOG (ALLELE – juillet 2022) - Source : Rapport technique de l'industriel du 16/08/2023	33
Tableau 11. Comparaison de la distribution du score ECOG / Indice de Karnofsky (chez les moins de 18 ans) - Source : Rapport technique de l'industriel du 16/08/2023	33
Tableau 12. Synthèse des résultats de comparaisons indirectes - Source : Rapport technique de l'industriel du 16/08/2023	33
Tableau 13. Caractéristiques démographiques et de la maladie à l'inclusion dans les deux groupes de la comparaison indirecte – Analyse de référence (comparaison # 1) - Source : Rapport technique de l'industriel du 16/08/2023	34
Tableau 14. Comparaison des facteurs pronostiques - Source : Rapport technique de l'industriel du 16/08/2023	34

Tableau 15. Hazard ratio sur la survie globale (référence prise en charge standard) pré- et post-ajustement - Source : Rapport technique de l'industriel du 16/08/2023	35
Tableau 16. Synthèse des résultats de comparaison indirecte - Source : Rapport technique de l'industriel du 16/08/2023	36
Tableau 17. Critères AIC et BIC associés aux extrapolations des courbes de SG – analyse de référence - Source : Rapport technique de l'industriel du 16/08/2023	42
Tableau 18. Critères AIC et BIC associés aux extrapolations de la SSP d'EBVALLO® – analyse de référence - Source : Rapport technique de l'industriel du 16/08/2023	43
Tableau 19. Taux de survie sans progression selon les extrapolations - Source : Rapport technique de l'industriel du 16/08/2023	44
Tableau 20. Occurrence des EI retenus dans le modèle - Source : Rapport technique de l'industriel du 16/08/2023	45
Tableau 21. Nombre de doses et nombre de cycles de traitement par EBVALLO® (ALLELE – gel de base du 29/07/2022) - Source : Rapport technique de l'industriel du 16/08/2023	45
Tableau 22. Taux de réponse aux questionnaires EQ-5D-5L issues de l'essai ALLELE* - Source : Rapport technique de l'industriel du 16/08/2023	46
Tableau 23. Valeurs d'utilité moyennes par état de santé - ALLELE - Source : Rapport technique de l'industriel du 16/08/2023	46
Tableau 24. Caractéristiques des patients correspondant aux 17 observations relatives à l'estimation du score d'utilité post-progression – essai ALLELE - Source : Rapport technique de l'industriel du 16/08/2023	47
Tableau 25. Synthèse des données d'utilité intégrées dans les modèles médico-économiques évalués par la HAS dans les lymphomes depuis 2019 - Source : Rapport technique de l'industriel du 16/08/2023	48
Tableau 26. Caractéristiques démographiques des patients des sources d'utilité envisagées - Source : Rapport technique de l'industriel du 16/08/2023	49
Tableau 27. Sources de données d'utilité proposées en analyse de référence par état de santé - Source : Rapport technique de l'industriel du 16/08/2023	50
Tableau 28. Différences de qualité de vie en fonction de la progression des patients – avis d'efficacité - Source : Rapport technique de l'industriel du 16/08/2023	50
Tableau 29. Synthèse de l'intégration des données de qualité de vie dans le modèle - Source : Rapport technique de l'industriel du 16/08/2023	51
Tableau 30. Désutilités liées aux EI spécifiques et délais de résolutions - Source : Rapport technique de l'industriel du 16/08/2023	52
Tableau 31. Présentation et coût unitaire d'EBVALLO® par UCD - Source : Rapport technique de l'industriel du 16/08/2023	52
Tableau 32. Nombre moyen de doses d'EBVALLO® – ALLELE gel de données du 29 juillet 2022 - Source : Rapport technique de l'industriel du 16/08/2023	52
Tableau 33. Coût d'administration d'EBVALLO® - Source : Rapport technique de l'industriel du 16/08/2023	53

Tableau 34. Durées de séjours des hospitalisations - Source : Rapport technique de l'industriel du 16/08/2023	53
Tableau 35. Coûts unitaires des traitements oraux ou remboursés en sus des GHS d'administration - Source : Rapport technique de l'industriel du 16/08/2023	53
Tableau 36. Coût d'administration d'une chimiothérapie - Source : Rapport technique de l'industriel du 16/08/2023	54
Tableau 37. Synthèse des coûts unitaires et des posologies de la prise en charge standard - Source : Rapport technique de l'industriel du 16/08/2023	55
Tableau 38. Synthèse des coûts par cycle relatifs à la prise en charge standard - Source : Rapport technique de l'industriel du 16/08/2023	57
Tableau 39. Coûts de transport - Source : Rapport technique de l'industriel du 16/08/2023	58
Tableau 40. Fréquence des consultations de suivi des patients de l'indication - Source : Rapport technique de l'industriel du 16/08/2023	58
Tableau 41. Fréquence des examens de biologie de suivi des patients de l'indication - Source : Rapport technique de l'industriel du 16/08/2023	59
Tableau 42. Fréquence des examens radiologiques de suivi des patients de l'indication - Source : Rapport technique de l'industriel du 16/08/2023	59
Tableau 43. Coût d'une consultation chez l'hématologue estimé à partir de l'Open-DAMIR - Source : Rapport technique de l'industriel du 16/08/2023	60
Tableau 44. Coûts des examens biologiques prescrits pour le suivi des patients - Source : Rapport technique de l'industriel du 16/08/2023	60
Tableau 45. Coût total de l'examen d'imagerie - Source : Rapport technique de l'industriel du 16/08/2023	60
Tableau 46. Synthèse des coûts de suivi - Source : Rapport technique de l'industriel du 16/08/2023	61
Tableau 47. Coûts unitaires de prise en charge des événements indésirables - Source : Rapport technique de l'industriel du 16/08/2023	62
Tableau 48. Calcul du coût de fin de vie - Source : Rapport technique de l'industriel du 16/08/2023	62
Tableau 49. Hypothèses et analyses de sensibilité spécifiques à l'évaluation des coûts - Source : Rapport technique de l'industriel du 16/08/2023	63
Tableau 50. Taux de survie globale au cours du temps par modèle de survie – analyse de référence - Rapport technique de l'industriel du 16/08/2023	64
Tableau 51. Analyse de sensibilité sur les choix structurants et sur les choix de modélisation - Rapport technique de l'industriel du 16/08/2023	65
Tableau 52. Données entrées dans les analyses de sensibilité déterministes sur la variabilité des paramètres - Rapport technique de l'industriel du 16/08/2023	68
Tableau 53. Données d'entrée de l'analyse probabiliste sur la variabilité des paramètres - Rapport technique de l'industriel du 16/08/2023	70
Tableau 54. Principaux éléments d'attention	74

Références bibliographiques

1. Caillard S, Moulin B. Lymphomes post-transplantation et virus Epstein-Barr. 2001;
2. Dierickx D, Habermann TM. Post-Transplantation Lymphoproliferative Disorders in Adults. *N Engl J Med*. 8 févr 2018;378(6):549-62.
3. Petersohn S, Salles G, Wang M, Wu J, Wade SW, Simons CL, et al. Cost-effectiveness analysis of KTE-X19 CAR T therapy versus real-world standard of care in patients with relapsed/refractory mantle cell lymphoma post BTKi in England. *J Med Econ*. 2022;25(1):730-40.
4. Nafees B, Stafford M, Gavriel S, Bhalla S, Watkins J. Health state utilities for non small cell lung cancer. *Health Qual Life Outcomes*. 21 oct 2008;6:84.
5. NICE STA 627 - Lenalidomide with rituximab for previously treated follicular lymphoma [Internet]. NICE; 2020 [cité 6 mars 2023]. Disponible sur: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta627/history>
6. Haute Autorité de santé. Avis d'efficacité de Minjuvi 2022 [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 26 oct 2022]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3330896/fr/minjuvi-tafasitamab-lymphome
7. Haute Autorité de santé. Avis d'efficacité de Keytruda 2021 [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 16 déc 2022]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3289694/fr/keytruda-pembrolizumab-lymphome-de-hodgkin
8. Haute Autorité de santé. Avis d'efficacité de Tecartus 2021 [Internet]. 2021. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3265892/fr/tecartus-cellules-autologues-cd3-transduites-anti-cd19#analyseEco
9. Haute Autorité de santé. Avis d'efficacité de Polivy 2020 [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 16 déc 2022]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3196691/fr/polivy-polatuzumab-vedotin
10. Haute Autorité de santé. Avis d'efficacité de Kymriah 2019 [Internet]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2891692/fr/kymriah-tisagenlecleucel-car-t-anti-cd19-ldgcb#analyseEco
11. Haute Autorité de santé. Avis d'efficacité de Yescarta 2019 [Internet]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2888882/fr/yescarta-axicabtagene-ciloleucel-car-t-anti-cd19#analyseEco

Abréviations et acronymes

ACE	Analyse coût-efficacité
ACU	Analyse coût-utilité
AIC	Critère d'information d'Akaike
AMM	Autorisation de mise sur le marché
ASD	Analyse de sensibilité déterministe
ASMR	Amélioration du service médical rendu
ASP	Analyse de sensibilité probabiliste
AVG	Année de vie gagnée
BIC	Critère d'information bayésien
CCAM	Classification commune des actes médicaux
C-GCSH	Cohorte de l'essai ALLELE post-GCSH après échec du rituximab
CR	Réponse complète
CSR	Clinical study report
C-TOS-R	Cohorte de l'essai ALLELE des patients post TOS après échec du rituximab en monothérapie
C-TOS-R+C	Cohorte de l'essai ALLELE des patients post TOS après échec du rituximab plus chimiothérapie
CVP	Cyclophosphamide, Vincristine, Prednisone
DSU	Decision support unit
EI	Événement indésirable
ENCC	Etude nationale commune de coûts
EPAR	European public assessment report
ESHAP	Étoposide, Méthylprednisolone, Cytarabine, Cisplatine
FACT-Lym	Functional Assessment of Cancer Therapy-Lymphoma
FAS	Full analysis set
GCSH	Greffe de cellules souches hématopoïétiques
GEMOX	Gemcitabine, Oxaliplatine
GHM	Groupe homogène de malade
GHS	Groupe homogène de séjour
GvHD	Maladie du greffon contre l'hôte
HLA	Human Leukocyte Antigen

HR	Hazard Ratio
HTA	Health technology assessment
ICE	Ifosfamide, Carboplatine, Étoposide
IORA	Comité indépendant d'adjudication
IPC	Indice des prix à la consommation
IPTW	Inverse probability of treatment weighting
KM	Kaplan-Meier
LDGCB	Lymphome diffus à grandes cellules B
LDH	Lactate déshydrogénase
LNH	Lymphomes non Hodgkiniens
LPT	Maladies lymphoprolifératives post-transplantation
LPT-EBV+	Maladies lymphoprolifératives post-transplantation liées au virus d'Epstein-Barr
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
PR	Réponse partielle
QALY	Quality-adjusted life year
R-CHOP	Rituximab, cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine et prednisone
RCP	Résumé des caractéristiques produit
RDCR	Ratio différentiel coût-résultats
RSL	Revue systématique de la littérature
SE	Standard error
SG	Survie globale
SMR	Service médical rendu
SMRW	Standardized mortality/morbidity ratio weighting
SSP	Survie sans progression
TNB	Table nationale de biologie
TOS	Transplantations d'organe solide
TRO	Taux de réponse objective
TTC	Toutes taxes comprises
UCD	Unité commune de dispensation

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

