



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

AVIS D'EFFICIENCE

Kymriah[®] (Tisagenlecleucel)

Lymphome diffus à grandes cellules B

Novartis

Date de validation par la CEESP : 15 janvier 2019

Sommaire

| | |
|---|-----------|
| 1. Avis de la CEESP | 4 |
| 1.1 Contexte de l’étude | 4 |
| 1.2 Sur l’analyse de l’efficacité | 4 |
| 1.2.1 En ce qui concerne la conformité méthodologique | 4 |
| 1.2.2 En ce qui concerne l’efficacité | 5 |
| 1.3 Sur l’analyse d’impact budgétaire | 5 |
| 1.4 Conclusion de la commission | 6 |
| 1.5 Données complémentaires | 7 |
| 2. Synthèse des réserves émises par la CEESP | 8 |
| 3. Annexe 1 – Contexte de la demande | 9 |
| 3.1 Objet de la demande | 9 |
| 3.2 Produit et indication concernés par la demande | 9 |
| 3.2.1 Indication d’AMM | 9 |
| 3.2.2 Stratégie thérapeutique du LDGCB | 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 | 10 |
| 3.5 Documents support de l’analyse critique | 11 |
| 4. Annexe 2 – Synthèse de l’analyse critique | 12 |
| 5. Annexe 3 – Présentation détaillée de la population simulée | 23 |
| 6. Annexe 4 – Présentation détaillée de la méthode d’estimation des courbes de survie | 24 |
| 7. Annexe 5 – Eléments de discussion sur le CA estimé par l’industriel | 30 |
| 8. Annexe 6 – Mise en garde quant à l’impact sur l’organisation des soins de l’arrivée des CAR-T | 32 |
| 8.1 Sur l’organisation des soins et sur les inégalités sociales et territoriales | 32 |
| 8.2 Sur l’incertitude de la décision | 32 |
| 9. Annexe 7 – Echange avec l’industriel | 33 |
| Bibliographie | 42 |

1. Avis de la CEESP

1.1 Contexte de l'étude

L'évaluation, présentée par le laboratoire Novartis, soutient une demande de première inscription de la spécialité 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 dans le **traitement des patients adultes atteints d'un lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) en rechute ou réfractaires, non éligibles à une greffe, à partir de la 3^{ème} ligne**. En parallèle, KYMRIAH fait également l'objet d'une demande de remboursement 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^{ème} ligne.

L'examen de l'évaluation médico-économique de KYMRIAH s'inscrit 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 modérée (ASMR III) dans l'indication évaluée. Au prix revendiqué par l'industriel de ████████ € par poche de KYMRIAH, le chiffre d'affaires prévisionnel a été estimé à ████████ d'euros après deux années de commercialisation, toutes indications confondues.

Le ratio différentiel coût-résultat (RDCR) estimé par l'industriel - **invalidé par la CEESP** - selon les hypothèses retenues dans l'analyse de référence soumise à la suite de l'échange technique (cf. annexe 7), s'élève à 294 381 €/QALY sur 10 ans.

Dans le cadre de ce dossier, les contributions de l'association « France LYMPHOME ESPOIR (FLE) » portant sur l'évaluation de YESCARTA (Axicabtagene Ciloleucel) et KYMRIAH (Tisagenlecleucel) pour le traitement des lymphomes diffus à grandes cellules B en rechute ou réfractaires ont été transmises à la HAS.

1.2 Sur l'analyse de l'efficience

L'évaluation, déposée par l'industriel, a pour objectif d'estimer le RDCR du tisagenlecleucel par rapport aux chimiothérapies de sauvetage dans le traitement des patients atteints d'un LDGCB, non éligibles à la greffe, à partir de la 3^e ligne. Cette évaluation porte sur une population restreinte par rapport à l'autorisation de mise sur le marché (AMM) qui ne mentionne pas la notion d'éligibilité à la greffe.

Au vu du libellé de l'AMM, de la population incluse dans l'essai pivot JULIET et de la stratégie thérapeutique recommandée dans le LDGCB, la CEESP a décidé de requalifier l'objectif de l'industriel pour prendre en compte la totalité de son indication d'AMM, c'est-à-dire chez **les patients atteints d'un LDGCB à partir de la 3^{ème} ligne**.

1.2.1 En ce qui concerne la conformité méthodologique

La méthode sur laquelle repose l'analyse médico-économique du tisagenlecleucel, dans le LDGCB à partir de la 3^e ligne, soulève deux réserves majeures portant sur :

- **l'estimation des données de survie globale (SG) du tisagenlecleucel** : la définition de la SG diffère entre l'essai clinique évaluant le tisagenlecleucel (JULIET, t0 date de l'administration du traitement) et celui évaluant les chimiothérapies de sauvetage (CORAL extensions 1 et 2, t0 date de la dernière rechute). L'industriel a recalculé la SG de tisagenlecleucel en prenant comme t0 la date de la dernière rechute collectée à l'inclusion dans l'essai JULIET, sans expliciter la méthode appliquée et la durée de survie ajoutée aux patients. Cette hypothèse est en faveur du tisagenlecleucel et son impact n'est pas discuté ni évalué en analyse de sensibilité.

- **l'estimation de la survie sans progression (SSP) du tisagenlecleucel** : l'industriel a recalculé la SSP en appliquant un facteur de proportionnalité entre la SG (elle-même recalculée) et la SSP pourtant mesurée dans l'essai clinique JULIET. La variation du facteur de proportionnalité impacte fortement le RDCR d'après les analyses de sensibilité déterministes. Aucune analyse de scénario utilisant les données de l'essai n'a été présentée.

L'industriel n'a utilisé aucune donnée d'efficacité du tisagenlecleucel directement observée dans l'essai pivot JULIET. L'impact sur le RDCR des approches retenues par l'industriel pour estimer les effets traitement n'est pas quantifiable.

1.2.2 En ce qui concerne l'efficacité

Compte tenu des réserves majeures émises sur l'estimation des données de survie du tisagenlecleucel, le RDCR du tisagenlecleucel versus les chimiothérapies de sauvetage ne peut pas être évalué.

Par ailleurs, la CEESP s'interroge sur les éléments suivants :

- 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 JULIET, sachant que sur les 167 patients inclus, seulement 115 patients 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

D'après l'accord cadre du 31 décembre 2015 conclu entre le Comité économique des produits de santé (CEPS) et les entreprises du médicament (LEEM), lorsque le chiffre d'affaires (CA) prévisionnel en 2^e année de commercialisation est estimé inférieur à 50 millions d'euros, le choix d'intégrer dans le dossier une analyse d'impact budgétaire (AIB) est laissé à la libre appréciation de l'industriel.¹ **Dans le cadre de ce dossier, aucune analyse d'impact budgétaire n'a été fournie par l'industriel.**

Le CA, toutes indications confondues, a été évalué par l'industriel à [REDACTED] d'euros TTC en 2^{ème} année de commercialisation du tisagenlecleucel, considérant une population cible de 368 patients. Compte tenu de la sous-estimation potentielle de la population cible, ce montant pourrait être plus élevé en vie réelle.

Une analyse d'impact budgétaire aurait été utile pour documenter tant l'impact financier attendu que l'impact organisationnel revendiqué de l'introduction du tisagenlecleucel sur le marché pour l'Assurance Maladie.

¹ 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.

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 médico-économique soumise par l'industriel ne permet pas de renseigner l'efficience du tisagenlecleucel *versus* les chimiothérapies de sauvetage dans le traitement du LDGCB à partir de la 3^e ligne.
- 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 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 attirer l'attention du décideur sur les éléments suivants :

- A ce stade de l'évaluation et des données disponibles, de nombreuses incertitudes demeurent et ne peuvent pas être quantifiées sur le profil des patients éligibles et ceux qui seront effectivement traités, les potentiels retraitements et les traitements ultérieurs (y compris pour les patients répondeurs) et 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 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 supportées par l'Assurance maladie obligatoire, les assurances complémentaires, le reste à charge, les coûts des services à la personne et de l'aide informelle et, le cas échéant, les coûts indirects (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 niveaux².

- 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 | - | + | ++ |
|---|---|---|----|
| Modélisation | | | |
| La population simulée est estimée à partir de la population incluse et traitée dans l'étude pivot JULIET, et non tous les patients inclus, impliquant un potentiel biais de sélection des patients. | - | | |
| Méthode de comparaison des traitements : en l'absence d'un essai comparatif direct, recours à une comparaison indirecte de type MAIC pour comparer tisa-genlecleucel aux chimiothérapies de sauvetage conduisant à une estimation incertaine de la quantité d'effet. | | + | |
| Méthode d'estimation des données de survie globale pour tisa-genlecleucel : recalcul des données de survie globale avec modification du t0, en faveur de tisa-genlecleucel, et méthode non explicitée. | | | ++ |
| Méthode d'estimation des données de survie sans progression pour tisa-genlecleucel : recours à un facteur de proportionnalité, constant sur cinq ans, appliqué aux données de survie globale alors que la courbe de KM de la SSP est disponible dans l'étude pivot JULIET. | | | ++ |
| Identification, mesure et valorisation des résultats de santé | | | |
| Absence de décrétement d'utilité appliqué aux hypogammaglobulinémies. | - | | |
| Validation | | | |
| Pour le bras chimiothérapie de sauvetage, la validation repose uniquement sur l'avis d'experts alors que des données de registre françaises sont disponibles (CHU de Lyon). | | + | |
| Analyse de l'incertitude | | | |
| Seule la fonction pondérée par l'AIC a été testée en analyse de sensibilité déterministe, les paramètres des fonctions sélectionnées 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. | | + | |

² 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 l'indication dans le traitement des patients adultes atteints d'un lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) en rechute ou réfractaires, non éligibles à la greffe, à partir de la 3^e ligne.

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 modérée (ASMR III) ;
- le chiffre d'affaires prévisionnel a été estimé à environ [REDACTED] 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 patients 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 cells, sont ensuite réinjectées au patient sous la forme d'une perfusion unique. Les CAR-T cells 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.

A noter que 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 cells.

3.2.1 Indication d'AMM

Le tisagenlecleucel est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints de LDGCB en rechute ou réfractaire après la deuxième ligne ou plus d'un traitement systémique.

3.2.2 Stratégie thérapeutique du LDGCB

Le LDGCB est un sous-type de lymphome non hodgkinien (LNH) de l'adulte. Il constitue la forme la plus fréquente puisqu'il représente environ 30 à 35% des LNH. Son incidence en France est estimée à 8 pour 100 000 hommes et 5 pour 100 000 femmes. Sa prévalence est comprise entre 1 et 5 pour 10 000 personnes. L'âge médian au diagnostic est de 69 ans chez les hommes et de 74 ans chez les femmes. Le LDGCB est un lymphome spontanément agressif et nécessite une prise en charge.

En première ligne de traitement, une association de chimiothérapie avec un anticorps monoclonal anti-CD20 est recommandée, tel que le protocole R-CHOP. La majorité des patients répond aux traitements de 1^{re} ligne et guérit du lymphome, mais ces alternatives restent insatisfaisantes pour 30 à 40% des patients qui sont réfractaires aux traitements ou en rechute. En deuxième ligne de traitement, le choix va principalement reposer sur l'âge du patient, son score IPI et son éligibilité à une greffe. Environ 50 à 60% des patients sont sensibles à un autre protocole d'immunochimiothérapie dit de « rattrapage » à base de sels de platine. En cas de réponse au traitement de rattrapage, une consolidation par une autogreffe de cellules souches hématopoïé-

tiques, précédée d'une chimiothérapie haute dose, est proposée aux patients éligibles. Pour les patients non répondeurs, dans de rares cas une allogreffe peut être proposée, sinon une prise en charge palliative.

D'après les recommandations de l'ESMO (2015) et du NCCN (2018), la prise en charge des patients n'ayant pas répondu, ayant répondu partiellement lors du traitement de 2^e ligne, ou ayant rechuté par la suite, repose sur :

- la réalisation d'une nouvelle chimiothérapie intensive suivie d'une allogreffe en cas d'éligibilité du patient ;
- l'inclusion dans un essai clinique ;
- la mise en place de soins palliatifs.

Les récentes recommandations américaines du NCCN (2018) placent les thérapies immunocellulaires et géniques comme des traitements de choix pour les patients ayant obtenu une réponse partielle à une chimiothérapie intensive de 2^e ligne ou pour les patients en rechute ou réfractaires après au moins 2 lignes de traitement.

3.2.3 Place du tisagenlecleucel dans la stratégie thérapeutique

L'industriel place KYMRIAH comme traitement de référence pour les patients adultes atteints de LDGCB en rechute ou réfractaires, non éligibles à la greffe, à partir de la 3^e ligne de traitement.

La HAS positionne KYMRIAH comme un traitement de 3^e ligne ou plus du lymphome diffus à grandes cellules B chez les patients en échec à au moins 2 lignes de traitements systémiques avec un antécédent de greffe autologue pour les patients qui y étaient éligibles.

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'ajoutent 19 essais cliniques de phase II, dont la moitié qui évaluent 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 hodgkiniens chez les enfants.

Le stade de développement des CAR-T cells est encore précoce, de nombreuses études sont en cours afin d'évaluer le potentiel bénéfique de traitements post CAR-T cells, comme notamment l'intérêt de la greffe, ou encore l'ajout d'anti-PD1/anti PD-L1. Ces études indiquent qu'il est encore tôt pour affirmer que le traitement par CAR-T cells ne nécessite qu'une administration unique du produit pour obtenir une guérison.

3.3 Historique d'autorisation de mise sur le marché

L'AMM a été précédée d'une ATU nominative pour 10 patients entre le 15 janvier 2018 et le 26 juin 2018. Une ATU de cohorte a ensuite été octroyée le 17 juillet 2018 et a débuté le 25 juillet 2018 dans l'indication « traitement du lymphome B à grandes cellules chez les patients adultes en rechute ou réfractaire après au moins deux lignes de traitement »

L'AMM européenne centralisée a été obtenue le 23 août 2018, dans l'indication « traitement des patients adultes atteints de lymphome diffus à grandes cellules B en rechute ou réfractaire après la deuxième ligne ou plus d'un traitement systémique ».

3.4 Population cible

La population cible de KYMRIAH, telle que formulée par l'industriel, correspond à l'ensemble des patients adultes âgés de moins de 80 ans atteints d'un LDGCB en rechute ou réfractaires, non

éligibles à la greffe, après au moins 2 lignes de traitement. **Elle est estimée, par l'industriel, à environ 330 patients par an.**

La CEESP n'a pas retenu les restrictions d'âge et d'éligibilité à la greffe, et a évalué le tisagenlecleucel dans la population de l'indication de l'AMM, soit les patients adultes atteints de LDGCB en rechute ou réfractaire après la deuxième ligne ou plus d'un traitement systémique.

La justification de l'industriel quant à l'exclusion des patients âgés et éligibles à la greffe dans l'analyse médico-économique n'est pas acceptable, étant donné que :

- l'âge n'est pas mentionné dans l'AMM et n'est pas un critère d'exclusion de l'essai JULET ;
- l'éligibilité à la greffe comme critère d'exclusion n'était pas clairement défini dans l'essai ;
- les recommandations les plus récentes (NCCN 2018) n'ont pas restreint l'utilisation du tisagenlecleucel aux patients inéligibles à la greffe ;
- en pratique, les patients éligibles à une greffe l'ont déjà reçu avant la 3^e ligne pour la plupart d'entre eux. Ceci est clairement représenté dans la population de l'essai JULIET, où plus de 95% des patients avaient reçu au moins deux lignes de traitement et 43,6% de ces patients avaient reçu une greffe avant l'inclusion dans l'étude ;
- Certains patients de l'essai JULIET en réponse complète étaient bien éligibles à la greffe puisqu'ils ont finalement été greffés après l'injection du CAR-T cells.

La CEESP retient alors une population cible plus importante que celle estimée par l'industriel, qui correspond à l'estimation de la Commission de la transparence, elle-même en accord avec l'estimation de l'INCa. **Entre 383 et 638 patients par an pourraient bénéficier du traitement par le tisagenlecleucel.**

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.

La contribution de l'association France Lymphome Espoir portant sur l'évaluation des CAR-T cells dans le LDGCB 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 de primo-inscription pour KYMRIA (tisagenlecleucel) dans le traitement des patients adultes atteints d'un lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) en rechute ou réfractaire, non éligibles à une greffe après au moins deux lignes de traitement systémique. L'industriel revendique un SMR important et une ASMR III.

| Evaluation déposée par l'industriel | Analyse critique SEESP | Réserves CEESP |
|---|--|--|
| Objectif | | |
| <p>Objectif : Estimer le ratio différentiel coût-résultat (RDCR) du tisagenlecleucel dans le traitement des patients adultes atteints d'un lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) en rechute ou réfractaire, <u>non éligibles à une greffe</u>, à partir de la 3^e ligne en pratique clinique française dans le cadre d'une primo-inscription.</p> | <p>L'objectif est cohérent avec l'indication de demande de remboursement mais il est restreint par rapport à l'indication d'autorisation de mise sur le marché européenne obtenue le 23 août 2018 : « <i>Adult patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) after two or more lines of systemic therapy</i> ».</p> <p>En l'absence de justification clinique acceptable, le SEESP a décidé de redéfinir l'objectif, en ligne avec l'indication de l'AMM, sans tenir compte de la notion d'éligibilité à la greffe.</p> | <p>Pas de réserve mais requalification de l'objectif</p> |
| Choix structurants | | |
| Type d'analyse : ACU + ACE | Conforme | Pas de réserve |
| Perspective : financeurs des soins (prenant en compte l'Assurance maladie obligatoire, les complémentaires santé et le reste à charge patient) | Acceptable | Pas de réserve |
| Horizon temporel : 10 ans Scénario à 5 ans, 20 ans et vie entière. | Acceptable L'horizon temporel a été raccourci à 10 ans suite à l'échange technique au vu des données disponibles, tant pour tisagenlecleucel (suivi médian de 19,3 mois) que pour les chimiothérapies de sauvetage (suivi médian d'environ 30 mois). | Pas de réserve |
| Actualisation : taux annuel de 4% appliqué aux coûts et aux résultats | Conforme | Pas de réserve |
| Population d'analyse : les patients adultes atteints d'un LDGCB en rechute ou réfractaire, <u>non éligibles à la greffe</u> , après au moins deux lignes de traitements systé- | La population d'analyse est cohérente avec l'indication de demande de remboursement mais elle est restreinte par rapport à | Pas de réserve |

| | | |
|---|---|-------------------------------|
| <p>miques, c'est-à-dire en 3^e ligne et plus. L'industriel justifie l'exclusion des patients éligibles à la greffe sur la base des critères d'exclusion de l'essai JULIET. L'industriel estime qu'il ne dispose d'aucune donnée d'efficacité chez ces patients.</p> | <p>l'indication de l'AMM. La population retenue par le SEESP est celle de l'AMM, en accord avec la requalification de l'objectif de l'évaluation, et ne tient pas compte de la notion d'éligibilité à la greffe (cf. section sur la population cible dans la partie Contexte).</p> | |
| <p>Options comparées :</p> <p><u>Intervention</u> : Tisagenlecleucel <u>Comparateurs retenus</u> : bras intitulé « chimiothérapie de sauvetage », agrégeant plusieurs chimiothérapies identifiées sur la base d'avis d'experts :</p> <ul style="list-style-type: none"> - R-DHAP (Rituximab, Cytarabine, Cisplatine) - R-ICE (Rituximab, Ifosfamide, Carboplatine, Etoposide) - R-GEMOX (Rituximab, Gemcitabine, Oxaliplatine) <p>→ <u>Hypothèse</u> : il n'existe aucune preuve d'une différence d'efficacité entre les chimiothérapies de sauvetage en 3^e ligne (avis d'experts)</p> <p><u>Comparateurs non retenus</u> :</p> <p>La pixantrone (PIXUVRI) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - indiquée en monothérapie chez les adultes atteints d'un lymphome non hodgkinien (LNH) agressif à cellules B, à rechutes multiples ou réfractaire ; - elle n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu dans l'indication d'intérêt (ASMR V, avis CT 9/11/2016) et elle n'est pas prescrite en pratique courante (avis d'experts). <p>La thérapie CAR-T axicabtagene ciloleucel (YESCARTA) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - indiquée pour le traitement des patients adultes atteints de lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) et de lymphome médiastinal primitif à grandes cellules B (LMPGCB) réfractaire ou en rechute, après au moins deux lignes de traitement systémique (AMM européenne le 23 août 2018) ; - produit est en cours d'évaluation par la HAS selon un calendrier d'évaluation similaire à Tisagenlecleucel | <p>Acceptable</p> <p>Le SEESP souhaite souligner que le CAR-T cell axicabtagene ciloleucel (YESCARTA) est un comparateur pertinent. La justification de son exclusion est néanmoins acceptable.</p> | <p>Pas de réserve</p> |
| <p>Modélisation</p> | | |
| <p>Population simulée (présentée en détails dans l'annexe 3)</p> <p>La population simulée correspond aux patients inclus dans l'étude pivot JULIET et ayant reçu l'injection de tisagenlecleucel (n=115 patients) au cut-off de mai 2018.</p> <p>La population simulée a été comparée (Cf. annexe 4) aux :</p> | <p>Comme demandé lors de l'échange technique, il était attendu que les caractéristiques des patients inclus dans l'étude JULIET (n=167 patients, soit la population ITT) soient prises en compte pour modéliser la population simulée et non celles des patients inclus <u>et traités</u> (n=115 patients).</p> | <p>Réserve mineure</p> |

| | | |
|--|---|-----------------------|
| <p>- patients inclus dans JULIET mais non traités (n=52 pts) : la population traitée (n=115 pts) est plus jeune et présente un meilleur score ECOG par rapport à la population incluse mais non traitée. De plus, la population traitée présente un meilleur score IPI (<2), une plus faible proportion de patients réfractaires et une proportion plus importante de patient ayant précédemment reçu une greffe.</p> <p>- patients du registre du CHU de Lyon : les patients du CHU de Lyon sont en moyenne plus âgés que les patients de l'essai JULIET (59,6 vs 53,8 ans) et présentent un score ECOG plus élevé. Des analyses en sous-groupes ont démontré que l'âge et le score ECOG n'avait pas d'impact sur la réponse au traitement (ORR et SG).</p> <p>L'incertitude liée à la transposabilité des caractéristiques des patients simulés de l'essai JULIET aux patients français traités par le tisagenlecleucel est jugée acceptable par le laboratoire.</p> <p>A la date de réponse au QT, 10 ATU nominatives ont été accordées dans l'indication LDGCB, dont 6 patients traités, et 7 ATU de cohorte dont 1 patient traité.</p> | <p>La transposabilité de la population simulée à la population française est jugée acceptable, bien qu'une différence notable soit reportée dans les antécédents de greffe : 49% dans l'essai JULIET versus 21% dans le registre du CHU Lyon. Le laboratoire a conduit des analyses en sous-groupes montrant que l'antécédent de greffe n'avait pas d'impact statistiquement significatif sur la réponse au traitement par KYMRIAH.</p> | |
| <p>Modèle : Modèles de survie partitionnée (ou modèle « aire sous la courbe »)</p> <p>Un arbre de décision est ajouté, à la suite de l'échange technique, en amont du modèle de survie partitionné pour le bras du tisagenlecleucel, afin de prendre en compte les patients inclus dans l'essai mais non traités.</p> <p>Etats du modèle : 3 états de santé : survie sans progression, survie post-progression et décès.</p>  | <p>Modèle de survie partitionnée et états de santé cohérent en oncologie.</p> <p>L'ajout de l'arbre de décision en amont du modèle de survie permet à l'industriel de ne pas considérer les données d'efficacité de la population ITT de son essai clinique malgré la demande formulée lors de l'échange technique. Une option dans le modèle permet la prise en compte de ces données.</p> | <p>Pas de réserve</p> |
| <p>Etats intercurrents modélisés</p> <ul style="list-style-type: none"> - Effets indésirables : EI de grades 3-4 avec une fréquence de survenue ≥ 5%. - Greffe de cellules souches (autologue et allogénique) | <p>Acceptable</p> | <p>Pas de réserve</p> |

| <p>Gestion de la dimension temporelle :</p> <ul style="list-style-type: none"> - <u>Durée de simulation</u> : 10 ans - <u>Cycle</u> : 30 jours (avec correction de demi-cycle), cohérent avec le rythme de suivi des patients traités avec un protocole de chimiothérapie | <p>Acceptable</p> | <p>Pas de réserve</p> | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|--|--|--|---|---------------------------|---------------------|----|----------|----------|----------|--------------------------|---|--|--|---|---|---|
| <p>Méthodes d'estimation des courbes de survie (présentée en détails dans l'annexe 5)</p> <p>Sources des données d'efficacité :</p> <p>Tisagenlecleucel : étude pivot JULIET (promoteur Novartis) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Phase II multicentrique internationale non comparative (étude C2201) - Au cut-off de mai 2018 : 167 patients ont été inclus, dont 115 traités pour lesquels la survie a été analysée (99 patients ayant reçu le traitement manufacturé aux Etats Unis, et 16 ayant reçu le traitement préparé en Europe). - Résultats (à noter que suivant les critères de jugement, la population d'analyse varie) : <table border="1" data-bbox="188 758 1093 970"> <thead> <tr> <th></th> <th>Critère primaire ORR (EAS³= 99 pts)</th> <th>PFS (FAS⁴= 115 pts)</th> <th>OS (FAS= 115 pts)</th> <th>OS (Pop. totale= 167 pts)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Suivi médian</td> <td>NR</td> <td>2,6 mois</td> <td>7,4 mois</td> <td>5,8 mois</td> </tr> <tr> <td>Résultats médians</td> <td>53,5% (IC_{95%} [43,2 ; 63,6])</td> <td>2,9 mois (IC_{95%} [2,3 ; 4,2])</td> <td>11,1 mois (IC_{95%} [6,6 ; NA])</td> <td>8,3 mois (IC_{95%} [5,8 ; 11,7])</td> </tr> </tbody> </table> <p>Chimiothérapie de sauvetage : données poolées des études d'extension de l'essai clinique CORAL :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Phase III, randomisé comparant 2 stratégies thérapeutiques associant le rituximab, à une chimiothérapie de type ICE ou de type DHAP, suivie d'une autogreffe et d'une randomisation déterminant le traitement de maintenance, chez des patients ayant un lymphome à grandes cellules B CD20+ : ⇒ CORAL-extension I (étude d'extension chez les patients en rechute d'une autogreffe de 2ème ligne) et ; | | Critère primaire ORR (EAS ³ = 99 pts) | PFS (FAS ⁴ = 115 pts) | OS (FAS= 115 pts) | OS (Pop. totale= 167 pts) | Suivi médian | NR | 2,6 mois | 7,4 mois | 5,8 mois | Résultats médians | 53,5% (IC _{95%} [43,2 ; 63,6]) | 2,9 mois (IC _{95%} [2,3 ; 4,2]) | 11,1 mois (IC _{95%} [6,6 ; NA]) | 8,3 mois (IC _{95%} [5,8 ; 11,7]) | <p>Comparaison indirecte :</p> <p>En l'absence d'essai randomisé, la quantité d'effet associé au traitement par le tisagenlecleucel versus la chimiothérapie demeure incertaine en dépit des méthodes statistiques appliquées.</p> <p>Dans le cas présent, le recours à une MAIC est acceptable.</p> | <p>Réserve importante : recours à une MAIC générant une estimation incertaine de la quantité d'effet</p> |
| | Critère primaire ORR (EAS ³ = 99 pts) | PFS (FAS ⁴ = 115 pts) | OS (FAS= 115 pts) | OS (Pop. totale= 167 pts) | | | | | | | | | | | | | |
| Suivi médian | NR | 2,6 mois | 7,4 mois | 5,8 mois | | | | | | | | | | | | | |
| Résultats médians | 53,5% (IC _{95%} [43,2 ; 63,6]) | 2,9 mois (IC _{95%} [2,3 ; 4,2]) | 11,1 mois (IC _{95%} [6,6 ; NA]) | 8,3 mois (IC _{95%} [5,8 ; 11,7]) | | | | | | | | | | | | | |

³ Efficacy Analysis Set (EAS), n = 115 : pour le critère de jugement principal, correspond aux patients ayant reçu l'infusion de Tis-t au moins 3 mois avant la date de recueil des résultats. Pour l'analyse de la réponse, les résultats sont présentés uniquement pour les patients ayant reçu le traitement manufacturé aux Etats Unis (n=99)

⁴ Full Analysis Set (FAS), n = 115 = pour les critères secondaires et notamment la survie, correspond à tous les patients ayant reçu une infusion de Tis-t.

| <p>Méthode d'extrapolation des courbes de survie</p> <p>Seules les données de survie globale sont extrapolées. La survie sans progression est calculée en appliquant un facteur de proportionnalité aux données de survie globale.</p> <p>Survie globale</p> <p>L'hypothèse des risques proportionnels n'étant pas vérifiée, il a été demandé au cours de l'échange technique de ne pas utiliser un HR constant, obtenu par la MAIC, mais d'extrapoler indépendamment les deux courbes.</p> <p>Extrapolation indépendante de ces deux courbes par un modèle paramétrique, choisi suivant les recommandations du NICE, à partir de la fin de la période de suivi de l'étude (70 mois pour CORAL, et 33 mois pour JULIET) jusqu'à 5 ans.</p> <p>Au-delà de 5 ans, il est fait l'hypothèse que les patients survivants ne rechuteront pas ou ne progresseront pas :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Le taux de mortalité est identique entre le bras de la chimiothérapie de sauvetage et le bras tisagenlecleucel et borné par la mortalité de la population générale ; - La proportion de patients en survie sans progression à 5 ans égale à la survie globale. <p>Survie sans progression</p> <p>Pour l'extrapolation de la SSP de tisagenlecleucel et des chimiothérapies, l'industriel a appliqué un facteur de proportionnalité spécifique à chaque traitement et constant sur tout l'horizon temporel.</p> <table border="1" data-bbox="190 1054 1055 1145"> <thead> <tr> <th colspan="2">Survie sans progression</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Tisagenlecleucel</td> <td>Ratio OS/PFS = 0,76 (JULIET)</td> </tr> <tr> <td>Chimiothérapie de sauvetage</td> <td>Ratio OS/PFS = 0,78 (Schirmbeck 2016)</td> </tr> </tbody> </table> <table border="1" data-bbox="190 1145 1055 1425"> <thead> <tr> <th colspan="2">Survie globale</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Tisagenlecleucel</td> <td><u>Jusqu'à 5 ans</u> : 1/ KM de la pseudo-population de l'essai JULIET jusqu'à la fin du suivi (issu de la MAIC), puis 2/ Spline 1 nœud <u>Au-delà de 5 ans</u> : mortalité identique à la chimiothérapie de sauvetage (CORAL) borné par la mortalité générale, et SSP égale à la SG.</td> </tr> <tr> <td>Chimiothérapie de sauvetage</td> <td><u>Jusqu'à 5 ans</u> : 1/ KM issue de l'étude CO-</td> </tr> </tbody> </table> | Survie sans progression | | Tisagenlecleucel | Ratio OS/PFS = 0,76 (JULIET) | Chimiothérapie de sauvetage | Ratio OS/PFS = 0,78 (Schirmbeck 2016) | Survie globale | | Tisagenlecleucel | <u>Jusqu'à 5 ans</u> : 1/ KM de la pseudo-population de l'essai JULIET jusqu'à la fin du suivi (issu de la MAIC), puis 2/ Spline 1 nœud <u>Au-delà de 5 ans</u> : mortalité identique à la chimiothérapie de sauvetage (CORAL) borné par la mortalité générale, et SSP égale à la SG. | Chimiothérapie de sauvetage | <u>Jusqu'à 5 ans</u> : 1/ KM issue de l'étude CO- | <p>Survie globale</p> <p>Dans la mesure où l'hypothèse des risques proportionnels n'est pas vérifiée, il est acceptable d'extrapoler individuellement les courbes de survie globale du tisagenlecleucel et des chimiothérapies.</p> <p>Il est cependant recommandé d'appliquer la même fonction paramétrique pour les deux bras, l'industriel n'a pas justifié l'utilisation de deux fonctions différentes. L'industriel a uniquement testé la distribution pondérée par l'AIC. L'exploration de l'impact du choix de la fonction d'extrapolation sur le résultat est donc incomplète.</p> <p>Concernant l'extrapolation de la survie globale des patients sous chimiothérapie, il est précisé que les données de l'essai jusqu'à la fin de la période de suivi sont utilisées puis extrapolée jusqu'à la 5^e année (60 mois). Néanmoins, le suivi des patients allait jusqu'à 70 mois dans l'essai CORAL. Il n'est pas clair si l'application précoce des hypothèses au-delà de 5 ans est en faveur ou en défaveur du traitement par chimiothérapie.</p> <p>Survie sans progression</p> <p>L'application d'un facteur de proportionnalité, constant sur tout l'horizon temporel, est discutable.</p> <p>Aucune analyse de sensibilité utilisant les données de SSP de JULIET n'a été présentée. Il est impossible de connaître l'impact de l'utilisation du ratio sur les résultats.</p> | <p>Pas de réserve</p> |
|---|--|--|------------------|------------------------------|-----------------------------|---------------------------------------|----------------|--|------------------|--|-----------------------------|---|--|-----------------------|
| Survie sans progression | | | | | | | | | | | | | | |
| Tisagenlecleucel | Ratio OS/PFS = 0,76 (JULIET) | | | | | | | | | | | | | |
| Chimiothérapie de sauvetage | Ratio OS/PFS = 0,78 (Schirmbeck 2016) | | | | | | | | | | | | | |
| Survie globale | | | | | | | | | | | | | | |
| Tisagenlecleucel | <u>Jusqu'à 5 ans</u> : 1/ KM de la pseudo-population de l'essai JULIET jusqu'à la fin du suivi (issu de la MAIC), puis 2/ Spline 1 nœud <u>Au-delà de 5 ans</u> : mortalité identique à la chimiothérapie de sauvetage (CORAL) borné par la mortalité générale, et SSP égale à la SG. | | | | | | | | | | | | | |
| Chimiothérapie de sauvetage | <u>Jusqu'à 5 ans</u> : 1/ KM issue de l'étude CO- | | | | | | | | | | | | | |

| <p>RAL jusqu'à la fin du suivi dans l'essai (70 mois) puis 2/ Spline 2 nœuds <u>Au-delà de 5 ans</u>: Spline 2 nœuds, et SSP égale à la SG.</p> | | | | | | | | | | | | | |
|---|--|----------------------------------|-----------------------------|--------------|----------------------|------|--------|--------|-----------------|--------|---------|--|-----------------------|
| <p>Sources de données et méthode pour estimer les proportions sur les événements intercurrents</p> <p>1- Evénements indésirables <u>Sources</u> : - Tisagenlecleucel : essai JULIET - Chimiothérapie de sauvetage : Corazzelli et al. 2009 (identifié par une revue de la littérature), car pas de donnée disponible dans l'étude CORAL-extension. <u>Méthode</u> : - Sélection : prise en compte des EI de grades 3 et 4 avec une occurrence d'au moins 5 % pour l'un des comparateurs - Les syndromes de relargage des cytokines et les hypogammaglobulinémie tous grades sont pris en compte - Estimation : probabilité d'événements par patient pour tisagenlecleucel et proportion de patients ayant eu au moins un EI pour la chimiothérapie - Intégration dans le modèle : application au 1^{er} cycle du modèle</p> <p>2- Greffe de cellules souches (SCT) <u>Sources</u> : essai JULIET et études CORAL I et II <u>Méthode</u> : application des coûts au 1^{er} cycle du modèle et application des désutilités pendant 12 mois</p> <table border="1" data-bbox="188 1066 1077 1209"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Etat de santé</th> <th>Kymriah</th> <th>Chimiothérapie de sauvetage</th> </tr> <tr> <th>Essai JULIET</th> <th>Etudes CORAL I et II</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ASCT</td> <td>5,22 %</td> <td>7,55 %</td> </tr> <tr> <td>SCT allogénique</td> <td>0,87 %</td> <td>21,22 %</td> </tr> </tbody> </table> | Etat de santé | Kymriah | Chimiothérapie de sauvetage | Essai JULIET | Etudes CORAL I et II | ASCT | 5,22 % | 7,55 % | SCT allogénique | 0,87 % | 21,22 % | <p>La prise en compte des événements indésirables dans le modèle est acceptable.</p> | <p>Pas de réserve</p> |
| Etat de santé | | Kymriah | Chimiothérapie de sauvetage | | | | | | | | | | |
| | Essai JULIET | Etudes CORAL I et II | | | | | | | | | | | |
| ASCT | 5,22 % | 7,55 % | | | | | | | | | | | |
| SCT allogénique | 0,87 % | 21,22 % | | | | | | | | | | | |
| <p>Validation du modèle <u>Validité interne</u> : Réalisé par un modélisateur qui n'a pas développé le modèle.</p> | <p>La validation des données de survie simulées pour le bras tisagenlecleucel est acceptable. La validation des données de survie simulées pour les chimiothérapies de sauvetage par le comité scientifique n'est pas ac-</p> | <p>Réserve importante</p> | | | | | | | | | | | |

| <p><u>Validité externe :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - L'essai clinique A2101J : comparaison de la survie globale modélisée à la survie globale observée dans l'essai clinique. La SG de l'essai est légèrement supérieure. - Un Comité Scientifique composé de deux experts (un clinicien hématologue et un responsable médico-économie) dont l'expertise clinique a été recueillie sur la représentativité de la population (JULIET versus population FR), le choix des comparateurs, les extrapolations des données de survie et l'identification, la mesure et la valorisation des coûts. | <p>ceptable. Il était attendu une discussion des résultats du modèle face aux données présentées du CHU de Lyon en termes de survie sans progression et globale. Bien qu'il s'agisse d'une étude mono-centrique, elle reste la seule source de données disponibles présentant des données de survie chez des patients en 3^e ligne de traitement en France.</p> | | | | | | | | | | | | |
|--|---|------------|--|------------|------------|-----|------|------|-----|------|------|---|------------------------|
| Identification, mesure et valorisation des résultats de santé | | | | | | | | | | | | | |
| <p><u>Source données :</u></p> <p>Les résultats des questionnaires SF-36 collectés tout au long de l'essai JULIET (à 3, 6, 12 et 18 mois) ont été transformés en valeur EQ-5D via l'algorithme de mapping de Rowen (2009), utilisant les préférences anglaises.</p> <table border="1" data-bbox="188 692 1077 837"> <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>0,83</td> <td>0,14</td> </tr> <tr> <td>SPP</td> <td>0,71</td> <td>0,20</td> </tr> </tbody> </table> <p>Les désutilités associées aux effets indésirables proviennent de la publication de Tolley (2013) et sont appliquées au premier cycle. Pour les désutilités non décrites dans la publication, elles ont été approximées :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Par la désutilité la plus faible de la publication si la fréquence de l'EI était plus faible dans le bras tisagenlecleucel que dans le bras chimiothérapie. - Par la désutilité la plus élevée de la publication si la fréquence de l'EI était plus élevée dans le bras tisagenlecleucel que dans le bras chimiothérapie. <p>La désutilité associée à la greffe de cellules souches (-0,30) est appliquée pendant un an, celle associée au rejet du greffon (-0,079) pendant un cycle.</p> | Etat de santé | Kymriah | | Estimation | Ecart type | SSP | 0,83 | 0,14 | SPP | 0,71 | 0,20 | <p>Le recours à un algorithme de mapping est acceptable dans la mesure où aucune donnée EQ-5D n'était collectée pendant l'essai. L'utilisation de préférences anglaises ajoute néanmoins de l'incertitude autour des résultats de santé.</p> <p>Le laboratoire n'a décrit aucune valeur de désutilité associée à l'hypogammaglobulinémie, or certains patients doivent rester sous traitement par immunoglobuline pour une durée aujourd'hui indéterminée. Les injections répétées liées à cet EI impactent très probablement la qualité de vie de ses patients. Cet élément n'est pas discuté.</p> | Réserve mineure |
| Etat de santé | | Kymriah | | | | | | | | | | | |
| | Estimation | Ecart type | | | | | | | | | | | |
| SSP | 0,83 | 0,14 | | | | | | | | | | | |
| SPP | 0,71 | 0,20 | | | | | | | | | | | |

| Identification, mesure et valorisation des coûts | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--|--|---|-------|--------|------|--------------|------|---------------------------------------|--------------|---|--------|-------------|--|--|----------------|--|---|
| <p>La prise en charge des patients recevant le tisagenlecleucel se décompose en 3 étapes :</p> <ul style="list-style-type: none"> - L'initiation de la prise en charge : <ul style="list-style-type: none"> o 1° leucaphérèse, o 2° chimiothérapie stabilisatrice (facultative, suivant état du patient), o 3° régime lymphodépétif et prophylaxie. - L'injection du tisagenlecleucel au court d'une hospitalisation ; - Le suivi post-traitement. <p>La prise en charge des patients recevant la chimiothérapie de sauvetage 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 deux avis d'experts.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Poste</th> <th>Source</th> <th>Coût</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Leucaphérèse</td> <td>CCAM</td> <td>50,59€ + 318,94€ transport spécifique</td> </tr> <tr> <td>Pétraitement</td> <td>- Chimiothérapie stabilisatrice (JULIET) - Prophylaxie SRC (RCP)</td> <td>2 885€</td> </tr> <tr> <td>Acquisition</td> <td>Prix public TTC (par boîte) : - tisagenlecleucel = ██████████ € - Rituximab 500mg = 848€ - Rituximab 100mg = 169€</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Administration</td> <td>Pour tisagenlecleucel : hospitalisation GHM 27Z03, (ENCC ATIH 2015). Comprend aussi l'administration du régime lymphodépétif, le coût des prétraitements et le supplément réanimation. Pour la « chimiothérapie de sauvetage » : hospitalisation (HC ou HDJ), pondération public/privé GHM 17M06, (ENCC ATIH 2015).</td> <td>Tis-t : 21 265,21€ + 712,86 € pour la réanimation +318,94€ transport spécifique Chimiothérapie HC : 1 814,93 + transport Chimiothérapie HDJ : 405,39 + transport</td> </tr> </tbody> </table> | | | Poste | Source | Coût | Leucaphérèse | CCAM | 50,59€ + 318,94€ transport spécifique | Pétraitement | - Chimiothérapie stabilisatrice (JULIET) - Prophylaxie SRC (RCP) | 2 885€ | Acquisition | Prix public TTC (par boîte) : - tisagenlecleucel = ██████████ € - Rituximab 500mg = 848€ - Rituximab 100mg = 169€ | | Administration | Pour tisagenlecleucel : hospitalisation GHM 27Z03, (ENCC ATIH 2015). Comprend aussi l'administration du régime lymphodépétif, le coût des prétraitements et le supplément réanimation. Pour la « chimiothérapie de sauvetage » : hospitalisation (HC ou HDJ), pondération public/privé GHM 17M06, (ENCC ATIH 2015). | Tis-t : 21 265,21€ + 712,86 € pour la réanimation +318,94€ transport spécifique Chimiothérapie HC : 1 814,93 + transport Chimiothérapie HDJ : 405,39 + transport |
| Poste | Source | Coût | | | | | | | | | | | | | | | |
| Leucaphérèse | CCAM | 50,59€ + 318,94€ transport spécifique | | | | | | | | | | | | | | | |
| Pétraitement | - Chimiothérapie stabilisatrice (JULIET) - Prophylaxie SRC (RCP) | 2 885€ | | | | | | | | | | | | | | | |
| Acquisition | Prix public TTC (par boîte) : - tisagenlecleucel = ██████████ € - Rituximab 500mg = 848€ - Rituximab 100mg = 169€ | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Administration | Pour tisagenlecleucel : hospitalisation GHM 27Z03, (ENCC ATIH 2015). Comprend aussi l'administration du régime lymphodépétif, le coût des prétraitements et le supplément réanimation. Pour la « chimiothérapie de sauvetage » : hospitalisation (HC ou HDJ), pondération public/privé GHM 17M06, (ENCC ATIH 2015). | Tis-t : 21 265,21€ + 712,86 € pour la réanimation +318,94€ transport spécifique Chimiothérapie HC : 1 814,93 + transport Chimiothérapie HDJ : 405,39 + transport | | | | | | | | | | | | | | | |
| <p>La méthode de valorisation des coûts est acceptable. Il était nécessaire de faire des hypothèses quant au coût d'administration des CAR-T cells 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. Néanmoins, l'industriel a fait l'hypothèse d'une durée d'hospitalisation réduite à 20 jours dans le modèle alors qu'elle était égale à 30 jours dans l'essai JULIET. Ce point a été testé en analyse de sensibilité.</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Pas de réserve | | | | | | | | | | | | | | | | | |

| | | | | |
|------------------|---|--|--|--|
| Hébergement | Hotel price index (Trivago) : prix moyen d'une chambre standard à l'hôtel en France | <u>Tis-t uniquement :</u> 152,02€/nuit soit 4 627,49€ pour 4 semaines | | |
| Els | Etude JULIET + échelle nationale des coûts. Appliqué au 1 ^{er} cycle | <u>EI généraux tis-t :</u> 22 878€ SRC : 7 423€ Aplasia b : 2 439€ <u>EI chimio :</u> 3 573€ | | |
| SSP | Type de suivi et fréquence définit par ESMO 2015 + comité scientifique Identique pour les deux bras sauf PCR en plus pour patients sous Tisagenlecleucel | <u>Tis-t</u> Année 1 : 236€ Année 2 : 123€ Année 3+ : 45€ <u>Chimio de sauvetage</u> Année 1 : 90€ Année 2 : 45€ Année 3+ : 16€ | | |
| SPP | Type de suivi et fréquence définit par ESMO 2015 + comité scientifique Identique pour les deux bras | Suivi : 379€ Examen : 162€ Acquisition : 2 107€ Administration : 1 762€ | | |
| Grefe | Fréquence provient JULIET (Tisagenleucel) et Van en Neste 2016 (chimiothérapie sauvetage) Coût allogreffe : Etude PMSI spécifique des patients en rechute + ENCC 2015 Coût autogreffe : suivant GHM et avis d'experts | Allogreffe : 108 620 € Autogreffe : 23 378€ | | |
| Transport | Rapport de la Cour des comptes Données des patients français inclus dans les essais cliniques | <u>Transport spécifique :</u> 318,94€ <u>Transport non spécifique :</u> 76,76€ | | |
| Soins palliatifs | Coût public GHM 23Z02Z (ENCC ATIH 2016) | 7 630,88€ | | |

| Analyse de l'incertitude | | |
|---|---|----------------------------------|
| <p>Analyse en scénario :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Méthode de calcul des EI - Prix du tisagenlecleucel - Horizon temporel : 5 ans, 20 ans et vie entière <p>Analyse déterministe :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Choix modélisation : taux actualisation, horizon temporelle, surface corporelle, âge, considération de la population ITT sans arbre de décision - Variable d'efficacité : HR, facteur de proportionnalité, distribution de la SG... - Variabilité d'utilité : utilité et désutilité - Variable de coût : coût prétraitement, coût d'acquisition, coût SSP, coût SPP, coût des EI, coût SRC, partage des reliquats ... <p>Analyse probabiliste :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Caractéristique des patients : âge, poids, genre, surface corporelle - Données cliniques : donnée de survie selon la méthode de Jackson, HR, proportion de patients greffés - Données de coûts : leucaphérèse, acquisition et administration de la chimio stabilisatrice, du tisagenlecleucel et de la chimiothérapie de sauvetage, et du suivi, durée de l'hébergement et durée et % de patients traités par immunoglobulines - Données d'utilité : Utilité SSP et SPP, désutilité lié aux EI du tisagenlecleucel et de la chimiothérapie de sauvetage <p>Analyse complémentaire :</p> <ul style="list-style-type: none"> - - Analyse en <i>per protocol</i> | <p>Absence d'analyse en scénario avec les données de PFS de l'essai JULIET.</p> <p>Seule la fonction pondérée par l'AIC a été testée en analyse de sensibilité déterministe, les paramètres des fonctions sélectionnées 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. Absence d'analyse de sensibilité avec les patients traités à vie par immunoglobuline.</p> <p>Analyse probabiliste : l'industriel a fait varier les lois d'extrapolation des courbes de survie selon la méthode de Jackson et n'a pas réalisé d'ASP faisant varier les paramètres intrinsèques des lois d'extrapolation sélectionnées en analyse de référence.</p> | <p>Réserve importante</p> |

5. Annexe 3 – Présentation détaillée de la population simulée

La population simulée correspond aux patients inclus dans l'étude pivot JULIET et ayant reçu l'injection de tisagenlecleucel (n=115 patients) au *cut-off* de mai 2018.

Le Tableau 2 présente les caractéristiques de la population simulée et les caractéristiques de la population totale de l'essai JULIET (n=165), des études CORAL extension I et II et du registre du CHU de Lyon.

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

| | JULIET (n=165) [‡] | JULIET (n=115) | CORAL I* (n=75) | CORAL II** (n=203) | Registre Lyon (n=135) |
|--|--------------------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|--------------------------|
| Age, années | | | | | |
| Moyen (ET) | 55,9 | 53,8 (13,1) | - | - | 59,6 (13,6) |
| Médian (min-max) | 59,0 (22,0-76,0) | 56,0 (22,0 - 76,0) | 56,1 (20,9 - 67,7) | 55,0 (19,0 - 65,0) | 63,0 (20,0 – 75,0) |
| Sexe, % | | | | | |
| Hommes | 62,4 | 61,7 | 68,0 | 61,0 | 59,3 |
| Diagnostic primaire, % | | | | | |
| LDGCB | 77,0 | 80,0 | 100,0 | 100,0 | 100,0 |
| TFL | 22,4 | 18,3 | 0,0 | 0,0 | 0,0 |
| Autre | 0,6 | 0,9 | 0,0 | 0,0 | 0,0 |
| Score de performance ECOG | | | | | |
| 0-1 | 100,0 | 100,0 | | | 50,4 |
| 2-4 | 0,0 | 0,0 | | | 19,3 |
| Manquants | - | - | | | 30,4 |
| Statut IPI, % | | | | | |
| 0-2 | 20,6 | 27,0 | 71,6 | 30,0 | 25,9 |
| ≥2 | 79,4 | 73,0 | 28,4 | 69,2 | 74,1 |
| Greffe, % | | | | | |
| ASCT | | | | 27,6 | 20,7 |
| Allo-SCT | 43,6 | 48,7 | | 4,0 | |
| Pas de greffe | 56,4 | 51,3 | | 68,5 | 79,3 |
| ASCT à la dernière rechute | - | - | | NR | 15,6 |
| Statut de la maladie (après la dernière ligne de traitement), % | | | | | |
| Réfractaire | 58,2 | 53,9 | | | 48,9 |
| Rechute | 41,8 | 46,1 | | | 50,4 |
| Pas de progression | - | - | | | 0,7 |
| Nombre de lignes de traitement anticancéreux, % | | | | | |
| 1 | 3,6 | 4,3 | 0 | 0 | 0 |
| 2 | 43,6 | 44,3 | 100,0 | 100,0 | 100,0 |
| 3 | 30,9 | 31,3 | 0 | 0 | 0 |
| 4 | 12,7 | 12,2 | 0 | 0 | 0 |
| 5 | 6,1 | 7,0 | 0 | 0 | 0 |
| 6 | 1,2 | 0,9 | 0 | 0 | 0 |

[‡]n=165 patients inclus au cut-off de décembre 2017 et n=167 patients inclus au cut-off de mai 2018 ; *en rechute d'une autogreffe de 2^{ème} ligne, **réfractaire du protocole d'autogreffe de 2^{ème} ligne

6. Annexe 4 – Présentation détaillée de la méthode d'estimation des courbes de survie

A/ Sources de données pour tisagenlecleucel et les chimiothérapies de sauvetage

Les sources de données retenues pour estimer l'effet traitement de l'intervention et du comparateur sont :

- Tisagenlecleucel : étude pivot JULIET ;
- Chimiothérapie de sauvetage : données poolées des études d'extension 1 et 2 de l'essai clinique CORAL.

B/ Intégration des courbes de survie dans le modèle médico-économique

L'industriel a eu recours à une comparaison indirecte pour estimer les données d'efficacité du bras tisagenlecleucel au bras chimiothérapie. L'industriel a réalisé une MAIC pour pondérer les caractéristiques des patients de l'essai JULIET à celles des patients de l'essai CORAL, et ainsi créer une « pseudo-population » de l'essai JULIET dont les caractéristiques étaient proches de la population de CORAL (cf. Tableau 3).

Tableau 3. Caractéristiques initiales des patients de l'étude JULIET et de l'étude CORAL extension pour les variables d'ajustement de la MAIC

| Caractéristiques | JULIET N=115 | JULIET Apparié à CORAL extension N=115 | CORAL Extension N=278 |
|---|-----------------|--|--------------------------|
| Homme (%) | 61,7% | 63% | 62,9% |
| Score IPI faible (<3) | 58,3% | 59,3% | 59,3% |
| Greffe autologue de cellules souches comme thérapie la plus récente et rechute après greffe autologue de cellules souches | 26,1% | 27,0% | 27,0% |
| Réfractaire à la dernière ligne de traitement | 53,9% | 52,9% | 52,9% |

Données de survie globale

L'hypothèse de proportionnalité des risques n'étant pas vérifiée, l'application d'un HR constant issu de la MAIC n'était méthodologiquement pas recevable.

Les données de survie globale de l'essai JULIET ont donc été recalculées, par l'industriel, pour être intégrées dans le modèle médico-économique :

- la définition de la survie globale diffère entre l'étude CORAL-extension et l'étude JULIET. Dans l'étude CORAL-extension, la survie globale correspond au temps entre la dernière rechute et le décès toute cause, alors que dans l'essai JULIET, la survie globale est définie comme le délai entre l'administration de tisagenlecleucel et le décès toute cause. La survie globale de l'essai JULIET a donc été recalculée afin de correspondre à la définition de l'étude CORAL, avec comme t0 la dernière rechute, et ainsi permettre une comparaison plus juste entre les deux études, d'après l'industriel.
- l'industriel a, par la suite, pondéré les données de survie globale de tisagenlecleucel issue de l'essai JULIET par les poids de la MAIC afin d'obtenir des données de survie correspondant à la « pseudo-population » de l'essai JULIET.

Les courbes de KM de la survie globale de tisagenlecleucel et des chimiothérapies de sauvetage sont présentées en Figure 1.

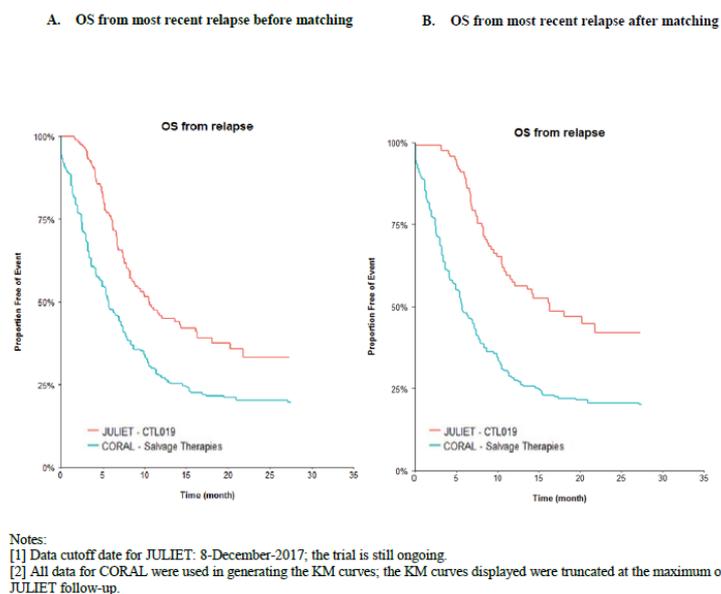


Figure 1. Comparaison des courbes de KM de la survie globale des patients traités dans l'essai JULIET et des patients de l'essai CORAL (données poolées CORAL extension I et II)

D'après l'industriel, les données de survie globale de JULIET, de la pseudo-population de JULIET dont les caractéristiques correspondent aux caractéristiques des patients de CORAL-extension avec prise en compte de l'ITT dans l'arbre de décision ou en ITT observée sont superposées avec les données de survie de CORAL sur la Figure 12.

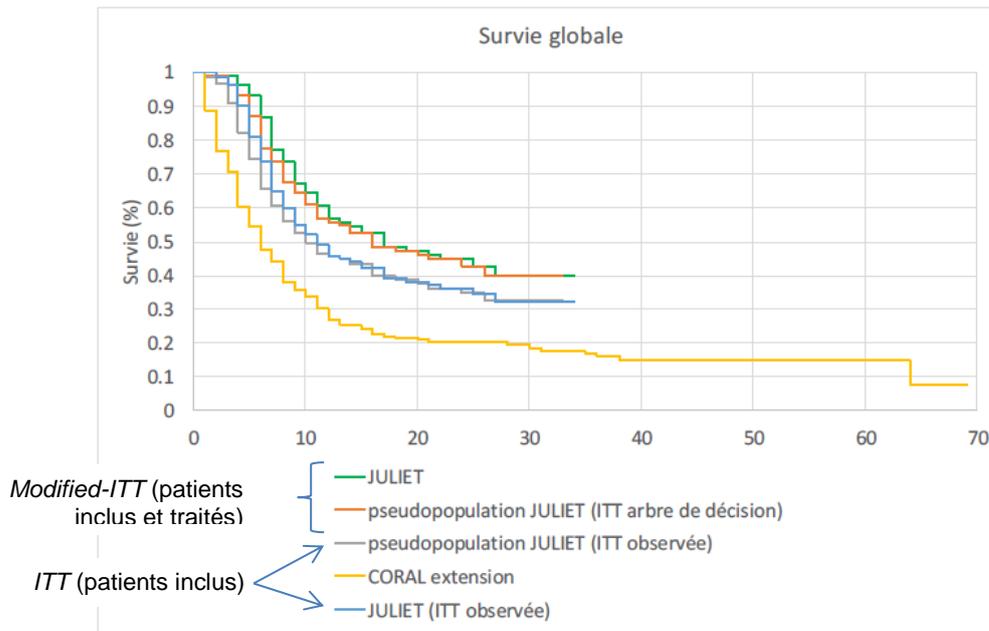


Figure 2. Courbes de Kaplan-Meier de la survie globale de JULIET et des pseudo-populations

Données de survie sans progression

La méthode utilisée pour estimer les données de SSP est la même pour les deux bras, et repose sur l'utilisation d'un facteur de proportionnalité, permettant de recalculer la SSP à partir des données de survie globale. Ce facteur de proportionnalité, spécifique de chaque traitement, est constant sur cinq ans.

L'industriel justifie son choix en s'appuyant sur les arguments principaux ci-dessous :

- 1) Des données de SSP sont décrites dans l'essai JULIET mais pas dans les études CORAL extensions : appliquer un ratio au deux bras de traitement permet d'assurer l'utilisation d'une méthode homogène.
- 2) L'Institute for Clinical and Economic Review (ICER) a appliqué un facteur de proportionnalité dans son étude publiée en mars 2018 pour dériver les données de SSP des chimiothérapies.
- 3) L'industriel s'appuie sur les résultats de l'étude de Lee et al. (2009), montrant une potentielle corrélation entre SG et SSP chez les patients en 1^{er} ligne de traitement d'un lymphome indolent non Hodgkinien. Il fait l'hypothèse que cette corrélation pourrait être appliquée chez les patients en rechute ou réfractaires.
- 4) Le t₀ de la SSP de l'essai JULIET correspond au moment de l'injection du tisagenlecleucel et non pas au temps depuis la dernière rechute ou progression, alors que les données de SG du comparateur sont reportées depuis la dernière rechute ou progression. L'utilisation des données de JULIET pourrait alors sous-estimer le temps en SSP par rapport au comparateur. L'industriel précise que la SG de JULIET a été recalculée pour correspondre à la définition de CORAL.

La formule utilisée pour le calcul du ratio était la suivante : $SSP(t) = SG(t)^{(1/ratio)}$

Deux facteurs de proportionnalité différents ont été calculés et appliqués indépendamment à chaque traitement :

- **Pour les chimiothérapies**, les données d'efficacité en termes de SSP et de SG associées au protocole de chimiothérapie R-DHAP ont servi au calcul du facteur de proportionnalité. Ces données ont été reprises de la publication de Schirmeck *et al.* (2016).

Tableau 4 Ratio de la fonction de risque cumulé sur la base des données de Schirmbeck et al (2016)

| Protocole de chimiothérapie | 1 an | 2 ans | 3 ans | 4 ans | 5 ans | 6 ans | 7 ans | 8 ans | 9 ans | 10 ans | Moyenne |
|-----------------------------|------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|--------|---------|
| R-DHAP | 0,81 | 0,93 | 0,70 | 0,75 | 0,77 | 0,77 | 0,68 | 0,80 | 0,80 | 0,80 | 0,78 |

En analyse de sensibilité, les données de la publication de Gisselbretch *et al.* (2010) décrivant l'efficacité des protocoles R-DHAP et R-ICE ont été utilisées pour le calcul.

Tableau 5 Ratio de la fonction des risques cumulé sur la base des données de Gisselbretch et al 2010

| Protocole de chimiothérapie | 1 an | 2 ans | 3 ans | 4 ans | Moyenne |
|-----------------------------|--------|--------|--------|--------|---------|
| R-DHAP | 0,4994 | 0,6462 | 0,7643 | 0,7257 | 0,65 |
| R-ICE | 0,5548 | 0,5854 | 0,6199 | 0,7696 | |

- **Pour le tisagenlecleucel**, le facteur de proportionnalité est calculé sur la base des données de SSP et de SG de JULIET, avec comme t0 le temps d'administration du tisagenlecleucel. En analyse de référence, c'est la valeur moyenne de 0,76 qui a été retenue. En analyse de sensibilité c'est le ratio au dernier temps disponible (à 25 mois) qui a été appliqué, soit 0,90. Une analyse de sensibilité faisant varier ce ratio à +/- 20% a aussi été réalisée

La SSP observée dans JULIET et la SSP calculée ont été comparées numériquement. Les résultats sont reportés dans le tableau ci-dessous. L'aire sous la courbe sur la période de suivi est égale à 10,6 mois pour la SSP observée et de 11,3 mois pour la SSP calculée. L'industriel n'a pas comparé visuellement les courbes obtenues.

L'industriel n'a présentée aucune analyse de sensibilité utilisant les données de l'essai.

Tableau 6 Comparaison de la SSP observée et calculée avec le facteur de proportionnalité du tisagenlecleucel avec le t0 correspondant au temps d'administration

| SSP | 6 mois | 12 mois | 18 mois | 24 mois |
|----------|--------|---------|---------|---------|
| Observée | 0,34 | 0,31 | 0,29 | 0,29 |
| Calculée | 0,47 | 0,30 | 0,26 | 0,23 |

Analyse critique de la HAS

A/ Sources de données pour tisagenlecleucel et les chimiothérapies de sauvetage

Les sources retenues par l'industriel pour estimer les données d'efficacité de tisagenlecleucel et des chimiothérapies de sauvetage sont pertinentes.

B/ Intégration des courbes de survie dans le modèle médico-économique

Comparaison indirecte

Dans le cas du présent dossier, le recours à une comparaison indirecte, et plus précisément une MAIC, est acceptable. Toutefois il est important de préciser qu'en l'absence d'un essai randomisé, la quantité d'effet associé au traitement par le tisagenlecleucel *versus* la chimiothérapie demeure incertaine en dépit des méthodes statistiques appliquées.

Données de survie globale

La modification du t0, avec l'application de la date de la dernière rechute au lieu de la date d'administration de tisagenlecleucel, pour les données de survie globale de tisagenlecleucel pour correspondre à la définition de l'étude CORAL soulève deux points :

- d'une part, la méthode appliquée n'a pas été clairement explicitée par l'industriel ;
- d'autre part, cette approche est favorable à tisagenlecleucel avec l'ajout de 6 mois en moyenne aux données de survie globale de l'intervention évaluée dont la SG médiane issue de l'étude JULIET est de 8,3 mois pour la population incluse et de 11,1 pour la population incluse et traitée.

L'approche de l'industriel génère un biais de sélection, en faveur de tisagenlecleucel, ne considérant pas de décès entre la dernière rechute et l'inclusion dans l'essai JULIET. De plus, l'impact de cette approche n'a pas été exploré en analyse de sensibilité.

En l'absence d'information sur le temps entre la dernière rechute et l'administration de la chimiothérapie pour les patients des essais CORAL-extension 1 et 2, il aurait été préférable de considérer une hypothèse conservatrice selon laquelle les patients des études CORAL-extension reçoivent immédiatement leur nouveau traitement après la rechute. Ceci aurait permis d'utiliser directement les données de SG et de SSP de l'essai JULIET.

Au regard des éléments présentés ci-dessus, l'approche retenue par l'industriel pour estimer la survie globale du tisagenlecleucel n'est pas acceptable.

Données de survie sans progression

D'un point de vue générale, l'utilisation d'un facteur de proportionnalité pour calculer la SSP à partir de la SG est discutable car cette approche n'est pas validée dans la présente indication.

Pour les chimiothérapies de sauvetage, faute de données de SSP disponibles dans les essais CORAL-extension 1 et 2, l'application d'un facteur de proportionnalité est acceptable.

Pour le tisagenlecleucel, les différents arguments apportés par l'industriel ne suffisent pas à justifier l'application du facteur de proportionnalité pour estimer les données de SSP :

- 1) L'utilisation des données de KM de SSP de JULIET aurait effectivement conduit à utiliser une approche hétérogène. Cependant, il est préférable d'utiliser les données cliniques du produit évalué lorsqu'elles sont disponibles plutôt que d'ajouter de l'incertitude autour d'hypothèses non validées méthodologiquement. Lors de l'échange technique, le SEESP a explicitement demandé la modification de l'analyse de référence en utilisant toutes les données cliniques disponibles pour le tisagenlecleucel. Une approche hétérogène aurait été acceptable dans le cas présent, où aucune donnée de SSP n'était disponible pour le comparateur.
- 2) L'ICER a effectivement appliqué un facteur de proportionnalité dans son analyse, mais uniquement pour les chimiothérapies pour lesquelles aucune courbe de SSP n'était disponible. Pour les produits KYMRIAH et YESCARTA, l'ICER a utilisé les données publiées et donc les données de SSP observées dans les essais.
- 3) Les conclusions de la publication de Lee et al. (2009) ont été « extrapolées » par l'industriel :
 - l'analyse réalisée par Lee *et al.* porte sur des patients atteints d'un LNH naïfs de traitement, ainsi nous n'avons pas d'information sur les patients LDGCB en rechute ou réfractaire : « *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* »
 - la publication ne conclut pas sur l'existence d'un facteur de proportionnalité entre la SG et la SSP à un instant t, comme appliqué dans le présent dossier, mais suggère que la SSP à 3 ans pourrait être un critère intermédiaire approprié pour la SG à 5 ans : « *Our findings suggest that 3-year PFS may be an appropriate surrogate end point for 5-year OS in clinical trials of aggressive NHL and provides the preliminary evidence necessary to further evaluate the strength of this relationship using a meta-analysis with individualized patient data.* »
- 4) Enfin, concernant la différence de définition entre le t0 de la SG de CORAL et celui de la SSP de JULIET, l'explication de l'industriel selon laquelle il n'était pas possible de recalculer la SSP de JULIET en fonction du temps depuis la dernière rechute/progression n'est pas claire. Ce recalcul a pu être effectué pour la SG de JULIET. Les explications fournies par l'industriel n'ont pas permis de justifier l'impossibilité d'appliquer l'approche de « recalcul » aux données de SSP de tisagenlecleucel. D'autant plus qu'en appliquant un facteur de proportionnalité à la SG pour calculer la SSP, l'industriel considère le même t0 entre la SG et la SSP, soit le temps depuis la dernière rechute.

De plus, l'application d'un facteur de proportionnalité moyen et constant sur cinq ans, et notamment sur les premiers cycles, est discutable. On observe que la valeur de ce facteur varie au cours du temps. L'impact de ce choix n'est pas testé.

Par ailleurs, l'industriel n'a présenté aucune analyse utilisant les données observées de SSP dans JULIET.

Tous ces éléments font que le choix de l'industriel d'utiliser un ratio pour estimer la SSP n'est pas acceptable, dans un contexte où des données d'essai clinique étaient disponibles pour le tisagenlecleucel.

7. Annexe 5 – Eléments de discussion sur le CA estimé par l'industriel

Le chiffre d'affaires de tisagenlecleucel est estimé à 38,9 millions d'euros toutes indications confondues en deuxième année de commercialisation pour une population cible de 330 patients dans le LDGCB et de 25 patients dans la LAL.

En prenant en compte l'écart de patients dans l'indication LAL (13 patients supplémentaires), le CA sera de [REDACTED] d'euros en année 2 de commercialisation.

Le CA en année 2 de commercialisation, estimé par l'industriel, étant inférieur à 50 millions d'euros, ce dernier n'a pas déposé d'analyse d'impact budgétaire.

Tableau 7 : Détail du chiffre d'affaires pour tisagenlecleucel en année 1, année 2 et année 3 toutes indications confondues



Analyse critique de la HAS

La population cible estimée par l'industriel est probablement sous-estimée dans l'indication du LDGCB :

- l'industriel a restreint la population de la demande de remboursement aux patients inéligibles à la greffe, alors que la notion d'éligibilité à la greffe n'est pas mentionnée dans l'indication de la demande d'AMM ni dans les dernières recommandations en vigueur (NCCN 2018) ;
- les patients âgés de plus de 80 ans ont été exclus dans le calcul de l'industriel car d'une part, il n'existe pas de données cliniques des CAR-T cells dans cette tranche d'âge et d'autres parts, leur état général est plus dégradé. Or, il n'existe pas de limitation d'âge pour recevoir un traitement par cellules CAR-T cells.

Sur la base des arguments ci-dessus, le SEESP souhaite attirer l'attention du CEPS sur le fait qu'un impact budgétaire plus élevé pourrait être observé en vie réelle.

Par ailleurs, au vu de l'impact revendiqué par l'industriel sur l'organisation des soins avec KYMRIAH, une analyse d'impact budgétaire aurait été utile.

8. Annexe 6 – Mise en garde quant à l'impact sur l'organisation des soins de l'arrivée des CAR-T

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

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 cells puisse être administré au même patient. Il est pourtant observé dans des essais sur les CAR-T cells, des patients qui ont reçu une deuxième injection. Cette hypothèse ne peut alors être complètement exclue des futures pratiques. Le prix du traitement par CAR-T cells étant un paramètre majeur de la modélisation médico-économique, considérer une réinjection de CAR-T cells pour certains patients est susceptible d'impacter très largement les résultats qu'il s'agisse d'efficience ou d'impact budgétaire.

Certains patients éligibles au traitement par KYMRIAH et leurs aidants devront faire face à des difficultés organisationnelles et budgétaires susceptibles de générer des inégalités sociales et territoriales. Le traitement doit être administré dans un centre spécialisé et accrédité. Seuls quelques centres seront habilités en France à délivrer ce traitement. Certains patients et probablement leurs aidants devront donc être hébergés à proximité de ces centres pendant toute la durée de l'hospitalisation. De plus, le protocole de traitement impose au patient de rester proche du centre de traitement pendant au moins quatre semaines, afin d'assurer sa surveillance et une prise en charge rapide en cas d'événement secondaire. Ce temps minimum peut être allongé en fonction de l'apparition ou non d'événements secondaires graves.

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, en plus de celui considéré dans le GHM pour l'hospitalisation lors de l'injection, à 4 627 euros pour quatre semaines d'hébergement à l'hôtel. A ces frais d'hébergement s'ajoutent les coûts de transport et d'éventuels autres coûts pour les patients et leurs proches 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 malades et leurs aidants, le montant du reste à charge pourrait être, pour certains, un motif de refus du traitement ou, en cas d'acceptation, une cause d'endettement.

8.2 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 rapidement 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 ».

9. Annexe 7 – Echange avec l'industriel

ÉCHANGE TECHNIQUE

Analyse de l'efficacité de KYMRIAH (tisagenlecleucel)

dans le traitement des patients adultes atteints d'un lymphome diffus à grandes cellules B en rechute ou réfractaires, non éligibles à une greffe, à partir de la 3^e ligne

PARTIE I

1. Etant donné l'absence d'une comparaison directe randomisée entre le tisagenlecleucel et la chimiothérapie de rattrapage (ou « chimiothérapie de sauvetage »), l'industriel a réalisé une *matching-adjusted indirect comparison* (MAIC) pour comparer les données d'efficacité entre les deux traitements (étude pivot JULIET et les études CORAL extension 1 et 2).

Entre le début de la modélisation et jusqu'à 5 ans, la survie globale de tisagenlecleucel est calculée à partir du HR obtenu par la MAIC, appliqué à la courbe de survie globale de la chimiothérapie de rattrapage (études CORAL extension 1 et 2). Or, il est précisé dans le rapport technique (p.54) que l'hypothèse de proportionnalité des risques n'est pas vérifiée entre la survie globale de l'étude pivot JULIET (tisagenlecleucel) et des études CORAL-extension (chimiothérapie de rattrapage).

L'application d'un HR constant sur 5 ans est methodologiquement 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'essai JULIET à partir de la pondération des patients de l'essai JULIET sur les caractéristiques des patients des études CORAL extension 1 et 2 (issu de la MAIC), puis la construction des courbes de KM pondérées pour la survie globale (SG) et la survie sans progression (SSP), correspondant à la pseudo-population de l'essai JULIET ;
- la construction d'une courbe de survie globale par morceau pour le tisagenlecleucel avec l'application d'un HR, par rapport à la chimiothérapie de rattrapage, 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.

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.

| Section | Analyse de référence actuelle | Modifications proposées | Q |
|-------------------------|---|--|----------|
| Objectif | Indication de demande de remboursement (patients inéligibles à la greffe) | Indication de l'AMM | 1 |
| Population d'analyse | Indication de demande de remboursement (patients inéligibles à la greffe) | Indication de l'AMM | 4 |
| Horizon temporel | Vie entière (épuisement de la cohorte) | 10 ans | 5 |
| Modélisation | Source pour tisagenlecleucel : essai JULIET, données cliniques des patients traités (n=111) | Source pour tisagenlecleucel : essai JULIET, données cliniques des patients inclus dans l'étude, traités ou non (population ITT, n=165) | 12 |
| | SG de la chimiothérapie de rattrapage : fonction Gompertz | SG de la chimiothérapie de rattrapage : fonction spline deux noeuds | 21 |
| | SSP de tisagenlecleucel : ratio SSP/SG issu de l'essai JULIET | SSP de tisagenlecleucel : courbe de KM de l'essai JULIET | 18 |
| | SSP de la chimiothérapie de rattrapage : ratio SSP/SG issu de l'essai JULIET | SSP de la chimiothérapie de rattrapage : ratio SSP/SG issu d'essais sur les chimiothérapies | 19 |
| Événements indésirables | Hypogammaglobulinémie et de la neurotoxicité non pris en compte | Prise en compte de l'hypogammaglobulinémie et de la neurotoxicité en termes de coûts et d'utilités | 23, 24 |
| Coûts | Prise en charge globale des patients traités par tisagenlecleucel selon le GHM chimio pour autres tumeurs | Valorisation en deux étapes : 1- la chimiothérapie lymphodéplétive 2- l'administration de tisagenlecleucel selon un GHM greffe de cellules souches | 31 |

Objectif

- Il est attendu que l'objectif de l'évaluation médico-économique porte sur l'indication de l'autorisation de mise sur le marché : « **Adult patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) after two or more lines of systemic therapy** », libellé également repris dans le cadre de l'ATU octroyée à KYMRIAH.

Population cible

- Dans le calcul de la population cible, pouvez-vous justifier l'exclusion des patients de plus de 80 ans, représentant une proportion non négligeable de cas incidents (près de 30% en 2012) ?
- Conformément à la question 1, il est attendu que la population cible estimée soit celle de l'indication de l'AMM, sans distinction sur l'éligibilité à la greffe.

Choix structurants

Population d'analyse

5. Il est attendu que la population d'analyse corresponde à la population de l'indication d'autorisation de mise sur le marché, conformément à la modification de l'objectif demandée en question 1.

Horizon temporel

6. Compte tenu de données de survie disponibles pour les patients sous la chimiothérapie de rattrapage, il est attendu un horizon temporel de 10 ans en analyse de référence.

Comparateurs

7. Pouvez-vous détailler les traitements de chimiothérapie reçus par les patients inclus dans la base de données du CHU de Lyon-Sud ?

Données cliniques

8. Quand les résultats de l'analyse au cut-off de mai 2018 de l'essai JULIET seront-ils disponibles ? Si les résultats sont disponibles, il est attendu la prise en compte des dernières données dans le modèle.
9. Pouvez-vous présenter les critères d'éligibilité à une greffe, et plus précisément à :
 - a. Une autogreffe dans l'essai clinique (tel que mentionné dans les critères d'exclusion de l'essai JULIET : « *Eligible for and consenting to ASCT* ») et en pratique courante ?
 - b. Une allogreffe en pratique courante ?
10. Concernant la présentation des résultats de l'essai JULIET (tableaux 8, 9 et 10) :
 - a. Pouvez-vous expliquer pourquoi les analyses ont été conduites sur des populations différentes ?
 - b. Pouvez-vous définir toutes ces populations ?
 - c. Pourquoi tous les patients inclus ou même traités n'ont-ils pas été pris en compte pour l'analyse de l'efficacité de KYMRIAH en termes de réponse ?
 - d. Pouvez-vous présenter les résultats d'efficacité (ORR, SG et SSP) sur la totalité des patients inclus (n=165) ?
11. Pouvez-vous décrire précisément le motif d'arrêt de l'étude avant administration du tisagenlecleucel des 54 patients n'ayant pas reçu leur traitement (cf. figure 5 du dossier de transparence) et le moment exact où ils ont quitté l'essai (avant ou après la leucaphérèse, pendant la chimiothérapie stabilisatrice ou lymphodéplétive...) ?
12. Pourriez-vous présenter les données d'ATU nominative et de cohorte (caractéristiques des patients, ligne de traitement, logistique de délivrance des poches, possibilité de retraitement, etc...) ?

A la date du 26 juin 2018, 10 ATU nominatives ont été accordées par l'ANSM dans l'indication LDGCB, depuis le 15/01/2018 (date de la 1ère ATU). Au moment du dépôt du dossier, aucune donnée n'est disponible dans le cadre de l'ATU de cohorte.

Modélisation

13. Pour les données issues de l'essai JULIET, il est attendu que la population ITT (n=165 patients) soit utilisée en analyse de référence, et non seulement les patients inclus et traités (n=111 patients).

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 JULIET (n=12/50 patients). On peut donc s'attendre à des patients non traités en vie réelle pour les causes cités dans la figure 5 du dossier de transparence, à savoir : décès, décision du médecin, décision du patient, événements indésirables.

Population simulée

14. Pour compléter l'analyse réalisée en annexe 1 : pouvez-vous présenter un tableau comparant les caractéristiques démographiques et cliniques des 54 patients inclus et non traités aux 111 patients inclus et traités ? Le tableau 84 ne permet pas de mettre en évidence les différences entre les caractéristiques de ces deux sous-populations.
15. Il est observé une différence d'âge entre les patients inclus dans l'essai JULIET et les patients de la base de données du CHU de Lyon-Sud, c'est-à-dire susceptible d'être traités dans la vie réelle, posant des questions sur la transposabilité de la population simulée.

Explication de la question : Dans l'annexe 1, la figure 28 met en évidence une différence significative de réponse au traitement en fonction de l'âge. En effet, la borne haute de l'IC_{95%} pour les patients de moins de 40 ans ne chevauche pas les valeurs ponctuelles pour les tranches d'âge supérieures ou égales à 40 ans. De plus, ce paramètre est identifié comme impactant les résultats du modèle médico-économique d'après l'analyse de sensibilité déterministe (ASD).

- Pouvez-vous davantage explorer l'impact de l'âge sur la réponse au traitement (par exemple, un test log-rank, modèle de cox) ?
 - Pouvez-vous discuter le profil des patients qui seront traités en vie réelle ?
16. Pouvez-vous discuter de la différence entre les patients de la base de données du CHU de Lyon-Sud et ceux de l'essai JULIET quant au plus grand nombre d'antécédent de greffe dans l'essai ? Quel est l'impact attendu sur la réponse au traitement suivant ?

Matching-adjusted indirect comparison (MAIC)

17. Données d'efficacité de CORAL extension 1 et 2 : les données poolées utilisées pour réaliser la MAIC ne sont jamais présentées (taux de réponse et survie globale). Comment la courbe de KM a-t-elle été reconstruite ? Pouvez-vous présenter cette courbe, en y faisant figurer le nombre de patients à risque ?

Données disponibles pour le bras comparateur

18. Base de données du CHU de Lyon-Sud : les données de la base du CHU de Lyon-Sud présentent une médiane de survie globale de 7,82 mois pour les patients en 3^{ème} ligne, un taux de patients en vie à 12 mois de 40%, à 18 mois de 34,5% (n=135 patients).
- Pouvez-vous détailler le rationnel pour la sélection des patients dans cette base de données ? Pourquoi avoir pris uniquement les patients en 3L (cf. rapport technique p.69 tableau 21, 100% des patients ont déjà reçu 2L de traitement), alors que l'AMM concerne les patients en 3L+ (ce qui correspondrait à 156 patients de la base de données du CHU de Lyon-Sud) ?
 - Comment expliquez-vous le plateau observé sur la courbe de KM pour la survie globale ?
 - Pouvez-vous détailler le mode de collecte des données de SSP et de SG ?

- d. Des données de SSP et de SG sont disponibles, pourquoi ces données n'ont pas été utilisées pour la comparaison avec KYMRIAH ? **Sauf justification, il est attendu un scénario complet (avec ASD et ASP) utilisant les courbes de SSP et de SG de la base de données du CHU de Lyon-Sud.**

Méthode d'estimation des courbes de survie

Survie sans progression :

19. Tisagenlecleucel : il est attendu que vous utilisiez la courbe de KM de la SSP issue de l'essai JULIET et non le ratio SSP/SG. Dans un souci de cohérence, il est attendu que la KM de la SSP corresponde à la « pseudo-population » de l'essai JULIET, c'est-à-dire la population ajustée aux caractéristiques des patients de l'étude CORAL-extension.

Explication de la question : Lorsque disponible, le recours aux données brutes est à privilégier ; et ce d'autant plus que la SSP calculée (11,3 mois) est favorable à l'intervention par rapport à la SSP observée (9,1 mois).

20. Chimiothérapie de rattrapage : l'approche du dossier initial peut être conservée. Toutefois, un ratio issu d'essais sur les chimiothérapies est à privilégier. Le ratio SSP/SG issue de l'essai JULIET peut être conservé en analyse de sensibilité. Pouvez-vous expliquer en détails le calcul qui a permis d'obtenir le ratio SSP/SG et son mode d'application dans le modèle ?

Survie globale :

21. 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.79) : « 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 (6) et validé par des experts (Annexe 5). Le taux de mortalité observé avec la chimiothérapie de rattrapage et borné par la mortalité de la population générale est appliqué au bras tisagenlecleucel. »⁵ 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.

22. Chimiothérapie de rattrapage : la fonction paramétrique sélectionnée (Gompertz) ne présente pas le meilleur ajustement statistique contrairement à ce qui est présenté dans le rapport technique. La loi spline 2 nœuds minimise les scores AIC et BIC. Sauf justification, il est attendu que la loi spline 2 nœuds soit utilisée en analyse de référence. Si la loi de Gompertz est maintenue, un scénario complet (ASP et ASD) utilisant la loi spline 2 nœuds est attendu.

⁵ 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."

Evénements indésirables

23. Syndrome de relargage des cytokines : dans l'essai JULIET, 57,7 % des patients ont présenté au moins un syndrome de relargage des cytokines tous grades et 21,6 % 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).
24. Hypogammaglobulinémie :
- Comment expliquez-vous la faible proportion d'hypogammaglobulinémie dans l'essai JULIET (6,3 % tous grades et 1,8 % de grades 3-4) ? Pourquoi dans le modèle 13% des patients sont traités par immunoglobuline pour cet EI ?
 - Pouvez-vous préciser la prise en charge des hypogammaglobulinémies de grade 1 et 2, non prises en compte dans le modèle ? Si une prise en charge spécifique est recommandée (consommation de soins) et un impact sur la qualité de vie, il est attendu que les grades 1-2 ou grade 2 soient pris en compte dans le modèle.
 - 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 (par exemple, quelques semaines à plusieurs années). Il est également attendu des variations sur le pourcentage de patients traités.
25. La neurotoxicité est-elle prise en compte ? Sauf justification, il est attendu que cet EI soit considéré.

Validation

Validité externe

26. Il est attendu une validation externe plus argumentée des traces de Markov du modèle pour la chimiothérapie de rattrapage et pour le tisagenlecleucel.

Explication de la question : L'avis d'experts est une source peu robuste Pour la validation externe du modèle, des données issues d'études publiées sont à privilégier. A titre d'exemple, pour la chimiothérapie de rattrapage, les données de la base du CHU de Lyon-Sud pourraient être mise au regard des sorties du modèle, comme cela a été fait avec les données de l'étude A2101J pour le tisagenlecleucel (RT p. 96 tableau 38).

► Mesure et valorisation des résultats de santé

27. Pouvez-vous détailler le protocole de collecte du questionnaire SF-36 dans l'essai JULIET (fréquence d'administration, nombre de patients ayant répondu au questionnaire à chaque temps t, etc.) ?
28. D'autres algorithmes de mapping existent-ils entre le SF-36 et l'EQ-5D ? Si oui, justifiez leur exclusion ou tester l'impact de l'utilisation d'un mapping différent.

► Mesure et valorisation des coûts

29. Veuillez préciser le nombre de patients français ayant bénéficié du traitement par tisagenlecleucel (dans l'essai JULIET et dans le cadre de l'ATU) pour valoriser l'administration de ce traitement et plus généralement la prise en charge du patient, et le(s) établissement(s) dans le(s)quel(s) ils ont été traités ?
30. 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 ?
31. Concernant le comité scientifique, les experts ont décrit la prise en charge des patients traités par tisagenlecleucel (chimiothérapie stabilisatrice, proportion de patients hospitalisés au cours du régime

- lymphodéplétif). Veuillez préciser si ces experts ont déjà mis en œuvre cette prise en charge qui correspond à un protocole nouveau.
32. La valorisation de l'injection du tisagenlecleucel correspond à un protocole inédit, associé à une incertitude sur son codage.
- 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 ?
 - Veuillez préciser pourquoi vous n'utilisez pas le même GHM pour valoriser le coût d'administration du tisagenlecleucel entre la LAL et le LDGCB.
 - 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.**
 - 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.**
33. Vous faites l'hypothèse que les patients reçoivent la chimiothérapie de rattrapage 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.
34. Dans l'essai JULIET, 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.
35. Concernant la production, 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.
36. Les patients doivent rester à proximité de l'établissement après traitement. Une analyse intégrant des coûts d'hébergement pour les patients éloignés est attendue pendant une durée variant de 4 à 8 semaines. De plus, pouvez-vous indiquer la liste des établissements qualifiés en France et le mode de sélection de ces établissements ?

Analyses de sensibilité

Les analyses de sensibilité et scénarios ci-dessous sont à fournir en plus des analyses réalisées dans le dossier initial.

| Analyse de sensibilité déterministe | | Q |
|--|--|----|
| Ratio SSP/SG pour la chimiothérapie de rattrapage | Hypothèses : 1/ tous les patients sont en SSP 2/ tous les patients sont en progression | 37 |
| Scénario complet (incluant une ASD et une ASP) | | |
| Horizon temporel | 1/ à 5 ans 2/ vie entière | 38 |
| Source de données pour la chimiothérapie de rattrapage | Base de données du CHU de Lyon-Sud (pour la SSP et la SG) | 39 |
| Source de données pour le tisagenlecleucel | Essai JULIET, population de patients inclus <u>et traités</u> (n=111) | 40 |

37. D'après la publication référencée dans le rapport d'efficacité, le ratio SSP/SG 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). Pouvez-vous tester des hypothèses extrêmes évaluer son impact sur les résultats du modèle :

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

38. Pouvez-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. à 5 ans ?

39. Il est attendu que vous réalisiez un scénario complet (avec ASD et ASP) avec les données issues de la base du CHU de Lyon-Sud.

40. Etant donné la différence importante entre le nombre de patients inclus dans l'essai JULIET (n=165) et le nombre de patients traités (n=111), pouvez-vous réaliser un scénario avec les données des patients inclus dans l'essai JULIET et traités (n=111) ?

Analyse d'impact budgétaire

- 41. Compte tenu de la modification de la population cible attendue, si le chiffre d'affaires prévisionnel en 2^{ème} année de commercialisation est supérieur ou égal à 50 millions d'euros, une analyse d'impact budgétaire doit être fournie en complément de l'étude médico-économique.**

Annexes, études ou rapports manquants au dossier

Pour rappel, il est attendu que tous les rapports et annexes cités dans le dossier technique soient fournis, à savoir : l'annexe détaillant le calcul de la population cible, le rapport de la MAIC, le CSR de de l'essai JULIET, le rapport complet de la base de données du CHU de Lyon-Sud.

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

~

HAS

Toutes les publications de la HAS sont téléchargeables sur
www.has-sante.fr