



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

AVIS D'EFFICIENCE

# Kymriah<sup>®</sup> (Tisagenlecleucel)

Leucémie aigue lymphoblastique

Novartis

**Date de validation par la CEESP : 15 janvier 2019**



# Sommaire

<b>1. Avis de la CEESP</b>	<b>4</b>
1.1 Contexte de l'étude	4
1.2 Sur l'analyse de l'efficience	4
1.2.1 En ce qui concerne la conformité méthodologique	5
1.2.2 En ce qui concerne l'efficience	5
1.3 Sur l'analyse d'impact budgétaire	5
1.4 Conclusion de la commission	6
1.5 Données complémentaires	7
<b>2. Synthèse des réserves émises par la CEESP</b>	<b>8</b>
<b>3. Annexe 1 – Contexte de la demande</b>	<b>9</b>
3.1 Objet de la demande	9
3.2 Produit et indication concernés par la demande	9
3.2.1 Indication	9
3.2.2 Traitement de la LAL	9
3.2.3 Place du tisagenlecleucel dans la stratégie thérapeutique	10
3.2.4 Essais cliniques en cours	10
3.3 Historique d'autorisation de mise sur le marché	10
3.4 Population cible	11
3.5 Documents support de l'analyse critique	11
<b>4. Annexe 2 – Synthèse de l'analyse critique</b>	<b>12</b>
<b>5. Annexe 4 : Présentation détaillée de la population simulée</b>	<b>25</b>
<b>6. Annexe 5 – Présentation détaillée des réserves majeures</b>	<b>26</b>
6.1 Utilisation de comparaisons deux à deux	26
6.2 Méthode de sélection des fonctions paramétriques pour l'extrapolation des données de survie	29
<b>7. Annexe 5 – Mise en garde quant à l'impact sur l'organisation des soins de l'arrivée des CAR-T</b>	<b>32</b>
7.1 Sur l'organisation des soins et sur les inégalités sociales et territoriales	32
7.2 Sur l'incertitude de la décision	32
<b>8. Annexe 6 – Echange avec l'industriel</b>	<b>34</b>
Bibliographie	41

# 1. Avis de la CEESP

## 1.1 Contexte de l'étude

L'évaluation est présentée par le laboratoire Novartis dans le contexte d'une demande d'inscription de KYMRIAH® (tisagenlecleucel) sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics.

La demande de remboursement porte sur l'indication du traitement des patients pédiatriques et jeunes adultes jusqu'à 25 ans, présentant une leucémie aigüe lymphoblastique (LAL) à précurseurs B, en rechute ou réfractaire à partir de la 3<sup>e</sup> ligne.

KYMRIAH® fait également l'objet d'une demande de remboursement dans le traitement des patients atteints d'un lymphome diffus à grandes cellules B en rechute ou réfractaire, non éligible à la greffe, à partir de la 3<sup>e</sup> ligne.

La demande examinée entre dans le cadre du décret n°2012-116 du 2 octobre 2012. L'industriel revendique un SMR important et une amélioration du service médical rendu importante (ASMR II) dans l'indication évaluée. L'industriel revendique un prix de ████████ € par poche de KYMRIAH®, et estime le chiffre d'affaires prévisionnel à ████████ d'euros après deux années de commercialisation, toutes indications confondues.

Le RDCR estimé par l'industriel, selon les hypothèses retenues dans l'analyse de référence soumise dans le dossier initial, et invalidé au cours de l'analyse critique, s'élève à 90 029€/QALY vs la clofarabine en association à l'étoposide et au cyclophosphamide sur un horizon temporel vie entière ; dans cette analyse, la chimiothérapie de sauvetage apparaît comme la situation de référence et le blinatumomab est faiblement dominé.

Suite à l'échange technique, le nouveau RDCR estimé par l'industriel selon les hypothèses retenues dans l'analyse de référence révisée, et invalidé au cours de l'analyse critique, s'élève à 189 822€/QALY vs la clofarabine en association sur un horizon temporel de 10 ans ; dans cette analyse, la chimiothérapie de sauvetage apparaît comme la situation de référence et le blinatumomab est strictement dominé.

Dans le cadre de ce dossier, la contribution de l'Union Nationale des Associations de Parents d'Enfants atteints de Cancer ou Leucémie (UNAPECLE) a été transmise à la HAS.

## 1.2 Sur l'analyse de l'efficience

Conformément à l'indication pour laquelle l'industriel demande le remboursement de son produit, l'évaluation déposée a pour objectif d'analyser l'efficience du tisagenlecleucel dans le traitement des patients pédiatriques et jeunes adultes jusqu'à 25 ans présentant une LAL à précurseurs B en rechute ou réfractaire à partir de la 3<sup>e</sup> ligne. Cette indication concerne donc une population restreinte par rapport à l'AMM qui indique le traitement dès la seconde ligne de traitement en cas de greffe ou de maladie réfractaire en première ligne.

Cependant, dans l'évaluation économique déposée, l'efficacité du tisagenlecleucel est mesurée dans une population identique à celle décrite par l'AMM dans l'essai clinique ELIANA, et, plus généralement, aucune des données utilisées ne concerne une sous-population correspondant à la restriction d'indication remboursée demandée.

La CEESP a donc requalifié l'objectif de l'analyse et considère que dans le dossier déposé par l'industriel, l'efficience de KYMRIAH® est évaluée dans la totalité de la population décrite par l'AMM et non dans la population restreinte qui fait l'objet de la demande de remboursement.

### 1.2.1 En ce qui concerne la conformité méthodologique

La méthode sur laquelle repose l'analyse d'efficience du tisagenlecleucel chez les patients pédiatriques et jeunes adultes jusqu'à 25 ans présentant une LAL à précurseurs B réfractaire, en rechute après greffe ou à partir de la 3<sup>e</sup> ligne (population d'AMM) soulève trois réserves majeures portant sur :

- **L'utilisation des résultats des comparaisons deux à deux** pour permettre une interprétation des RDCR en frontière d'efficience alors que la comparabilité des populations, notamment celles des cinq essais cliniques portant sur les comparateurs, n'est pas démontrée. L'hypothèse de comparabilité retenue a conduit l'industriel à ne discuter que les résultats du tisagenlecleucel versus le dernier comparateur non dominé sur la frontière, alors que rien ne garantit qu'il est possible de comparer l'efficacité des comparateurs entre eux.
- **La méthode de sélection des fonctions paramétriques** pour l'extrapolation des données de survie globale (SG) et survie sans événement (SSE) du tisagenlecleucel. Pour cette extrapolation, l'industriel a fondé sa sélection sur les résultats de l'étude B2101J qui présente des taux de survie globale et de survie sans événement à cinq ans. Toutefois, ces résultats à cinq ans ne sont présentés que pour un très faible nombre de patients, avec seulement deux patients évaluables à 60 mois. Ceci ne permet pas de considérer l'étude B2101J comme une source de validation externe. De plus, la présentation de la méthode de sélection est incomplète puisque tous les critères AIC et BIC n'ont pas été présentés.
- L'anonymat du premier expert clinique sollicité lors d'une réunion précédant la soumission, ainsi que l'anonymat du second expert clinique sollicité au cours de l'échange technique. Bien que l'industriel ait finalement communiqué l'identité de ces experts, cette information est parvenue après le délai imparti à l'échange technique, ne permettant pas de prendre en compte l'information.

### 1.2.2 En ce qui concerne l'efficience

**Compte tenu des réserves majeures émises sur l'utilisation des comparaisons deux à deux, la méthode de sélection des fonctions de survie et le recours à deux experts anonymes, l'efficience ne peut pas être démontrée dans l'indication d'AMM.**

Par ailleurs, la CEESP s'interroge sur :

- le profil des patients qui seront effectivement traités en pratique courante et la transposabilité pour ces patients des résultats de la population de l'essai clinique ELIANA (sur les 97 patients inclus, seuls 79 ont reçu le traitement par CAR-T cells) ;
- Il existe une proportion non négligeable de poches produites mais finalement non administrées aux patients. Dans son modèle, l'industriel fait l'hypothèse que seules les poches administrées sont facturées ;
- Conformément à l'AMM, l'industriel a modélisé une perfusion unique pour l'administration du tisagenlecleucel. Pour autant des situations de retraitement par les CAR-t cells ont été observées dans des essais cliniques.

## 1.3 Sur l'analyse d'impact budgétaire

Selon l'accord cadre du 31 décembre 2015 conclu entre le Comité économique des produits de santé (CEPS) et les entreprises du médicament (LEEM), lorsque l'estimation du chiffre d'affaires (CA) prévisionnel en 2<sup>e</sup> année de commercialisation est inférieure à 50 millions d'euros, le choix d'intégrer une analyse d'impact budgétaire (AIB) dans le dossier est laissé à la libre appréciation

de l'industriel.<sup>1</sup> Dans ce dossier, aucune analyse d'impact budgétaire n'a été fournie par l'industriel.

Le CA toutes indications est évalué à [REDACTED] d'euros TTC en 2<sup>e</sup> de commercialisation du tisagenlecleucel dans le bordereau de dépôt du dossier du 23 juillet 2018. Considérant la fragilité de l'estimation de la population cible, ce montant pourrait être mésestimé et sous-estimé. Une analyse d'impact budgétaire aurait été utile pour documenter l'impact financier pour l'Assurance Maladie attendu du fait de l'introduction de ce produit sur le marché et de son remboursement si celui-ci est obtenu.

## 1.4 Conclusion de la commission

Compte tenu de ce qui précède, la Commission de l'évaluation économique et de santé publique est d'avis que :

- L'évaluation déposée par l'industriel ne permet pas de renseigner l'efficience du tisagenlecleucel dans l'indication pour laquelle l'industriel demande le remboursement (traitement des patients pédiatriques ou jeune adultes jusqu'à 25 ans présentant une LAL à précurseur B en rechute ou réfractaire à partir de la 3<sup>e</sup> ligne).
- Dans l'indication (plus large) pour laquelle le tisagenlecleucel dispose d'une AMM, l'efficience n'est pas non plus démontrée.
- Une analyse d'impact budgétaire aurait été utile au vu de l'impact revendiqué sur l'organisation des soins et de l'impact financier attendu au regard de la taille de la population cible de l'AMM et du prix exceptionnellement élevé demandé par l'industriel.

Sur la base de ces éléments et dans l'hypothèse où la collectivité accepterait de rembourser KYMRIAH® (tisagenlecleucel) **dans l'indication examinée ici, le prix et plus largement les conditions financières de la mise sur le marché de ce produit devront refléter qu'il n'a pas démontré son efficience (en raison, notamment, de réserves majeures sur la mesure du gain en efficacité qu'il permet) et que son impact sur le budget de l'Assurance Maladie n'a pas été étudié.**

La CEESP souhaite également attirer l'attention sur les points suivants :

- A ce stade de l'évaluation et des données disponibles, des incertitudes demeurent et ne peuvent pas être quantifiées sur le profil des patients éligibles et de ceux qui seront effectivement traités, les potentiels retraitements et les traitements ultérieurs (y compris pour les patients répondeurs), sur l'impact organisationnel et sur les inégalités sociales et territoriales, et sur la capacité de traitement d'une file active de patients.
- En outre, les modes d'administration de ce produit, nécessairement en centre spécialisé dans un nombre réduit sur le territoire, soulèvent des questions d'inégalités dans l'accès comme dans les restes à charge pour les patients. Le suivi hospitalier et l'accompagnement ambulatoire pendant les quatre semaines à proximité du centre devront faire l'objet d'une prise en charge adaptée au risque d'accroître les inégalités sociales et territoriales de santé.
- Il existe une proportion non négligeable de poches produites mais finalement non administrées aux patients. Ainsi, dans son modèle, l'industriel fait l'hypothèse que seules les poches administrées sont facturées.
- Au cas particulier de KYMRIAH, la Commission attire l'attention des pouvoirs publics sur le haut niveau d'incertitude pesant sur ce produit et dont les descriptions ci-dessus rendent

<sup>1</sup> Ministère des Solidarités et de la Santé. Accord cadre du 31/12/2015 entre le Comité économique des produits de santé et les entreprises du médicament (Leem) : « Les produits dont le chiffre d'affaires prévisionnel en deuxième année de commercialisation est supérieur à 50M€ doivent en outre avoir fourni à la CEESP et au Comité une analyse d'impact budgétaire en complément de l'étude médico-économique ». 2015. URL : [http://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/accord\\_cadre\\_version\\_definitive\\_20151231.pdf](http://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/accord_cadre_version_definitive_20151231.pdf)

compte. Ainsi, le prix, voire le mécanisme de fixation du prix, qui sera retenu doit être adapté au niveau d'incertitude lié à l'accès précoce de ces thérapeutiques.

- Même pour un nombre réduit de patients, il est important que le prix accordé à ce médicament tienne compte d'un principe d'équité générale dans la fixation des prix de l'ensemble des médicaments.

## 1.5 Données complémentaires

Compte tenu des incertitudes sur l'efficacité et la tolérance de KYMRIAH, des données d'utilisation en vie réelle sont attendues sur l'ensemble des patients éligibles au médicament et ceux effectivement traités en France. Ce recueil de données pourrait être issu d'un registre commun aux CAR-T et concernera notamment le taux de réponse complète, la survie sans événement, la survie globale, la tolérance, les traitements ultérieurs (dont les retraitements par CAR-T), et la qualité de vie.

La CEESP recommande qu'une étude spécifique soit mise en place par l'industriel pour quantifier l'impact organisationnel lié à la mise sur le marché de KYMRIAH en France. Cette étude devra notamment permettre de collecter les consommations des ressources, le reste à charge et les coûts indirects (aidants, perte de productivité). Cette étude pourrait faire partie des engagements du laboratoire fixés dans la convention avec le CEPS.

## 2. Synthèse des réserves émises par la CEESP

Les points de critique identifiés dans l'analyse détaillée sont hiérarchisés selon trois niveaux<sup>2</sup>.

- 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 de l'analyse d'efficience**

Libellé de la réserve	-	+	++
<b>Population simulée</b>			
Comparaison des caractéristiques de la population simulée par rapport à la population mITT (restriction aux patients ayant effectivement reçu le traitement) sans présentation des caractéristiques de la population ITT (patients inclus dans le bras traitement).	-		
<b>Modélisation</b>			
Non-exhaustivité des sources de données sélectionnées pour estimer l'efficacité et la tolérance des comparateurs (étude de Kuhlen)		+	
Méthode de comparaison des traitements : recours à une comparaison indirecte de type MAIC pour comparer tisagenlecleucel aux chimiothérapies de sauvetage conduisant à une estimation incertaine de la quantité d'effet, a fortiori dans une situation d'essai clinique non comparatif		+	
Utilisation des résultats des comparaisons deux à deux pour permettre une interprétation des RDCR en frontière d'efficience alors que la comparabilité des populations, notamment celles des cinq essais cliniques portant sur les comparateurs, n'est pas démontrée. Ceci conduisant à ne discuter que les résultats du tisagenlecleucel versus le dernier comparateur non dominé sur la frontière			++
Méthode de sélection des courbes de survie non conforme : comparaison au taux de mortalité à cinq ans de l'essai B2101J du tisagenlecleucel ne présentant des données que pour deux patients évaluables à 60 mois ; pas de description complète des critères AIC/BIC ; sélection fondée sur l'avis d'un expert anonyme.			++
<b>Validation du modèle</b>			
Sources de données externes très hétérogènes ne permettant pas la comparaison avec les données de la population simulée		+	
<b>Analyse de sensibilité</b>			
Seule la fonction pondérée par l'AIC a été testée en analyse de sensibilité déterministe, les paramètres de la fonction sélectionnée en analyse de référence n'ont pas été testés en analyse de sensibilité déterministe et probabiliste et l'utilisation des autres fonctions conventionnelles n'a pas été explorée: ne permet pas d'explorer l'incertitude autour des hypothèses de guérison.		+	
<b>Choix méthodologique transversal</b>			
Anonymat des deux experts cliniques sollicités indépendamment, l'un avant le dépôt du dossier d'évaluation et le second au cours de l'échange technique.			++

<sup>2</sup> Cette classification indique l'impact des éléments de méthodologie sur la robustesse des conclusions de l'analyse économique, indépendamment des raisons pour lesquelles un élément est jugé non conforme aux recommandations en vigueur (choix méthodologique non pertinent, manque de justification, non disponibilité des données, etc.).

## 3. Annexe 1 – Contexte de la demande

### 3.1 Objet de la demande

L'évaluation présentée par le laboratoire Novartis s'inscrit dans le contexte d'une demande d'inscription de KYMRIAH® (tisagenlecleucel) sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics.

La demande de remboursement porte sur deux indications, dans le traitement des patients pédiatriques et jeunes adultes jusqu'à 25 ans, présentant une leucémie aigue lymphoblastique (LAL) à précurseurs B, en rechute ou réfractaire à partir de la 3<sup>e</sup> ligne, dont l'évaluation est analysée ici et dans le lymphome diffus à grandes cellules B, qui fait l'objet d'un autre dossier d'évaluation.

La demande entre dans le cadre du décret n°2012-116 du 2 octobre 2012 :

- L'industriel revendique un SMR important et une amélioration du service médical rendu importante (ASMR II) dans l'indication évaluée.
- Le chiffre d'affaires prévisionnel a été estimé par l'industriel à environ 42.3 millions d'euros après deux années de commercialisation, toutes indications confondues.

### 3.2 Produit et indication concernés par la demande

Le tisagenlecleucel est une immunothérapie cellulaire et génique personnalisée. Ce traitement consiste à modifier génétiquement les lymphocytes T des malades afin qu'ils acquièrent la capacité d'exprimer le récepteur chimérique à un antigène (CAR). Dans le cas du tisagenlecleucel, il s'agit du récepteur à l'antigène CD19.

Les cellules modifiées, appelées CAR-T, sont ensuite réinjectée au patient en une administration unique. Les CAR-T se multiplient in vivo et se fixent aux cellules B cancéreuses exprimant l'antigène CD19. Cette liaison active l'activité cytotoxique du lymphocyte T modifié et conduit à la destruction de la cellule tumorale.

Le traitement par tisagenlecleucel se réalise en une perfusion unique. Toutefois, le processus de fabrication du traitement impose un délai entre le prélèvement des lymphocytes du patient et la réinjection des cellules modifiées, correspondant au temps de fabrication des CAR-T.

#### 3.2.1 Indication

Le tisagenlecleucel est indiqué dans le traitement des patients pédiatriques et des jeunes adultes jusqu'à 25 ans, présentant une LAL réfractaire, en rechute après greffe ou après la deuxième rechute ou plus.

#### 3.2.2 Traitement de la LAL

La LAL est une hémopathie maligne rare avec 810 cas incidents en France en 2012.<sup>3</sup> Elle représente la leucémie la plus commune chez l'enfant avec un âge médian au diagnostic de 17 ans chez l'homme et 22 ans chez la femme.

C'est une maladie grave caractérisée par une prolifération monoclonale de précurseurs hématopoïétiques lymphoïdes peu différenciés, bloqués à un stade précoce de maturation, envahissant progressivement certaines parties du corps comme la moelle osseuse et le sang. Les LAL à précurseurs B sont les formes les plus courantes. Les patients malades nécessitent une prise en charge rapide du fait de l'évolution très péjorative à court terme en l'absence de traitement.

<sup>3</sup> InVS. Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2012. [Internet]. Disponible sur: [http://invs.santepubliquefrance.fr/content/download/77032/283215/version/4/file/rapport\\_estimation\\_nationale\\_incidence\\_cancers\\_hemopathies\\_malignes.pdf](http://invs.santepubliquefrance.fr/content/download/77032/283215/version/4/file/rapport_estimation_nationale_incidence_cancers_hemopathies_malignes.pdf)

Les dernières recommandations pour le traitement des patients ont été publiées par le *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) en octobre 2017. Il n'existe pas de recommandations françaises récentes.

Le traitement de 1<sup>re</sup> ligne se compose d'une chimiothérapie en 3 phases : induction, consolidation suivi éventuellement d'une allogreffe de cellules souches, suivant l'éligibilité du patient, puis traitement d'entretien. Les protocoles de chimiothérapie d'induction et de consolidation sont nombreux et varient en fonction de l'âge des patients, et de la présence du chromosome Philadelphie (Ph+ ou Ph-).

En cas de maladie réfractaire ou en 1<sup>re</sup> rechute, il est préconisé d'entrer dans un essai clinique, étant donné l'absence de consensus sur les traitements adaptés en 2<sup>e</sup> ligne. Autrement, les traitements suivants sont proposés comme alternatives :

- Chez les patients Ph+ : association d'un inhibiteur de tyrosine kinase (TKI) et d'une chimiothérapie. Une greffe allogénique peut être proposée aux patients n'en ayant pas reçu précédemment. Quelques rares patients peuvent recevoir une 2<sup>e</sup> greffe après rechute tardive.

Après deux rechutes sous TKI, le blinatumomab et l'inotuzumab ozogamicine peuvent être proposés. Les recommandations NCCN proposent également le tisagenlecleucel chez les patients de moins de 26 ans réfractaires ou après au moins 2 rechutes.

- Chez les patients Ph- : chimiothérapie éventuellement suivi d'une greffe allogénique notamment s'ils n'en ont pas reçu précédemment. Les traitements par blinatumomab, clofarabine et inotuzumab sont également proposés. Le NCCN a récemment recommandé le tisagenlecleucel chez les patients de moins de 26 ans réfractaires ou après au moins 2 rechutes.

### 3.2.3 Place du tisagenlecleucel dans la stratégie thérapeutique

L'industriel place KYMRIAH® comme traitement de référence chez les patients pédiatriques et jeunes adultes jusqu'à 25 ans, atteints de LAL B en rechute ou réfractaire **en 3<sup>e</sup> ligne de traitement**.

Cette position restreint la population par rapport à l'AMM puisque celle-ci indique le traitement dès la seconde ligne en cas de greffe ou de maladie réfractaire en 1<sup>ère</sup> ligne.

### 3.2.4 Essais cliniques en cours

En novembre 2018, cinq essais cliniques de phase 3 ont été identifiés sur la base Clinicaltrials.gov, dont trois dans la leucémie aigue lymphoblastique, un dans le lymphome à cellules B, et un dans une nouvelle indication chez les patients atteints d'un lymphome non hodgkinien agressif.

S'y ajoutent 19 essais cliniques de phase II, dont la moitié évalue le tisagenlecleucel dans de nouvelles hémopathies malignes telles que le lymphome folliculaire, le myélome multiple, le lymphome du manteau, la leucémie aigue lymphoblastique chez les adultes ou plus généralement les lymphomes non hodgkinien chez les enfants.

Le stade de développement des CAR-T est encore précoce, de nombreuses études sont en cours afin d'évaluer le potentiel bénéfique de traitements post CAR-T, comme la greffe, ou encore l'ajout d'anti-PD1/anti PD-L1. L'existence de ces études montre qu'il est probablement prématuré d'affirmer que le traitement par CAR-T ne nécessite qu'une administration unique du produit.

## 3.3 Historique d'autorisation de mise sur le marché

Une ATU nominative a été délivrée pour 13 patients depuis le 20 janvier 2017. Une ATU de cohorte a ensuite été octroyée le 17 juillet 2018 et a débuté le 25 juillet 2018 dans l'indication « trai-

tement de la leucémie aigue lymphoblastique à cellules B chez les patients âgés de moins de 25 ans au moment où l'indication est posée, après au moins deux lignes de traitement ».

L'AMM européenne centralisée a été obtenue le 23 août 2018, dans l'indication « traitement des enfants et jeunes adultes jusqu'à 25 ans atteints de leucémie aigue lymphoblastique à cellules B réfractaire, en rechute après greffe ou après la deuxième rechute ou plus ».

### 3.4 Population cible

La population cible de KYMRIAH® formulée par l'industriel, correspond à l'ensemble des patients pédiatrique et jeunes adultes atteints d'une LAL à précurseurs B, à partir de la 3<sup>e</sup> ligne de traitement, et était estimée à 25 patients par an.

La CEESP n'a pas retenu pour l'évaluation de l'efficience, la restriction au libellé de la demande de remboursement et a évalué l'efficience du tisagenlecleucel dans l'intégralité de la population de l'AMM, c'est-à-dire comprenant les patients primo-réfractaires ou en rechute post-greffe quelle que soit la ligne.

L'industriel a exclu ces patients dans l'indication au remboursement au motif qu'ils étaient peu nombreux dans l'essai pivot ELIANA. Cette justification n'est pas acceptable. Même s'ils ne représentent qu'une petite partie des patients inclus dans ELIANA, les données cliniques disponibles pour le tisagenlecleucel dans la LAL ne distinguent pas ces patients dans les données d'efficacité. Par ailleurs, les dernières recommandations du *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) quant à l'utilisation de KYMRIAH® correspondent également à l'indication de l'AMM. La CEESP note de plus que, selon l'industriel, cette restriction concernerait environ 13 patients par an en France, soit 50% de plus que la population initialement estimée par l'industriel à 25 patients.

La CEESP retient donc l'estimation de la population cible décrite par la commission de la transparence, soit un maximum de 50 patients éligibles par an.

### 3.5 Documents support de l'analyse critique

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

- Un rapport de présentation ;
- Un rapport technique de l'étude d'efficience ;
- Une version électronique du modèle économique au format Excel ;
- Une bibliographie de l'étude d'efficience ;

Une contribution de l'Union Nationale des Associations de Parents d'Enfants atteints de Cancer ou Leucémie (UNAPECLE) a été transmise à la HAS.

Une liste de questions techniques a été adressée à l'industriel. Une réponse écrite a été fournie, et un échange technique entre la HAS et l'industriel a eu lieu. L'analyse critique tient compte de ces réponses.

L'analyse critique évalue la recevabilité de l'évaluation économique au regard du guide méthodologique en vigueur (HAS, 2011).

## 4. Annexe 2 – Synthèse de l'analyse critique

**Contexte** : demande d'inscription de tisagenlecleucel pour le traitement des patients pédiatriques et jeunes adultes jusqu'à 25 ans présentant une leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) à précurseurs B en rechute ou réfractaire à partir de la 3<sup>e</sup> ligne. L'industriel revendique un SMR important et une ASMR II.

Evaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP	Réserves CEESP
<p><b>Objectif et population de l'analyse</b></p> <p><b>Objectif</b> : Evaluer l'efficience du tisagenlecleucel dans le traitement des patients pédiatriques et jeunes adultes jusqu'à 25 ans présentant une leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) à précurseurs B en rechute ou réfractaire à partir de la 3<sup>e</sup> ligne.</p>	<p>L'objectif et la population d'analyse sont cohérents avec l'indication de demande de remboursement mais restreint par rapport à l'indication de l'autorisation de mise sur le marché européenne obtenue le 23 août 2018 : « <i>Treatment of paediatric and young adult patients up to 25 years of age with B cell acute lymphoblastic leukaemia (ALL) <b>that is refractory, in relapse post transplant or in second or later relapse.</b></i> »</p> <p>La justification de l'industriel, selon laquelle les profils de rechute post-greffe et réfractaire post 1<sup>re</sup> ligne ne correspondent qu'à très peu de patients n'est pas recevable. Ces patients ont été inclus dans l'essai clinique ELIANA, et seront susceptibles d'être traités en pratique courante, ces statuts n'étant en rien des critères d'inéligibilité au traitement.</p> <p>L'objectif est reformulé comme une évaluation de l'efficience dans la population de l'AMM</p>	<p>Pas de réserve mais objectif reformulé</p>
<p><b>Choix structurants</b></p>		
<p><b>Type d'analyse</b> : ACU + ACE.</p>	<p>Conforme</p>	<p>Pas de réserve</p>
<p><b>Perspective</b> : Financeurs des soins (Assurances maladies obligatoire et complémentaire, patients)</p>	<p>Acceptable</p>	<p>Pas de réserve</p>
<p><b>Horizon temporel</b> : 10 ans Scénario à 5 ans, 20 ans et vie entière.</p>	<p>Acceptable</p>	<p>Pas de réserve</p>

<p><b>Actualisation</b> : taux annuel de 4%, appliqué aux coûts et aux résultats</p>	<p>Conforme</p>	<p>Pas de réserve</p>
<p><b>Population d'analyse</b> :</p> <p>Patients pédiatriques et jeunes adultes jusqu'à 25 ans présentant une leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) à précurseurs B en rechute ou réfractaire à partir de la 3<sup>e</sup> ligne.</p>	<p>La population d'analyse est restreinte par rapport à l'indication de l'AMM et aux critères d'inclusion de l'étude ELIANA : exclusion des patients réfractaires primaire et en rechute post greffe.</p> <p>Ce choix n'est pas justifié (cf. objectif). La population d'analyse est reformulée comme la population de l'AMM.</p>	<p>Pas de réserve mais population d'analyse reformulée</p>
<p><b>Options comparées</b></p> <p><u>Intervention</u> : Tisagenlecleucel</p> <p><u>Comparateurs</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Chimiothérapie de sauvetage</li> <li>- Clofarabine en association à l'etoposide et au cyclophosphamide</li> <li>- Blinatumomab</li> </ul> <p><u>Comparateurs non retenus</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Inotuzumab : pas de données spécifiques chez l'enfant et l'adolescent</li> <li>- Greffe allogénique de cellules souches : très faible proportion de patients éligibles à une greffe en 3<sup>e</sup> ligne compte-tenu des antécédents de greffe, de l'état général et d'un donneur compatible.</li> </ul>	<p>Acceptable, l'absence de donnée d'efficacité publiée pour l'inotuzumab ne permettant pas de l'inclure dans la comparaison.</p> <p>La greffe n'est pas considérée un comparateur en tant que telle puisqu'elle n'est envisagée qu'à la suite d'un traitement par l'un des comparateurs pris en compte dans l'analyse, dans le cas d'une réponse complète.</p> <p>Dans le modèle, la greffe est indirectement prise en compte puisque les patients greffés à la suite de leur traitement par un des comparateurs ou par le tisagenlecleucel ne sont pas censurés des analyses de survie.</p>	<p>Pas de réserve</p>
<p><b>Modélisation</b></p>		
<p><b>Population simulée (présentée en détail en annexe 4)</b></p> <p>La population correspond aux patients inclus dans l'essai ELIANA et ayant reçu une injection de KYMRIAH® (n=79).</p> <p>La population simulée a été comparée aux :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Patients inclus dans ELIANA mais non traités (N=18) : les deux populations différent sur l'âge au moment du diagnostic et le délai entre le diagnostic initial et la 1<sup>re</sup> rechute.</li> <li>- Patients du registre national des hémopathies malignes de l'enfant (RNHE, N=54) et à ceux de l'étude GRAAL (N=20).</li> </ul>	<p>Il apparaît que la population de l'essai correspond à la population de l'indication de l'AMM en termes de statut de la maladie (réfractaires primaire inclus). Ceci a conduit le SEESP à modifier l'objectif étant donné que la population simulée est cohérente avec celle de l'AMM.</p> <p>Il était attendu que les caractéristiques des patients inclus dans l'étude ELIANA (n=97 patients) soient prises en compte pour étudier les caractéristiques de la population et non celles des patients inclus et traités (n=79 patients).</p> <p>La comparaison des populations d'ELIANA et des registres français est difficile étant donné les différences de tranche d'âge entre les patients de l'indication du tisagenlecleucel et ceux des deux registres : l'un pédiatrique, l'autre concernant les jeunes adultes.</p>	<p>Réserve mineure</p>

	<p>Cependant, deux éléments sont à souligner :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Une différence importante est rapportée dans les antécédents de greffe. L'industriel a précisé que cette différence n'avait pas d'impact statistiquement significatif sur les résultats d'efficacité du tisagenlecleucel, après avoir conduit des analyses en sous-groupes ;</li> <li>- L'état de santé général de patients décrit via l'indice de Karnofsky dans ELIANA n'est pas comparé aux données des registres de patients français alors qu'il est bon voire très bon dans l'essai.</li> </ul>	
<p><b>Modèle</b> : la modélisation associée, pour le bras tisagenlecleucel, un arbre de décision pour orienter les patients vers le traitement par tisagenlecleucel ou vers un autre traitement afin de tenir compte des patients éligibles au tisagenlecleucel mais finalement non traités. Il est fait l'hypothèse que la même proportion de patients non traités reçoit chacun des trois traitements comparateurs (1/3 chimiothérapie, 1/3 clofarabine en association et 1/3 blinatumomab). La modélisation se poursuit ensuite avec un modèle d'aire sous la courbe. <b>Etats du modèle</b> : 3 états de santé : survie sans événement, survie post-progression et décès.</p>	<p>Modèle et états de santé cohérents en oncologie. L'ajout de l'arbre de décision en amont du modèle de survie conduit l'industriel à considérer seulement les données d'efficacité de la population mITT de son essai clinique (patients effectivement traités) et non les données d'efficacité en ITT (population incluse dans l'essai clinique). Une option dans le modèle permet la prise en compte des données en ITT. L'industriel n'a pas discuté l'impact de la structure du modèle sur le résultat.</p>	Pas de réserve
<p><b>Etats intercurrents modélisés</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Effets indésirables : EI de grades 3-4 avec une fréquence de survenue <math>\geq</math> 5%.</li> <li>- Greffe de cellules souches allogénique</li> </ul>	Acceptable au regard des données actuellement disponibles	Pas de réserve
<p><b>Gestion de la dimension temporelle :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Durée de simulation</u> : 10 ans</li> <li>- <u>Cycles</u> : 30 jours, concorde avec le rythme de suivi des patients traités avec un protocole de chimiothérapie, de Clofarabine en association, et de Blinatumomab</li> </ul>	Acceptable	Pas de réserve
<p><b>Méthode d'estimation des courbes de survie</b></p> <p><u>Sources de données :</u></p> <p><b>1- Tisagenlecleucel</b></p> <p>Essai clinique ELIANA</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Phase II multicentrique non comparative.</li> <li>- Objectif : évaluer l'efficacité du tisagenlecleucel sur les critères de taux de réponse (ORR) incluant les réponses complètes et partielles.</li> </ul> <p>Critères secondaires : survie sans événements (SSE), survie globale (SG)</p>	<p>Les seules études disponibles pour évaluer l'efficacité et la tolérance du tisagenlecleucel sont des études non comparatives.</p> <p>Pour alimenter le modèle, l'industriel ne prend en compte que les résultats chez les patients ayant reçu le traitement (population mITT) dans l'essai ELIANA.</p> <p>Les résultats en termes de survie sans événement et survie globale pour la totalité des patients inclus traités ou non (popu-</p>	<b>Réserve importante</b>

- 97 patients inclus au total, dont 79 traités.

Le tableau présente les principaux résultats de l'essai, au dernier cut-off disponible (avril 2018).

	Critère maire ORR (N= 79)	pri- SSE (N=79)	OS (N=79)
<b>Suivi médian</b>	24,2 mois	8,4 mois	19,1 mois
<b>Résultats médians</b>	65 (82,3%) (IC <sub>95%</sub> [72,1 ; 90,0])	Non atteinte (IC <sub>95%</sub> [9.2 ; NA])	Non atteinte (IC <sub>95%</sub> [28,2 ; NA]),
<b>Patients en réponse complète</b>	NR	médiane de survie non atteinte, plateau à 9 mois	médiane de survie non atteinte avec 86.7% des patients en vie à 1 an

#### Etude ENSIGN

- Phase II multicentrique non comparative
- Objectif : mesure de l'efficacité et de la tolérance du tisagenlecleucel sur les critères de taux de réponse (ORR) incluant les réponses complètes et partielles.
- 58 patients inclus au total et traités

Le tableau présente les principaux résultats de l'essai, au dernier cut-off disponible (octobre 2017).

	Critère maire ORR (N= 42)	pri- SSE (N=58)	OS (N=58)
<b>Suivi médian</b>	NR	4.1 mois	6.6 mois
<b>Résultats médians</b>	29 (69%) (IC <sub>95%</sub> [52.9 ; 82.4])	7.9 (IC <sub>95%</sub> [4.4 ; NA])	23.8 (IC <sub>95%</sub> [8.8 ; NA]),
<b>Patients en réponse complète</b>	27 patients (64.3%)		Médiane de survie non atteinte avec 80,9% des patients en vie à 12 mois.

#### Etude UPenn

l'ation ITT) ne sont pas présentés dans le rapport technique (pas de présentation du suivi médian, des données de survie médianes et des courbes de KM). Néanmoins, l'industriel a présenté les résultats d'une analyse déterministe utilisant ces données en population ITT, et l'impact sur le résultat est faible.

Le SEESP relève que certaines données d'efficacité disponibles n'ont pas été présentées ou discutées :

- Une MAIC a été conduite utilisant les données de l'étude de Kuhlen qui étudie l'efficacité des chimiothérapies. Les résultats de la MAIC sont présentés dans une annexe mais ne sont pas discutés, ni même mentionnés dans le rapport technique. Cette étude bénéficie pourtant d'un suivi de 8 ans et présente à la fois des courbes de SG et de SSE.
- L'industriel précise qu'aucune donnée de SSE n'était disponible dans les essais sélectionnés pour la MAIC, or une courbe de relapse free survival (RFS) est présentée dans l'étude de Von Stackelberg et al (2017) portant sur l'efficacité du blinatumomab. Elle aurait pu être présentée a minima en analyse de sensibilité.

<ul style="list-style-type: none"> <li>- Phase I/IIa : étude monocentrique non comparative</li> <li>- Objectif : mesurer la tolérance et la faisabilité de l'administration du tisa-genlecleucel</li> <li>- 60 patients ont été traités</li> </ul> <p>Le tableau présente les principaux résultats de l'essai, au dernier cut-off disponible (janvier 2017).</p> <table border="1" data-bbox="188 395 1077 703"> <thead> <tr> <th></th> <th>Critère maire ORR (N= 56)</th> <th>pri- SSE (N=56)</th> <th>OS (N=56)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><b>Suivi médian</b></td> <td>28 jours</td> <td>8.2 mois</td> <td>22.1 mois</td> </tr> <tr> <td><b>Résultats médians</b></td> <td>53 (94.6%) (IC<sub>95%</sub> [85.1 ; 98.9])</td> <td>28.8 (IC<sub>95%</sub> [8.6 ; NA])</td> <td>37.9 (IC<sub>95%</sub> [22.7 ; NA]),</td> </tr> <tr> <td><b>Patients en réponse complète</b></td> <td>CR chez 16 patients</td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p><b>2- Pour les comparateurs :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Chimiothérapie de sauvetage : Von Stackelberg <i>et al.</i> 2011</li> <li>- Clofarabine en association : méta-analyse de Milano <i>et al.</i> ; Locatelli <i>et al.</i> 2009 et Hijya <i>et al.</i> 2011.</li> <li>-Blinatumomab : Von Stackelberg <i>et al.</i> 2016</li> </ul>		Critère maire ORR (N= 56)	pri- SSE (N=56)	OS (N=56)	<b>Suivi médian</b>	28 jours	8.2 mois	22.1 mois	<b>Résultats médians</b>	53 (94.6%) (IC <sub>95%</sub> [85.1 ; 98.9])	28.8 (IC <sub>95%</sub> [8.6 ; NA])	37.9 (IC <sub>95%</sub> [22.7 ; NA]),	<b>Patients en réponse complète</b>	CR chez 16 patients				
	Critère maire ORR (N= 56)	pri- SSE (N=56)	OS (N=56)															
<b>Suivi médian</b>	28 jours	8.2 mois	22.1 mois															
<b>Résultats médians</b>	53 (94.6%) (IC <sub>95%</sub> [85.1 ; 98.9])	28.8 (IC <sub>95%</sub> [8.6 ; NA])	37.9 (IC <sub>95%</sub> [22.7 ; NA]),															
<b>Patients en réponse complète</b>	CR chez 16 patients																	
<p><b>Comparaison indirecte</b></p> <p>En l'absence de comparaison directe entre le tisagenlecleucel et les comparateurs, une <b>comparaison indirecte</b> a été réalisée et plus précisément une <b>Matching-adjusted indirect comparison (MAIC)</b> – avec des données individuelles patients disponibles pour tisagenlecleucel et des données agrégées pour chacun des trois comparateurs.</p> <p>L'hypothèse des risques proportionnels n'est pas vérifiée sur la totalité de l'horizon temporel.</p> <p>Pour comparer les traitements, trois pseudo-populations d'ELIANA ont été reconstituées en fonction d'une ou de deux caractéristiques des patients des essais sur la chimiothérapie de sauvetage, la clofarabine en association et le blinatumomab, conduisant à réaliser des comparaisons deux à deux.</p>	<p>Le choix de réaliser une MAIC est acceptable au vue de la qualité des données disponibles et de l'impossibilité de conduire une méta-analyse. Toutefois, les nombreuses limites méthodologiques de l'application de cette technique de comparaison indirecte ne permettent pas de conclure sur la quantité d'effet associée au traitement par le tisagenlecleucel par rapport à ses comparateurs.</p> <p>La construction d'une pseudo-population en l'absence de la validation de l'hypothèse de proportionnalité des risques est acceptable.</p> <p>En revanche, l'absence de comparaison en réseau nécessite une interprétation deux à deux des résultats, et ne permet donc pas une utilisation conjointe de toutes ces comparaisons dans un même modèle économique. L'hypothèse sous-jacente</p>	<p><b>Réserve importante sur les résultats de la MAIC</b></p> <p><b>Réserve majeure sur la frontière d'efficience</b></p>																

	<p>est que toutes les populations des différents essais cliniques sont comparables entre-elles, ce qui n'est pas acceptable.</p> <p>Il n'est donc pas possible d'interpréter l'efficience du tisagenlecleucel en comparaison à la pratique courante représentée par les chimiothérapies de sauvetage, la clofarabine en association et le blinatumomab.</p>	
<p><b>Méthode d'extrapolation des courbes de survie</b></p> <p>Les données de SG et de SSE obtenues précédemment pour chacune des trois pseudo-populations du tisagenlecleucel ont été extrapolées. Pour les comparateurs, seules les données de SG ont été extrapolées, la SSE a été recalculée à partir de la SG.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Survie globale</b></li> </ul> <p><u>Extrapolation indépendante des courbes de KM de tous les bras suivant les hypothèses suivantes :</u></p> <p>Jusqu'à 5 ans : les données de SG sont extrapolées par un modèle paramétrique, choisi suivant les recommandations du NICE, à partir de la fin de la période de suivi de l'étude (34 mois pour ELIANA, 32 mois pour la chimiothérapie, 36 mois pour la clofarabine et 23 mois pour le blinatumomab).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>→ Validation externe du choix de la fonction d'extrapolation du tisagenlecleucel :             <ul style="list-style-type: none"> <li>- Comparaison des données du modèle à celles de l'étude B210J à 5 ans, en termes de taux de survie à 5 ans et de médiane de SG.</li> <li>- Plausibilité clinique validée par un expert anonyme.</li> </ul> </li> </ul> <p>Au-delà de 5 ans : les patients en SG correspondent aux patients en SSE (plus de rechute ou de progression), et application du taux de mortalité de la population générale.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Survie sans événement</b></li> </ul> <p>Données de SSE disponibles pour tisagenlecleucel dans l'essai ELIANA mais absence de donnée pour tous les autres comparateurs.</p> <p><u>Tisagenlecleucel :</u></p> <p>Utilisation des données observées dans ELIANA (31 mois) puis extrapolation des KM reconstruites pour les 3 pseudo-populations via un modèle paramétrique sur l'horizon temporel. L'ajustement paramétrique est sélectionné au regard des don-</p>	<p>La méthode de sélection des fonctions paramétriques pour l'extrapolation de la SG et de la SSE n'est pas acceptable au regard des éléments suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Pas de discussion du choix de fonctions différentes selon les bras de traitement.</li> <li>- Tous les critères AIC/BIC n'ont pas été présentés. Il n'est pas possible de juger de l'ajustement statistique pour toutes les fonctions.</li> <li>- Choix des fonctions suivant l'avis <b>d'un expert anonyme</b>.</li> <li>- Utilisation du taux de patients en vie à 5 ans issu de l'étude B2101J pour valider la fonction pour la SG alors que le nombre de patients évaluables est très faible (2 patients à 60 mois). L'incertitude autour de ces données n'est pas discutée.</li> <li>- Pas de présentation de données externes pour la validation des extrapolations des comparateurs.</li> </ul> <p>La sélection des fonctions de survie de l'analyse de référence semble représenter des hypothèses favorables au produit évalué, sans justification robuste et sans analyse de sensibilité valide permettant de discuter de l'incertitude.</p> <p>Concernant l'utilisation du facteur de proportionnalité pour calculer la SSP des comparateurs, l'industriel n'a pas discuté la variation du ratio aux quatre points de temps par rapport à la constance du ratio appliqué dans le temps. Une discussion des changements du ratio dans le temps était attendue à mi-</p>	<p><b>Réserve majeure</b></p>

<p>nées disponibles à 5 ans de l'essai B210J, et de l'avis d'un expert anonyme.</p> <p><b>Comparateurs :</b> Calcul de la SSE par application d'un facteur de proportionnalité sur la fonction de risque de la SG sur tout l'horizon temporel. La corrélation entre SSE et SG été discutée dans la publication de Schlenk et al. (2015), chez des patients atteint de LAM. Il est fait l'hypothèse que cette corrélation est aussi valide dans la LAL. Les données de SG et SSE ayant servi au calcul du ratio sont issues de la publication de Parker et al. (2010). Le ratio de la fonction de risque cumulée a été calculé à quatre temps. Le facteur de proportionnalité des fonctions de risque cumulées est égal à la moyenne des valeurs calculées aux quatre points de temps.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">Survie sans évènement</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Tisagenlecleucel</td> <td>KM pseudo-population + application fonction paramétrique Gompertz</td> </tr> <tr> <td>Comparateurs</td> <td>Ratio OS/PFS = 0,83 (Parker et al. 2010)</td> </tr> </tbody> </table> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">Survie globale jusqu'à 5 ans</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="2">Jusqu'à 5 ans</td> </tr> <tr> <td>Tisagenlecleucel jusqu'à 5 ans</td> <td>KM pseudo-population vs chimio de sauvetage + log normal KM pseudo-population vs clofarabine + spline 1 nœud KM pseudo-population vs blinatumomab + log normal</td> </tr> <tr> <td>Chimiothérapie de sauvetage</td> <td>KM + Gamma</td> </tr> <tr> <td>Clofarabine en association</td> <td>KM + Gompertz</td> </tr> <tr> <td>Blinatumomab</td> <td>KM + log normal</td> </tr> </tbody> </table> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">Survie globale à partir de 5 ans</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Tous les traitements</td> <td>SG = SSE et taux de mortalité population générale</td> </tr> </tbody> </table>	Survie sans évènement		Tisagenlecleucel	KM pseudo-population + application fonction paramétrique Gompertz	Comparateurs	Ratio OS/PFS = 0,83 (Parker et al. 2010)	Survie globale jusqu'à 5 ans		Jusqu'à 5 ans		Tisagenlecleucel jusqu'à 5 ans	KM pseudo-population vs chimio de sauvetage + log normal KM pseudo-population vs clofarabine + spline 1 nœud KM pseudo-population vs blinatumomab + log normal	Chimiothérapie de sauvetage	KM + Gamma	Clofarabine en association	KM + Gompertz	Blinatumomab	KM + log normal	Survie globale à partir de 5 ans		Tous les traitements	SG = SSE et taux de mortalité population générale	<p>nima.</p>	
Survie sans évènement																								
Tisagenlecleucel	KM pseudo-population + application fonction paramétrique Gompertz																							
Comparateurs	Ratio OS/PFS = 0,83 (Parker et al. 2010)																							
Survie globale jusqu'à 5 ans																								
Jusqu'à 5 ans																								
Tisagenlecleucel jusqu'à 5 ans	KM pseudo-population vs chimio de sauvetage + log normal KM pseudo-population vs clofarabine + spline 1 nœud KM pseudo-population vs blinatumomab + log normal																							
Chimiothérapie de sauvetage	KM + Gamma																							
Clofarabine en association	KM + Gompertz																							
Blinatumomab	KM + log normal																							
Survie globale à partir de 5 ans																								
Tous les traitements	SG = SSE et taux de mortalité population générale																							
<p><b>Sources de données et méthode pour estimer les proportions sur les événements intercurrents :</b></p> <p>1. Greffe</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Greffe de cellules souches allogénique</th> <th>Fréquence</th> <th>Source</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Tisagenlecleucel</td> <td>22.78%</td> <td>ELIANA</td> </tr> <tr> <td>Chimiothérapie de sau-</td> <td>43.14%</td> <td>Von Stackelberg 2011</td> </tr> </tbody> </table>	Greffe de cellules souches allogénique	Fréquence	Source	Tisagenlecleucel	22.78%	ELIANA	Chimiothérapie de sau-	43.14%	Von Stackelberg 2011	<p>La sélection et la prise en compte des événements intercurrents dans le modèle est acceptable. L'incertitude importante concernant le traitement des aplasies B induite par l'injection du tisagenlecleucel a été en partie discutée, et l'impact du traitement par immunoglobuline de 100% des patients a été testé.</p>														
Greffe de cellules souches allogénique	Fréquence	Source																						
Tisagenlecleucel	22.78%	ELIANA																						
Chimiothérapie de sau-	43.14%	Von Stackelberg 2011																						

<table border="1"> <tr> <td colspan="3">vetage</td> </tr> <tr> <td>Clofarabine</td> <td>37.84%</td> <td>Hijiya 2011</td> </tr> <tr> <td>Blinatumomab</td> <td>34.29%</td> <td>Von Stackelberg 2011</td> </tr> </table>	vetage			Clofarabine	37.84%	Hijiya 2011	Blinatumomab	34.29%	Von Stackelberg 2011		
vetage											
Clofarabine	37.84%	Hijiya 2011									
Blinatumomab	34.29%	Von Stackelberg 2011									
<p><b>2. Evènements indésirables :</b></p> <p><u>Sources</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Pour tisagenlecleucel : donnée de l'essai ELIANA</li> <li>- Pour chimiothérapie de sauvetage : Raetz et al</li> <li>- Pour Clofarabine en association : Hijiya 2011</li> <li>- Pour Blinatumomab : Von Stackelberg 2011</li> </ul> <p><u>Méthode :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Sélection : prise en compte des EI de grade 3/4 avec une occurrence d'au moins 5 % pour l'un des comparateurs</li> <li>- Syndrome de relargage des cytokines et hypogammaglobulinémies tous grades pris en compte</li> <li>- Estimation : probabilité d'évènements par patient pour tisagenlecleucel et proportion de patients ayant eu au moins un EI pour la chimiothérapie</li> </ul>	<p><u>Validité externe</u> : les données de ces deux registres sont difficilement comparables aux données publiées des comparateurs. En effet, chaque registre ne concerne qu'une partie de la population de l'indication en fonction de l'âge des patients, et les résultats sur la survie sont très différents entre les deux sources, exemple avec le taux de SG à 1 an:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 41% IC<sub>95</sub> [39;61] reporté dans le RNHE</li> <li>- 10% IC<sub>95</sub> [1,7;27,2] reporté dans l'étude GRAAL</li> </ul> <p>Ces différences importantes sont aussi observées pour le taux de survie à 3 ou 2 ans, la SG médiane, et les données de SSE.</p> <p>En l'absence de discussion concernant ces écarts importants de résultats, la méthode de validation du modèle n'est pas acceptable.</p>	<p><b>Réserve importante</b></p>									
<p><b>Valorisation de l'utilité</b></p>											

<p><b>Source données :</b> Données EQ-5D collectés chez les enfants de 8 ans et plus inclus dans l'essai ELIANA. Deux versions du questionnaire ont été utilisées :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- EQ-5D-Y pour les 8 à 12 ans</li> <li>- EQ-5D standard pour les plus de 13 ans.</li> </ul> <table border="1" data-bbox="188 363 1077 488"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Etat de santé</th> <th colspan="2">Kymriah</th> </tr> <tr> <th>Estimation</th> <th>Ecart type</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>SSP</td> <td>0.76</td> <td>0.04</td> </tr> <tr> <td>SPP</td> <td>0.58</td> <td>0.07</td> </tr> </tbody> </table> <p>Désutilités associées aux EI appliquées au 1<sup>er</sup> cycle, issues de la publication de Tolley et al 2013. Pour les données manquantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Application de la désutilité la plus faible si la fréquence de cet EI est plus faible dans le bras tisagenlecleucel par rapport au bras chimiothérapie.</li> <li>- Inversement si la fréquence de l'EI est plus élevée dans le bras tisagenlecleucel la désutilité appliqué est approximé par la désutilité la plus forte de la publication.</li> </ul> <p><b>Désutilité liée à la greffe :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- -0.05 appliquée sur 12 mois (Sung et al 2009)</li> <li>- -0.079 associée au rejet du greffon (Hoyle et al 2013)</li> </ul>	Etat de santé	Kymriah		Estimation	Ecart type	SSP	0.76	0.04	SPP	0.58	0.07	<p>Les sources des données d'utilité et de désutilité sont acceptables.</p> <p>L'industriel a conduit un scénario appliquant une désutilité associée de l'âge à partir de 25 ans, en reprenant les valeurs de Janssen et al (2014). Le RDCR obtenu n'est pas modifié, montrant le très faible impact de cette hypothèse.</p>	<p>Pas de réserve</p>
Etat de santé		Kymriah											
	Estimation	Ecart type											
SSP	0.76	0.04											
SPP	0.58	0.07											
<b>Valorisation des coûts</b>													
<p>La prise en charge des patients recevant tis-t se décompose en 3 étapes :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Initiation de la prise en charge : <ul style="list-style-type: none"> <li>o 1° leucaphérèse</li> <li>o 2° chimiothérapie stabilisatrice (facultative, suivant l'état du patient),</li> <li>o 3° régime lymphodéplétif et prophylaxie</li> </ul> </li> <li>- Injection de Tis-t au court d'une hospitalisation</li> <li>- Suivi post-traitement</li> </ul> <p>La prise en charge des patients recevant les comparateurs est classique (administration du traitement puis suivi).</p> <p>Les postes de coûts sont décrits dans le tableau suivant. Les choix des GHM pour les hospitalisations ont été validés par un expert anonyme.</p>	<p>La méthode de valorisation des coûts est acceptable. Il était nécessaire de faire des hypothèses quant au coût d'administration des CAR-T pour lesquels aucun codage spécifique n'existe aujourd'hui.</p> <p>Le coût d'administration du tisagenlecleucel a été associé au coût d'un séjour pour une autogreffe.</p>	<p>Pas de réserve</p>											

Poste	Source	
<b>Leucaphé- rèse</b>	100% en hospitalisation GHM : 28Z16	1 973€
<b>Pétraite- ment :</b>	- Chimiothérapie stabilisatrice (RCP +expert)	8 445€
<b>Acquisi- tion</b>	Prix public TTC (par boîte) - Tisagenlecleucel = ████████ € - Blinatumomab = 2 683,45€ - Clofarabine = 831,15€	
<b>Adminis- tration</b>	<b>Pour tisagenlecleucel</b> : hospitalisa- tion, GHM 27Z022 (ENCC ATIH 2015), comprend administration du régime lymphodéplétif, le coût des prétraitements et le supplément réa- nimation. <b>Pour la « chimiothérapie de sauve- tage » ; Blinatumomab et Clofara- bine</b> : hospitalisation (HC ou HDJ), pondération public/privé GHM 17M05, (ENCC ATIH 2015). Pour Blinatumo- mab le coût comprend également les pré-traitements.	<b>Tis-t</b> : 41 555€ (transport in- + 1 622.24 € pour la réanimation  <b>Chimiothérapie, Bliantumomab et clofarabine</b> HC : 5 008€ +79€ transport HDJ : 440€ + 79€ transport
<b>Els</b>	- Tisagenlecleucel : étude ELIANA - Chimiothérapie de sauvetage ; Blinatumomab ; Clofarabine : don- nées de la littérature : Raetz 2008, Hijiya 2011, von Stackelberg 2016	<b>Tis-t</b> : Généraux : 33 534€ SRC : 9 799€ Aplasia B : 9 841€ <b>Chimiothérapie</b> : 2 396€ <b>Clofarabine</b> : 12 567€ <b>Blinatumomab</b> : 5 381€
<b>SSP</b>	Type de suivi et fréquence définis par un expert anonyme Identique pour les deux bras sauf PCR en plus pour patients sous Ti- sagenlecleucel	<b>Tis-t</b> : Année 1 : 522€ Année 2 : 313€ Année 3 à 5 : 218€ Année 5+ : 211€ <b>Compareurs</b> : Année 1 : 117€ Année 2 : 77€ Année 3 à 5 : 49€ Année 5+ : 42€

<b>SPP</b>	Type de suivi et fréquence définis par un expert anonyme Identique pour les deux bras	366€		
<b>Greffe</b>	Fréquence de l'allogreffe : - Tisagenlecleucel : étude ELIANA - Chimiothérapie de sauvetage, Blinatumomab : von Stackelberg - Clofarabine : Hijjiya 2011 Coût : Etude PMSI spécifique des patients en rechute + ENCC 2015	Allogreffe : 100 217€		
<b>Hébergement famille des patients</b>	Prix moyen d'une chambre d'hôtel en France (152€/nuit). Durée d'hébergement de 4 semaines d'après RCP	Tis-T : 4 627€		
<b>Soins palliatifs</b>	Coût public GHM 23Z02Z (ENCC ATIH 2016)	7 631€		
<b>Analyse de l'incertitude</b>				

<p><b>Analyse en scénario :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Horizon temporel à 5 ans, 20 ans et vie entière</li> <li>- Décroissance de l'utilité avec l'âge</li> <li>- Prix du tisagenlecleucel (-20%, -50% et +10%)</li> <li>- Comparaison naïve des données d'efficacité</li> <li>- Perspective sociétale (coûts indirects)</li> </ul> <p><b>Analyse déterministe :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Choix modélisation : taux actualisation, surface corporelle, âge, simulation de la population ITT (sans arbre de décision)</li> <li>- Variable d'efficacité : facteur de proportionnalité, bornes haute et basse des intervalles de confiance des pseudo-populations reconstruites, hypothèse de progression des patients à 5 ans, distribution pondérée par la MAIC</li> <li>- Variabilité d'utilité : utilité et désutilité de la SSE et SSP et les désutilités liées aux EI</li> <li>- Variable de coût : coût prétraitement, coût d'acquisition, coût SSP, coût SPP, coût des EI, coût SRC, partage des reliquats ...</li> </ul> <p><b>Analyse probabiliste :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Caractéristique des patients : âge, poids, genre, surface corporelle</li> <li>- Données cliniques : donnée de survie, HR, proportion de patients greffés, facteur de surmortalité</li> <li>- Données de coûts : leucaphérèse, acquisition (Tisagenlecleucel, Blinatumomab, Clofarabine, chimiothérapie de sauvetage) et administration (Tisagenlecleucel, chimiothérapie stabilisatrice, chimiothérapie de sauvetage) coût du suivi des soins palliatifs et de la greffe de cellule souche</li> <li>- Données d'utilité : Utilité SSE et SPP, désutilité lié aux EI du tisagenlecleucel et de la chimiothérapie de sauvetage, désutilité lié à la greffe de cellules souche</li> </ul> <p><b>Analyses complémentaires :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Perspective sociétale</li> <li>- Analyse per protocol</li> </ul>	<p>De nombreux scénarios complets ont été présentés par l'industriel (incluant analyses déterministes et probabilistes). En revanche, l'industriel n'a présenté qu'une seule variation des hypothèses d'extrapolations, utilisant la méthode de Jackson. Celle-ci consiste à considérer l'ensemble des distributions paramétriques évaluées dans le modèle et à attribuer un poids inversement proportionnel à l'AIC de chacune des distributions afin de calculer une survie pondérée.</p> <p>Il était attendu la discussion de l'effet de l'utilisation d'autres fonctions paramétriques sur les résultats, les hypothèses de survie étant extrêmement fortes dans le modèle (hypothèse de guérison). L'industriel ne discute pas l'incertitude associée à ces extrapolations.</p> <p>Le SEESP souligne également l'absence d'analyse de sensibilité dans laquelle certains patients seraient traités à vie par immunoglobuline, au vue de la grande incertitude sur la prise en charge de cet événement indésirable et du coût important des traitements. Ce point n'est pas argumenté.</p>	<p>Réserve importante</p>
<p><b>Choix méthodologique transversal : anonymat de l'expert sollicité malgré la</b></p>	<p>Il est indiqué dans la notice de dépôt de mai 2016 (p.23) : « Si un comité scientifique a été constitué, indiquer le nom des</p>	<p><b>Réserve majeure</b></p>

<p>demande explicite du SEESP de faire figurer <i>a minima</i> <b>son nom</b>, sa spécialité et son lieu d'exercice.</p>	<p><i>experts sollicités, leur rôle précis et la méthode utilisée pour recueillir leurs avis dans une annexe spécifique</i> ».</p> <p>Le choix de l'industriel de ne pas identifier l'expert n'est pas acceptable et ne peut pas être justifié au prétexte de la nouvelle réglementation RGPD.</p> <p>Les choix méthodologiques validés par un expert anonyme ne peuvent pas être pris en compte dans la modélisation.</p>	
--	--	--

## 5. Annexe 4 : Présentation détaillée de la population simulée

La population simulée correspond aux patients inclus et traités dans l'essai ELIANA (N=79).

Le Tableau 2 présente les caractéristiques de la population simulée et les caractéristiques de la population total de l'essai ELIANA (N=97), de la population non traitée de ELIANA (N=18), ainsi que celles des populations des études RNHE et GRAAL.

**Tableau 2 Comparaison des caractéristiques de la population simulée à d'autres sources**

	ELIANA traités (n=79)	ELIANA total (N=97)	ELIANA non traités (N=18)	Etude RNHE (n=54)	Etude GRAAL (n=20)
<b>Age, années</b>					
Médiane (min-max)	11.0 (3.0-24.0)	11 (3-27)	NR	5.0 (0.0-14.0)	21.5 (21.0-23.5)
<b>Poids</b>					
Moyenne	41.9 kg	41.8 kg	40.6 kg	NR	NR
<b>Surface corporelle</b>					
Moyenne	1.2 m <sup>2</sup>	NR	NR	NR	NR
<b>Sexe, %</b>					
Hommes	45 (47.0)	54 (55.7)	9 (50.0)	32 (59.3)	16 (80.0)
<b>Nombre de GCSH antérieure, n (%)</b>					
0	31 (39.2)	39 (40.2)	8 (44.4)	30 (55.6)	15 (75.0)
1	42 (53.2)	50 (51.2)	8 (44.4)	24 (44.4)	5 (25.0)
2	6 (7.6)	8 (8.2)	2 (11.1)		
<b>Statut de la maladie (après la dernière ligne de traitement), %</b>					
Chimio-réfractaire	6 (7.6)	8 (8.2)	2 (11.1)	26 (48)	ND
Maladie en rechute	73 (92.4)	89 (91.8)	16 (88.9)	28 (52)	20 (100)
Nombre de lignes de traitement anti-cancéreux moyen	3.5	3.4	3.2	2	2
<b>Score de performance de Karnofsky/Lansky, n (%)</b>					
100	30 (38.0)	34 (35.1)	11 (61.1)	NR	NR
90	23 (29.1)	30 (30.9)			
80	13 (16.5)	18 (18.6)			
70	8 (10.1)	8 (8.2)			
≥ 60	5 (6.3)	7 (7.2)	7 (38.9)		

## 6. Annexe 5 – Présentation détaillée des réserves majeures

### 6.1 Utilisation de comparaisons deux à deux

L'essai clinique ELIANA évaluant le tisagenlecleucel est un essai mono-bras non comparatif. Il n'existe pas à l'heure actuelle de source de données comparant directement l'effet de ce nouveau traitement à un placebo ou à des traitements utilisés en pratique clinique, tels que les comparateurs inclus dans l'analyse : la chimiothérapie de sauvetage, le blinatumomab ou encore la clofarabine en association.

Le manque de donnée comparative n'a pas permis la construction d'un réseau pour réaliser une méta-analyse et a donc conduit l'industriel à mener une *matching-adjusted indirect comparison* (MAIC). L'analyse de l'industriel retient trois comparateurs. Il n'existe pas actuellement de méthode acceptable permettant l'intégration de plusieurs comparateurs pour lesquels les données d'efficacité sont issues d'essais cliniques indépendants les uns des autres. Ceci a donc conduit l'industriel à réaliser trois MAIC différentes, pour comparer deux à deux les interventions.

L'industriel a effectué un ajustement sur une voire deux caractéristiques des patients selon le comparateur :

- Ajustement sur le nombre de lignes antérieures pour la MAIC avec la chimiothérapie de sauvetage
- Ajustement sur la proportion de greffes de cellules souches antérieures pour la MAIC avec la clofarabine en association
- Ajustements sur la proportion de patients en fonction du nombre de rechute ou rémission précédente et sur l'antécédent de greffes pour la MAIC avec le blinatumomab.

Même si l'industriel n'a ajusté ces populations que sur très peu de variables, l'effectif total d'ELIANA utilisé pour l'ajustement se retrouve, pour certaines comparaisons, fortement diminué, notamment pour la comparaison avec le blinatumomab ou la clofarabine en association. Ces effectifs sont présentés dans le tableau ci-dessous. La faible proportion de l'effectif d'ELIANA retenu pour l'appariement avec le blinatumomab, soit 36%, interroge sur la véritable comparabilité des populations.

Comparaison	Taille de l'effectif d'ELIANA retenu pour le matching	Proportion d'ELIANA (%)
<b>Tis-T vs Blinatumomab</b>	28.7 patients	36.3
<b>Tis-T vs Clofarabine en association</b>	53.5 patients	67.7
<b>Tis-T vs chimiothérapie</b>	75 patients	94.9

Au final, les poids calculés via la MAIC ont permis à l'industriel de pondérer les données de survie du tisagenlecleucel de l'essai ELIANA, pour construire les trois courbes de survie des trois pseudo-populations.

Les RDCR nécessaires pour construire la frontière d'efficience ont été calculés en utilisant, pour le tisagenlecleucel, les moyennes des QALYs estimés et des coûts estimés dans chacune des 3 pseudo-populations.

L'interprétation des résultats deux à deux est jugée acceptable par l'industriel étant donné :

- Que les profils des patients sont jugés relativement similaires dans les différentes études ;
- Que les quelques caractéristiques qui sont différentes entre les études ne sont pas des modificateurs d'effet.

Une analyse de sensibilité utilisant une comparaison naïve a été menée afin d'évaluer la similarité entre les résultats.

Le choix de l'industriel de présenter les résultats issus des comparaisons deux à deux sous forme de frontière d'efficience invalide l'interprétation de cette frontière. Les hypothèses sous-jacentes ne sont pas acceptables et l'incertitude des résultats est (insuffisamment/n'est pas) explorée.

Tout d'abord, les MAIC n'ont permis d'ajuster les populations que sur très peu de variables (une voire deux), et de nombreuses variables d'intérêt n'ont pas pu être ajustées par manque de données publiées, notamment l'immunophénotype de la LAL, la présence ou non du chromosome Philadelphie, le statut de la maladie... Ceci rend les résultats des comparaisons indirectes peu fiables.

De plus, bien que peu de variables aient été sélectionnées pour l'ajustement, l'effectif de patients d'ELIANA s'est trouvé fortement diminué pour la comparaison avec le blinatumomab (seulement 36% de patients ont pu être appariés), interrogeant la comparabilité des populations. Ce point n'a pas été discuté par l'industriel.

L'analyse de sensibilité réalisée par l'industriel utilisant la comparaison naïve et montrant des résultats similaires à ceux fondés sur la MAIC ne permet pas de conclure à la robustesse des résultats. Cette analyse indique uniquement que les différences entre les patients qui ont été prises en compte dans les ajustements n'expliquent pas à elles seules les différences d'effet entre les traitements.

L'industriel justifie l'utilisation des données moyennes des 3 pseudo-populations du tisagenlecleucel, puisqu'il explique que pour un même comparateur, quelle que soit la pseudo-population considérée, les résultats sont très proches et n'impactent pas la frontière d'efficience. Cette proximité est probablement liée au faible nombre de variables utilisées pour l'ajustement. De plus les motifs ayant conduit à effectuer une moyenne ne sont pas présentés et les conséquences de ce choix ne sont pas étudiées.

Dans un second temps, l'utilisation des résultats des comparaisons deux à deux dans le même modèle repose sur l'hypothèse que les populations des essais des comparateurs sont également comparables entre elles, or aucun ajustement n'est possible pour les données obtenues sur ces populations. L'industriel a inclus cinq études différentes: une étude pour la chimiothérapie de sauvetage, une étude pour le blinatumomab et trois études pour la clofarabine en association. Les similarités et différences entre ces cinq populations ne sont pas discutées.

Il ne semble pas raisonnable de comparer les données d'efficacité de toutes ces études sans aucun ajustement. L'incertitude autour des différentiels d'efficacité des comparateurs n'est pas quantifiable, et ne permet pas l'interprétation de la frontière d'efficience.

Il n'est pas non plus possible d'analyser les résultats de chaque comparaison prise individuellement, puisque l'industriel a réalisé toutes les analyses de sensibilité versus le dernier comparateur sur la frontière.

Au vu de tous ces éléments, les RDCR calculés via les comparaisons deux à deux et présentés en frontière d'efficience se fondent sur des hypothèses fortes sur la comparabilité de ces nombreuses populations d'essais cliniques. Leur validité n'est pas assurée et l'incertitude sur les résultats ainsi générée n'est pas quantifiable, et est peu discutée par l'industriel, rendant l'analyse de l'efficience du tisagenlecleucel dans la stratégie thérapeutique ininterprétable.

## 6.2 Méthode de sélection des fonctions paramétriques pour l'extrapolation des données de survie

Les données de survie globale (SG) sont extrapolées pour le tisagenlecleucel et les comparateurs, et les données de survie sans événement (SSE) sont extrapolées pour le tisagenlecleucel uniquement. D'après l'industriel, la méthode de sélection de la fonction paramétrique la plus adaptée est basée sur les recommandations de Latimer (2013), à savoir selon :

- L'analyse du graphique du logarithme cumulé pour vérifier l'hypothèse de proportionnalité des risques : hypothèses non validée, d'où la construction de pseudo-populations permettant une extrapolation indépendante de chaque bras de traitement.
- Les critères statistiques AIC et BIC de l'extrapolation
- L'inspection visuelle des courbes obtenues et leur plausibilité clinique : avis d'un expert anonyme
- L'utilisation de données cliniques externes de l'essai B2101J à 5 ans pour le tisagenlecleucel : taux de SG = 47%, médiane de SG = 38 mois. Ces résultats sont repris d'une courbe KM ne présentant plus que 2 patients à risque à 60 mois. Les intervalles de confiance ne sont pas présentés.

En cas d'extrapolations indépendantes des données de survie de chaque bras, l'industriel précise qu'il est préférable d'appliquer la même fonction aux deux bras sauf argumentation et justification robuste. Ce point n'est pas discuté alors que l'industriel applique des fonctions différentes à chaque bras.

Enfin, d'après Latimer, le modèle paramétrique sélectionné en analyse de référence fera l'objet d'analyses déterministes (application d'autres fonctions) et probabilistes (variation des paramètres).

Les hypothèses d'extrapolation pour la SG finalement retenue par l'industriel et leur justification sont synthétisées dans le tableau suivant :

Bras de traitement	Fonction sélectionnée	Justification dans l'ordre d'importance tel que décrit par l'industriel
<b>Tisagenlecleucel :</b> pseudo-population vs chimiothérapie	Log-normale	Comparaison taux de survie à 5 ans de B2101J 2 <sup>e</sup> meilleur AIC, pas de présentation du critère BIC Avis d'un expert anonyme
<b>Chimiothérapie de sauvetage</b>	Gamma	Minimise les critères AIC/BIC
<b>Tisagenlecleucel :</b> pseudo-population vs clofarabine en association	Spline 1 noeud	Comparaison au taux de survie à 5 ans de B2101J 7 <sup>e</sup> meilleur AIC, pas de présentation du critère BIC Avis d'un expert anonyme
<b>Clofarabine en association</b>	Gompertz	Minimise les critères AIC/BIC
<b>Tisagenlecleucel :</b> pseudo-population vs Blinatumomab	Log-normal	Comparaison au taux de survie à 5 ans de B2101J Avis d'un expert anonyme Pas d'utilisation ni de présentation des critères AIC/BIC

**Blinatumomab**

Log-normal

Minimise les critères AIC/BIC

Concernant la sélection de la fonction d'extrapolation de la SSE du bras tisagenlecleucel, l'industriel a comparé les données extrapolées à 5 ans à celles observées à 5 ans dans l'essai B2101J : SSE médiane = 20.8 mois ; plateau à 40% de patient en SSE à 32 mois (17 patients à risque à 30 mois, puis 10 à 40 mois).

L'industriel justifie le choix de la fonction Gompertz sans présenter les critères AIC et BIC. Seul l'avis de l'expert anonyme vient valider ce choix.

La méthode de sélection des fonctions paramétriques pour l'extrapolation de la SG et de la SSE n'est pas acceptable au regard des éléments suivant :

- L'utilisation de deux fonctions paramétriques différentes selon les bras de traitement n'est pas argumentée. Il est rappelé qu'en l'absence de justification, il est attendu que la même fonction paramétrique que le traitement évalué soit appliquée aux comparateurs du modèle. Ce point n'est pas discuté.
- L'industriel n'a pas présenté la totalité des critères statistiques pour la sélection des fonctions de la SG pour le tisagenlecleucel. Seuls les critères AIC sont présentés, sans argumentation. Pour l'extrapolation de la SG de la pseudo-population du blinatumomab et la SSE, l'industriel n'a présenté aucun critère statistique et ne discute pas l'ajustement statistique des fonctions sélectionnées.
- Les fonctions paramétriques sélectionnées pour la SG du tisagenlecleucel ne sont pas les lois minimisant le plus les critères AIC/BIC, ce choix n'est pas discuté.
- L'industriel s'est appuyé sur la validation d'un expert anonyme. L'anonymat de l'expert invalide toutes les suggestions ou validations d'hypothèses reposant sur son avis.
- L'utilisation des données à 5 ans de l'étude B2101J soulève une limite principale liée au très faible nombre de patients évaluables à 60 mois (deux patients) qui ne permettent pas de valider de façon robuste le choix des fonctions paramétriques. De plus, l'industriel ne présente pas les valeurs des intervalles de confiance autour des médianes de survie et du taux de mortalité à 5 ans, alors que ceux-ci auraient pu être utilisés pour discuter de l'incertitude autour des extrapolations au long terme. Aucune discussion n'est présentée quant aux limites de l'utilisation des données en termes de taux de survie à 5 ans de B2101J.
- Pour la survie globale, l'industriel ne fonde son choix de fonction que sur le taux de survie à 5 ans, sans tenir compte des résultats en termes de médiane de SG issue de l'étude B2101J.
- Aucune donnée externe n'a été présentée pour appuyer la sélection des fonctions paramétriques des comparateurs. Seuls les critères AIC/BIC et l'avis de l'expert anonyme ont été pris en compte.
- Les fonctions retenues ne font pas l'objet d'analyse de sensibilité déterministe ou probabiliste, comme recommandé par Latimer. L'industriel ne présente qu'une seule analyse utilisant une méthode de pondération par l'AIC, alors que cette méthode devrait venir en complément des analyses de sensibilité classiques (variation de la fonction sélectionnée en ASD, variation des para-

mètres estimés en ASP). On ne connaît pas l'impact du choix des fonctions paramétrique sur le résultat.

Au final, la sélection des fonctions de survie en analyse de référence semble être favorable au produit évalué, sans une justification robuste et sans une analyse de sensibilité valide permettant d'en discuter l'incertitude.

## 7. Annexe 5 – Mise en garde quant à l'impact sur l'organisation des soins de l'arrivée des CAR-T

### 7.1 Sur l'organisation des soins et sur les inégalités sociales et territoriales

Les trois réserves majeures invalident l'analyse de l'industriel et ne permettent pas de discuter des résultats obtenus en termes d'efficience.

Cependant, la CEESP souhaite souligner plusieurs éléments relatifs à l'impact de l'arrivée de KYMRIAH® sur le marché et concernant, notamment, l'organisation des soins et le financement d'un traitement avec ce produit.

Dans cette évaluation, l'industriel ne retient pas l'hypothèse qu'un second traitement par un CAR-T puisse être administré au même patient. Il est pourtant notifié dans l'essai ELIANA et dans l'ATU que certains patients pourraient recevoir une deuxième injection. Cette hypothèse ne peut alors être complètement exclue des futures pratiques. Le prix du traitement par CAR-T étant un paramètre majeur de la modélisation médico-économique, considérer une réinjection de CAR-T pour certains patients est susceptible d'impacter très largement les résultats qu'il s'agisse d'efficience ou d'impact budgétaire.

Le modèle fait l'hypothèse que seules les poches de KYMRIAH® injectées seront facturées. La CEESP attire l'attention sur une telle hypothèse si des mécanismes conventionnels de remise ou de paiement « en plusieurs fois » prévoyant un 1<sup>er</sup> acompte au lancement de la fabrication du traitement sont mis en place. Ceci impacterait largement les coûts, puisqu'aujourd'hui les facteurs pouvant prédire qu'un patient ayant effectué la leucaphérèse recevra effectivement l'injection de KYMRIAH® sont inconnus. Certains patients de l'essai ELIANA et d'autres dans le cadre des ATU nominatives n'ont finalement pas pu recevoir le traitement pour d'autres raisons que les difficultés de fabrication, en particulier un décès ou la survenue d'événements indésirables avant l'administration.

Certaines familles d'enfants malades éligibles au traitement par KYMRIAH® devront faire face à des difficultés organisationnelles et budgétaires susceptibles de générer des inégalités sociales et territoriales. Seuls quelques centres seront habilités en France à délivrer ce traitement. Certaines familles devront donc être hébergées à proximité de ces centres pendant toute la durée de l'hospitalisation de l'enfant. De plus, le protocole de traitement impose au patient de rester proche du centre de traitement pendant quatre à huit semaines, afin d'assurer sa surveillance et une prise en charge rapide en cas d'événement secondaire.

Ces temps d'hospitalisation et de surveillance ont été pris en compte dans le modèle de l'industriel et associés à un coût d'hébergement à l'hôtel à 4 627€ pour quatre semaines, pour une seule chambre double, pour le malade et l'accompagnant, puisqu'il n'est pas toujours possible pour les parents d'être hébergés dans les hôtels hospitaliers ou dans les maisons de parents. A ces frais d'hébergement s'ajoutent les coûts de transport et d'éventuels autres coûts pour les familles du fait de la modification imposée à l'organisation familiale et/ou professionnelle de l'accompagnant.

Aujourd'hui, les modalités de financement de ces dépenses inévitables et liées aux soins ne sont pas connues. Si ce devait être par les familles, le montant du reste à charge pourrait être, pour certaines, un motif de refus du traitement de l'enfant malade ou, en cas d'acceptation, une cause d'endettement.

### 7.2 Sur l'incertitude de la décision

La situation de connaissances partielles n'est pas spécifique à ce dossier mais elle impose une vigilance accrue lorsque, comme dans le cas présent, le mécanisme d'action du produit est nouveau et que les données sont limitées. Il est donc particulièrement nécessaire d'actualiser rapide-

ment cette évaluation pour pouvoir y intégrer les connaissances qui seront acquises non seulement dans des conditions expérimentales mais aussi par les usages de ce produit en « pratique courante ». Cette source d'information est d'autant plus nécessaire qu'aucun décès associé au syndrome de relargage des cytokines n'a été enregistré au cours des essais cliniques (et le modèle intègre cette hypothèse) alors qu'un décès pour ce motif a été recensé dans le cadre des autorisations temporaires d'utilisation du tisagenlecleucel.

La CEESP souhaite donc pouvoir renouveler très rapidement l'évaluation de l'efficience de ce produit si celui-ci obtient son remboursement par la collectivité.

## 8. Annexe 6 – Echange avec l'industriel

### Analyse de l'efficacité de KYMRIAH® (tisagenlecleucel)

dans le traitement des patients pédiatriques et jeunes adultes atteints d'une leucémie aiguë lymphoblastique à précurseurs B, en rechute ou réfractaire à partir de la 3<sup>e</sup> ligne

#### ► PARTIE I

1. Etant donné l'absence d'une comparaison randomisée entre le tisagenlecleucel et la clofarabine en association, la chimiothérapie de sauvetage et le blinatumomab, l'industriel a réalisé une matching-adjusted indirect comparison (MAIC) pour comparer les données d'efficacité entre le tisagenlecleucel et ces traitements. Les études suivantes ont été utilisées :

- ELIANA pour le tisagenlecleucel
- Von Stackelberg 2011 pour la chimiothérapie de sauvetage
- Miano 2012, Locatelli 2009 et Hijjiya 2011 pour la clofarabine en association
- Von Stackelberg 2016 pour le blinatumomab.

- Entre le début de la modélisation et jusqu'à 5 ans, la survie globale de tisagenlecleucel est calculée à partir des HR obtenu par la MAIC, appliqué à la courbe de survie globale du tisagenlecleucel (études ELIANA). Or, il est précisé dans le rapport technique que l'hypothèse de proportionnalité des risques n'est pas vérifiée entre la survie globale de l'étude ELIANA (tisagenlecleucel) et des études des comparateurs.

- L'application d'un HR constant sur 5 ans est méthodologiquement non recevable si l'hypothèse des risques proportionnels n'est pas respectée.

- Il est attendu une modification de l'analyse de référence.

- **A titre d'exemple**, parmi les alternatives de modélisation pourraient être envisagées :

- la construction d'une pseudo-population de l'étude ELIANA à partir de la pondération de leurs patients sur les caractéristiques des patients des études des comparateurs, puis la construction des courbes de KM pondérées, correspondant à la pseudo-population de l'étude ELIANA ;

- la construction d'une courbe de survie globale par morceau pour les comparateurs avec l'application de HR en fonction du temps.

**Si une nouvelle analyse médico-économique tenant compte de ces éléments peut être proposée auprès de la CEESP, la liste des questions faisant l'objet de la Partie II devra également être prise en considération. Dans ce cas seulement, l'envoi d'une version du rapport technique et du modèle Excel mis à jour est indispensable.**

**Dans le cas contraire, il est inutile de répondre aux questions de la Partie II.**

Les éléments en gras doivent être traités en priorité. Lorsque des modifications de la modélisation sont réalisées, une mise à jour de l'ensemble des analyses doit être fournie. Un rapport technique et une version du modèle mis à jour en conséquence sont attendus, permettant un suivi des modifications effectuées (modifications apparentes dans le rapport technique).

## ► **PARTIE II**

### ► **Analyse de référence**

Les auteurs sont invités à justifier certains choix, et faute d'arguments solides, à les modifier dans l'analyse de référence.

Analyse de référence actuelle	Modifications proposées	Question
<b>Objectif : indication de la demande de remboursement</b>	Indication de l'AMM	12
<b>Population d'analyse : indication de la demande de remboursement</b>	Indication de l'AMM	12
<b>Horizon temporel : vie entière (épui- sement de la cohorte)</b>	10 ans	20
<b>Donnée d'efficacité : patients inclus et traités de l'essai ELIANA</b>	Patients inclus dans ELIANA (ITT)	18
<b>Données d'efficacité de KYMRIAH® : utilisation des résultats du cut-off de décembre 2017</b>	Utilisation des résultats du cut-off de mai 2018	14
<b>Extrapolation : utilisation du ratio SSP/SG pour tisagenlecleucel</b>	Utilisation de la courbe KM d'ELIANA puis extrapolation	34
<b>Evénements indésirable : faible prise en compte de l'hypogammaglobulinémie, et non prise en compte de la neurotoxicité</b>	Mise à jour des proportions de pa- tients traités par immunoglobuline, prise en compte de la neurotoxicité	29
<b>Valorisation : prise en charge des patients traités par tisagenlecleu- cel selon les GHM de chimiothérapie pour LAL</b>	Valorisation en deux étapes :  1- administration de la chimiothéra- pie lymphodéplétive  2- valorisation de l'administration selon un GHM de greffe de cellule souche	41.c 41.d

### ► **Annexes, études ou rapports ou éléments manquants au dossier**

- Pour rappel, il est attendu que tous les rapports et annexes cités dans le dossier soient fournis. Veuillez fournir l'annexe détaillant le calcul de la population cible, en particulier la stratégie de recherche des sources de données et la répartition des patients selon les lignes de traitement, le CSR de toutes les études mentionnées de KYMRIAH®.

### ► **Contexte de l'évaluation**

- 2. Dans l'annexe sur le comité scientifique : « 1 expert, qui souhaite rester anonyme ». Veuillez identifier cet expert.**

3. **Veillez nous fournir les données disponibles sur l'ATU (nombre de patients l'ayant reçu, prise en charge, efficacité, tolérance)**
4. Est-il possible d'envisager un second traitement par CAR-t comme cela semble être évoqué dans les données sur l'ATU (2 demandes de retraitement en cours, page 29 du dossier pour la CT) ? Si c'est le cas, cette possibilité doit être intégrée dans une analyse en scénario.
5. Dans l'ATU nominative, sur 12 patients inclus, 6 ont été traités. Si le patient ne reçoit finalement pas le traitement prévu, comment envisagez-vous le financement du traitement en cours de préparation. En particulier, prévoyez-vous que le coût du traitement ne soit pas facturé comme simulé dans la modélisation ?
6. Les professionnels initiant le traitement doivent être formés et les centres accrédités. Veuillez-nous indiquer les modalités de formation et d'accréditation prévues ainsi que leur financement.
7. Veuillez détailler l'environnement hospitalier nécessaire au traitement et les prérequis de la certification accordée par Novartis pour l'usage du tisagenlecleucel.
8. Pouvez-vous fournir des indications supplémentaires sur les centres spécialisés prévus pour l'année 2019, leur spécialisation éventuelle en pédiatrie et le nombre de patients traités chaque année par centre.
9. Dans l'essai clinique, 7 à 8 patients n'ont pas reçu le traitement à cause de problèmes liés à la fabrication (page 58 du dossier pour la CT). Qu'en est-il aujourd'hui pour les patients en France, notamment dans le cadre de l'ATU ? Quels sont les risques que ce problème intervienne dans la pratique courante ?
10. Veuillez nous indiquer les informations disponibles sur le nombre de patients ayant reçu une GCSH après traitement par tisagenlecleucel (dans les essais ou dans le cadre de l'ATU). Envisagez-vous d'étudier l'intérêt de cette greffe post-traitement ?
11. **L'indication de l'AMM précise que le tisagenlecleucel peut être administré chez les patients après une rechute post-greffe, chez les patients réfractaires (primaires ou chimio-réfractaires) et après la deuxième rechute. Cette indication est plus large que la population pour laquelle le remboursement est demandé et pour laquelle la modélisation est réalisée, qui ne concerne que les patients en rechute ou réfractaire à partir de la 3<sup>e</sup> ligne. Veuillez quantifier cet écart en nombre de patients.**
12. **Les patients inclus dans l'essai ELIANA correspondent aux patients de l'indication de l'AMM. La modification de l'objectif et de la population d'analyse sont attendues, afin qu'ils correspondent à l'indication de l'AMM.**
13. Veuillez nous indiquer ce que recouvrent précisément les données issues du GRAALL (données recueillies, mode de recueil).

### ► **Données cliniques**

14. **Veillez nous fournir l'ensemble des résultats cliniques (notamment efficacité et tolérance) au cut-off d'avril 2018 et mettre à jour l'analyse médico-économique en intégrant ces données.**
15. Veuillez-nous indiquer les lieux de fabrication des traitements pour les patients français inclus dans les essais.
16. Les nombres de patients sont différents en fonction des tableaux (p.46 et 47 du dossier pour la CEESP) sans qu'aucune explication ne soit donnée. Pourriez-vous définir toutes les populations (*FAS, EAS, efficacy population, safety population*) ? veuillez préciser les différences entre chaque population, et l'impact d'utiliser l'une ou l'autre de ces populations sur les résultats d'efficacité. Veuillez nous indiquer si le choix retenu est en faveur ou en défaveur du tisagenlecleucel.

17. Pages 52 et 53 du dossier pour la CEESP il est indiqué que l'analyse sur 97 patients inclus ne modifierait pas les résultats observés sur 79 patients traités. Quel est le rationnel de cette affirmation ? L'utilisation d'une population ou d'une autre n'aurait-elle pas une influence en faveur ou en défaveur du tisagenlecleucel ? Veuillez comparer les caractéristiques des 18 patients non traités à celles des 79 patients traités et commenter les potentielles différences.

**18. Il est attendu que les données cliniques recueillies dans la population en intention de traiter soit utilisées en analyse de référence (tenant compte des patients inclus dans l'essai mais n'ayant pas reçu le traitement).**

- *Explication de la question : Les raisons de non traitement des patients ne sont pas uniquement dues à des difficultés de production observées au début de l'essai ELIANA. On peut donc s'attendre à avoir des patients non traités en vie réelle.*

19. Veuillez expliciter la différence entre Survie Sans Progression (SSP) et Survie Sans Evènement (SSE). Une description de l'impact sur le résultat de l'utilisation d'un résultat par rapport à l'autre est attendue.

### ► Horizon temporel

**20. Compte tenu de données de survie globale disponibles pour les patients sous la chimiothérapie de sauvetage (médiane de 2,4 à 4,7 mois d'après les données de GRAAL et du RNHME), il est attendu un horizon temporel de 10 ans en analyse de référence.**

### ► Comparateurs

21. Pouvez-vous justifier le choix des comparateurs au regard de la prise en charge actuelle, à partir de données de registres le cas échéant ?

22. Concernant l'étude INSERM sur le registre, veuillez expliquer pourquoi la médiane de survie sans évènement est supérieure à la médiane de survie globale (0,47 an versus 1,30 ans respectivement) et interpréter ces résultats.

23. Dans la MAIC (page 92 du dossier CT), pourquoi avoir regroupé les données dans certains cas (CEC) et pas dans d'autres (blinatumomab) ?

24. Veuillez préciser si les patients de l'étude ELIANA qui correspondent aux caractéristiques des patients de Stackelberg, ont des résultats d'efficacité et de tolérance similaires aux autres patients de l'étude ELIANA.

25. Veuillez préciser si les populations des essais des comparateurs retenus pour la MAIC correspondent à la même définition au regard du protocole (par exemple population en intention de traiter ou per protocole) que les patients retenus dans l'étude ELIANA.

### ► Population simulée

26. Veuillez discuter l'impact attendu sur les résultats de l'écart entre les caractéristiques des patients de l'étude ELIANA et celles des registres RNHE et GRAAL (notamment en termes de greffe antérieure et de nombre de lignes de traitement antérieures, tableau 35 page 107 du dossier CEESP).

### ► Evénements indésirables

27. Syndrome de relargage des cytokines : dans l'essai ELIANA, 77,3 % des patients ont présenté au moins un syndrome de relargage des cytokines tous grades et 46,6 % des patients de grades 3-4. Pourriez-vous préciser la prise en charge des syndromes de relargage des cytokines de grades 1 et 2, non pris en compte dans le modèle ? Si une prise en charge spécifique est recommandée (consommations de soins) et/ou un impact sur la qualité de vie des patients, il est attendu que les grades 1-2 ou grade 2 soient pris en compte dans le modèle (suivant les deux approches).

28. Veuillez justifier et discuter le choix de ne pas prendre en compte la neurotoxicité dans l'analyse de l'efficience.
29. Hypogammaglobulinémie :
- Comment expliquez-vous la faible proportion d'hypogammaglobulinémie citée dans le rapport technique issu d'ELIANA (13%) par rapport au pourcentage repris dans le modèle (73%) ?
  - Pourriez-vous préciser la prise en charge des hypogammaglobulinémies de grade 1-2, non pris en compte dans le modèle ? Si une prise en charge spécifique est recommandée (consommation de soins), il est attendu que les grades 1-2 ou grade 2 soient pris en compte dans le modèle (suivant les deux approches).
  - Il existe une grande incertitude autour de la prise en charge de cet événement indésirable et des coûts qu'il engendre, il est attendu des analyses de sensibilité extrêmes sur la durée de traitement par immunoglobuline (quelques semaines à plusieurs années). Il est également attendu des variations sur le pourcentage de patients traités.
  - Veuillez préciser la durée de traitement par immunoglobulines intégrée dans l'analyse de référence et indiquer les analyses de sensibilité réalisées sur ce paramètre. Le cas échéant, une telle analyse est attendue.

### ► Extrapolation des données de survie

30. **Survie globale du Tisagenlecleucel : au-delà de 5 ans : pour la modélisation de la survie globale du tisagenlecleucel après 5 ans, l'hypothèse suivante a été formulée (p.115) : « une durée de 5 ans a été considérée comme étant un délai au-delà duquel des patients survivants ne rechuteront pas ou ne progresseront pas. Cette hypothèse a également été utilisée dans l'étude de l'ICER et dans celle du NHS. Le taux de mortalité observé avec la chimiothérapie de rattrapage et borné par la mortalité de la population générale est appliqué au bras tisagenlecleucel. »<sup>4</sup> L'interprétation par l'industriel de l'hypothèse formulée par l'ICER, et appliquée à une structure de modèle différente prenant en compte la réponse au traitement, est discutable. Il est attendu que cette hypothèse soit davantage argumentée et testée (par ex. modification du temps t où l'hypothèse est appliquée, proportions de patients considérés comme « guéris »), sinon modifiée.**
- *Explication de la question : Dans le modèle de l'ICER, dont la structure est basée sur la réponse au traitement, l'hypothèse de survie et guérison à 5 ans est appliquée à une proportion des patients en SG, ceux en réponse au traitement. Contrairement au modèle de Novartis qui ne fait pas de différence entre les patients répondeurs et non répondeurs au traitement dans la survie globale. Cette hypothèse est alors appliquée à la totalité des patients en vie à 5 ans.*
31. Veuillez préciser la durée pendant laquelle la courbe de Kaplan Meier est utilisée (avant extrapolation).
32. Veuillez indiquer si le coefficient de surmortalité est appliqué aux patients en rechute uniquement ou également aux patients sans progression après 5 ans.
33. Quelle est l'unité du coefficient de mortalité (SMR) tableau 38 page 116 du dossier CEESP ?
34. **Votre analyse déduit des courbes de survie globale une survie sans progression par l'application d'un ratio, alors que des données de survie sans progression directement observées sont disponibles. Il est attendu que vous utilisiez les données de survie sans progression observées pour le tisagenlecleucel dans l'essai ELIANA**

<sup>4</sup> ICER (p.37): "Five years was chosen as a transition time between the partitioned survival model and the Markov model because those who were alive and responding to treatment at that time were assumed to be long-term survivors and considered to be effectively cured, though this assumption was also tested in a scenario analysis. Accordingly, those that were alive and not responding to treatment died within five years of treatment completion."

35. Veuillez préciser sur combien de patients sont calculés les ratios survie sans progression / survie globale de 0,67 à 25 mois et 0,86 à 55 mois (page 117 du rapport technique).
36. Pour les comparateurs, vous ne tenez pas compte du bénéfice en termes de survie pour les patients de recevoir une GCSH et de guérir après réponse au traitement. Ce choix est en faveur du tisagenlecleucel dans la mesure où plus de patients sont greffés en proportion après traitement par les comparateurs. Veuillez justifier ce choix et produire une analyse en scénario intégrant ce bénéfice ou à minima discuter ce point.

#### ► Mesure et valorisation des coûts

37. Veuillez préciser combien de patients français ont bénéficié du traitement permettant de valoriser l'administration du tisagenlecleucel (dans l'essai ELIANA et dans le cadre de l'ATU) et plus généralement la prise en charge du patient, et le(s) établissement(s) dans le(s)quel(s) ils ont été traités.
38. Concernant le comité scientifique, l'expert a décrit la prise en charge des patients traités par tisagenlecleucel en termes de chimiothérapie stabilisatrice, de proportion de patients hospitalisés au cours du régime lymphodéplétif. Veuillez préciser si cet expert a déjà mis en œuvre cette prise en charge qui correspond à un protocole nouveau.
39. Veuillez préciser ce que comprend le coût d'acquisition du tisagenlecleucel (par exemple le transport des cellules prélevées puis modifiées, stockage de cellules).
40. Veuillez préciser les mécanismes conventionnels mentionnés dans le rapport de présentation (tableau 4, page 6). Pourriez-vous intégrer à l'analyse les effets de ces mécanismes sur le coût du traitement ?
41. La valorisation de l'injection du tisagenlecleucel correspond à un protocole inédit, associé à une incertitude sur son codage.
  - a. Le mode d'administration du tisagenlecleucel peut-il s'inscrire dans un GHM ou les conditions de stockage et manutention du produit et de prise en charge des patients seront-elles spécifiques ?
  - b. Veuillez préciser pourquoi vous n'utilisez pas le même GHM pour valoriser le coût d'administration du tisagenlecleucel entre la LAL et le LDGCB.
  - c. **Il est attendu la modification du mode de prise en charge en analyse de référence, avec utilisation d'un autre GHM, correspondant à une greffe de cellule souche qui représenterait l'hypothèse du coût le plus élevé.**
  - d. **Il est attendu que la chimiothérapie lymphodéplétive ne soit pas considérée dans le même poste de coût que celui de l'administration de tisagenlecleucel dans l'analyse de référence.**
42. Veuillez indiquer pourquoi la leucaphérèse n'est pas valorisée de la même manière dans les dossiers LAL et LDGCB. Sur quels éléments vous appuyez-vous pour savoir si la leucaphérèse est réalisée en ambulatoire ou en hospitalisation ? En particulier, veuillez détailler la prise en charge dans les séjours envisagés.
43. Vous faites l'hypothèse que les patients reçoivent la chimiothérapie de sauvetage au cours d'une hospitalisation uniquement. Veuillez confirmer que les séances, dont les GHM sont décrits, ne sont pas utilisées, et justifier votre choix. Le cas échéant, veuillez réaliser une analyse complémentaire en intégrant la possibilité que certains patients puissent effectuer la chimiothérapie au cours de séances ambulatoires.
44. Dans l'essai ELIANA, veuillez préciser combien de jours les patients sont restés hospitalisés pour la totalité du traitement et indiquer si cela correspond en moyenne aux GHM sélectionnés.

45. Veuillez indiquer pourquoi l'actualisation des couts ENC des séjours hospitaliers diminue entre 2015 et 2018 et vérifier le taux utilisé.
46. Les patients ne recevant pas de chimiothérapie stabilisatrice sont-ils hospitalisés pendant la production du traitement ? Si oui, cette hospitalisation est-elle intégrée dans les coûts ? Une analyse en scénario est attendue le cas échéant pour intégrer des coûts d'hospitalisation, plus ou moins lourds selon les hypothèses.
47. Les patients doivent rester à proximité de l'établissement après traitement ; une analyse intégrant des coûts d'hébergement pour les patients éloignés est attendue.
48. Pourquoi les coûts de transport spécifiques sont-ils plus élevés chez les patients atteints de LAL que chez ceux atteints d'un lymphome ? Ce coût est différent entre les deux indications de KYMRIAH®. Veuillez discuter de la plausibilité en pratique d'un coût moyen présentant une telle différence, et le faire varier en analyse de sensibilité.

► **Mesure et valorisation des états de santé**

49. Dans le scénario avec perte d'utilité en fonction de l'âge, à partir de quel âge est appliqué. A partir de quelle source est calculée la désutilité ?

► **Présentation des résultats**

50. Pouvez-vous indiquer les éléments connus à ce jour sur les facteurs prédictifs de réponse au traitement ?
51. Il semblerait que le tableau 92 page 199 soit erroné, la survie sans événement étant supérieure à la survie globale. Veuillez vérifier les informations contenues dans le tableau.

► **Analyses de sensibilité et exploration de l'incertitude**

► **Analyse de sensibilité déterministe et probabiliste**

52. Le coût de suivi post-progression fait-il l'objet d'une analyse de sensibilité déterministe ? Le poste de coût n'est pas décrit dans le tableau 87. Il est attendu que ce poste soit intégré.

► **Nouveaux scénario**

53. Les données de survie de l'INSERM peuvent-elles être utilisées pour une analyse de scénario ? Si oui, une analyse intégrant ces données est attendue.
54. D'après la publication référencée dans le rapport d'efficience, le ratio PFS/OS n'est pas vérifié pour les patients en 3L : « *Finally, since we only included RCTs of untreated NHL in this study, estimates of these relationships are not applicable to RCTs of relapsed or refractory disease or of maintenance strategies* » (Lee et al. 2011). Pourriez-vous réaliser des scénarios extrêmes pour tester l'impact de cette hypothèse sur les résultats du modèle :

- a. tous les patients sont en SSP ;
- b. tous les patients sont en progression ?

55. **Pourriez-vous réaliser un scénario complet (présentant ASD et ASP) avec un horizon temporel :**

- a. **à vie entière ? Conformément au guide méthodologique de la HAS, au-delà de 30 ans de simulation, le taux d'actualisation décroît à 2 %.**
- b. **A 5 ans ?**

## Bibliographie

HAS. Choix méthodologiques pour l'évaluation économique à la HAS. Saint-Denis la Plaine 2011: HAS.  
Disponible sur : [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-11/guide\\_methodo\\_vf.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-11/guide_methodo_vf.pdf)





HAS

Toutes les publications de la HAS sont téléchargeables sur  
[www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)