



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

---

## ÉVALUER

LES TECHNOLOGIES DE SANTÉ

---

AVIS ECONOMIQUE

# ABECMA (Idcabtagene vicleucel)

Myélome multiple en rechute et réfractaire ayant reçu au moins trois traitements antérieurs, incluant un agent immunomodulateur, un inhibiteur de protéasome et un anticorps anti CD38

Validé par la CEESP le 23 novembre 2021

---

# Sommaire

---

<b>1. Avis de la CEESP relatif aux produits de santé</b>	<b>4</b>
1.1. Avis de la CEESP	4
1.1.1. Sur le contexte	4
1.1.2. Sur l'analyse de l'efficience	5
1.1.3. Sur l'analyse d'impact budgétaire	6
1.1.4. Conclusion de la commission	7
1.1.5. Données complémentaires	8
1.2. Synthèse des réserves émises par la CEESP	8
<b>2. Complément A. Contexte de la demande</b>	<b>10</b>
<b>3. Complément B. Tableaux de synthèse</b>	<b>13</b>
3.1. Étude d'efficience : synthèse de l'analyse critique	13
3.2. Étude d'efficience : synthèse des résultats et de l'analyse de l'incertitude	27
3.3. Analyse d'impact budgétaire : synthèse de l'analyse critique	32
3.4. Analyse d'impact budgétaire : synthèse des résultats et de l'analyse de l'incertitude	35
<b>4. Complément C. Analyse critique et résultats de l'étude d'efficience</b>	<b>38</b>
4.1.1. Modélisation	38
4.1.2. Estimation des courbes de survies	41
4.1.3. Estimation d'occurrence des événements intercurrents	46
4.1.4. Synthèse des hypothèses et choix méthodologiques concernant la modélisation	48
4.1.5. Mesure et valorisation des états de santé en utilité	49
4.1.6. Mesure et valorisation des coûts	52
<b>5. Complément D. Analyse critique et résultats de l'analyse d'impact budgétaire</b>	<b>60</b>
5.1. Présentation et analyse critique de la méthodologie	60
5.1.1. Choix structurants de l'analyse d'impact budgétaire	60
5.2. Présentation des résultats et exploration de l'incertitude	60
5.2.1. Résultats de l'analyse d'impact budgétaire	60
5.2.2. Analyses de sensibilité de l'analyse d'impact budgétaire	61
<b>Table des annexes</b>	<b>63</b>
<b>Table des illustrations et des tableaux</b>	<b>73</b>
<b>Références bibliographiques</b>	<b>75</b>
<b>Abréviations et acronymes</b>	<b>76</b>

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr) 

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Haute Autorité de santé – Service communication et information  
5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00  
© Haute Autorité de santé – novembre 2021 – ISBN :

# 1. Avis de la CEESP relatif aux produits de santé

## 1.1. Avis de la CEESP

### 1.1.1. Sur le contexte

#### 1.1.1.1. Informations générales

L'évaluation, présentée par la société Celgene, soutient une demande d'inscription de Abecma (Idecabtagene vicleucel, appelé aussi ide-cel) sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités et divers services publics.

La demande de remboursement concerne la population des patients « adultes atteints d'un myélome multiple en rechute et réfractaire ayant reçu au moins trois traitements antérieurs, incluant un agent immunomodulateur, un inhibiteur de protéasome et un anticorps anti-CD38, et dont la maladie a progressé pendant le dernier traitement » qui correspond à l'autorisation de mise sur le marché (AMM) obtenue le 18 août 2021 en procédure centralisée.

L'industriel estime la population cible entre 691 et 734 patients par an.

Le montant de l'indemnité maximale en ATU publiée sur le site du CEPS au 06/07/2021 était de 350 000€ HT.

#### 1.1.1.2. Revendications de l'industriel

L'industriel revendique :

- un service médical rendu (SMR) important et une amélioration du service modérée (ASMR III) dans la stratégie thérapeutique ;
- un RDCR de 379 317 €/QALY versus les « Traitements usuels » au prix de ████████ € par dose (PPTC) retenu dans la modélisation (██████ HT) ;
- un impact budgétaire de ████████ d'euros sur trois ans au prix de ████████ € par dose (PPTC) retenu dans la modélisation (██████ € HT).

Le chiffre d'affaires prévisionnel d'ide-cel pour l'ensemble de ses indications est estimé par l'industriel à ████████ € TTC sur la période correspondant à la 2e année pleine de commercialisation.

L'industriel revendique un impact sur l'organisation des soins, sur les capacités et compétences nécessaires aux professionnels de santé et plus globalement sur le processus de soins dans la pathologie par rapports aux traitements usuels. Par rapport aux traitements usuels, la prise en charge nécessite une phase de pré-traitement (aphérese, éventuellement une chimiothérapie stabilisatrice, et une chimiothérapie lymphodéplétive) puis ide-cel est administré en une perfusion unique offrant au patient une période sans traitement. En plus d'un impact sur l'organisation des soins au moment de l'administration, les patients font l'objet d'une prise en charge spécifique après l'injection. Par ailleurs, l'utilisation d'ide-cel nécessite la certification des centres par une formation spécifique de tous les professionnels de santé impliqués dans la prise en charge des patients éligibles (médecins, pharmaciens, techniciens, infirmiers). À fin août 2021, 11 centres étaient certifiés pour ide-cel. Tous ces centres certifiés ou en voie de certification pour ide-cel le sont déjà pour l'un et/ou l'autre des CAR-T déjà disponibles dans le lymphome par Gilead et/ou Novartis. À terme, dans les centres certifiés, le nombre de patients traités par ide-cel serait d'environ ██████ par an, en moyenne.

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

L'industriel mentionne 3 études en cours, qui seraient susceptibles de donner lieu à des extensions d'indication dans le myélome multiple en rechute ou réfractaire (KarMMa-2 et KarMMa-3), et dans le myélome multiple nouvellement diagnostiqué à haut risque (KarMMa-4).

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

Une contribution d'association de patients de l'Association Française des Malades du Myélome Multiple (AF3M) a été transmise dans le cadre de ce dossier dont la synthèse est présentée ci-dessous. « Les avancées thérapeutiques observées ces dernières années pour le myélome sont considérables, pour autant il existe toujours un nombre non négligeable de malades pour qui les traitements actuels sont peu ou pas efficaces, avec pour ces derniers une espérance de vie très limitée. Pour ces malades l'accès à un traitement comme ABECMA est une source d'espoir considérable de pouvoir passer du statut de malade en échec thérapeutique au statut de personne en rémission ayant une qualité de vie fortement améliorée. Les CAR t cells ne sont peut-être pas encore la solution amenant la guérison à tous les malades, mais ils nous apparaissent comme un des éléments capitaux pouvant nous y amener. »

## 1.1.2. Sur l'analyse de l'efficience

L'objectif de l'évaluation médico-économique est d'établir la frontière d'efficience, en considérant toutes les stratégies thérapeutiques pertinentes dans la population éligible à ide-cel, pour son indication dans le traitement des patients adultes atteints d'un myélome multiple en rechute et réfractaire ayant reçu au moins trois traitements antérieurs, incluant un agent immunomodulateur, un inhibiteur de protéasome et un anticorps anti-CD38, et dont la maladie a progressé pendant le dernier traitement.

### 1.1.2.1. En ce qui concerne la conformité méthodologique

La méthode sur laquelle repose l'analyse coût-résultat du produit dans la population de l'indication est acceptable, bien qu'elle soulève 3 réserves importantes (cf. tableau de synthèse des réserves) portant sur :

- la méthodologie peu robuste de la comparaison indirecte amène à une incertitude difficilement quantifiable sur l'estimation de l'efficacité relative d'ide-cel versus les traitements usuels ; cette incertitude est liée à :
  - l'absence de justification solide sur la sélection des facteurs pronostiques, pouvant conduire à l'exclusion de certains facteurs d'intérêts,
  - et à l'absence de traitement des données manquantes pour les variables en ayant plus de 30%, pouvant impacter les résultats, notamment des variables « score ECOG » et « présence d'anomalie cytogénétique » ;
- la méthode de valorisation des coûts de suivi est discutable puisqu'elle se fonde sur une étude ancienne datant de 2015, dans un contexte où la prise en charge a beaucoup évolué, ne permettant pas d'assurer la représentativité de cette source. De plus, certains coûts issus de cette publication ne sont pas dans la bonne perspective. L'industriel applique un coefficient afin de corriger ces coûts, mais la méthode de calcul de ce coefficient ne permet pas d'assurer de sa validité et donc la robustesse des coûts obtenus ;
- la validation externe des sorties du modèle est insuffisante pour valider les extrapolations du modèle au-delà de la période d'observation pour le bras comparateur.

### 1.1.2.2. En ce qui concerne l'efficience

Sous les hypothèses et choix méthodologiques retenus par l'industriel, en analyse de référence, ide-cel est associé à un coût supplémentaire de 349 312 € et un bénéfice incrémental de 0,92 QALY par rapport aux traitements usuels, ce qui correspond à un RDCR de 379 317€/QALY sur un horizon temporel de 8 ans.

D'après les analyses de sensibilité probabilistes, il faudrait consentir à une disposition à payer de 500 000 €/QALY pour atteindre une probabilité de 80% qu'ide-cel soit coût-efficace.

Les hypothèses qui influencent le plus ce résultat sont celles de l'effet traitement d'ide-cel sur la survie globale et la durée de simulation. En effet, en analyse de référence la courbe est extrapolée selon une hypothèse non conservatrice, puisque la différence observée en faveur d'ide-cel par rapport aux traitements usuels via la comparaison indirecte est conservée sur tout l'horizon temporel de 8 ans. D'autant plus que le RDCR de l'analyse de référence est conditionné aux résultats issus de la comparaison indirecte dont la méthodologie est jugée peu robuste, conduisant à une incertitude importante sur le résultat.

En l'absence d'essai comparatif, toute évaluation du bénéfice d'ide-cel en termes de survie globale et de survie sans progression demeure incertaine et est sujette à des risques de biais, et ce même en utilisant les techniques plus avancées. Si une moindre efficacité relative venait à être observée en pratique courante de soin, alors le RDCR pourrait être fortement impacté à la hausse, comme le montre les analyses de scénario avec une efficacité relative d'ide-cel moindre sur la survie globale, générant ainsi des augmentations importantes du RDCR :

- sous l'hypothèse d'une moyenne de l'effet traitement entre les 2 bras sur la survie globale à partir de 24 mois appliqué à ide-cel, le RDCR augmente de 31% pour atteindre 495 658 €/QALY ;
- sous l'hypothèse d'une équivalence d'efficacité sur la survie globale entre ide-cel et les traitements usuels à partir de 36 mois, le RDCR augmente de 31% pour atteindre 495 007 €/QALY.

Le RDCR est également sensible au choix de l'horizon temporel, avec une augmentation de plus de 20% lorsqu'il est réduit à 5 ans. Eu égard à la gravité de la pathologie et à l'absence de données disponibles sur l'efficacité d'ide-cel à long terme, cette durée de simulation semble tout aussi adapté à la définition d'un horizon temporel vie entière.

L'autre paramètre ayant le plus d'impact sur le résultat est le prix d'ide-cel. Des baisses de prix de 20%, 50%, 65% et 80% amènent à des RDCR de 308 360 €/QALY, 201 925 €/QALY, 148 707 €/QALY et 95 490 €/QALY respectivement. À noter que des baisses de prix plus importantes seraient nécessaires, dans le cas où l'efficacité relative observée en vie réelle serait inférieure à celle obtenue via la comparaison indirecte.

### 1.1.3. Sur l'analyse d'impact budgétaire

L'objectif de l'analyse est d'évaluer l'impact budgétaire de l'introduction d'ide-cel, dans la population éligible au traitement, sur le marché français, dans le traitement des patients atteints d'un myélome multiple en rechute et réfractaire (MMRR), ayant reçu au moins trois traitements antérieurs incluant un agent immunomodulateur, un inhibiteur du protéasome, et un anticorps monoclonal anti-CD38 et dont la maladie a progressé lors du dernier traitement.

#### 1.1.3.1. En ce qui concerne la conformité méthodologique

La méthode sur laquelle repose l'évaluation de l'impact budgétaire d'ide-cel est acceptable bien qu'elle soulève 1 réserve mineure sur la valorisation des coûts de suivi qui se fonde sur une étude ancienne

datant de 2015, dans un contexte où la prise en charge de la maladie a beaucoup évolué, ne permettant pas d'assurer la bonne représentativité de cette source.

### 1.1.3.2. En ce qui concerne l'impact budgétaire

Au prix revendiqué pour ide-cel, et selon les parts de marché prévisionnelles décrites par l'industriel, l'impact budgétaire de la mise à disposition d'ide-cel dans l'indication revendiquée est estimé à environ [REDACTED] d'euros en cumulé sur 3 ans, soit une hausse des dépenses de l'assurance maladie de près de 93% dans l'indication. Ces résultats correspondent au traitement de [REDACTED] patients par le CAR-T sur 3 ans.

Dans l'environnement actuel où ide-cel n'est pas commercialisé, le total cumulé de la dépense à 3 ans est de [REDACTED] d'euros. Le principal poste de dépense est le coût d'acquisition des traitements, qui représente [REDACTED] d'euros soit 42% des dépenses totales. Dans l'environnement futur où ide-cel serait commercialisé, le total cumulé de la dépense à 3 ans est de [REDACTED] d'euros. Le principal poste de dépense est le coût d'acquisition des traitements, qui représente [REDACTED] d'euros soit 68% des dépenses totales.

Les analyses de sensibilités sur la population cible, les parts de marché et le prix d'ide-cel, montrent qu'une variation de ces paramètres impacte de façon proportionnelle le résultat : une baisse ou une augmentation d'un de ces paramètres de 10%, 20% ou 30% font varier l'impact budgétaire du même ordre.

### 1.1.4. Conclusion de la commission

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

- sous les hypothèses retenues par l'industriel, le produit est associé à un RDCR de 379 317 € par QALY gagné (288 622 €/AV gagnée) versus les traitements usuels sur un horizon temporel de 8 ans ;
- pour avoir une probabilité de 80% d'être coût-efficace, il faut consentir à une disposition à payer de 500 000 €/QALY ;
- la qualité méthodologique du dossier ne préjuge pas du caractère acceptable par la collectivité de ce RDCR élevé;
- des baisses de prix d'ide-cel de 20%, 50%, 65% et 80% amènent à des RDCR de 308 360 €/QALY, 201 925 €/QALY, 148 707 €/QALY et 95 490 €/QALY respectivement ;
- à noter que ces résultats sont conditionnés à une hypothèse d'efficacité relative peu robuste. Si une moindre efficacité relative est observée en pratique courante de soin, alors le RDCR pourrait être fortement impacté à la hausse, et les baisses de prix nécessaires à baisser le RDCR seraient d'autant plus importantes ;
- l'impact budgétaire de l'arrivée d'ide-cel sur le marché dans cette indication est estimé à [REDACTED] d'euros en cumulé sur 3 ans, pour le traitement de [REDACTED] patients, soit une augmentation du budget de l'assurance maladie dans cette indication de près de 93% ;
- une variation de la taille de la population cible, des hypothèses de parts de marché ou du prix d'ide-cel entraînent des variations du même ordre de l'impact budgétaire.

La CEESP souhaite par ailleurs attirer l'attention du décideur sur les modes d'administration de ce produit, nécessairement en centre spécialisé dans un nombre réduit sur le territoire, ce qui

soulève 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.

### 1.1.5. Données complémentaires

Compte tenu des incertitudes sur l'efficacité et la tolérance d'ide-cel, 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 du registre commun aux CAR-T et concernera notamment le taux de réponse complète, la survie sans progression, 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 d'ide-cel en France. Cette étude devrait 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.

## 1.2. Synthèse des réserves émises par la CEESP

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

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

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

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

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

Libellé de la réserve	-	+	++
<b>Modélisation</b>			
Les résultats de la comparaison indirecte sont peu robustes amenant à une incertitude difficilement quantifiable sur l'estimation de l'efficacité relative d'ide-cel versus les traitements usuels en raison : <ul style="list-style-type: none"> <li>– de l'absence de justification solide sur la sélection des facteurs pronostiques conduisant à l'exclusion de certains facteurs potentiellement d'intérêts (ex : ECOG, anomalie cytogénétique...)</li> <li>– de nombreuses données manquantes dans l'étude KarMMa-RW et de l'absence de traitement des paramètres avec plus de 30% de données manquantes, pouvant impacter les résultats (ex : score ECOG, anomalie cytogénétique).</li> </ul>		+	
La méthode d'identification des événements indésirables du bras traitement usuels qui soulève une incertitude sur la représentativité du profil de tolérance.	-		
<b>Mesure et valorisation des coûts</b>			
La méthode de valorisation des coûts de suivi conduit à une incertitude difficilement quantifiable : <ul style="list-style-type: none"> <li>– les coûts sont repris d'une étude datant de 2015, dans un contexte où la prise en charge du MM évolue rapidement, questionnant la transposabilité des résultats à la pratique actuelle ;</li> <li>– certains coûts de cette étude ne sont pas valorisés dans la perspective de l'analyse de l'efficience, amenant l'industriel à calculer un coefficient afin de rectifier les valeurs de la</li> </ul>		+	

Libellé de la réserve	-	+	++
publication. La méthode de calcul de ce coefficient ne permet pas d'assurer de sa validité et donc de la robustesse des coûts obtenus.			

#### Validation

La validation externe des sorties du modèle est insuffisante pour venir conforter les hypothèses d'extrapolation au-delà de la période d'observation pour le bras comparateur. Sans précision si une revue exhaustive de la littérature a été conduite pour obtenir des données, dans un contexte où de nombreux registres et études existent sur la pathologie, il n'est pas possible de savoir si d'autres données auraient pu être mobilisées.		+	
---	--	---	--

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

Libellé de la réserve	-	+	++
-----------------------	---	---	----

#### Mesure et valorisation des coûts

Utilisation d'une source de donnée ancienne ne permettant pas de garantir la transposabilité des coûts à la pratique actuelle, dans un contexte où le traitement des patients avec un MM a beaucoup évolué.	-		
---	---	--	--

## 2. Complément A. Contexte de la demande

Tableau 3. Contexte administratif\*

Objet	Description
Traitement	Abecma (idecabtagene vicleucel), à la dose cible de 420 x 10e6 lymphocytes T viables CAR-positifs, dans un intervalle compris entre 260 et 500 x 10e6 lymphocytes T viables CAR-positifs.
Laboratoire	Laboratoire Celgene SAS
Domaine thérapeutique	Onco-hématologie
Motif de l'examen	Primo-inscription
Listes concernées	Collectivités et divers services publics (CSP L.5123-2)
Indication de l'AMM	AMM centralisée en date du 18/08/2021 « Traitement des patients adultes atteints d'un myélome multiple en rechute et réfractaire ayant reçu au moins trois traitements antérieurs, incluant un agent immunomodulateur, un inhibiteur du protéasome et un anticorps anti-CD38, et dont la maladie a progressé pendant le dernier traitement »
Indication demandée au remboursement	Cf. AMM
SMR revendiqué	Important
ASMR revendiquée	III dans la stratégie thérapeutique
Statut particulier	Médicament orphelin
ATU ou RTU	ATU de cohorte depuis le 29/04/2021 (38 patients) Indication : Traitement des patients adultes atteints d'un myélome multiple en rechute et réfractaire ayant reçu au moins trois traitements antérieurs, incluant un agent immunomodulateur, un inhibiteur du protéasome et un anticorps anti-CD38, et dont la maladie a progressé pendant le dernier traitement.
Indemnité maximale d'ATU	350 000 € HT par injection
Population cible	Population cible : entre 691 et 734 patients par an.
Dépense moyenne/patient	Dépense moyenne : ████████ TTC par patient (dose unique).
CA annuel	CA dans l'indication : ████████ € TTC en 2 <sup>e</sup> année de commercialisation.
Commercialisation et prise en charge à l'étranger dans l'indication, telle que déclarée par l'industriel	La spécialité est commercialisée en Allemagne dans la population de l'AMM. La spécialité est en cours de prise en charge en Italie, Espagne, Belgique, Pays-Bas et au Royaume-Uni.

AMM : autorisation de mise sur le marché ; ASMR : amélioration du service médical rendu ; ATU : autorisation temporaire d'utilisation ; CA : chiffre d'affaires ; HT : hors taxe ; SMR : service médical rendu ; TTC : toutes taxes comprises

\* Sauf mention contraire, le tableau porte sur l'indication ou les indications évaluées.

Tableau 4. Contexte clinique

Objet	Description (source industrielle)
Mécanisme d'action du produit évalué	Ide-cel, premier traitement par cellules CAR-T indiqué dans le myélome multiple, est une thérapie anticancéreuse immuno-cellulaire autologue impliquant la reprogrammation des lymphocytes T du patient à l'aide d'un transgène codant pour un récepteur antigénique chimérique (CAR), afin de reconnaître et d'éliminer les cellules exprimant le BCMA (B-cell Maturation Antigen).
Pathologie concernée	<p>Le myélome multiple est une hémopathie maligne des cellules de la lignée lymphocytaire B caractérisée par une prolifération tumorale et l'accumulation de plasmocytes malins dans la moelle osseuse.</p> <p>Le myélome multiple est une affection grave qui engage le pronostic vital. C'est une pathologie ayant une grande hétérogénéité de présentations cliniques et pronostiques, associées à de nombreuses mutations génétiques et à la possibilité d'évolution clonale des cellules myélomateuses. Cette physiopathologie complexe est à l'origine de rechutes successives et d'une résistance aux traitements.</p> <p>Les caractéristiques de la maladie et du patient (âge, état général, taux de LDH, <math>\beta</math>2-microglobuline), la présence d'anomalies cytogénétiques telles qu'une translocation t(4 ;14) ou une délétion del(17p), et le(s) traitement(s) antérieur(s) reçu(s) sont les principaux critères pronostiques et de décision thérapeutique à la rechute.</p> <p>Environ 38% des patients diagnostiqués avec un myélome multiple reçoivent un traitement de 3<sup>e</sup> ligne au cours de l'histoire de leur maladie et 15% reçoivent un traitement de 4<sup>e</sup> ligne.</p>
Prise en charge thérapeutique	<p>Il n'existe pas de traitement standard d'une rechute ou d'une progression du myélome multiple selon la Société Française d'Hématologie. La décision thérapeutique dépend de l'âge, des traitements antérieurs, de la durée de la première rémission et des circonstances de la rechute, de la disponibilité de CSP, de l'état général et des comorbidités.</p> <p>Chez les patients ayant reçu les trois principales classes thérapeutiques, à savoir au moins un inhibiteur du protéasome, un agent immunomodulateur (IMiD) et un anticorps monoclonal anti-CD38 comme le daratumumab et dont la maladie a progressé pendant le dernier traitement, il n'existe pas d'options thérapeutiques validées et les patients sont le plus souvent en situation d'impasse thérapeutique.</p>
Place revendiquée dans la stratégie thérapeutique	<p>Aucun médicament ne dispose d'une AMM ou d'une ATU de cohorte dans le traitement des patients adultes atteints de myélome multiple en rechute et réfractaire ayant reçu au moins trois traitements antérieurs, incluant un agent immunomodulateur, un inhibiteur du protéasome et un anticorps anti CD38, et dont la maladie a progressé pendant le dernier traitement, au même niveau de la stratégie thérapeutique qu'ide-cel, soit à partir de la 4<sup>e</sup> ligne.</p> <p>À noter toutefois, que deux médicaments sont indiqués à partir de la 5<sup>e</sup> ligne en France :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Blenrep (belantamab mafodotin - AMM 25/08/2020), indiqué chez les patients ayant reçu au moins 4 traitements antérieurs et dont la maladie est réfractaire à au moins un inhibiteur de protéasome, un agent immunomodulateur et un anticorps monoclonal anti-CD38, et dont la maladie a progressé lors du dernier traitement ;</li> <li>– Nexpovio (selinexor - AMM 26/03/2021), indiqué en association à la dexaméthasone ayant reçu au moins 4 traitements antérieurs et dont la maladie est réfractaire à au moins deux inhibiteurs de protéasome, deux agents immunomodulateurs et un anticorps monoclonal anti-CD38, et dont la maladie a progressé lors du dernier traitement.</li> </ul>

Tableau 5. Essais cliniques en cours

Etude, NCT	Date de début	Date de fin	Phase	Population	Objectifs et traitement évalué
KarMMa-2 NCT03601078	12/2018	10/2021	II	Patients avec un <b>myélome multiple en rechute et réfractaire</b> , chez les patients avec un myélome multiple ayant progressé dans les 18 mois suivant un traitement initial incluant une	Efficacité et tolérance d'ide-cel

				GCSH autologue ou sans GCSH, ou chez les patients avec une réponse inadéquate après une GCSH pendant le traitement initial	
<b>KarMMa-3 NCT03651128</b>	10/2018	05/2022	III	Patients avec un <b>myélome multiple en rechute et réfractaire</b>	Efficacité et tolérance d'ide-cel versus traitements standards
<b>KarMMa-4 NCT04196491</b>	05/2020	01/2025	I	Patients avec un <b>myélome multiple nouvellement diagnostiqué et de haut risque</b>	Dose cible optimale et tolérance d'ide-cel
<b>GC-LTFU-001 NCT03435796</b>	06/2018	11/2032	II/III	Patients adultes ou pédiatriques <b>traités par CAR-T cells et ayant participé à des études Celgene</b>	<b>Suivi à long terme</b> de l'efficacité et la tolérance

## 3. Complément B. Tableaux de synthèse

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

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique CEESP	Réserve
<b>Objectif</b>		
L'objectif de cette évaluation médico-économique est d'établir la frontière d'efficacité, en considérant toutes les stratégies thérapeutiques pertinentes dans la population éligible à ide-cel, pour son indication du traitement des patients adultes atteints d'un myélome multiple en rechute et réfractaire (MMRR) ayant reçu au moins trois traitements antérieurs, incluant un agent immunomodulateur, un inhibiteur de protéasome et un anticorps anti-CD38, et dont la maladie a progressé pendant le dernier traitement.	<p>L'objectif de l'étude est acceptable. Il précise la notion d'éligibilité au traitement par ide-cel par rapport au libellé de l'AMM. En effet, le périmètre de l'AMM ne précise pas que les patients devront être en bon état de santé général, et ne pas avoir de comorbidités importantes afin de pouvoir bénéficier du traitement. Néanmoins cette restriction est commune aux CAR-T, et correspond bien à ce qui sera observé en pratique courante de soins.</p> <p>Dans l'essai KarMMA, l'éligibilité des patients était déterminée avant l'aphérèse. Les patients devaient avoir un score de performance ECOG <math>\leq 1</math> (critère d'inclusion), afin d'anticiper la possibilité d'une détérioration de l'état entre la leucaphérèse et la perfusion d'ide-cel compte tenu du délai de fabrication.</p>	Pas de réserve
<b>Choix structurants</b>		
<b>Type d'analyse</b> : ACE + ACU	Conforme	Pas de réserve
<b>Perspective</b> : système de santé (assurance maladie, complémentaire et reste à charge pour le patient)	Conforme	Pas de réserve
<p><b>Horizon temporel</b> : vie entière de 8 ans.</p> <p>L'industriel justifie l'horizon vie entière en se fondant sur :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- des données de la littérature décrivant l'histoire naturelle de la maladie, avec la description d'une survie médiane des patients en 4e ligne recevant des traitements usuels de 8,7 mois (IC95% : [5,5 ; 12,4]) et environ 20% des patients toujours en vie à 24 mois (Bruno et al et Blimark et al 2018),</li> <li>- le mécanisme d'action et l'effet d'ide-cel suggéré par les données cliniques de l'essai KarMMA avec 33% des patients présentant une réponse complète permettant d'envisager un pronostic favorable à long terme ;</li> <li>- la durée nécessaire pour atteindre l'épuisement de la cohorte dans le bras des traitements usuels, sur la base des hypothèses d'extrapolations retenues</li> </ul>	Choix acceptable, toutefois un horizon temporel de 5 ans serait probablement tout aussi adapté, compte tenu du pronostic de la pathologie et de l'absence de données à long terme d'ide-cel, ce qui augmenterait le RDCR de plus de 20%.	Pas de réserve

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique CEESP	Réserve
<p>en analyse de référence pour la survie globale (SG) des patients de l'étude KARMMa-RW ;</p> <p>NB : l'extinction complète de la cohorte est atteinte au bout de 14 ans dans le bras ide-cel (sur la base des extrapolations avec la fonction Weibull de données de SG de l'essai KarMMA).</p> <p><i>Analyses de sensibilité : 5 ans (RDCR +22%), 10 ans (RDCR -4%), 15 ans (RDCR -6%).</i></p>		
<p><b>Actualisation : 2,5%</b></p> <p><i>Analyses de sensibilité : 0% (RDCR -7%), 4,5% (RDCR +6%)</i></p>	Conforme	Pas de réserve
<p><b>Population d'analyse :</b> il s'agit de la population de l'indication de l'AMM, soit les patients adultes atteints de myélome multiple ayant reçu au moins trois traitements antérieurs incluant un agent immunomodulateur, un inhibiteur du protéasome, et un anticorps monoclonal anti-CD38 et dont la maladie a progressé lors du dernier traitement. Toutefois, l'industriel précise qu'au sein de cette population, l'analyse ne concerne que les patients qui seraient éligibles à un traitement par CAR-T. En effet, pour pouvoir bénéficier du traitement par ide-cel, les patients doivent avoir un état de santé général conservé (score ECOG <math>\leq</math> 1). Cette restriction correspond aux patients inclus dans l'essai KarMMA, et sera également appliquée en pratique courante de soin.</p> <p><b>Sous-population d'analyse :</b></p> <p>L'efficacité d'ide-cel a été analysée dans deux sous-populations de l'essai KarMMA :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- La sous-population des patients traités par ide-cel (N = 128). Par rapport à l'analyse de référence, cette population n'intègre pas les 12 patients n'ayant pas reçu l'injection du CAR-T après la leucaphérèse pour les raisons suivantes : événements indésirables (1 patient), décision médicale (3 patients), progression de la maladie (1 patient), retrait de consentement (4 patients), échec de production du traitement (1 patient) ou décès (2 patients).</li> <li>- La sous-population des patients ayant reçu la dose cible ide-cel retenue à l'AMM (i.e. 450x106 cellules CAR-T ; N = 54). Bien qu'un intervalle soit toléré (entre 260 et 500 x106 lymphocytes T viables CAR-positifs), cette dose cible devrait être celle la plus fréquemment administrée en vie réelle.</li> </ul>	<p>Acceptable, la restriction de la population d'analyse aux seuls patients éligibles à un traitement par CAR-T est cohérente avec la pratique attendue.</p> <p>Les analyses en sous-population sont acceptables, bien que peu informatives au regard de la pratique, puisqu'il est possible que certains patients effectuant une leucaphérèse ne soient finalement pas injectés.</p>	Pas de réserve

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique CEESP	Réserve
<p><b>Options comparées</b> : Aucun médicament ne dispose d'une AMM ou d'une ATU de cohorte superposable à ide-cel, soit à partir de la 4<sup>e</sup> ligne. Les comparateurs pertinents ont été identifiés à l'aide des recommandations qui sont globalement cohérentes avec les traitements utilisés dans l'étude KarMMa-RW<sup>1</sup> et le registre français EMMY<sup>2</sup>.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Intervention évaluée : Abecma (Idecabtagene vicleucel)</li> <li>– Comparateurs : comparateur unique représentant l'ensemble des traitements usuels dans l'indication (données issues de l'étude observationnelle KarMMa-RW). Ce mix de traitement est appelé traitements usuels dans toute la suite du document.</li> </ul> <p>Comparateurs exclus :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Blenrep est indiqué chez les patients adultes atteints de myélome multiple, ayant reçu au moins 4 traitements antérieurs (contre 3 pour ide-cel) et dont la maladie est réfractaire à au moins un inhibiteur du protéasome, un agent immunomodulateur et un anticorps anti-CD38, et dont la maladie a progressé lors du dernier traitement. À ce titre, Blenrep est un traitement qui doit être utilisé en aval de l'indication d'ide-cel. En l'absence de données sur sa future utilisation en vie réelle, il a été introduit dans la présente évaluation médico-économique au travers de deux scénarii (i.e. utilisation de Blenrep à hauteur de 50% ou 100% en 5<sup>e</sup> ligne après ide-cel ou après traitements usuels).</li> <li>– Nexpovio : actuellement disponible en France en ATU nominative, il a obtenu son AMM à partir de la 5<sup>e</sup> ligne de traitement du MM. Compte tenu de sa place dans la stratégie thérapeutique ultérieure à celle d'ide-cel, et en l'absence de prix publié, il n'a pas été considéré comme un comparateur pour l'analyse.</li> <li>– Ciltacabtagene autoleucel : seules des données de phase 1b sont disponibles. Trop peu d'informations sont publiées à ce jour pour pouvoir l'inclure dans l'analyse.</li> </ul>	<p>Le comparateur unique retenu dans l'analyse est acceptable compte tenu des recommandations, de l'absence de consensus clair et de l'existence de nombreux traitements utilisés dans l'indication évaluée.</p> <p>À noter que l'exclusion de Blenrep et Nexpovio, se fonde sur leur AMM qui les positionne en 5<sup>e</sup> ligne et sur l'absence de données sur leur utilisation en vie réelle.</p> <p>Toutefois, l'utilisation de Blenrep en 4<sup>e</sup> ligne ne peut être exclue au regard de l'avis de la Commission de la Transparence, publié le 16 décembre 2020, qui indique que le Blenrep est un traitement de recours du MM lorsque toutes les options thérapeutiques ont été épuisées, sur avis d'une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP). Ce positionnement ne permet pas d'exclure les patients en 4<sup>e</sup> ligne.</p> <p>De plus, l'essai KarMMa ayant inclus des patients avec une médiane de 6 traitements antérieurs (3 à 17), l'utilisation d'ide-cel dans des lignes plus tardives ne peut être écartée.</p> <p>Finalement, en l'absence de donnée d'utilisation de ces nouveaux traitements, il subsiste une incertitude quant à leur place dans la prise en charge des patients lourdement prétraités, et leur potentielle interchangeabilité. Pour justifier l'exclusion de Blenrep et Nexpovio, l'industriel a présenté les résultats de 2 comparaisons indirectes, indiquant des résultats en faveur d'ide-cel et venant suggérer que l'inclusion de ces comparateurs ne modifierait pas la frontière d'efficacité. Toutefois, la taille effective de l'échantillon (effective sample size ; ESS) après ajustement a été réduite de plus de 50% de la population initiale soulignant les différences des populations entre les essais et l'incertitude entourant les résultats obtenus.</p>	<p>Pas de réserve</p>

## Modélisation

<sup>1</sup> KarMMa-RW : étude non interventionnelle (Real World ; RW), rétrospective et multicentrique conduite pour évaluer les schémas de traitement des patients, en vie réelle, ayant un myélome multiple en rechute et réfractaire, triples exposés aux agents immunomodulateurs, inhibiteurs du protéasome et anticorps anti-CD38.

<sup>2</sup> EMMY : épidémiologie de la prise en charge thérapeutique du myélome multiple en France dont l'objectif est de décrire en vie réelle, l'ensemble des prises en charge thérapeutiques prescrites chez des patients atteints de MM et traités à l'hôpital, du diagnostic jusqu'à la fin de leur dernière année de suivi.

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique CEESP	Réserve
<p><b>Population simulée</b> : population de l'essai de phase II KarMMa (N = 140), correspondant à l'ensemble des patients inclus dans l'essai. Les caractéristiques des patients sont présentées dans le Tableau 6 dans le complément C.</p> <p><b>Analyse de la transposabilité</b> : les caractéristiques des patients de l'essai KarMMa ont été comparées aux caractéristiques des patients français du registre EMMY.</p> <p>L'étude EMMY (épidémiologie de la prise en charge thérapeutique du myélome multiple en France) a pour objectif principal de décrire en condition de vie réelle, l'ensemble des prises en charge thérapeutiques prescrites chez des patients atteints de MM et traités à l'hôpital, du diagnostic jusqu'à la fin de leur dernière année de suivi. Il s'agit d'une étude observationnelle, rétrospective, et multicentrique menée dans 70 centres français spécialisés dans la prise en charge du myélome et membres de l'Intergroupe Francophone du Myélome (IFM). Dans le rapport intermédiaire disponible à ce jour, les patients avaient été inclus soit entre août et décembre 2017, soit entre octobre et décembre 2018 et le suivi de ces patients était réalisé jusqu'à fin 2019. Le Tableau 7 du complément C présente les caractéristiques des patients français de EMMY en comparaison à ceux de l'étude KarMMa.</p> <p>Des différences sont mises en évidence, avec notamment une population française plus âgée en moyenne de 10 ans (médiane de 72 ans dans EMMY versus 61 ans dans KarMMa), plus fragile (ECOG&gt;2 d'environ 20% dans EMMY versus 2,1% dans KarMMa), et avec une proportion moins importante de patients à haut risque cytogénétique (20% dans EMMY vs 35% dans KarMMa).</p> <p>Concernant les différences relatives au stade de la maladie ISS (International Scoring System), il est difficile de conclure avec 40% de données manquantes dans l'étude EMMY. Toutefois, l'industriel explique que l'analyse en sous-groupe des données d'efficacité dans KarMMa n'a pas révélé de différence notable entre les patients de moins de 65 ans et les autres, ou au regard du risque cytogénétique.</p> <p>De par l'expérience acquise de l'utilisation des CAR T dans le lymphome, l'industriel estime que la population traitée par ide-cel en vie réelle serait probablement davantage représentative de celle de l'essai KarMMa que de l'intégralité de la population couverte par son AMM.</p>	<p>La définition de la population simulée est cohérente avec l'objectif de l'analyse.</p> <p>Concernant l'analyse de la représentativité, dans le registre EMMY seules les caractéristiques des patients à partir de la 3e ligne étaient disponibles et ont été présentées pour justifier de la transposabilité des patients inclus dans l'essai avec la vie réelle. Les patients inclus dans l'étude EMMY n'apparaissent donc pas complètement superposables à la population de l'étude KarMMa.</p> <p>Certaines différences mises en avant par la comparaison avec le registre EMMY peuvent s'expliquer par les critères d'éligibilité de l'étude KarMMa, notamment sur l'exposition préalable à certaines classes thérapeutiques et sur le statut ECOG. Étant donné qu'une sélection de patients sera effectuée en pratique courante, notamment au regard du score ECOG, pour pouvoir juger de l'éligibilité des patients, la comparaison à des patients tout venant dans l'indication n'est probablement pas adaptée.</p> <p>La transposabilité de la population de l'étude KarMMa-RW avec la population française n'a pas été présentée, ni discutée.</p>	<p>Pas de réserve</p>
<p><b>Modèle</b> : Modèle de cohorte de type « aire sous la courbe » (modèle de survie partitionnée) à trois états de santé mutuellement exclusifs.</p> <p><b>États du modèle en Analyse de référence</b> :</p>	<p>La structure du modèle est acceptable au regard de l'histoire naturelle de la maladie, et des données disponibles pour renseigner l'évolution des patients.</p>	<p>Pas de réserve</p>

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique CEESP	Réserve
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Survie sans progression (SSP) ou Pré-progression ;</li> <li>- Survie post-progression (SPP) ou « Post-progression ;</li> <li>- Décès.</li> </ul>	<p>À noter toutefois que la modélisation repose sur les critères de SSP et de SG qui sont des critères de jugement secondaires exploratoires dans l'essai.</p>	
<p><b>Événements intercurrents</b></p> <p><b>Effets indésirables (EI) :</b> prise en compte de l'ensemble des EI de grade 3 et 4 observés dans l'essai chez plus de 1,9% des patients (non-prise en compte des occurrences). Les EI de grade 1-2 tels que les syndromes de relargage des cytokines (SRC), la neurotoxicité, la cytopénie et l'hypogammaglobulinémie spécifiques au traitement par CAR-T ont été ajoutés à la suite de l'échange technique. Les EI ont un impact sur l'utilité et les coûts modélisés en une fois et au 1er cycle du modèle.</p> <p><b>Arrêts de traitement :</b> le traitement par ide-cel consiste en une injection unique. Pour le bras comparateur, le modèle considère la durée des cycles de chaque protocole de chimiothérapie.</p> <p><b>Traitement post-progression :</b> modélisation en termes de coûts uniquement. Les traitements considérés sont supposés identiques à ceux reçus en 4<sup>e</sup> ligne décrits dans une étude observationnelle (KarMMa-RW, décrite ci-après). Il est fait l'hypothèse que 40% des patients qui progressent reçoivent une 5<sup>e</sup> ligne de traitement sur la base de l'étude EMMY (37%) et d'une enquête réalisée par Celgene (41%). En analyse de référence, 100% des patients traités en 5<sup>e</sup> ligne reçoivent des traitements usuels. Deux scénarii sont testés : 100% des patients reçoivent Blenrep ; et mix de Blenrep (50%) et des traitements usuels (50%).</p>	<p>Acceptable</p> <p>Les données cliniques montrent qu'un même patient peut présenter plus d'un EI. L'absence de prise en compte des occurrences n'est pas susceptible d'impacter les résultats compte tenu de la durée de traitement d'ide-cel.</p> <p>La modélisation des lignes ultérieures ne repose pas sur celles observées dans l'essai, mais les hypothèses simplificatrices réalisées ne sont pas susceptibles d'impacter le résultat, comme le témoigne les analyses en scénario testées (le RDCR augmente entre +2% et +5% respectivement avec une hypothèse de 50% et 100% d'utilisation de Blenrep en 5<sup>e</sup> ligne).</p>	Pas de réserve
<p><b>Gestion de la dimension temporelle</b></p> <p><b>Durée de simulation :</b> 8 ans</p> <p><b>Cycles :</b> 30 jours (avec correction de demi-cycle), cohérent avec le rythme d'administration et de suivi des patients traités avec un protocoles de chimiothérapie.</p> <p><b>Hypothèses d'extrapolation :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Les données observées ont été ajustées par une fonction paramétrique permettant leur extrapolation au-delà du suivi de l'essai ;</li> <li>- Hypothèse des risques proportionnels vérifiés pour la SG mais non vérifiés pour la SSP de la population ITT ce qui a conduit à privilégier une extrapolation indépendante en analyse principale ;</li> </ul>	<p>Durée de simulation : cf Horizon temporel.</p> <p>Au regard des données de SG immatures (55% des patients encore à risque à 20 mois), et du suivi médian de SG court (21,4 mois), l'impact de l'hypothèse d'un effet qui perdure au-delà du suivi est fort, et ne s'avère pas conservateur, comme le montre les scénarii testant des hypothèses moins favorables sur la SG d'ide-cel (variation du RDCR de +31%).</p>	Pas de réserve

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique CEESP	Réserve																																
<p>– Hypothèse d'un effet traitement qui perdure dans le temps jusqu'à la fin de l'horizon temporel. Des scénarii alternatifs ont été testés ;</p> <p>– Les scores d'utilité sont invariants dans le temps et fonction de l'état de santé.</p> <p><i>Analyses de sensibilité : durée de simulation de 5 ans (RDCR +22%), 10 ans (RDCR -4%), 15 ans (RDCR -6%), hypothèse d'une diminution de l'effet traitement au-delà de la période de suivi médiane de 24 mois (probabilité moyenne entre les 2 bras) (RDCR +31%), équivalence de l'efficacité entre ide-cel et les « Traitements usuels » à partir de 36 mois (RDCR +31%)</i></p>																																		
<p><b>Sources de données d'efficacité :</b></p> <p>– <b>Ide-cel :</b> Etude KarMMa de phase II multicentrique internationale non comparative. Au cut-off d'avril 2020 (15 mois de suivi) : 140 patients ont été inclus et ont eu une leucaphérèse, et 128 patients ont été traités par ide-cel dont 54 patients à la dose cible de 450x106 cellules CAR-T d'ide-cel (Munshi et al 2021). Le critère de jugement principal était le taux de réponse globale (ORR pour overall response rate). Les autres critères secondaires (SG et SSP) n'ayant pas été intégrés dans la prise en compte des analyses multiples, sont exploratoires.</p>	<p>Les sources de données mobilisées et la méthode d'estimation des courbes de survie sont acceptables même si elles soulèvent plusieurs limites.</p> <p>La source de données externe (étude KarMMa-RW) utilisée pour la comparaison indirecte, apparaît cohérente avec la pratique française (registre EMMY).</p> <p><b>Intégration des courbes de survie dans le modèle</b></p> <p>Du fait du design de l'étude KarMMa non comparatif, il est impossible d'estimer l'effet relatif du traitement par ide-cel. Bien que pertinente en l'absence d'essai randomisé et comparatif, la méthodologie de l'IPTW soulève plusieurs risques de biais rendant l'interprétation des résultats incertaine :</p>	<p>Reserve importante</p>																																
<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Population incluse (N = 140)</th> <th>Population incluse et traitée par ide-cel (N = 128)</th> <th>Population traitée à la dose 450 x 106 cellules CAR-T (N=54)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ORR, n (%)</td> <td>94 (67,1)</td> <td>94 (73,4)</td> <td>44 (81,5)</td> </tr> <tr> <td>IC95%</td> <td>[59,4 ; 74,9]</td> <td>[65,8 ; 81,1]</td> <td>[68,6 ; 90,7]</td> </tr> <tr> <td>p</td> <td>&lt;0,0001</td> <td>&lt;0,0001</td> <td>&lt;0,0001</td> </tr> <tr> <td>Médiane SSP (mois)</td> <td>9,46</td> <td>8,57</td> <td>12,22</td> </tr> <tr> <td>IC95%</td> <td>[6,90 ; 12,52]</td> <td>[6,01 ; 11,33]</td> <td>[8,84 ; 13,14]</td> </tr> <tr> <td>Médiane SG (mois)</td> <td>21,36</td> <td>NE</td> <td>NE</td> </tr> <tr> <td>IC95%</td> <td>[19,29 ; NE]</td> <td>[18,86 ; NE]</td> <td>[NE ; NE]</td> </tr> </tbody> </table>		Population incluse (N = 140)	Population incluse et traitée par ide-cel (N = 128)	Population traitée à la dose 450 x 106 cellules CAR-T (N=54)	ORR, n (%)	94 (67,1)	94 (73,4)	44 (81,5)	IC95%	[59,4 ; 74,9]	[65,8 ; 81,1]	[68,6 ; 90,7]	p	<0,0001	<0,0001	<0,0001	Médiane SSP (mois)	9,46	8,57	12,22	IC95%	[6,90 ; 12,52]	[6,01 ; 11,33]	[8,84 ; 13,14]	Médiane SG (mois)	21,36	NE	NE	IC95%	[19,29 ; NE]	[18,86 ; NE]	[NE ; NE]	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Méthode de sélection des facteurs pronostiques non robuste, reposant uniquement sur l'avis de sept cliniciens qui ont sélectionné et classé les facteurs pronostiques, puis ont jugé de leur importance. Une revue de littérature et la réalisation de méta-analyse aurait été préférable ;</li> <li>– Certains facteurs pronostiques reconnus, tel que le score ECOG, l'anomalie cytogénétique, le niveau de LDH et de <math>\beta 2</math> microglobuline n'ont pas été utilisés pour la construction du score de propension ;</li> <li>– Dans KarMMa-RW, de nombreux paramètres ont plus de 30% de données manquantes, du fait de la nature rétrospective de l'étude, notamment les facteurs pronostiques suivants : ECOG (47% de données manquantes), anomalie cytogénétique (57%), niveau de LDH (37%) ou niveau de <math>\beta 2</math> microglobuline (61%). Aucune imputation multiple n'a été réalisée pour ces variables, car limitée aux paramètres avec moins de 30% de données manquantes.</li> </ul>	
	Population incluse (N = 140)	Population incluse et traitée par ide-cel (N = 128)	Population traitée à la dose 450 x 106 cellules CAR-T (N=54)																															
ORR, n (%)	94 (67,1)	94 (73,4)	44 (81,5)																															
IC95%	[59,4 ; 74,9]	[65,8 ; 81,1]	[68,6 ; 90,7]																															
p	<0,0001	<0,0001	<0,0001																															
Médiane SSP (mois)	9,46	8,57	12,22																															
IC95%	[6,90 ; 12,52]	[6,01 ; 11,33]	[8,84 ; 13,14]																															
Médiane SG (mois)	21,36	NE	NE																															
IC95%	[19,29 ; NE]	[18,86 ; NE]	[NE ; NE]																															
<p>– <b>Traitements usuels :</b> Étude non interventionnelle KarMMa-RW rétrospective et multicentrique conduite pour évaluer les schémas de traitement des patients, en vie réelle (Real World ; RW), ayant un MM en R/R triple exposés aux agents immunomodulateurs, inhibiteurs du protéasome et anticorps anti-CD38.</p>	<p>Ces biais engendrent une incertitude sur la quantité de l'effet d'ide-cel par rapport aux traitements usuels.</p>																																	

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique CEESP	Réserve
<p>Les données ont été collectées à partir des dossiers médicaux (centres en Europe et aux USA), du registre Connect MM (incluant les patients nouvellement diagnostiqués pour MM via 200 centres aux USA) et de 4 bases de données externes (COTA Real World Evidence, Flatiron Health Database, GRN et M2Gen). Les données individuelles ont été collectées rétrospectivement à partir de chacune des sources, et compilées.</p> <p>Les patients de l'étude KarMMa-RW ont été sélectionnés pour correspondre aux critères d'éligibilité des patients inclus dans l'étude KarMMa. Sur les 1 171 patients de la cohorte RRMM réfractaires, seuls 528 patients ont reçu une nouvelle thérapie (cohorte RRMM recevant une nouvelle thérapie). De plus, parmi les 528 patients qui ont reçu une nouvelle thérapie, les patients ayant des comorbidités ainsi qu'un score ECOG <math>\geq 2</math>, lorsque celui-ci était disponible, ont été exclus. Au final, il y avait 190 patients (Eligible RRMM cohort) identifiés dans la cohorte dont les caractéristiques d'inclusion étaient similaires à celles des patients inclus dans l'étude KarMMa. Parmi eux, 86 patients (45%) étaient européens.</p> <p>Les médianes de SG et de SSP étaient respectivement de 14,7 mois et 3,5 mois.</p> <p>Hypothèse : En l'absence de données spécifiques à chaque protocole thérapeutique, le modèle suppose une efficacité moyenne entre les différentes chimiothérapies, en se basant sur les résultats de l'étude KarMMa-RW. Les données de tolérance ont été recueillies pour les 3 protocoles les plus fréquents dans l'étude KarMMa-RW à partir de la littérature.</p> <p><b>Intégration des courbes de survie dans le modèle :</b></p> <p>En l'absence de données comparatives disponibles, une comparaison indirecte a été réalisée et plus précisément un score de propension de type « inverse probability of treatment weighting » (IPTW) dans le but d'obtenir des pseudo-populations comparables, à partir des données individuelles des patients de chacune des deux études. Chaque patient reçoit une pondération inverse de sa probabilité d'avoir reçu son traitement. Au total, 8 covariables d'ajustement sont prises en compte : l'âge, le sexe, la concentration sanguine d'albumine, la concentration sanguine de calcium, et le temps depuis le diagnostic initial.</p> <p><b>Méthode d'extrapolation des courbes de survie :</b></p> <p>Extrapolation des courbes individuelles de survie de SSP et de SG du bras ide-cel de l'essai KarMMa et du bras traitements usuels de l'étude en vie réelle KarMMa-</p>	<p>Par ailleurs, l'ajustement par IPTW engendre une amélioration des résultats de survie d'ide-cel par rapport à la population de l'essai KarMMa du fait d'une exposition aux traitements antérieures plus forte dans l'essai KarMMa par rapport à KarMMa-RW. Ce point n'a pas été discuté par l'industriel. (cf Complément C Tableau 9 ; Figure 2 et Figure 3.).</p> <p><b>Méthode d'extrapolation des courbes de survie</b></p> <p>La méthode d'extrapolation est conforme, et l'utilisation des fonctions paramétriques repose sur des choix conservateurs. Des scénarii plus optimistes sont présentés en sensibilité.</p> <p>La HAS souligne que l'hypothèse des risques proportionnels n'a pas été testée pour les sous-groupes.</p>	

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique CEESP	Réserve																					
<p>RW. Une distribution paramétrique a été appliquée à chacune de ces 2 courbes afin de les extrapoler au-delà de la période d'observation.</p> <p>La sélection de la distribution paramétrique pour l'analyse de référence a été effectuée de la façon suivante :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Vérification de l'hypothèse de proportionnalité des risques ;</li> <li>– Qualité de l'ajustement visuel entre la courbe de Kaplan-Meier et les différentes extrapolations fournies par chaque fonction paramétrique ;</li> <li>– Critère statistique (AIC/BIC) : plus la valeur du critère statistique est basse, meilleure est la qualité de l'ajustement.</li> </ul> <p>La fonction Weibull a été sélectionnée pour extrapoler la SSP et la SG des 2 bras. Des analyses en scénario ont été conduites faisant varier la fonction paramétrique. Le détail est présenté en complément C du Tableau 11 au Tableau 14 et de la Figure 4 à la Figure 7.</p> <p><i>Analyses de sensibilité : fonction Log-normal pour la SSP (RDCR -6%), et Exponentielle pour la SG (RDCR -12%).</i></p> <table border="1" data-bbox="152 756 1028 1139"> <thead> <tr> <th>SSP</th> <th>Analyse de référence</th> <th>Scénario</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3"><b>SSP</b></td> </tr> <tr> <td>Ide-cel</td> <td>Weibull</td> <td>Log-normal</td> </tr> <tr> <td>Traitements usuels</td> <td>Weibull</td> <td>Log-normal</td> </tr> <tr> <td colspan="3"><b>SG</b></td> </tr> <tr> <td>Ide-cel</td> <td>Weibull</td> <td>Exponentielle</td> </tr> <tr> <td>Traitements usuels</td> <td>Weibull</td> <td>Exponentielle</td> </tr> </tbody> </table>	SSP	Analyse de référence	Scénario	<b>SSP</b>			Ide-cel	Weibull	Log-normal	Traitements usuels	Weibull	Log-normal	<b>SG</b>			Ide-cel	Weibull	Exponentielle	Traitements usuels	Weibull	Exponentielle		
SSP	Analyse de référence	Scénario																					
<b>SSP</b>																							
Ide-cel	Weibull	Log-normal																					
Traitements usuels	Weibull	Log-normal																					
<b>SG</b>																							
Ide-cel	Weibull	Exponentielle																					
Traitements usuels	Weibull	Exponentielle																					
<p><b>Méthodes d'estimation des événements intercurrents</b></p> <p><b>Effets indésirables d'ide-cel</b> : prise en compte de l'ensemble des EI de grade 3 et 4 observés dans l'essai KarMMA chez plus de 1,9% des patients. Ainsi que les grades 1-2 spécifiques à ide-cel (SRC, neurotoxicité, cytopénie, hypogammaglobulinémie).</p>	<p>La méthode d'estimation des EI du bras traitements usuels est acceptable en l'absence d'essai randomisé, et du recueil de la tolérance dans l'étude KARMMA-RW, cependant cela soulève une incertitude sur la représentativité du profil de tolérance.</p>	<p>Reserve mineure</p>																					

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique CEESP	Réserve
<p>Il a été fait l'hypothèse d'une durée de résolution de l'hypogammaglobulinémie au cours du premier cycle, avec application des coûts de prise en charge et d'une désutilité pendant 1 mois. Un scénario teste une durée de résolution de 18 mois.</p> <p><b>Effets indésirables des Traitements usuels</b> : l'étude KarMMa-RW n'ayant pas permis d'informer la tolérance, il est supposé que les EI des traitements usuels correspondent à ceux des trois combinaisons les plus fréquemment décrites et pour lesquelles des données sont disponibles dans la littérature (moyenne des fréquences observées au sein de 3 essais). Ces trois protocoles correspondent à :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– carfilzomib, pomalidomide et dexaméthasone (KPd)</li> <li>– carfilzomib, cyclophosphamide et dexaméthasone KCyd</li> <li>– daratumumab, pomalidomide et dexaméthasone (DPd)</li> </ul> <p>La liste des EI et leur pourcentage d'observation sont présentés dans le complément C Tableau 15.</p> <p><b>Durée de traitement</b> : le traitement par ide-cel consiste en une injection unique. L'industriel n'a pas souhaité prendre en compte les retraits dans la modélisation (n=27 patients, soit 20 %), car le RCP ne prévoit pas de situation clinique pour laquelle une 2nd injection serait utile. Pour le bras comparateur, le modèle considère la durée des cycles de chaque protocole de chimiothérapie.</p> <p><b>Traitements post-progression</b> : pas de prise en compte des effets des traitements post-progression (impact uniquement les coûts). La répartition des traitements en 5e ligne est celle observée dans l'étude KarMMa-RW en 4e ligne. En analyse de référence, 100% des patients traités en 5e ligne reçoivent des traitements usuels. Deux scénarii sont testés : 100% des patients reçoivent Blenrep ; et mix de Blenrep (50%) et des traitements usuels (50%).</p> <p><i>Analyse de sensibilité : répartition post-progression 100% Blenrep (RDCR +5%), répartition post-progression 50% Blenrep et 50% traitements usuels (RDCR +2%).</i></p>		
<p><b>Validation</b></p> <p><b>Validation interne</b> : contrôle qualité du modèle par un programmeur senior non impliqué dans le développement du modèle (vérification des données d'entrée et validation de la programmation de l'analyse principale et des analyses de sensibilité déterministes et probabilités).</p>	<p><b>Validation interne</b> : acceptable.</p> <p><b>Validation externe</b> : l'industriel ne présente aucune donnée au-delà de 24 mois, ne permettant pas de valider les extrapolations au-delà de la période d'observation de l'étude KarMMa-RW (suivi de 24 mois).</p>	<p>Réserve importante</p>

Évaluation déposée par l'industriel					Analyse critique CEESP	Réserve
<p><b>Validation externe :</b> Les extrapolations de la SSP et de la SG ont été comparées aux données disponibles dans la littérature, principalement pour le bras des traitements usuels. Le tableau ci-dessous reprend les résultats de cette comparaison.</p>					<p>La démonstration de la validité externe n'est donc pas assurée, au regard du faible nombre d'études reportées, et des différences observées. L'industriel ne précise pas si une recherche exhaustive de la littérature a été faite afin de justifier de la non-faisabilité d'une comparaison des sorties du modèle sur le plus long terme.</p> <p><b>Validation croisée :</b> l'industriel présente et discute les résultats de l'étude de l'ICER au regard des résultats du modèle français.</p>	
<b>SG traitements usuels</b>						
	6 mois	12 mois	18 mois	24 mois		
Résultats du modèle (KARMMa-RW ajusté et extrapolé)	76%	56%	39%	30%		
KarMMa-RW (non ajusté)	74%	52%	37%	-		
Étude MAMMOTH (Triple et quadri réfractaires ; Gandhi et al. 2019)	~72%	~40%	~28%	~18%		
EMMY 4L-8L (Données poolées 4L+ non disponibles)	~75%-80%	~55%-75%	~35%-70%	-		
Bruno and al.	~60%	~40%	~24%	-		
<b>SSP traitements usuels</b>						
	6 mois	12 mois	18 mois	24 mois		
Résultats du modèle	32%	22%	9%	7,0%		
KarMMa-RW (non ajusté)	33%	20%	15%	-		
Bruno and al.	~32%	~14%	~0%-10%	-		
Yong et al. 2016	~45%	~20%	~5%	-		
<p>Aucune donnée au-delà de 24 mois n'est présentée, limitant la portée de la validation sur l'horizon temporel.</p> <p><b>Validation croisée :</b> comparaison des résultats à l'étude réalisée par l'ICER. Il s'agit d'une analyse coût-efficacité d'ide-cel versus traitements usuels chez les patients RRMM (triple ou quadri-réfractaire) ayant reçu au moins 3 lignes de traitement</p>						

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique CEESP	Réserve
<p>antérieures, sur la base des données de KarMMA et de MAMMOTH, utilisant un modèle de survie partitionné à 3 états de santé couplé à un arbre de décision. Les données d'efficacité de MAMMOTH ont été intégrées et comparées de façon naïve à l'essai KarMMA. Les résultats en termes de QALY et de coûts incrémentaux pour ide-cel étaient de 1,16 et 370 000\$ respectivement (soit environ 317 000 €) contre 0,92 et 349 313 € dans le modèle français.</p>		

### Estimation de l'utilité

**Sources de données** : recueil de données au cours de l'essai KarMMA via le questionnaire EQ-5D-5L (cut off des données à 15 mois), administré aux patients à l'inclusion, au jour de l'injection, pendant le traitement (J1 et J7), après le traitement (aux mois 1, 2, 3, 6, 9, 12, 15, 18, 21, 24 / fin de l'étude), et à la progression/rechute de la maladie ou à la rémission complète. Les scores ont été valorisés sur la matrice française, puis analysées au moyen d'un modèle mixte.

Il est fait l'hypothèse que les utilités utilisées sont identiques entre les 2 bras de traitements, et qu'elles ne dépendent que de l'état de santé. En raison de la courte espérance de vie des patients et d'un horizon temporel limité, il n'est pas modélisé de vieillissement de la population et donc d'évolution de l'utilité en fonction de l'âge des patients.

Des désutilités issues de la littérature sont appliquées en lien avec les EI spécifiques au traitement reçu. Le détail est présenté dans le complément C Tableau 18.

Au premier cycle, une désutilité liée au pré-traitement d'une valeur de -0,06 est appliqué pour les patients recevant ide-cel, afin de prendre en compte l'impact des chimiothérapies reçues en pré-traitement et pouvant altérer la qualité de vie des patients. Cette approche est conservatrice.

#### Scores d'utilité introduits dans le modèle

État de santé	EQ-5D-5L (KarMMA)	EQ-5D-3L (crosswalk)
Désutilité Pré-traitement (ide-cel)	-0,06	-0,101
SSP	0,893	0,721
SPP	0,871	0,672

Les sources de données utilisées pour informer les scores d'utilité ainsi que leur valorisation et leur prise en compte dans le modèle sont acceptables.

L'hétérogénéité des sources pour informer les désutilités liées aux EI ainsi que leur durée de résolution est discutable. Toutefois cette approche est acceptable en l'absence d'alternative possible.

Les analyses de sensibilités conduites permettent de discuter de l'incertitude associée aux données d'utilité.

Pas de réserve

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique CEESP	Réserve
<p><i>Analyses de sensibilité : mapping des scores issus de l'essai KarMMA en EQ-5D-3L via la méthode du crosswalk (RDCR +33%), non prise en compte des désutilités (RDCR -17%).</i></p>		
<p><b>Estimation des coûts</b></p>		
<p>Le détail des coûts est présenté dans le complément C, du Tableau 19 au Tableau 25. Les coûts ont été actualisés en euros 2021.</p> <p><b>Coûts d'acquisition</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Ide-cel : ████████ € TTC pour une dose (source : ████████)</li> <li>– traitements usuels : correspond à un coût moyen pondéré de 9 786 €, calculé à partir des proportions d'utilisation des protocoles observées dans l'étude KarMMA-RW dès lors qu'ils étaient utilisés pour au moins 2 patients, qu'ils possédaient une d'autorisation de commercialisation en France, et dont les posologies étaient référencées et publiées soit pour 52% des patients, 27 protocoles sur 94 au total. Le coût a été calculé à partir des RCP et la base de données du médicament BdM-IT. Un poids moyen de 70 kg (versus 76,3 kg dans KarMMA) et une surface corporelle moyenne de 1,79 m2 ont été considérés, d'après le poids moyen observé chez les patients français en 4e ligne et plus de l'étude de Gonzalez et al. (71,2 kg) et le poids moyen des patients de l'étude EMMY en 3e ligne et plus (68,5 kg).</li> </ul> <p><b>Coût de stockage d'ide-cel</b> : 48 €/poche à chaque administration d'ide-cel (source : référentiel des actes de biologie hors nomenclature).</p> <p><b>Coût de formation des centres</b> : ████████ source : hypothèses de l'industriel et littérature).</p> <p><b>Coût de transport</b> : 113 € (source : rapport de l'inspection générale des finances de 2016 sur la revue des dépenses relatives aux transports sanitaires). Il est appliqué pour les différentes phases du pré-traitement, l'administration d'ide-cel et des traitements usuels, et la prise en charge des EI à l'hôpital.</p> <p><b>Coût d'administration</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– <b>Traitements usuels</b> : coût d'administration moyen pondéré de 2 402 € (Échelle National des Coûts (ENC) MCO 2018)</li> <li>– <b>Idel-cel</b> : les différentes étapes du parcours du patient depuis la leucaphérèse jusqu'à l'administration du CAR-T et l'hébergement du patient à proximité après</li> </ul>	<p>La méthode de valorisation des coûts est discutable, pour les raisons suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Il était nécessaire de faire des hypothèses quant au coût d'administration d'ide-cel en particulier sur le grade de sévérité de GHM le plus adapté. L'industriel a fait l'hypothèse d'une durée d'hospitalisation de 14 jours dans le modèle sur a base des recommandations (Yakoub-Agha et al), sans discuter de ce qui avait été observé dans l'essai.</li> <li>– L'industriel ne présente aucune analyse prenant en compte le retraitement, à minima une analyse de sensibilité le prenant en compte aurait été attendue, pour estimer l'impact sur le RDCR. Si des retraitements sont observés en pratique, cela augmenterait le RDCR.</li> <li>– L'utilisation de données anciennes pour informer le suivi des patients, dans un contexte où la prise en charge a beaucoup évolué, ne permet pas d'assurer la transposabilité à la prise en charge actuelle (Gonzales-Mac-Quire et al) ;</li> <li>– L'utilisation de cette publication nécessite une conversion des coûts qui ne sont pas dans la bonne perspective ; avec l'application d'un coefficient dont la validité de méthode d'estimation n'est pas assurée et qui n'a pas été testé en analyse de sensibilité. La HAS rappelle qu'une étude sur les bases de données médico-administratives aurait permis de s'affranchir de cette problématique.</li> </ul>	<p>Réserve importante</p>

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique CEESP	Réserve														
<p>l'injection ont été valorisées. Le tableau ci-dessous synthétise les coûts considérés dans l'analyse.</p>																
<table border="1"> <thead> <tr> <th>Étape parcours CAR T</th> <th>Coût</th> <th>Total</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Leucaphérèse</td> <td>1 412 €</td> <td rowspan="5">18 523 €</td> </tr> <tr> <td>Chimiothérapie stabilisatrice</td> <td>5 276 €</td> </tr> <tr> <td>Chimiothérapie lymphodéplétive</td> <td>2 121 €</td> </tr> <tr> <td>Injection CAR-T</td> <td>7 910 €</td> </tr> <tr> <td>Hébergement</td> <td>1 261 €</td> </tr> </tbody> </table>	Étape parcours CAR T	Coût	Total	Leucaphérèse	1 412 €	18 523 €	Chimiothérapie stabilisatrice	5 276 €	Chimiothérapie lymphodéplétive	2 121 €	Injection CAR-T	7 910 €	Hébergement	1 261 €		
Étape parcours CAR T	Coût	Total														
Leucaphérèse	1 412 €	18 523 €														
Chimiothérapie stabilisatrice	5 276 €															
Chimiothérapie lymphodéplétive	2 121 €															
Injection CAR-T	7 910 €															
Hébergement	1 261 €															
<p>Détail des coûts d'administration d'ide-cel</p>																
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Coût du pré-traitement d'ide-cel</b> : Seuls les coûts du secteur public (ex-DG) de l'ENC ont été considérés, en cohérence avec l'administration en pratique courante des cellules CAR-T dans des centres certifiés. <ul style="list-style-type: none"> <li>- Coût de la leucaphérèse : 1 412 € (ENC MCO 2018 GHM 28Z16Z) ;</li> <li>- Coût des traitements de la chimiothérapie stabilisatrice : 5 276 € (acquisition et administration), coût total moyen pondéré par la répartition des molécules observées dans KarMMa où 87,6% des patients ont reçu une chimiothérapie stabilisatrice. Hypothèse sur le lieu d'administration avec 50% en hôpital de jour (HDJ) et 50% en hospitalisation complète (ENC MCO 2018 GHM 28Z07Z et GHM 17M06).</li> <li>- Coût d'administration de la chimiothérapie lymphodéplétive : 2 121 €, les molécules utilisées sont en intra-GHS. Hypothèse sur le lieu d'administration avec 50% en HDJ et 50% en hospitalisation complète (ENC MCO 2018 GHM 28Z07Z et GHM 17M06).</li> </ul> </li> <li>• <b>Coût d'administration d'ide-cel</b> : 7 910 € (ENC MCO 2018 GHM 17M153). Le grade 3 a été sélectionné car sa durée moyenne de séjour correspondait à la durée d'hospitalisation de 14 jours recommandée par l'European Society for Blood and Marrow Transplantation (Yakoub et al 2019).</li> <li>• <b>Coût d'hébergement</b> : 85€/nuit (rapport HAS de 2015, conventions de l'Institut Gustave-Roussy à Villejuif avec des hôtels commerciaux proches). Le RCP d'ide-cel prévoit que les patients devront rester à proximité d'un établissement de santé qualifié pendant 4 semaines après l'administration. La durée moyenne du GHS 17M153 utilisé pour valoriser l'administration étant d'environ 13,5 jours (source : ATIH), un coût d'hébergement supplémentaire de 14,5 jours dans des hôtel-patients a été supposé pour l'ensemble des patients, soit 1261 €.</li> </ul>																

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique CEESP	Réserve																																
<p>Bien que le protocole de l'étude KarMMa autorisait le retraitement après la progression de la maladie si les critères d'inclusion étaient remplis, et qu'environ 20% des patients ont été retraités à partir d'ide-cel cryoconservé, aucun retraitement n'est pris en compte dans l'analyse. L'industriel justifie son choix de par le RCP qui ne prévoit aucun retraitement.</p>																																		
<p>– <b>Coûts du suivi des patients</b> : issus de la littérature, ils sont présentés dans le tableau ci-dessous.</p>																																		
<table border="1"> <thead> <tr> <th>Ressources</th> <th>Fréquence/cycle</th> <th>Coût/cycle (€)</th> <th>Source</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="4"><b>Ide-cel</b></td> </tr> <tr> <td>Suivi post-injection</td> <td>Uniquement le 1er cycle</td> <td>1 180,56 €</td> <td>Etude Parcours de soins JeanBlanc G et al 2020.</td> </tr> <tr> <td>Suivi usuel en SSP</td> <td>1</td> <td>2 723,32 €</td> <td>Gonzalez-MacQuire et al 2015 + Yakoub-Agha et al 2020 (cytométrie de flux)</td> </tr> <tr> <td>Suivi en SSP</td> <td>1</td> <td>2 428,23 €</td> <td>Gonzalez-MacQuire et al 2015</td> </tr> <tr> <td colspan="4"><b>Traitements usuels</b></td> </tr> <tr> <td>Suivi usuel en SSP</td> <td>1</td> <td>2 708,10</td> <td>Gonzalez-MacQuire et al 2015</td> </tr> <tr> <td>Suivi en SPP</td> <td>1</td> <td>2 428,23 €</td> <td>Gonzalez-MacQuire et al 2015</td> </tr> </tbody> </table>	Ressources	Fréquence/cycle	Coût/cycle (€)	Source	<b>Ide-cel</b>				Suivi post-injection	Uniquement le 1er cycle	1 180,56 €	Etude Parcours de soins JeanBlanc G et al 2020.	Suivi usuel en SSP	1	2 723,32 €	Gonzalez-MacQuire et al 2015 + Yakoub-Agha et al 2020 (cytométrie de flux)	Suivi en SSP	1	2 428,23 €	Gonzalez-MacQuire et al 2015	<b>Traitements usuels</b>				Suivi usuel en SSP	1	2 708,10	Gonzalez-MacQuire et al 2015	Suivi en SPP	1	2 428,23 €	Gonzalez-MacQuire et al 2015		
Ressources	Fréquence/cycle	Coût/cycle (€)	Source																															
<b>Ide-cel</b>																																		
Suivi post-injection	Uniquement le 1er cycle	1 180,56 €	Etude Parcours de soins JeanBlanc G et al 2020.																															
Suivi usuel en SSP	1	2 723,32 €	Gonzalez-MacQuire et al 2015 + Yakoub-Agha et al 2020 (cytométrie de flux)																															
Suivi en SSP	1	2 428,23 €	Gonzalez-MacQuire et al 2015																															
<b>Traitements usuels</b>																																		
Suivi usuel en SSP	1	2 708,10	Gonzalez-MacQuire et al 2015																															
Suivi en SPP	1	2 428,23 €	Gonzalez-MacQuire et al 2015																															
<p>L'étude Gonzalez-McQuire et al utilisée pour valoriser le suivi en SSP et SPP se fonde sur l'étude rétrospective des dossiers médicaux en 2015 de 76 patients français. Cette étude adopte une perspective mixte, certains coûts dont les examens biologiques, radiologiques, consultations, traitements concomitants, ont été valorisés selon la perspective de l'assurance maladie, et les coûts d'hospitalisations selon une perspective système de soins. Dans la mesure où seuls les coûts agrégés étaient disponibles, un coefficient a été appliqué pour obtenir des coûts en perspective système de soin. Les coefficients ont été estimés grâce à un rapport entre les coûts unitaires valorisés en perspective assurance maladie et en perspective collective à partir des méthodes de valorisation classique utilisant les bases de données de l'assurance maladie (tarifs NABM, CCAM, honoraires...).</p>																																		

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique CEESP	Réserve
<p><b>Événements indésirables</b> : hypothèse que tous les EI de grade 3-4 sélectionnés et certains de grade 1-2 nécessitent une hospitalisation.</p> <p><b>Coût des lignes ultérieures</b> : En analyse de référence, le coût des ligne ultérieures (acquisition et administration) est identique à celui des traitements usuels en 4<sup>e</sup> ligne.</p> <p><b>Soins de fin de vie</b> : 7 578 € (source : ENC 2018 MCO/SSR/HAD et une étude de l'InVS de 2015 informant la proportion des décès par hémopathie maligne survenant en ville et à l'hôpital)</p>		
<b>Analyse de l'incertitude</b>		
<p><b>Sur les choix structurants</b> : horizon temporel (5 ans, 10 ans et 15 ans), taux d'actualisation (0% et 4,5%) ;</p> <p><b>Sur les hypothèses et choix méthodologiques de modélisation</b> : durée de simulation de 8 ans, hypothèse d'un effet traitement qui perdure dans le temps, fonctions paramétriques sélectionnées, application d'une désutilité et d'un coût liés aux EI sur le 1<sup>er</sup> cycle, âge médian de la population simulée de 61 ans, distribution des lignes ultérieures (100% de traitements usuels), variation du prix (-5%,-10%,-20%).</p> <p><b>Analyse déterministe sur les paramètres</b> : bornes arbitraires (+/- 20%) ou bornes des IC95%. Variables testées : données de tolérance, scores d'utilité associés aux états de santé, décréments d'utilité associés aux EI ; coûts.</p> <p><b>Analyse probabiliste</b> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Données de tolérance : distribution Béta</li> <li>- Scores d'utilité : distribution Beta</li> <li>- Décréments d'utilité : distribution Normal</li> <li>- Coûts : distribution Gamma</li> </ul>	L'incertitude est convenablement explorée.	Pas de réserve

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

Résultats de l'analyse de référence	Analyse probabiliste associée
-------------------------------------	-------------------------------

## Résultats

Interventions	Coûts totaux	AV	QALY	RDCR Coût/AV	RDCR Coût/QALY
Traitements usuels	205 400 €	1,58	1,34	-	-
Ide-cel	554 713 €	2,79	2,26	288 622€/AVG	379 317€/QALY

## Coûts totaux par poste

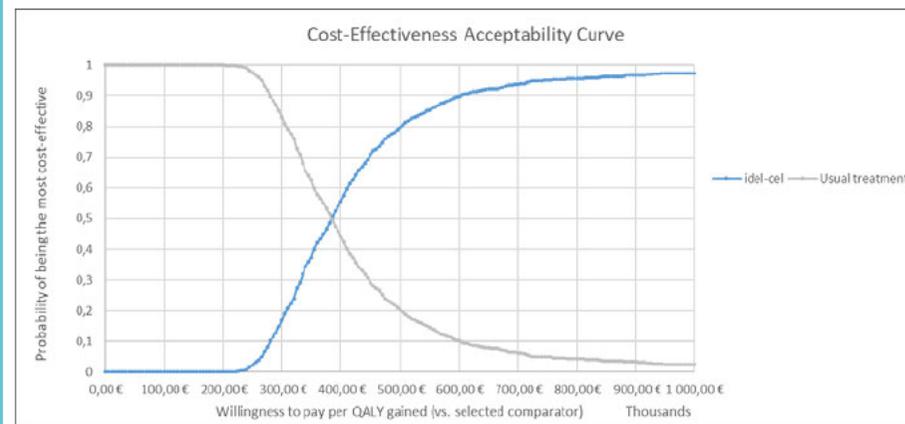
Poste de coût	Ide-cel	Traitements usuels
Coût de prétraitement	██████	██
Coût d'acquisition	██████	██████
Coût d'administration	██████	██████
Coût de suivi	81 724 €	45 995 €
Coûts des traitements ultérieurs	81 011 €	47 467 €
Coût des événements indésirables	12 318 €	2 796 €
Coût de fin de vie	6 693 €	7 253 €
COUT TOTAL	554 713 €	205 400 €
Différentiel de coût	349 312 €	

## Résultats sur les critères de santé

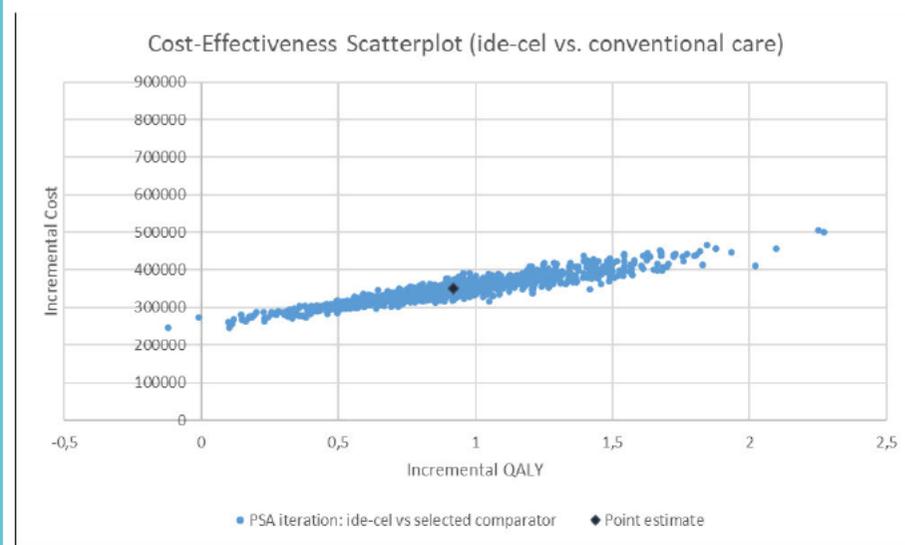
	Ide-cel	Traitements usuels
QALY dans l'état pré-progression	0,94	0,51
QALY dans l'état post-progression	1,50	0,88
TOTAL QALY	2,26	1,34
Différence de QALY	0,92	

Ide-cel à une probabilité de 80% d'être efficace pour une disposition à payer de 500 000 €/QALY.

## Courbe d'acceptabilité



## Plan coût-efficacité du RDCR d'ide-cel vs les traitements usuels.



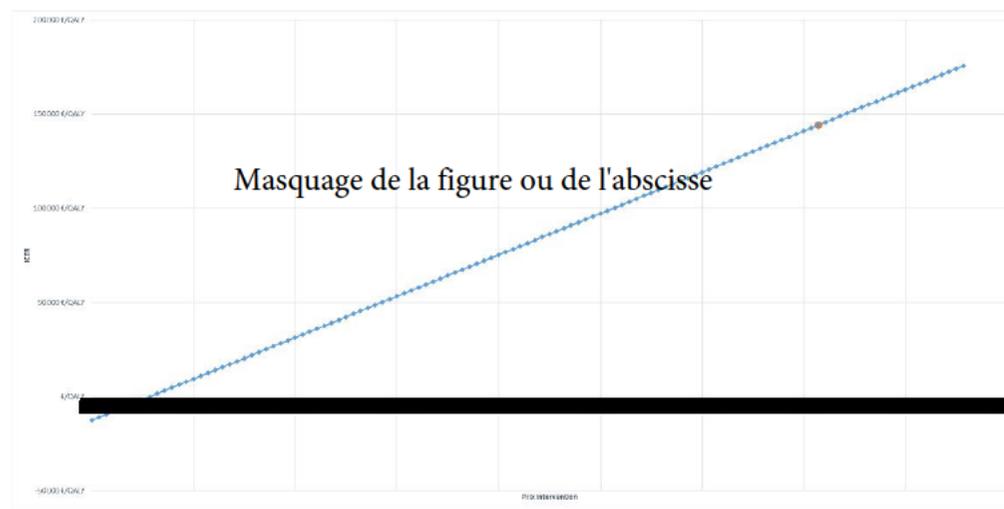
Années de vie dans l'état pré-progression	1,06	0,57
Années de vie dans l'état post progression	1,73	1,01
TOTAL Années de vie	2,79	1,58
Différence années de vie	1,21	

Les résultats pour les sous-populations sont présentés dans le tableau présentant les résultats des principales hypothèses sources d'incertitude.

### Variation du RDCR en fonction du prix

source HAS)

X = prix d'ide-cel



### Baisse de prix et variation du RDCR

Baisse de prix d'ide-cel	Prix d'ide-cel	RDCR
█%	█	343 839 €/QALY
█%	█	308 360 €/QALY
█% (analyse HAS)	█	201 925 €/QALY
█% (analyse HAS)	█	148 707 €/QALY
█% (analyse HAS)	█	95 490 €/QALY
█% (analyse HAS)	█	60 011 €/QALY

### Analyse de l'incertitude

## Principales hypothèses sources d'incertitude

	RDCR (€/QALY) ide-cel vs traitements usuels	Variation vs analyse de référence
Analyse de référence	379 317 €/QALY	-
Horizon temporel 15 ans	356 982 €/QALY	-5,9%
Horizon temporel 10 ans	365 073 €/QALY	-3,8%
Horizon temporel 5 ans	462 195 €/QALY	21,8%
Actualisation 0%	352 917 €/QALY	-7,0%
Actualisation 4,5%	401 578 €/QALY	5,9%
Distribution Log-normal (pour les deux comparateurs)	355 607 €/QALY	-6,3%
Distribution exponentielle (pour les deux comparateurs)	332 108 €/QALY	-12,4%
Moyenne de l'effet traitement sur la SG entre les 2 bras à partir de 24 mois	495 658 €/QALY	30,7%
Équivalence d'efficacité entre ide-cel et les traitements usuels à partir 36 mois	495 007 €/QALY	30,5%
EQ-5D-3L	505 950 €/QALY	33,4%
Pas de désutilités liées aux EI	313 435 €/QALY	-17,4%
Hypogammaglobulinémie persistante à long terme (18 mois)	397 523 €/QALY	4,8%
100% des patients traités en 5e ligne reçoivent Blenrep	396 625 €/QALY	4,6%
50% des patients traités en 5e ligne reçoivent Blenrep / 50% reçoivent des traitements usuels	387 971 €/QALY	2,3%
Analyse en sous-groupe : population traitée par ide-cel (MITT)	293 499 €/QALY	-23%
Analyse en sous-groupe : population traitée par ide-cel à la dose cible de $450 \times 10^6$ cellules CAR-T	221 540 €/QALY	-42%

Principales variables sources d'incertitude statistique

Analyse principale – RDCR 379 317 €/QALY	RDCR associé à la		% variation du RDCR	
	Borne basse	Borne haute	Min	Max
Désutilité : Anémie	371 678 €	387 277 €	-2,0%	2,1%
Utilité post-progression	386 816 €	372 103 €	2,0%	-1,9%
Coût des traitements ultérieurs	372 032 €	386 602 €	-1,9%	1,9%
Coût des traitements usuels	386 518 €	372 117 €	1,9%	-1,9%
EI ide-cel : Anémie	372 889 €	385 490 €	-1,7%	1,6%
Coût de suivi - Hospitalisation	374 742 €	383 893 €	-1,2%	1,2%
Utilité pré-progression - 1er mois	383 853 €	375 086 €	1,2%	-1,1%
Utilité pré-progression - au-delà du mois 1	383 091 €	375 784 €	1,0%	-0,9%

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

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique CEESP	Réserve
<b>Objectif</b>		
L'objectif est d'évaluer l'impact budgétaire de l'introduction d'ide-cel, dans la population éligible, sur le marché français dans le traitement des patients atteints d'un myélome multiple en rechute et réfractaire (MMRR), ayant reçu au moins trois traitements antérieurs incluant un agent immunomodulateur, un inhibiteur du protéasome, et un anticorps monoclonal anti-CD38 et dont la maladie a progressé lors du dernier traitement.	L'objectif de l'étude est acceptable. Il précise la notion d'éligibilité au traitement par ide-cel par rapport au libellé de l'AMM. En effet, le périmètre de l'AMM ne précise pas que les patients devront être en bon état de santé général, et ne pas avoir de comorbidités importantes afin de pouvoir bénéficier du traitement. Néanmoins cette restriction est commune aux CAR-T, et correspond bien à ce qui sera observé en pratique courante de soins.	Pas de réserve
<b>Choix structurants</b>		
Perspective : Assurance Maladie Obligatoire	Conforme	Pas de réserve
Horizon temporel : 3 ans Choix qui repose sur l'adéquation avec la période d'ATUc (avril 2021) et sur la volonté de limiter l'incertitude à considérer un horizon temporel plus important, du fait de l'arrivée potentielle de nouveaux concurrents au-delà des 3 prochaines années.	Acceptable, toutefois le lien entre la période d'ATUc et le choix de la durée de l'horizon temporel n'est pas bien clair.	Pas de réserve
Actualisation : pas d'actualisation	Conforme	Pas de réserve
<b>Population d'analyse</b>		
Le calcul de la population cible se fonde sur les données françaises disponibles ainsi que des données de la littérature.  Selon les données de Santé Publique France publiées en 2019, l'incidence annuelle du MM en 2018 serait de 5 442 cas. Le pourcentage de patients non symptomatiques et relevant d'une simple surveillance est estimé entre 15 et 20% (soit 820 à 1 090 patients) dans les publications de Rajkumar et al. (2005) et He et al. (2003). Par conséquent, le nombre de patients qui nécessiteraient un traitement systémique est estimé entre 4 354 et 4 626 par an.	Acceptable	Pas de réserve

Enfin, le pourcentage de patients ayant recours à un traitement de 4e ligne peut être estimé à partir des données de l'étude EMMY, étude observationnelle rétrospective française dans 70 centres membres de l'Intergroupe Francophone du Myélome (IFM). Dans cette étude, 15,9% (306/1 929) des patients étaient concernés par une 4e ligne de traitement. En faisant l'hypothèse que la totalité de ces patients ont précédemment été exposés à au moins un agent immunomodulateur, un inhibiteur de protéasome et un anticorps anti-CD38, la population cible d'ide-cel se situerait entre 691 et 734 patients. Une valeur moyenne de **713 patients** est retenue pour l'estimation de la population cible incidente dans l'indication.

À noter que les patients éligibles à l'administration d'un CAR-T sont ceux ayant un score ECOG de 0 ou 1 (patients pleinement actifs ou seulement légèrement limités dans leurs activités). Dans l'étude prospective conduite par Yong et al. à partir de la revue de près de 5 000 dossiers médicaux, la proportion de patients répondants à ce critère était d'environ 70%. Ainsi le nombre de patients éligibles à recevoir un traitement par CAR-T est estimé être au maximum de 500 patients par an, et non pas de 713.

### Modélisation

Dynamique de population : cohorte incidente

Acceptable

Pas de réserve

Deux scénarii sont comparés

- environnement actuel, sans ide-cel : correspond à l'administration d'un mix des traitements usuels actuellement utilisés dans l'indication (ces traitements usuels sont définis de la même façon que dans l'analyse de l'efficience) ;
- environnement futur, avec ide-cel : correspond à la prise de parts de marché d'ide-cel sur le mix des traitements usuels.

Acceptable

Pas de réserve

### Méthode d'estimation de l'évolution des patients dans le modèle

La proportion de patients dans les 3 états de santé (pré-progression, post-progression ou décès) à chaque cycle, calculée dans le modèle d'efficience, a été utilisée pour estimer les durées moyennes dans ces états dans le modèle d'impact budgétaire (pour ensuite y appliquer des coûts).

Il a été fait le choix d'utiliser une « restricted mean method » qui permet de calculer, pour chaque cohorte et pour les 3 années de l'horizon temporel, l'aire sous la courbe de la durée en SSP, et SPP. Cette méthode permet ainsi d'étaler le coût des traitements sur l'horizon temporel entier plutôt que de l'appliquer uniquement sur l'année

L'utilisation du « restricted mean method » pour estimer le temps moyen passé dans chacun des états de santé est acceptable.

Pas de réserve

d'entrée dans le modèle. Cela permet in fine de prendre en considération la population prévalente chaque année plutôt que la population incidente.

De même, la proportion de patients décédés est dynamique pour chaque cohorte et est impactée sur l'année du décès plutôt qu'au début de l'horizon temporel.

### Parts de marché

Dans l'environnement actuel, 100% des patients reçoivent les traitements usuels.

Dans l'environnement futur avec ide-cel, les parts de marché sont présentées ci-dessous :

Scénario avec le produit évalué	Année 1	Année 2	Année 3
Part de marché ide-cel (%)	■	■	■
Part de marché traitements usuels (%)	■	■	■
<b>Total</b>	100%	100%	100%

Ces parts de marché sont issues d'un modèle de diffusion. Elles prennent en compte la certification progressive des centres (100% en année 3), le statut du patient (éligibilité à un traitement par CAR-T si score ECOG 0-1) et le bon adressage des patients par le médecin traitant/spécialiste.

Acceptable

Pas de réserve

### Définition et valorisation des coûts

Les mêmes postes de coûts que pour l'analyse de l'efficacité sont considérés. La valorisation diffère en lien avec la perspective assurance maladie spécifique à l'impact budgétaire. Les postes de coûts suivants sont intégrés à l'analyse :

- Coût de pré-traitement,
- Coût total des traitements,
- Coût de suivi et de prise en charge de la maladie,
- Coût de gestion des effets indésirables,
- Coûts des lignes suivantes de traitement,
- Coûts de transport,
- Coûts de fin de vie.

L'utilisation de données anciennes pour informer le suivi des patients, dans un contexte où la prise en charge a beaucoup évolué, ne permet pas d'assurer la transposabilité à la prise en charge actuelle (Gonzales-MacQuire et al) ;

Réserve mineure

### Analyse de sensibilité

Scénario :

- Borne basse et haute de la population cible ;
- Évolution des parts de marché d'ide-cel en année 1 à 3 ;

L'incertitude est convenablement explorée.

Pas de réserve

- Fonction paramétrique alternative
- Hypothèse sur les lignes ultérieures
- Données d'efficacité de la population mITT et celle ayant reçu ide-cel à la dose cible
- Variation du prix d'ide-cel (-5%,-10%,-20%)

Analyse de sensibilité déterministe sur les coûts : variation arbitraire de plus ou moins 20% est appliquée aux paramètres.

### 3.4.

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

Résultats de l'analyse d'impact budgétaire						Analyse de l'incertitude																										
<b>Population rejointe</b>						<p>Les résultats des analyses en scénario montrent que des variations sur les part de marché ou le prix d'ide-cel font varier le montant de l'impact budgétaire du même ordre (exemple : une variation de l'hypothèse de plus ou moins 10% font augmenter au baisse le montant de l'impact budgétaire d'environ 10%). La synthèse des analyse en scénario sur les choix structurants et méthodologiques de la modélisation est présentée dans le tableau ci-dessous.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>IB cumulé à 3 ans</th> <th>Variation vs analyse de référence</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><b>Analyse de référence</b></td> <td>██████████ €</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td><b>Population cible – borne haute (734 patients)</b></td> <td>██████████ €</td> <td>2,95%</td> </tr> <tr> <td><b>Population cible – borne basse (691 patients)</b></td> <td>██████████ €</td> <td>-3,09%</td> </tr> <tr> <td><b>Part de marché ide-cel + 10% en année 1, 2 et 3</b></td> <td>██████████ €</td> <td>10,0%</td> </tr> <tr> <td><b>Part de marché idel-cel - 10% en année 1, 2 et 3</b></td> <td>██████████ €</td> <td>-10,0%</td> </tr> <tr> <td><b>50% des patients traités en 5<sup>e</sup> ligne reçoivent Blenrep et 50% reçoivent les traitements usuels</b></td> <td>██████████ €</td> <td>-0,48%</td> </tr> <tr> <td><b>100% des patients traités en 5<sup>e</sup> ligne reçoivent Blenrep</b></td> <td>██████████ €</td> <td>-0,97%</td> </tr> </tbody> </table>				IB cumulé à 3 ans	Variation vs analyse de référence	<b>Analyse de référence</b>	██████████ €	-	<b>Population cible – borne haute (734 patients)</b>	██████████ €	2,95%	<b>Population cible – borne basse (691 patients)</b>	██████████ €	-3,09%	<b>Part de marché ide-cel + 10% en année 1, 2 et 3</b>	██████████ €	10,0%	<b>Part de marché idel-cel - 10% en année 1, 2 et 3</b>	██████████ €	-10,0%	<b>50% des patients traités en 5<sup>e</sup> ligne reçoivent Blenrep et 50% reçoivent les traitements usuels</b>	██████████ €	-0,48%	<b>100% des patients traités en 5<sup>e</sup> ligne reçoivent Blenrep</b>	██████████ €	-0,97%
	IB cumulé à 3 ans	Variation vs analyse de référence																														
<b>Analyse de référence</b>	██████████ €	-																														
<b>Population cible – borne haute (734 patients)</b>	██████████ €	2,95%																														
<b>Population cible – borne basse (691 patients)</b>	██████████ €	-3,09%																														
<b>Part de marché ide-cel + 10% en année 1, 2 et 3</b>	██████████ €	10,0%																														
<b>Part de marché idel-cel - 10% en année 1, 2 et 3</b>	██████████ €	-10,0%																														
<b>50% des patients traités en 5<sup>e</sup> ligne reçoivent Blenrep et 50% reçoivent les traitements usuels</b>	██████████ €	-0,48%																														
<b>100% des patients traités en 5<sup>e</sup> ligne reçoivent Blenrep</b>	██████████ €	-0,97%																														
Populations d'intérêt	Produit	Année 1	Année 2	Année 3	Cu-mul																											
<b>Population cible</b>		713	713	713	2 139																											
<b>Environnement actuel sans Ide-cel</b>																																
<b>Population rejointe</b>	Traitements usuels	713	713	713	2 139																											
<b>Environnement futur avec Ide-cel</b>																																
<b>Population rejointe</b>	Traitements usuels	████	████	████	████																											
	Ide-cel	████	████	████	████																											
<b>Impact budgétaire</b>																																
<p>Dans l'environnement où ide-cel n'est pas commercialisé, le total cumulé de la dépense à 3 ans est de ██████████ €. Le principal poste de dépense est le coût d'acquisition des traitements, qui représente ██████████ soit 42% des dépenses totales.</p>																																

Dans l'environnement où ide-cel est commercialisé, le total cumulé de la dépense à 3 ans est de ████████ €. Le principal poste de dépense est le coût d'acquisition des traitements, qui représente ████████ € soit 68% des dépenses totales.

L'impact budgétaire cumulé à 3 ans lié à l'introduction d'ide-cel est de ████████ €, soit une augmentation des dépenses de l'assurance maladie de près de 93% dans cette indication. En termes d'impact budgétaire annuel net, l'introduction d'ide-cel entraîne une hausse des dépenses de ████████ € en année 1, qui augmente progressivement pour atteindre ████████ € en année 3. Le poste de dépenses qui représente l'impact budgétaire le plus important est le coût d'acquisition des traitements, qui représente un impact budgétaire de ████████ € soit 95 % de l'impact budgétaire total.

L'impact budgétaire est présenté ci-dessous. Les coûts par année et par poste pour les environnements actuel sans ide-cel et futur avec ide-cel sont présentés dans le complément D.

Années	1	2	3	Cumul
IB liés aux coûts de pré-traitement (€)	██████	██████	██████	██████
IB liés aux coûts d'acquisition des traitements (€)	██████	██████	██████	██████
IB liés aux coûts d'administration des traitements (€)	██████	██████	██████	██████
IB liés aux coûts des traitements ultérieurs (€)	██████	██████	██████	██████
IB liés aux coûts de Suivi (€)	██████	██████	██████	██████
IB liés aux coûts des événements indésirables (€)	██████	██████	██████	██████

Hypogammaglobulinémie au long cours (18 mois)	██████ €	2,23%
Données d'efficacité pour la population traitée (mITT)	██████ €	12,7%
Données d'efficacité pour la population traitée à la dose cible	██████ €	12,3%
Prix ide-cel -20%	██████ €	-23,3%
Prix ide-cel -10%	██████ €	-11,7%
Prix ide-cel -5%	██████ €	-5,83%

Les résultats de l'analyse de l'incertitude relative aux données de coûts intégrées au modèle sont présentés dans le complément D. Une variation arbitraire de +/- 20% a été appliquée aux paramètres, et seulement la variation des coûts des traitements usuels impactent les résultats au plus de 1%.

IB liés aux coûts de fin de vie (€)	██████	██████	██████	██████
IB Total (€)	██████	██████	██████	██████

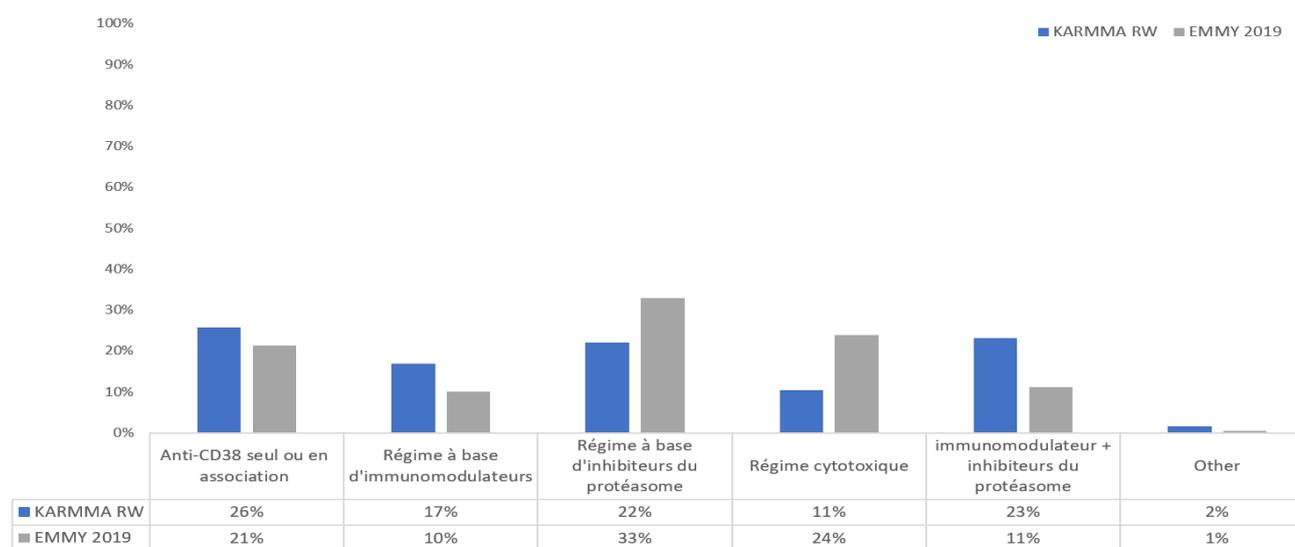
# 4. Complément C. Analyse critique et résultats de l'étude d'efficience

## 4.1.1. Modélisation

### 4.1.1.1. Comparateur

En l'absence de consensus, il existe de nombreux traitements usuels utilisés (combinaisons à base de daratumumab, dexaméthasone, carfilzomib, lenalidomide, pomalidomide, cisplatine...). Les combinaisons des traitements usuels utilisées dans le modèle sont celles observées dans l'étude KARMMA-RW. Bien que l'étude KARMMA-RW ait inclus des patients de nombreux pays, le nombre de combinaisons différentes (94 vs. 91) et la nature de ces combinaisons (selon six catégories) étaient similaires à ce qui était observé dans l'étude EMMY incluant exclusivement des patients français. Dans ces deux études, la prise en charge dans cette indication est donc caractérisée par une importante hétérogénéité des traitements. À noter que la population du registre EMMY présentée ici est celle en 4e ligne de traitement mais sans notion d'exposition minimale à certaines classes thérapeutiques comme pour l'essai KarMMA et l'étude KARMMA-RW.

Figure 1. Prise en charge dans les études KARMMA-RW (n=94) et EMMY (n=91) (source : rapport technique de l'industriel, octobre 2021)



Parmi les protocoles les plus utilisés dans KARMMA-RW, on retrouve :

- 16 patients (8%) avec une combinaison de carfilzomib, pomalidomide et dexaméthasone (KPd). Dans le registre EMMY, cette combinaison était présente chez 2 patients seulement (<1%) mais au total, 14 patients (5%) avaient reçu une combinaison à base de carfilzomib avec un immunomodulateur (pomalidomide ou lenalidomide) et dexaméthasone.
- 9 patients (5%) avec une combinaison de carfilzomib, cyclophosphamide et dexaméthasone (KCyd). Dans le registre EMMY, cette combinaison était présente chez 6 patients (2%).
- 5 patients (3%) avec une combinaison de daratumumab, pomalidomide et dexaméthasone (DPd). Dans le registre EMMY, cette combinaison était présente chez 11 patients (4%).

### 4.1.1.2. Population simulée

Les tableaux ci-dessous présentent les caractéristiques des patients de l'essai KarMMA, et la comparaison entre la population de l'essai et celle du registre français EMMY.

Tableau 6. Caractéristiques des patients de l'essai KarMMA (source : rapport technique de l'industriel, octobre 2021)

Caractéristiques	Population incluse dans l'essai KarMMA (N = 140)	Population incluse dans l'essai KarMMA et traitée par ide-cel (N=128)	Population traitée à la dose 450 x106 cellules CAR-T (N=54)
<b>Age (ans)</b>			
Médiane	60,5	60,5	62,0
Min, max	33, 78	33, 78	43, 78
<b>Catégories d'âge, n (%)</b>			
< 65 ans	92 (65,7)	83 (64,8)	33 (61,1)
≥ 65 ans	48 (34,3)	45 (35,2)	21 (38,9)
<b>Sexe, n (%)</b>			
Homme	82 (58,6)	76 (59,4)	34 (63,0)
<b>Statut ECOG, n (%)</b>			
0	60 (42,9)	57 (44,5)	23 (42,6)
1	77 (55,0)	68 (53,1)	29 (53,7)
2	3 (2,1)	3 (2,3)	2 (3,7)
<b>Délai depuis le diagnostic (années)</b>			
Médiane	6,0	6,0	5,8
Min, max	1,0, 17,9	1,0, 17,9	1,0, 16,8
<b>Nombre de traitements précédents du MM</b>			
Médiane (min, max)	6,0 (3, 17)	6,0 (3, 16)	5,0 (3, 13)
<b>Distribution des traitements précédents du MM, n (%)</b>			
3	16 (11,4)	15 (11,7)	7 (13,0)
4	20 (14,3)	19 (14,8)	10 (18,5)
5	23 (16,4)	22 (17,2)	11 (20,4)
6	25 (17,9)	23 (18,0)	10 (18,5)
≥ 7	56 (40,0)	49 (38,3)	16 (29,6)
<b>Antécédent de greffe de cellules souches pour le MM, n (%)</b>			
Oui	131 (93,6)	120 (93,8)	49 (90,7)
1 greffe	82 (58,6)	76 (59,4)	31 (57,4)
> 1 greffe	49 (35,0)	44 (34,4)	18 (33,3)
Non	9 (6,4)	8 (6,3)	5 (9,3)
<b>Antécédents de radiothérapie, n (%)</b>			
Oui	75 (53,6)	71 (55,5)	24 (44,4)
Non	65 (46,4)	57 (44,5)	30 (55,6)
<b>Antécédent de statut réfractaire, n (%)</b>			

Agent immunomodulateur	138 (98,6)	126 (98,4)	52 (96,3)
Inhibiteur du protéasome (IP)	126 (90,0)	116 (90,6)	49 (90,7)
Anticorps anti-CD38	131 (93,6)	120 (93,8)	50 (92,6)
Daratumumab	120 (85,7)	109 (85,2)	45 (83,3)
Agent immunomodulateur et PI (double réfractaire)	124 (88,6)	114 (89,1)	47 (87,0)
Agent immunomodulateur, PI, et anticorps anti-CD38 (triple réfractaire)	117 (83,6)	108 (84,4)	44 (81,5)
Penta réfractaire	37 (26,4)	33 (25,8)	8 (15)

Tableau 7. Caractéristiques des patients de l'étude KarMMa et de l'étude EMMY (source : rapport technique de l'industriel, octobre 2021)

		KarMMa (4L+) n=140	EMMY (3L+ ; caractéristiques des patients en 4L+ non disponibles) n=649
Traitements		Ide-cel	Traitements usuels
Patients français		6%	100%
Sexe (homme)		59,4%	52,5%
Age (Median)		60,5	71,6
ECOG >1		2,3%	23,2%
ISS stade	Stade I	37,5%	17,9%
	Stade II	39,1%	16,9%
	Stade III	23,4%	24,7%
	Stade inconnu	0%	40,7%
Haut risque cytogénétique		35%	20,4%

#### 4.1.1.3. Population de l'essai KARMMa-RW

Le tableau suivant présente les caractéristiques des patients de la cohorte KarMMa-RW non ajustée.

Tableau 8. Caractéristiques des patients de la cohorte KARMMa-RW non ajustée (source : rapport technique de l'industriel, octobre 2021)

		KARMMa-RW – Patients éligibles à un traitement par Car T N = 190
Médiane de suivi (mois)		10,2
Sexe (% hommes)		58,4
Age (Médian)		64
Score ECOG >1 (%)		0
Stade ISS	Stade I	14,2
	Stade II	17,4
	Stade III	5,3
	Stade inconnu	63,2
Haut risque cytogénétique		30

SSP (mois)	3,5
SG (mois)	14,7

## 4.1.2. Estimation des courbes de survies

### 4.1.2.1. Comparaison indirecte par IPTW

Au regard des caractéristiques des patients, il semble subsister des différences entre les populations de l'essai KarMMa et de l'étude KARMMA-RW. Afin de réduire les différences entre les deux populations, une méthode d'ajustement (analyse IPTW) a été réalisée.

Tableau 9. Comparaison des caractéristiques des patients inclus dans l'étude KarMMa et la cohorte KARMMA-RW éligible (avant et après ajustement) par IPTW (source : rapport technique de l'industriel, octobre 2021)

Caractéristiques des populations	Population initiale (Avant pondération)		Pseudo-population (Après pondération)	
	KARMMA-RW éligible (n=190)	KarMMa inclus (n=140)	KARMMA-RW éligible (n=190)	KarMMa inclus (n=140)
Age (moyenne)	64,5	59,9	62,8	60,8
Sexe (homme)	0,6	0,6	0,6	0,6
Albumine (g/dL)	3,6	3,7	3,6	3,7
Calcium (mmol/L)	2,4	3,0	2,5	2,8
Temps depuis le diagnostic initial (ans)	4,9	6,9	5,9	6,2
Nombre de lignes antérieures	4,8	5,6	5,1	5,1
Réfractaire aux immunomodulateurs (proportion)	70%	100%	80%	90%
Réfractaire aux 3 classes de traitement (proportion)	40%	80%	60%	60%

Tableau 10. Résultat de la SSP et de la SG dans la population incluse, la population traitée par ide-cel et la population traitée à la dose cible, avec pondération du bras ide-cel et du bras « traitements usuels » (source : rapport technique de l'industriel, octobre 2021)

Critère	Population incluse, n= 140	Population traitée par ide-cel, n= 128	Population traitée par ide-cel à la dose cible, n= 54
	Ide-cel vs. Traitements usuels	Ide-cel vs. Traitements usuels	Ide-cel vs. Traitements usuels
SSP, HR [IC95%]	0,43 [0,30 – 0,62]	0,47 [0,33 – 0,67]	0,40 [0,25 – 0,62]
SG, HR [IC95%]	0,48 [0,29 – 0,78]	0,42 [0,26 – 0,68]	0,27 [0,12 – 0,61]

SSP : Survie sans progression ; SG : Survie globale ; HR : Hazard ratio

Figure 2. Comparaison de la SSP observée et ajustée dans les deux études KarMMa et KARMMA-RW (source : rapport technique de l'industriel, octobre 2021)

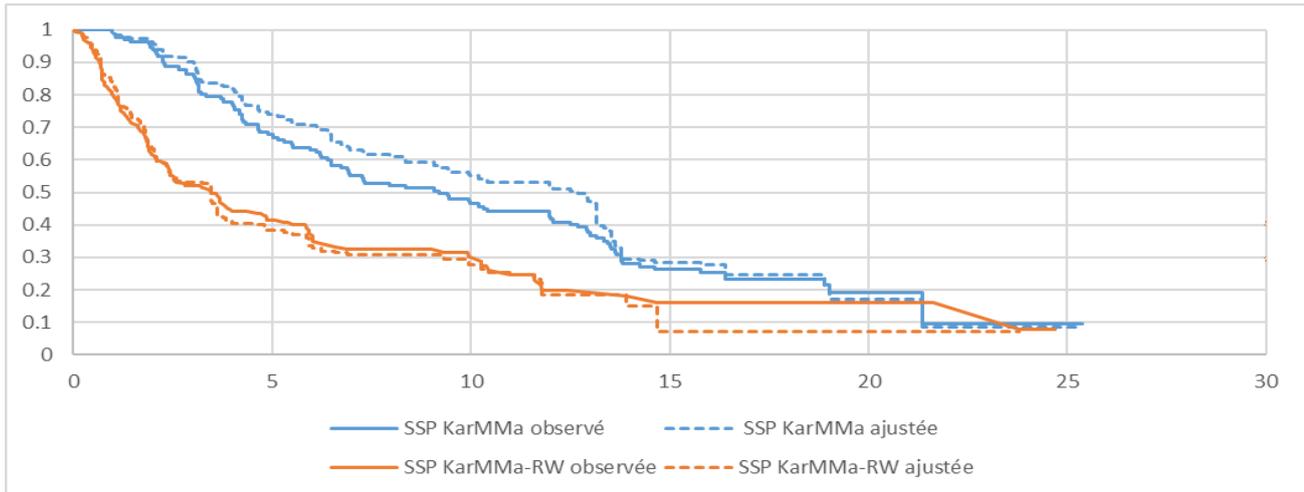
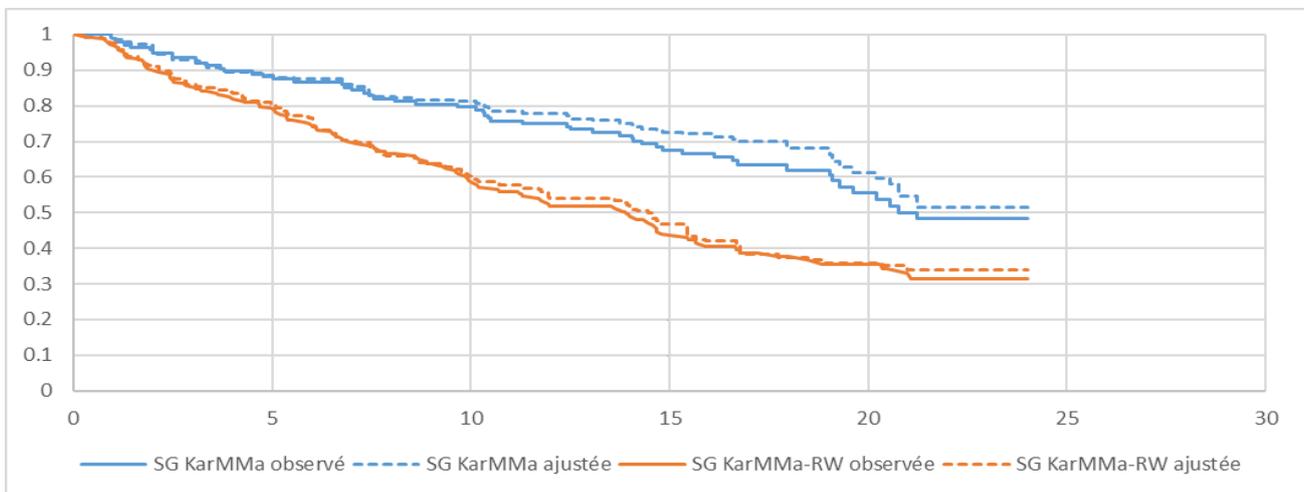


Figure 3. Comparaison de la SG observée et ajustée au sein des 2 groupes dans les deux études KarMMa et KARMMA-RW (source : rapport technique de l'industriel, octobre 2021)



#### 4.1.2.2. Extrapolation de la SSP du bras traitements usuels

Figure 4. Extrapolation de la SSP – Traitement usuels (KARMMA-RW ajustée) et dernières observations disponibles pour les patients de 4e ligne dans Bruno et al. (source : rapport technique de l'industriel, octobre 2021)

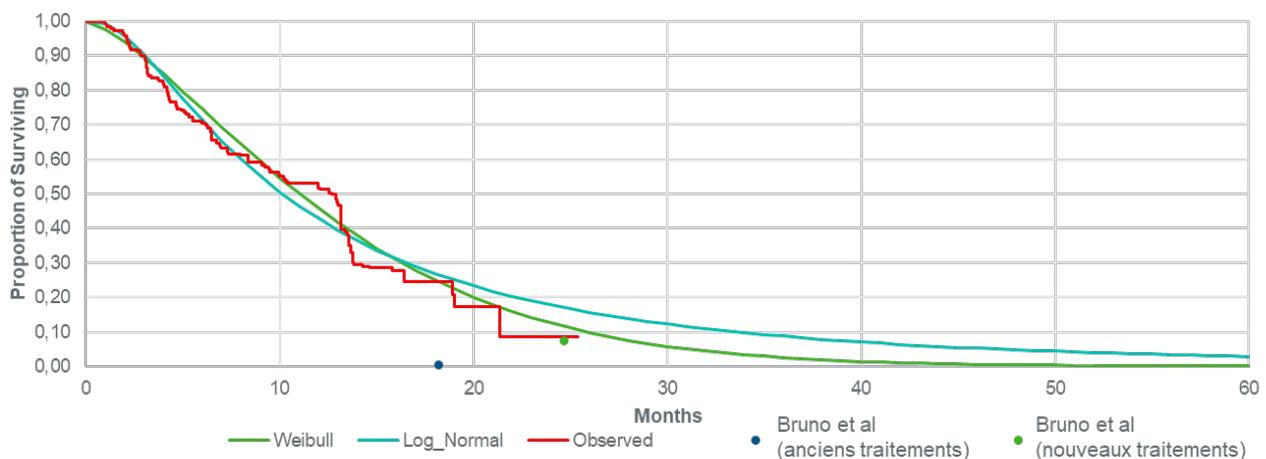


Tableau 11. Extrapolation des données de SSP pour les traitements usuels (KarMMA RW ajustée) (source : rapport technique de l'industriel, octobre 2021)

							Année				
		AIC	Rang AIC	BIC	Rang BIC	0	1	3	5	10	
<b>Etude Bruno et al – 4e ligne</b>		-		-		100%	20%	0%	0%	0%	
<b>Etude KARMMA-RW</b>		-		-		100%	18%	ND	ND	ND	
<b>Extrapolation de la SSP</b>	Gamma Généralisée	702,56	1	712,30	2	100%	21%	8%	5%	2%	
	Log-normal	704,72	2	711,21	1	100%	19%	4%	2%	0%	
	Loglogistic	709,51	3	716,01	3	100%	18%	5%	3%	1%	
	Gompertz	717,51	4	724,01	4	100%	20%	10%	10%	9%	
	Weibull	728,80	5	735,29	6	100%	18%	1%	0%	0%	
	Exponentielle	730,47	6	733,72	5	100%	16%	0%	0%	0%	

ND : Non disponible ; AIC : Akaike information criterion ; BIC : Bayesian information criterion; SSP : Survie sans progression

#### 4.1.2.3. Extrapolation de la SSP du bras ide-cel

Figure 5. Extrapolation de la SSP – ide-cel pour la population incluse (KarMMA ajustée) (source : rapport technique de l'industriel, octobre 2021)

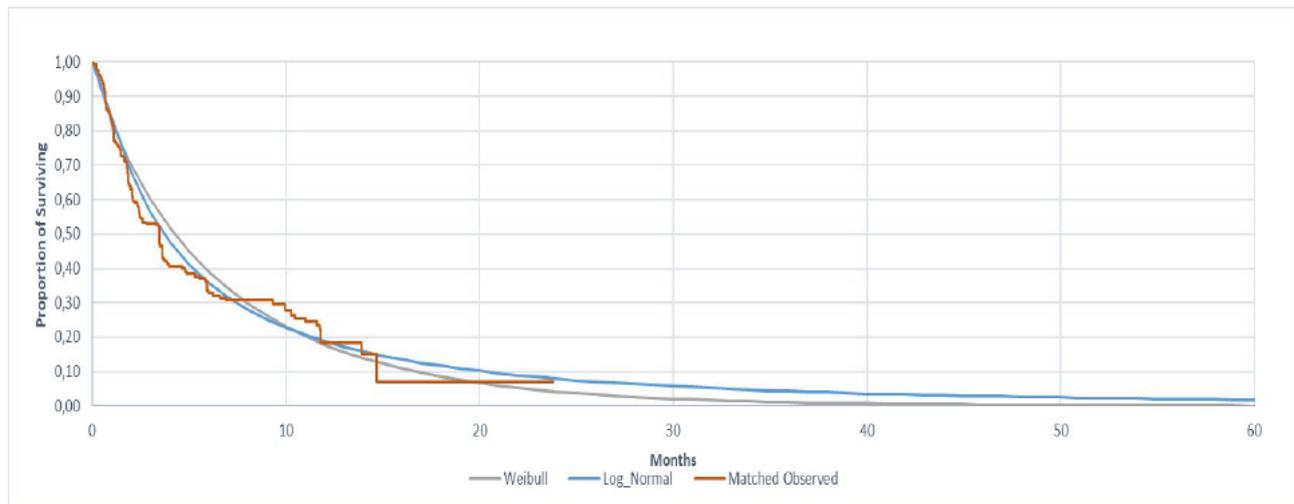


Tableau 12. Extrapolation des données de SSP pour ide-cel (KarMMA ajustée) (source : rapport technique de l'industriel, octobre 2021)

							Année				
		AIC	Rang AIC	BIC	Rang BIC	0	1	3	5	10	
<b>Essai KarMMA (observé)</b>		-		-		100%	43%	ND	ND	ND	
<b>Extrapolation de la SSP</b>	Log-normal	654,96	1	660,84	1	100%	43%	9%	3%	0%	
	Gamma Généralisée	656,72	2	665,54	4	100%	43%	7%	2%	0%	
	Log-logistic	657,56	3	663,45	2	100%	43%	9%	4%	1%	
	Weibull	657,69	4	663,57	3	100%	46%	3%	0%	0%	

Gompertz	662,91	5	668,79	5	100%	47%	1%	0%	0%
Exponentielle	668,53	6	671,47	6	100%	44%	9%	2%	0%

ND : Non disponible ; AIC : Akaike information criterion ; BIC : Bayesian information criterion; SSP : Survie sans progression

#### 4.1.2.4. Extrapolation de la SG du bras traitements usuels

Figure 6. Extrapolation de la SG – Traitement usuels (KARMMA-RW ajustée) et dernières observations disponibles pour les patients de 4e ligne dans Bruno et al. (anciens et nouveaux traitements) (source : rapport technique de l'industriel, octobre 2021)

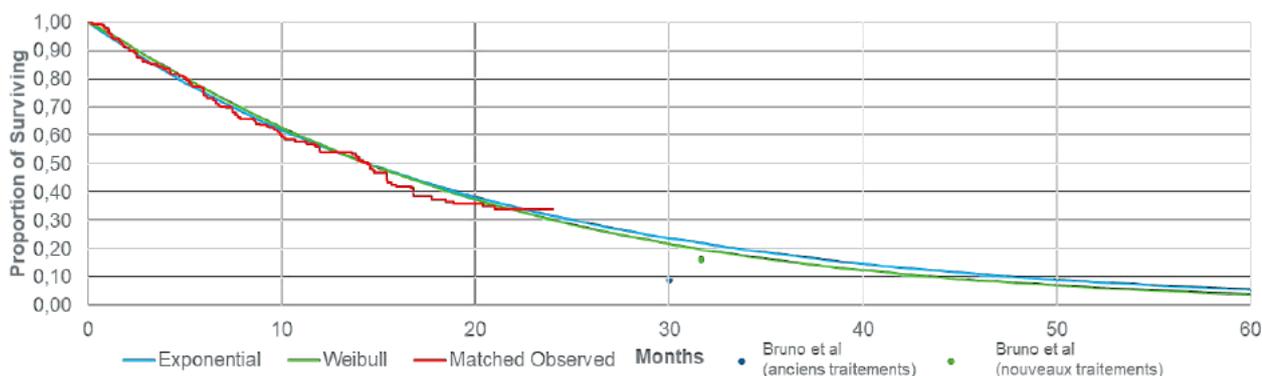


Tableau 13. Extrapolation des données de SG pour les traitements usuels (source : rapport technique de l'industriel, octobre 2021)

					Année								
					0	1	3	5	10				
					AIC	Rang AIC	BIC	Rang BIC					
<b>Etude Bruno et al (38) – 4e ligne</b>					-	-	-	-	100%	40%	≤10%	ND	ND
<b>Etude KARMMA-RW</b>					-	-	-	-	100%	54%	ND	ND	ND
<b>Extrapolation de la SG</b>	Log-normal	846,03	1	852,52	2	100%	55%	23%	13%	5%			
	Log-logistic	846,91	2	853,41	3	100%	55%	22%	12%	5%			
	Gamma Généralisée	847,84	3	857,58	5	100%	55%	22%	12%	4%			
	Exponentielle	849,12	4	852,36	1	100%	56%	18%	6%	0%			
	Weibull	850,27	5	856,76	4	100%	57%	16%	4%	0%			
	Gompertz	851,08	6	857,58	5	100%	56%	19%	7%	0%			

ND : Non disponible ; AIC : Akaike information criterion ; BIC : Bayesian information criterion; SSP : Survie sans progression

#### 4.1.2.5. Extrapolation de la SG du bras ide-cel

Figure 7. Extrapolation de la SG de la population incluse – ide-cel (KarMMA ajustée) (source : rapport technique de l'industriel, octobre 2021)

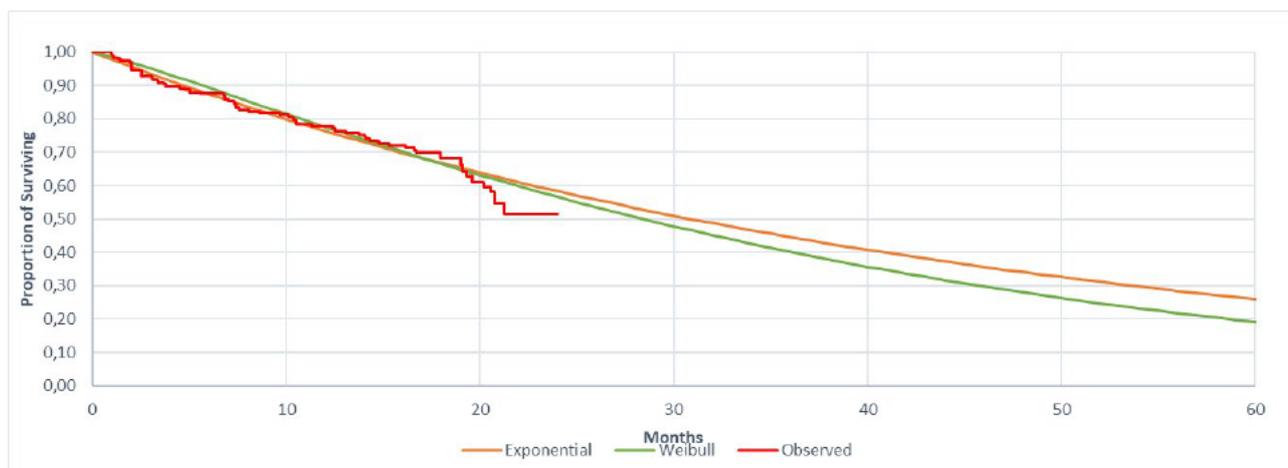


Tableau 14. Extrapolation des données de SG pour ide-cel (source : rapport technique de l'industriel, octobre 2021)

						Année				
		AIC	Rang AIC	BIC	Rang BIC	0	1	3	5	10
<b>Essai KarMMA (observé)</b>		-		-		100%	78%	ND	ND	ND
<b>Extrapolation de la SG</b>	Exponentielle	432,10	1	435,04	1	100%	76%	45%	26%	7%
	Log-normal	432,60	2	438,49	2	100%	76%	48%	34%	19%
	Weibull	432,94	3	443,37	4-6	100%	78%	40%	19%	2%
	Gompertz	433,08	4	443,37	4-6	100%	78%	36%	8%	0%
	Loglogistic	433,30	5	439,18	3	100%	77%	45%	30%	15%
	Gamma Généralisée	434,54	6	443,37	4-6	100%	77%	41%	21%	4%

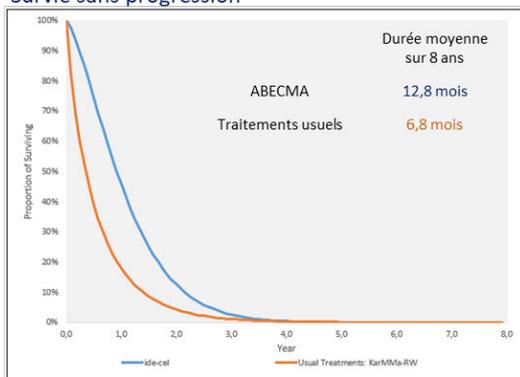
ND : Non disponible ; AIC : Akaike information criterion ; BIC : Bayesian information criterion; SG : Survie globale

## 4.1.2.6. Synthèse des extrapolations pour la SSP et la SG en analyse de référence et dans les deux sous-populations d'efficacité

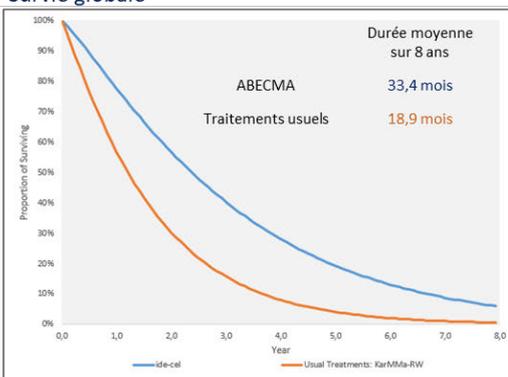
Figure 8 : Synthèse des extrapolations de la SSP et de la SG pour l'analyse de référence et les analyse en sous-populations d'efficacité (Population traitée : Scénario 8 ; Population traitée à la dose cible : Scénario 9) (source : rapport technique de l'industriel, octobre 2021)

### Analyse de référence : population incluse

#### Survie sans progression

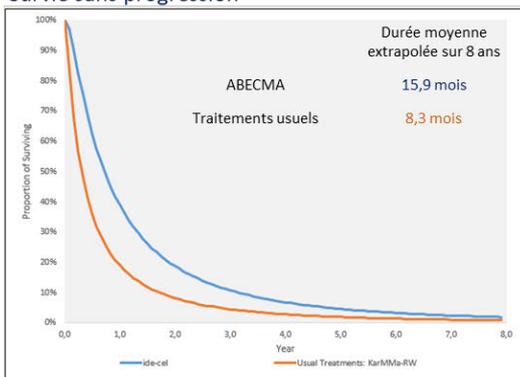


#### Survie globale

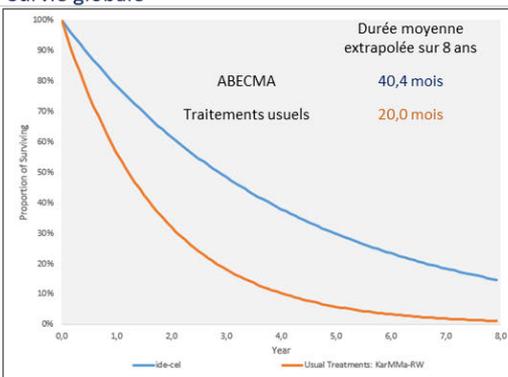


### Analyse en scénario : population traitée

#### Survie sans progression

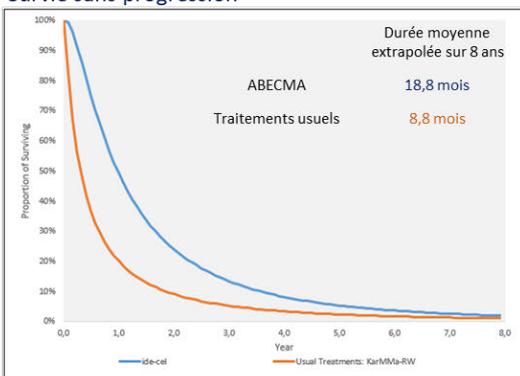


#### Survie globale

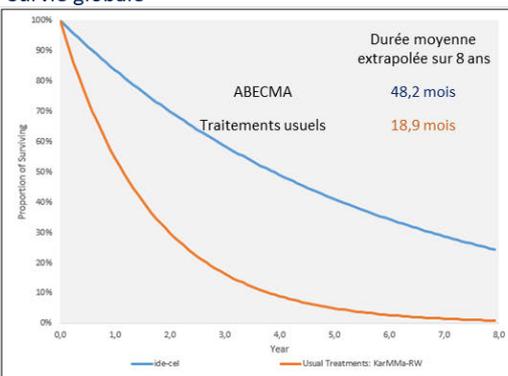


### Analyse en scénario : dose cible

#### Survie sans progression



#### Survie globale



## 4.1.3. Estimation d'occurrence des événements intercurrents

### 4.1.3.1. Événements indésirables

Les données de tolérance utilisées dans le modèle proviennent de l'étude KarMMa pour ide-cel. Concernant les traitements usuels représentés par un mix de nombreuses combinaisons de traitements, l'étude KARMMA-RW ne collectait pas les EI associés à ce mix. Aussi, le modèle applique une

moyenne des fréquences de survenus des EI au sein des 3 différents essais évaluant des combinaisons parmi les plus fréquentes de KARMMA-RW :

- carfilzomib, pomalidomide et dexaméthasone (KPd) : 8.4%
- carfilzomib , cyclophosphamide et dexaméthasone KCyd 4.7%
- daratumumab, pomalidomide et dexaméthasone (DPd) : 2.6%

L'analyse inclut l'ensemble des EI de grade 3-4 survenant chez plus de 1,9% des patients observés dans l'étude KarMMa (cut-off avril 2020), soit 31 (EI) (associés aux chimiothérapies stabilisatrice et lymphodéplétives et à l'administration d'ide-cel) ce qui représente 10% des EI totaux observés au sein de l'essai KarMMa et 38% des EI de grade 3-4.

Au cours de la prise en charge par un traitement CAR-T, les EI de type neurotoxicité, SRC, cytopénies et hypogammaglobulinémie sont d'intérêt. En effet, ils sont spécifiques à cette classe thérapeutique et peuvent avoir des conséquences importantes. Ainsi, pour ces EI spécifiques, les grades 1-2 sont également pris en compte dans l'analyse, aussi bien en termes de coûts que de désutilité.

Tableau 15 : Évènements indésirables pris en compte dans le modèle (source : rapport technique de l'industriel, octobre 2021)

Evènements indésirables	Ide-cel Population de référence / traitée	Ide-cel Population dose cible	Traitements usuels
Anémie tous grades	69,50%	63,00%	19,00%
Augmentation CRP	2,30%	5,60%	0,00%
Augmentation des phosphatases alcalines	3,10%	0,00%	0,00%
Diarrhée	0,00%	3,70%	0,00%
Diminution des neutrophiles	3,10%	0,00%	0,00%
Dyspnée	2,30%	5,60%	0,00%
Encéphalopathie tous grades	18,00%	11,10%	0,00%
Etat confus	0,00%	1,90%	1,00%
Fatigue	1,60%	13,00%	6,00%
Fièvre	2,30%	1,90%	0,00%
Grippe	2,30%	5,60%	0,00%
Hyperglycémie	0,00%	1,90%	1,00%
Hypertension	3,10%	0,00%	0,00%
Hyperuricémie	0,00%	1,90%	0,00%
Hypoalbuminémie	3,10%	9,30%	0,00%
Hypocalcémie	7,80%	1,90%	0,00%
Hypogammaglobulinémie tous grades	20,30%	20,40%	0,00%
Hypokaliémie	2,30%	3,70%	0,00%
Hyponatrémie	5,50%	14,80%	0,00%
Hypophosphatémie	15,60%	3,70%	0,00%

Insuffisance rénale aigue	2,30%	1,90%	0,00%
Leucopénie tous grades	42,20%	33,30%	8,00%
Lymphopénie tous grades	27,30%	25,90%	2,00%
Neutropénie tous grades	91,40%	94,40%	47,00%
Neutropénie Fébrile tous grades	16,40%	14,80%	3,00%
Perte d'appétit	0,00%	1,90%	0,00%
Pneumonie	7,00%	27,80%	6,00%
Prolongation du temps de thromboplastine partielle activée	2,30%	1,90%	0,00%
Sepsis	5,50%	5,60%	0,00%
Syndrome de relargage des cytokines grade 3-4	5,50%	1,90%	0,00%
Syndrome de relargage des cytokines grade 1-2	78,10%	90,70%	0,00%
Thrombocytopénie tous grades	63,30%	64,80%	15,00%

### Instauration d'un traitement post-progression

Dans l'étude EMMY évaluant la prise en charge des patients atteints de myélome multiple en pratique clinique courante française, seul 37% des patients recevaient une 5e ligne. Cette donnée est cohérente avec les résultats de l'enquête internationale réalisées par le laboratoire Celgene sur les schémas de traitement et de l'utilisation des ressources pour la prise en charge des patients triple exposé atteints le myélome multiple, dans laquelle il a été observé que 41% des patients français recevaient une 5e ligne de traitement. Sur la base de ces deux estimations cohérentes (37% et 41%), il est fait l'hypothèse que 40% des patients reçoivent une 5e ligne de traitement.

Au regard de différentes études observationnelles présentées, il apparaît que, en 5e ligne et plus, les patients sont traités par les traitements usuels. Cependant, aucune étude ne présente le détail des traitements reçu au-delà de la 4e ligne. Il a ainsi été fait l'hypothèse en analyse de référence que les patients reçoivent les mêmes protocoles que ceux observés en 4e ligne de traitement.

Enfin, Blenrep étant récemment devenu le premier traitement à obtenir une AMM en 5e ligne et plus et, afin d'être plus représentatif de la prise en charge future, plusieurs scénarios concernant les lignes de chimiothérapie ultérieures ont été testés. Un premier scénario considère que patients recevant une 5e ligne reçoivent tous Blenrep en ligne ultérieure. Un second scénario considère que les patients recevant une 5e ligne reçoivent pour une moitié les traitements usuels et pour l'autre moitié Blenrep.

Selinexor n'est pas intégré comme traitement ultérieur en raison de l'absence de prix publié.

#### 4.1.4. Synthèse des hypothèses et choix méthodologiques concernant la modélisation

Tableau 16 : Synthèse des hypothèses et des choix de modélisation (source : rapport technique de l'industriel, octobre 2021)

Libellé	Hypothèses	Justification /référence	Analyse de sensibilité
Modélisation			
Modélisation des effets indésirables	Application d'une désutilité et d'un coût moyen sur le 1er cycle		Absence de désutilités liées aux événements indésirables (Scénario 5b)

Modélisation des séquences de traitement	100% des patients traités en 5e ligne reçoivent des traitements usuels		100% des patients traités en 5e ligne reçoivent Blenrep (Scénario 7a)
			50% des patients traités en 5e ligne reçoivent Blenrepet 50% reçoivent des traitements usuels (Scénario 7b)
Population simulée			
Age médian à l'entrée du modèle	61 ans	Essai pivot	Population traitée (âge médian 61 ans)
Gestion de la dimension temporelle			
Durée de simulation	Durée maximale 8 ans		Durée maximale de 15 ans (Scénario 1a)
			Durée maximale de 10 ans (Scénario 1b)
			Durée maximale de 5 ans (Scénario 1c)
Durée des cycles	1 mois avec correction demi-cycles	RCP des traitements	Non
Extrapolation de l'effet traitement	Hypothèse d'un effet traitement qui perdure dans le temps		Hypothèse d'une diminution de l'effet traitement au-delà de la période de suivi médiane – 24 mois (probabilité moyenne entre sans et avec effet du traitement) (Scénario 4a)
			Hypothèse l'équivalence de l'efficacité entre Ide-cel et les Traitements usuels à partir de 36 mois (probabilité de décès identique au bras comparateur) (Scénario 4b)
Intégration des données cliniques dans le modèle			
Simulation de l'efficacité du produit	Extrapolation SSP par fonction weibull	Plausibilité clinique et coefficients AIC et BIC	Extrapolation SSP d'ide-cel et des traitements usuels par fonction Log-normale (Scénario 5)
	Extrapolation SG par la fonction weibull	Plausibilité clinique et coefficients AIC et BIC	Extrapolation SG d'ide-cel et des traitements usuels par fonction exponentielle (Scénario 6)
	Modèle de survie partitionnée		Non

## 4.1.5. Mesure et valorisation des états de santé en utilité

### 4.1.5.1. Utilités

La valorisation de la qualité de vie des patients provient des résultats de qualité de vie de KarMMA (cut-off de données à 15+1 mois) ayant administré le questionnaire EQ-5D-5L.

Afin d'estimer les valeurs moyennes d'utilité pour chaque état de santé et de tenir compte de la particularité des données répétées d'utilité, un modèle mixte a été réalisé.

Les scores ont été obtenus selon la méthode suivante, conformément au guide HAS :

- Application de la matrice de pondération française du questionnaire EQ-5D-5L (Andrade et al.) afin d'estimer directement les valeurs d'utilité associées à l'état SSP et progression pour les différents bras de traitements.

- À des fins de validation, et pour permettre la comparaison avec d'autres modèles ou publications, un mapping de 5L vers 3L a été réalisé puis il a été appliqué la matrice de pondération française du question EQ-5D-3L (Chevalier et al.) pour une analyse en scénario (Scénario 8).

Le traitement par ide-cel inclut une phase pré-traitement faisant intervenir des chimiothérapies pouvant altérer la qualité de vie des patients. Dans ce contexte, une désutilité associée à la phase pré-traitement d'une durée de 1 mois a été appliquée. Au-delà du 1er mois de suivi, il est fait l'hypothèse d'une équivalence d'utilité entre les traitements, la différence porte uniquement sur la proportion de patients dans l'état post-progression ainsi que par l'impact des effets indésirables sur le score d'utilité. Des désutilités liées aux EI ont été ajoutées. Ainsi en analyse principale, le questionnaire EQ-5D-5L a été utilisé et des désutilités liées aux EI ont été ajoutées.

Tableau 17. Score d'utilité intégré dans le modèle par état de santé et par traitement (EQ-5D-5L France)

Analyse de référence	Nombre de patients	Nombre de questionnaires	Ide-cel	Traitements usuels
Désutilité Pré-traitement	146	146	-0,06	0
Pré-progression	126	1 019	0,893	0,893
Post-progression	69	260	0,871	0,871
Analyse en scénario – EQ-5D-3L (Scénario 8)	Nombre de patients	Nombre de questionnaires	Ide-cel	Traitements usuels
Désutilité Pré-traitement	146	146	-0,101	0
Pré-progression	126	717	0,721	0,721
Post-progression	69	260	0,672	0,672

#### 4.1.5.2. Désutilités

Le tableau ci-dessous détaille les valeurs et les sources des données pour les désutilités associées aux EI considérés dans la modélisation.

Tableau 18. Décréments d'utilité des EI pondérés par la durée de l'événement pris en compte dans l'évaluation économique (source : rapport technique de l'industriel, octobre 2021)

EI grade > 3	Score unitaire	Source score	Durée de résolution (j)	Source durée	Score de désutilité pondéré	Hypothèses
Anémie	-0,38	Ossa et al 2007 (Avis DARZALEX)	180	Avis DARZALEX	-0,187	Anémie qui nécessite une hospitalisation donc désutilité liée au grade sévère
Thrombocytopénie	-0,31	Ossa et al 2007 (Avis DARZALEX)	30,44	Avis DARZALEX	-0,026	-
Leucopénie	-0,065	Partial Review TA171, Bacelar et al 2014 (Avis DARZALEX)	30,44	Avis DARZALEX	-0,005	-
Lymphopénie	-0,065	Partial Review TA171, Bacelar et al 2014 (Avis DARZALEX)	30,44	Avis DARZALEX	-0,005	-

<b>Neutropénie fébrile</b>	-0,39	Launois et al 1996 (Avis DARZALEX)	30,44	Avis DARZALEX	-0,033	-
<b>Hypophosphatémie</b>	-0,171	Tolley et al 2013 (Avis RYDAPT)	30,44	Avis CABOMETYX	-0,014	La durée moyenne des EI est équivalente à 1 cycle
<b>Hypocalcémie</b>	-0,171	Tolley et al 2013 (Avis RYDAPT)	30,44	Avis CABOMETYX	-0,014	La durée moyenne des EI est équivalente à 1 cycle
<b>Hyponatrémie</b>	-0,171	Tolley et al 2013 (Avis RYDAPT)	30,44	Avis CABOMETYX	-0,014	La durée moyenne des EI est équivalente à 1 cycle
<b>Hypoalbuminémie</b>	-0,171	Tolley et al 2013 (Avis RYDAPT)	30,44	Avis CABOMETYX	-0,014	La durée moyenne des EI est équivalente à 1 cycle
<b>Hypokaliémie</b>	-0,065	Partial Review TA171, Bacelar et al 2014 (Avis DARZALEX)	30,44	Avis CABOMETYX	-0,006	La durée moyenne des EI est équivalente à 1 cycle
<b>Pneumonie</b>	-0,19	Cykert et al 1999 (Avis DARZALEX)	7	Avis DARZALEX	-0,004	-
<b>Influenza (grippe)</b>	-0,44	Mauskopf et al 2000 (Avis FLUENZ TETRA)	6	Avis FLUENZ TETRA	-0,007	Utilisation des données de l'avis d'un vaccin antigrippal
<b>Augmentation des phosphatases alcalines sanguines</b>	-0,171	Tolley et al 2013 (Avis RYDAPT)	30,44	Avis CABOMETYX	-0,014	Similaire à Hypophosphatémie La durée moyenne des EI est équivalente à 1 cycle
<b>Neutropénie</b>	-0,145	Lloyd et al 2006 (Avis DARZALEX)	30,44	Avis DARZALEX	-0,012	-
<b>Prolongation du temps de thromboplastine partielle activée (aPPT)</b>	-0,193	Ossa et al 2007, Bacelar et al 2014, Lloyd et al 2006 (Avis DARZALEX)	30,44	Avis DARZALEX	-0,016	Rapporté aux valeurs liées aux événements hématologiques (anémie, thrombocytopénie, leucopénie, lymphopénie, neutropénie)
<b>Augmentation de la protéine C-réactive</b>	-0,171	Tolley et al 2013 (Avis KYMRIA)	30,44	Avis CABOMETYX	-0,014	Rapporté à la valeur liée à l'augmentation des gammaGT. La durée moyenne des EI est équivalente à 1 cycle
<b>SRC</b>	-0,76	Hettle R et al 2017 (Avis YESCARTA)	5	Essai KarMMa	-0,010	
<b>Hypogammaglobulinémie</b>	-0,145	Lloyd et al 2006 (Avis DARZALEX)	30,44	Avis DARZALEX	-0,012	Rapporté à la valeur liée aux neutropénies
<b>État fébrile, fièvre</b>	-0,11	Beusterein et al 2010 (Avis FLUENZ TETRA)	6	Avis FLUENZ TETRA	-0,002	Durée similaire à un épisode grippal
<b>Dyspnée</b>	-0,115	Lloyd et al 2006 (Avis DARZALEX)	30,44	Avis CABOMETYX	-0,01	La durée moyenne des EI est équivalente à 1 cycle
<b>Hypertension</b>	0	NICE TA573 (Avis DARZALEX)	30,44	Avis CABOMETYX	0	Hypothèse d'absence d'impact sur la qualité de vie. La

						durée moyenne des EI est équivalente à 1 cycle
Lésion rénale aiguë	-0,07	Essai METEOR (Avis CABOMETYX)	30,44	Essai METEOR / Avis CABOMETYX	-0,006	Similaire à Insuffisance rénale
Fatigue	-0,115	Lloyd et al 2006 (Avis DARZALEX)	30,44	Lloyd et al / Avis DARZALEX	-0,01	-
Hyperuricémie	-0,171	Tolley et al 2013 (Avis RYDAPT)	30,44	Avis CABOMETYX	-0,014	Rapporté aux valeurs liées aux désordres ioniques. La durée moyenne des EI est équivalente à 1 cycle
Encéphalopathie	-0,15	NICE pixantrone (Avis YESCARTA)	2	Essai KarMMa	-0,001	-
Diarrhée	-0,103	Lloyd et al (Avis DARZALEX)	30,44	Lloyd et al Avis DARZALEX	-0,009	-
Hyperglycémie	-0,07	Essai METEOR (Avis CABOMETYX)	5,5	Essai METEOR Avis CABOMETYX	-0,001	-
Modification de l'état mental	-0,171	Tolley et al 2013 (Avis RYDAPT)	2	Essai KarMMa	-0,001	Syncope. Cet état sera dû à une toxicité neurologique et peut donc être comparé à la durée d'une encéphalopathie
Perte d'appétit	-0,07	Essai METEOR (Avis CABOMETYX)	30,44	Essai METEOR Avis CABOMETYX	-0,005	-
Nausées	-0,171	Tolley et al (Avis RYDAPT)	30,44	Tolley et al Avis RYDAPT	-0,014	
Sepsis	-0,195	Tolley et al (Avis KYMRIA)	7	Avis DARZALEX	-0,004	Durée similaire à une infection pulmonaire

#### 4.1.6. Mesure et valorisation des coûts

##### 4.1.6.1. Mesure, valorisation et calcul des coûts

Tous les coûts sont valorisés en Euros<sub>2021</sub>.

Tableau 19. Ressources consommés, coûts unitaires et coûts par cycle (source : rapport technique de l'industriel, octobre 2021)

Ressource	Volume/fréquence	Coût unitaire Coût par cycle	Sources
Coût d'acquisition			
Ide-cel	1 injection	██████ €	Volume : RCP Valorisation : ██████

Stockage	À chaque administration d'ide-cel	48,06 €	Référentiel des actes de biologie hors nomenclature (BHN)
Formation	Pour l'injection d'ide-cel	■	Guide pour le suivi de la masse salariale 2016 (coût horaire) pondéré par nombre de patients et d'heures
Traitements usuels	Posologie dépendant de chaque protocole et chaque spécialité considérée	9 785,98 €	Volume RCP, fréquence des protocoles selon les données de KARMMA-RW Valorisation : coût moyen pondéré des protocoles dans KarMMA-RW (BdM-IT, Ameli, ENC 2018)
Coût d'administration			
Leucaphérèse	A chaque administration d'ide-cel	1 412,2 €	Valorisation à partir des tarifs ENC MCO ex-DG 2018 2018 GHM 28Z16Z
Chimiothérapie stabilisatrice	A chaque administration d'ide-cel	5 276,3 €	Volume : RCP Valorisation : coût moyen pondéré du protocole (BdM-IT, Ameli, ENC 2018)  Coût d'administration : hypothèse de 50% en HDJ et 50% en hospitalisation complète (ENC MCO ex-DG 2018 GHM 28Z07Z et GHM 17M06).
Chimiothérapie lymphodéplétive	A chaque administration d'ide-cel	2 121,27 €	Volume : RCP Valorisation : coût moyen pondéré des protocoles (BdM-IT, Ameli, ENC 2018) Coût d'administration des chimiothérapies stabilisatrices : hypothèse de 50% en HDJ et 50% en hospitalisation complète (ENC MCO ex-DG 2018 GHM 28Z07Z et GHM 17M06).
Injection CAR-T	A chaque administration d'ide-cel	7 909,50 €	Valorisation à partir des tarifs ENC MCO 2018 GHM 17M15 grade 3
Hébergement	14,5 nuits dans un hôtel-patients	1 260,63 €	Rapport HAS de 2015, conventions de l'Institut Gustave-Roussy à Villejuif avec des hôtels commerciaux proches
Transport	Aux différentes phases du pré-traitement, l'administration d'ide-cel et des traitements usuels, et la prise en charge des Els à l'hôpital	112,92 €	Rapport « revue des dépenses relatives au transport sanitaire » 2016
Coût d'administration des traitements usuels	Dépendant de chaque protocole et chaque spécialité considérée	2 401,84 €	Volume RCP, fréquence des protocoles selon les données de KARMMA-RW Valorisation : coût moyen pondéré des protocoles (BdM-IT, Ameli, ENC 2018)
Coûts de suivi			
Suivi post-injection ide-cel	1er cycle	1 180,56 €	

Consultation spécialiste	Chaque cycle en pré-progression	44,53 €	Valorisation et volume : étude parcours de soins et étude Gonzalez-McQuire
Examens biologiques	Chaque cycle en pré-progression	236,87 €	Valorisation et volume : étude parcours de soins et étude Gonzalez-McQuire
Examens radiologiques	Chaque cycle en pré-progression	76 €	Valorisation et volume : étude parcours de soins et étude Gonzalez-McQuire
Hospitalisation	Chaque cycle en pré-progression	1 890,74 €	Valorisation et volume : étude parcours de soins et étude Gonzalez-McQuire
Traitements concomitants	Chaque cycle en pré-progression	459,95 €	Valorisation et volume : étude parcours de soins et étude Gonzalez-McQuire
Suivi du niveau d'expression de transgene CAR-T	Chaque cycle en pré-progression	15,12 €	Valorisation et volume : NABM, hypothèses
Consultation spécialiste	Chaque cycle en post-progression	60,51 €	Valorisation et volume : étude parcours de soins et étude Gonzalez-McQuire
Examens biologiques	Chaque cycle en post-progression	276,09 €	Valorisation et volume : étude parcours de soins et étude Gonzalez-McQuire
Examens radiologiques	Chaque cycle en post-progression	190,02 €	Valorisation et volume : étude parcours de soins et étude Gonzalez-McQuire
Hospitalisation	Chaque cycle en post-progression	1 452,41 €	Valorisation et volume : étude parcours de soins et étude Gonzalez-McQuire
Traitements concomitants	Chaque cycle en post-progression	449,19 €	Valorisation et volume : étude parcours de soins et étude Gonzalez-McQuire
Suivi spécifique Blenrep	Ajouter à chaque cycle en post-progression dans le scénario où les patients reçoivent Blenrep	42,59 €	Volume et valorisation : CCAM

#### Coûts des traitements ultérieurs (acquisition et administration)

Traitements usuels	Posologie dépendant de chaque protocole et chaque spécialité considérée	12 803 €/cycle	Volume RCP, fréquence des protocoles selon les données de KARMMA-RW Valorisation : coût moyen pondéré des protocoles (BdM-IT, Ameli, ENC 2018)
Blenrep	2,5 mg/kg toutes les 3 semaines	17 452 €	Tarifs ENC 2018

#### Coûts liés aux événements indésirables

Ide-cel	Cf partie EI	2 567,55 € au 1er cycle pour le pré-traitement 12 223,58 € au 1er cycle	Fréquence : Essai Pivot Valorisation : tarifs ENC 2018
Traitements usuels	Cf partie EI	2 793,53 € au 1er cycle	Fréquence : Moyenne de 3 essais Valorisation : tarifs ENC 2018
Fin de vie	Au cycle précédent le décès	7 577,66 €	ENC 2018 MCO/SSR/HAD et étude de l'InVS de 2015 informant la proportion des décès par hémopathie maligne survenant en ville et à l'hôpital

## Coût de formation

Le coût de formation a été calculé avec la formule suivante :

*Coût de formation par patient*

$$= \frac{\text{Coût de formation par centre}}{\text{Nbr de patients traités par centre} \times \text{Nbr d'années avant une nouvelle formation}}$$

Le coût de formation par centre a été estimé en fonction du nombre de personnes sollicitées et du nombre d'heures de formation nécessaires selon la catégorie professionnelle. A partir des données de 9 centres certifiés pour ide-cel, il a été observé la présence de 36 personnes dont 10 médecins, 8 pharmaciens, 10 techniciens, et 8 infirmiers respectivement pendant 16h, 16h, 8,5h et 34,5h. Pour chaque catégorie professionnelle, un coût salarial global incluant les charges patronales et le salaire brut a été estimé à partir d'une étude de la Direction générale de l'offre de soins de 2014 « Guide pour le suivi de la masse salariale ». Le coût horaire global par personne était de 65€ pour le médecin et le pharmacien (codés comme praticiens hospitaliers) et de 29€ pour le technicien et l'infirmier (codés comme soignant médico-technique et infirmier diplômé d'état IDE respectivement). Un coût total de formation a ensuite été calculé en additionnant les coûts de formation par catégorie professionnelle obtenu en multipliant le nombre de personnes, d'heures et le coût horaire global. Finalement le coût de formation total actualisé à 2021 est de [REDACTED] par centre.

Le nombre de patients traités par centre a été estimé à [REDACTED] et le nombre d'années avant une nouvelle formation a été fixé à 3 ans.

En conclusion, le coût de formation par patient est estimé à [REDACTED]

### 1er mois post-injection ide-cel

Le coût de suivi post-injection a été estimé à partir de l'étude parcours de soins et est présenté dans le tableau ci-dessous. Ces coûts de suivi spécifiques post-injection ne sont appliqués qu'aux patients traités par ide-cel et se cumulent aux coûts de suivi appliqués lors du 1er cycle.

Tableau 20 : Coût de suivi post-injection d'ide-cel (source : rapport technique de l'industriel, octobre 2021)

Coût de suivi / mois (€)	1er mois post-injection Coût moyen/ mois (€, 2019)	1er mois post-injection Coût moyen actualisé/ mois (€, 2021)
Coûts visites Onco-hématologue	409,58 €	409,15 €
Coûts examens biologiques	99,95 €	99,85 €
Coûts examens radiologiques	672,27 €	671,56 €
Coûts de suivi TOTAL	1 181,80 €	1 180,56 €

### Coût de suivi de la pathologie

L'objectif de l'étude Gonzalez McQuire et al 2018 était d'évaluer, par ligne de traitement, l'utilisation réelle des ressources de santé et les coûts associés aux différents régimes de traitement utilisés dans la gestion des patients atteints d'un myélome multiple récidivant au Royaume-Uni, en France et en Italie. L'analyse est basée sur une étude rétrospective réalisée sur la base des dossiers médicaux, entre le 1er juin 2015 et le 15 juillet 2015 et porte sur 76 patients français. Une perspective mixte a été adoptée. En effet, les coûts ont été valorisés selon la perspective de l'assurance maladie, cependant les coûts d'hospitalisations ont été valorisés selon une perspective système de soin à partir de l'étude nationale des coûts. Les résultats sont présentés en coûts mensuels par ligne de traitement et par poste de coût :

- Examens biologiques
- Examens radiologiques
- Consultations
- Traitements concomitants
- Hospitalisations

Dans la mesure où les fréquences des ressources consommées n'étaient pas détaillées, il était difficile de valoriser en perspective système de soin. Par conséquent, un coefficient a été estimé et appliqué afin de pouvoir obtenir des coûts en perspective système de soin. Ce coefficient a été calculé pour chaque poste de coût à partir d'estimation des coûts unitaires.

Les coefficients ont été calculés grâce à un rapport entre les coûts valorisés en perspective assurance maladie et en perspective collective à partir des méthodes de valorisation classique (utilisation notamment des bases de données Ameli « Openbio » ou « NABM », des données d'activités et d'honoraires des médecins spécialistes).

Les consultations considérées dans la valorisation générale étaient les visites chez l'hématologue ; les actes techniques comprenaient un scanner, une échographie ainsi qu'un TEP scan ; et les examens biologiques considérés correspondaient à des dosages sériques de potassium, urée et créatinine, phosphore, calcium, un hémogramme et un ionogramme, un dosage d'acide urique, une électrophorèse des protéines sériques, une mesure de la glycémie, ainsi qu'un bilan hépatique comprenant une exploration des transaminases, des gammaglutamyl-transférases et des phosphatases alcalines.

Dans le cadre de ces valorisations, les consultations, examens biologiques et actes techniques considérés n'étant pas spécifiques aux patients atteints de myélome multiple en rechute ou réfractaire, les coûts retrouvés dans l'étude de Gonzalez-McQuire en perspective système de soin ont été privilégiés dans le modèle car jugés plus représentatifs des patients atteints de MMRR traités en vie réelle.

Concernant la valorisation des traitements concomitants seule la franchise médicale diffère entre les deux perspectives et pour un total annuel maximal de 50€ par patient, ainsi un coût mensuel de 4,2€ (50/12) a été ajouté aux coûts estimés des traitements concomitants en perspective assurance maladie afin d'obtenir le coût en perspective système de soin.

Tableau 21. Estimation des coefficients (source : rapport technique de l'industriel, octobre 2021)

Ressources	Coût unitaire (€, assurance maladie)	Coût unitaire (€, système de soin)	Coefficients
Consultation hématologue	29	44	1,52
Coûts bilan biologiques (1)	47,6	62,6	1,32
Coûts examen radiologiques (2)	309,7	312,7	1,01

(1) intégrant les examens biologiques classiques du myélome multiple ;(2) intégrant un scanner, TEP scan, échographie

Tableau 22. Coût de suivi mensuel de l'état pré-progression (source : rapport technique de l'industriel, octobre 2021)

Coût de suivi / mois (€)	Coûts de l'état sans progression (€, 2015)	Coût actualisé de l'état sans progression (€, 2021)
Coûts consultations Onco-hématologue	43,54 €	44,53 €
Coûts examens biologiques	231,59 €	236,87 €
Coûts examens radiologiques	74,30 €	76,00 €
Coûts Hospitalisations	1 848,55 €	1 890,74 €

<b>Coûts Traitements concomitants</b>	449,69 €	459,95 €
<b>Coûts de suivi TOTAL traitements usuels</b>	2 647,66 €	2 708,10 €

Yakoub-Agha et al. propose d'effectuer un suivi du niveau d'expression du transgène CAR-T par cytométrie, pendant toute la période de réponse au traitement. En l'absence d'acte technique spécifique, un acte d'immunophénotypage des hémopathies par cytométrie a été utilisé pour valoriser ce suivi spécifique. L'acte est coté B300, auquel s'ajoute la cotation prélèvement (TB 1,5) + forfait sécurité (B5) + forfait pré-analytique (B17), correspondant à un coût total de 90,72€. Il a été fait l'hypothèse que le suivi été réalisé deux fois par an. Le coût de suivi mensuel pour cette recherche s'élève ainsi à 15,12 €.

Tableau 23. Coût de suivi mensuel de l'état post-progression (source : rapport technique de l'industriel, octobre 2021)

Coût de suivi / mois (€)	Coûts de l'état sans progression (€, 2015)	Coût actualisé de l'état sans progression (€, 2021)
<b>Coûts consultations Onco-hématologue</b>	59,16 €	60,51 €
<b>Coûts examens biologiques</b>	269,93 €	276,09 €
<b>Coûts examens radiologiques</b>	185,78 €	190,02 €
<b>Coûts Hospitalisations</b>	1 420 €	1 452,41 €
<b>Coûts Traitements concomitants</b>	439,17 €	449,19 €
<b>Coûts de suivi TOTAL traitements usuels</b>	2 374,04 €	2 428,23 €

Par ailleurs, un coût spécifique est ajouté pour les patients traités par Blenrep. En effet, ces patients sont susceptibles de développer des EI ophtalmologiques, et dans ce contexte un suivi mensuel ophtalmologique doit être assuré (coût unitaire de 42,59 €). Ainsi, le coût de suivi considéré en post-progression est de 2 428,23 € pour les patients traités en 5e ligne par les traitements usuels, et de 2 470,82 € pour les patients traités par Blenrep.

### Coût des lignes ultérieures

Le tableau ci-dessous, présente le coût des lignes ultérieures.

Tableau 24. Coûts d'acquisition des lignes ultérieures de traitement (source : rapport technique de l'industriel, octobre 2021)

	Distribution		Coût total acquisition protocole/ cycle (€)
<b>Analyse de référence</b>	Traitements usuels	100%	9 785,98 €
	Blenrep	0%	
<b>Analyse de sensibilité - Scénario 7a</b>	Traitements usuels	0%	16 081,80 €
	Blenrep	100%	
<b>Analyse de sensibilité - Scénario 7b</b>	Traitements usuels	50%	12 933,89 €
	Blenrep	50%	

En l'absence de prix public de Blenrep avant le dépôt du dossier, le prix d'ATU de 6 564 € par unité de 100 mg est utilisé dans l'analyse de référence. Selon son RCP les patients reçoivent toutes les 3 semaines une injection (soit 1,4 injections par mois) correspondant à la dose de 2,5 mg/kg. Ainsi,

considérant un poids moyen des patients de 70 kg, et le prix d'ATU de 6 564€ pour 100mg, le coût d'acquisition mensuel du traitement Blenrep est donc de 16 082 €.

### Coût de prise en charge des effets indésirables

Le tableau ci-dessous, présente le coût des évènements indésirables.

Tableau 25. Coûts des EI (source : rapport technique de l'industriel, octobre 2021)

EI	GHM associés	Coût (€, 2021)	Coût total actualisé en € 2021 (y compris transport)
Anémie tous grades	16M111 ; 16M112 ; 16M11T	2 060,94 €	2 173,86 €
Neutropénie fébrile	16M091 ; 16M092 ; 16M093 ; 16M09T	2 537,78 €	2 650,70 €
Thrombocytopénie tous grades	16M131 ; 16M13T ; 16M132	2 604,44 €	2 717,36 €
Hypogammaglobulinémie tous grades	-	3 161,14 €	3 324,81 €
Encéphalopathie tous grades	01M101 ; 01M10T ; 01M102 ; 01M103 ; 01M104	3 944,75 €	4 057,67 €
Syndrome de relargage des cytokines grades 1-2	-	460,45 €	460,45 €
Syndrome de relargage des cytokines grades 3-4	-	3 276,00 €	3 276,00 € <sup>1</sup>
Neutropénie tous grades	16M091 ; 16M092 ; 16M093 ; 16M09T	2 537,78 €	2 650,70 €
Leucopénie tous grades	16M091 ; 16M092 ; 16M093 ; 16M09T	2 537,78 €	2 650,70 €
Lymphopénie tous grades	16M091 ; 16M093 ; 16M09T	2 116,57 €	2 229,49 €
Hypophosphatémie	10M11T ; 10M111 ; 10M112	3 058,24 €	3 171,16 €
Hypokaliémie	10M16T ; 10M163 ; 10M161	2 797,26 €	2 910,18 €
Pneumonie	04M053 ; 04M05T ; 04M052 ; 04M051 ; 04M054	4 180,32 €	4 293,24 €
Sepsis	18M07T ; 18M073 ; 18M072 ; 18M071 ; 18M13E ; 18M074	6 598,48 €	6 711,40 €
Augmentation des phosphatases alcalines	23K03J ; 23M20T ; 23M20Z	3 058,24 €	3 171,16 €
Pyrexie	18M021 ; 18M04T ; 18M041 ; 18M043 ; 18M042	1 835,15 €	1 948,07 €
Dyspnée	04M111	983,00 €	1 095,92 €
Insuffisance rénale aiguë	11M062 ; 11M06T ; 11M063 ; 11M061 ; 11M064 ; 11K023 ; 11K024 ; 11K022 ; 11K021	5 241,97 €	5 354,89 €
Fatigue	23M20T ; 23M20Z	1 565,50 €	1 678,42 €
Hypocalcémie	10M072	3 249,45 €	3 362,37 €
Hyponatrémie	10M16T ; 10M161 ; 10M162 ; 10M163 ; 10M164	3 227,01 €	3 339,93 €

<b>Hypoalbuminémie</b>	10M11T ; 10M111 ; 10M112 ;10M113	3 652,62 €	3 765,54 €
<b>Grippe</b>	04M25T ; 04M251 ; 04M252 ; 04M253 ; 04M254	4 718,79 €	4 831,71 €
<b>Hypertension</b>	05M15T ; 05M151 ; 05M152 ; 05M153 ; 05M154	2 750,72 €	2 863,64 €
<b>Allongement du temps de thromboplastine partielle activée</b>	16M13T ; 16M131 ; 16M132 ; 16M133 ; 16M134	4 411,66 €	4 524,58 €
<b>Hyperuricémie</b>	23M20T ; 23M20Z	1 580,06 €	1 692,98 €
<b>Diminution globules blancs</b>	16M15T ; 16M15Z	1 107,31 €	1 220,23 €
<b>Hyperglycémie</b>	10M14Z ; 10M14T	1 138,14 €	1 251,06 €
<b>Diarrhée</b>	06K04J ; 06M03T ; 06M032 ; 06M033 ; 06M031 ; 06K02Z ; 06M034 ;06K05J	1 346,52 €	1 459,44 €
<b>Perte d'appétit</b>		43,99 €	43,99 €
<b>État confus</b>		43,99 €	43,99 €

Syndromes de relargage des cytokines (SRC) : Compte tenu de la durée médiane de résolution du SRC de grade 3-4 (5 jours), l'hypothèse est faite que le patient passe environ 2 jours en réanimation et 3 jours en soins intensifs. Le coût pour les soins en réanimation et en soins intensifs s'élève ainsi à 2 820 € (2\*805,36 +3\*403,15). À cela s'ajoute le coût d'un traitement par ROACTEMRA, 52% des patients reçoivent au moins une dose, parmi ces patients 18% reçoivent 2 doses) de 460 €. Pour les SRC de grade 1-2 seul le coût de traitement par ROACTEMRA est intégré. Les patients étant déjà hospitalisés lors de la survenue d'un SRC aucun coût de transport n'est ajouté.

Hypogammaglobulinémie (tous grades) : Le coût d'administration est estimé à 3 324,81€/mois. Ce coût intègre le coût d'acquisition et d'administration des Immunoglobulines IV (molécules sur liste en SUS, et ENC 2018 GHM 28Z17Z), le transport, et le coût d'une visite chez le généraliste dans le cadre du suivi du patient (29,50€). En analyse de référence, il hypothèse d'une résolution dans le mois de l'hypogammaglobulinémie. Et un scénario teste une durée de résolution de 18 mois

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

## 5.1. Présentation et analyse critique de la méthodologie

Si l'analyse d'impact budgétaire diffère d'une analyse coût-efficacité dans ses objectifs, de nombreux éléments sont communs aux deux analyses. Dans le cas présent, les stratégies comparées, les données sources d'efficacité, l'estimation des coûts par patient et la plupart des paramètres modélisés sont identiques. Ces éléments ont été discutés dans le cadre de l'analyse critique de l'analyse coût-efficacité ; les critiques formulées et leur impact potentiel sur les conclusions restent valables dans le cadre de l'analyse d'impact budgétaire. Seuls les éléments propres à l'analyse d'impact budgétaire sont présentés et discutés dans cette section.

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

#### Calcul de la population cible

Figure 9 Flow chart de la population cible (source : rapport de l'industriel)

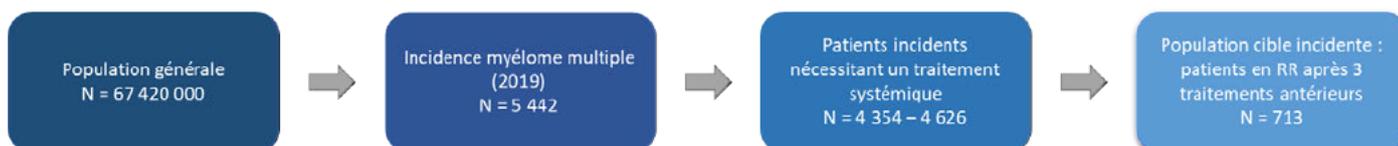


Tableau 26 Estimation de la population cible

Population cible avant l'arrivée du nouveau produit	Estimation du nombre de patients éligibles	Source
Population en France	67 420 000	INSEE
Incidence de la pathologie dans la population en France	5 442	Santé Publique France
Population incidente nécessitant un traitement systémique	Entre 75% et 80% soit 4 352 à 4 626	Rajkumar SV et al., He Y et al
Population cible incidente	15,9% des patients concernés par une 4 <sup>e</sup> ligne de traitement soit 713	EMMY rapport années 1 et 2

## 5.2. Présentation des résultats et exploration de l'incertitude

### 5.2.1. Résultats de l'analyse d'impact budgétaire

#### Coûts totaux et désagrégés par poste

Tableau 27 : Analyse de référence : répartition des coûts par poste dans les environnements actuel sans ide-cel et futur avec ide-cel (source : rapport technique de l'industriel, octobre 2021)

Années	Année 1	Année 2	Année 3	Cumul
<b>Environnement actuel sans ide-cel</b>				
<b>Traitements usuels</b>				
Pré-traitement	0 €	0 €	0 €	0 €
Traitement : Acquisition	██████████	██████████	██████████	██████████
Traitement : Administration	██████████	██████████	██████████	██████████
Traitements ultérieurs	13 881 924 €	28 060 947 €	36 620 118 €	78 562 989 €
Suivi	12 171 943 €	18 659 846 €	22 031 617 €	52 863 406 €
Événements indésirables	1 674 142 €	1 674 142 €	1 674 142 €	5 022 426 €
Fin de vie	1 532 664 €	2 533 943 €	3 083 658 €	7 150 264 €
<b>TOTAL</b>	██████████	██████████	██████████	██████████
<b>Environnement futur avec ide-cel</b>				
<b>Traitements usuels</b>				
Pré-traitement	0 €	0 €	0 €	0 €
Traitement : Acquisition	██████████	██████████	██████████	██████████
Traitement : Administration	██████████	██████████	██████████	██████████
Traitements ultérieurs	10 272 624 €	16 600 524 €	17 708 868 €	44 582 016 €
Suivi	9 007 238 €	10 156 703 €	9 853 406 €	29 017 348 €
Événements indésirables	1 238 865 €	736 623 €	619 433 €	2 594 920 €
Fin de vie	1 134 171 €	1 415 318 €	1 414 438 €	3 963 927 €
<b>CAR-T</b>				
Pré-traitement	██████████	██████████	██████████	██████████
Traitement : Acquisition	██████████	██████████	██████████	██████████
Traitement : Administration	██████████	██████████	██████████	██████████
Traitements ultérieurs	1 685 299 €	9 444 149 €	18 531 930 €	29 661 379 €
Suivi	3 911 416 €	11 133 771 €	17 222 579 €	32 267 766 €
Événements indésirables	2 332 456 €	5 023 750 €	5 651 719 €	13 007 925 €
Fin de vie	204 700 €	642 684 €	1 089 510 €	1 936 894 €
<b>TOTAL</b>	██████████	██████████	██████████	██████████

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

Analyse de sensibilité déterministes sur les coûts, une variation arbitraire de +/- 20% est appliquée par rapport à la valeur de l'analyse de référence. Ces hypothèses n'impactent que très peu le résultat puisqu'elle amène à des variations du résultat comprises entre 0,07% et 4,56%.

Tableau 28 Analyse de sensibilité déterministes sur les coûts (source : rapport technique de l'industriel, octobre 2021)

Paramètres de l'AIB (coûts)	Valeur de référence	Borne inférieure	Borne supérieure	Résultat borne basse	Résultat borne haute	Variation à la baisse	Variation à la hausse
Traitements usuels	██████	██████	██████	██████	██████	4,562%	-4,562%
Administration relative à idelcel	██████	██████	██████ €	██████	██████	0,968%	-0,968%
Administration des traitements usuels	██████	██████	██████	██████	██████	-0,589%	0,589%
Hospitalisation lors du suivi pré-progression	1 090 €	872 €	1 308 €	██████	██████	-0,389%	0,389%
Acquisition de la chimiothérapie de conditionnement	3 442 €	2 754 €	4 131 €	██████	██████	-0,281%	0,281%
Traitements concomitants en pré-progression	431 €	345 €	517 €	██████	██████	-0,154%	0,154%
EI neutropénie	2 319 €	1 855 €	2 783 €	██████	██████	-0,114%	0,114%
Administration de la chimiothérapie lymphodéplétive	1 534 €	1 227 €	1 841 €	██████	██████	-0,113%	0,113%
Leucaphérèse	1 436 €	1 149 €	1 724 €	██████	██████	-0,103%	0,103%
Soins palliatifs	5 146 €	4 117 €	6 176 €	██████	██████ €	-0,134%	0,134%
Administration de la chimiothérapie stabilisatrice	1 019 €	815 €	1 223 €	██████	██████	-0,077%	0,077%
EI leucopénie	2 319 €	1 855 €	2 783 €	██████	██████	-0,091%	0,091%
EI anémie	1 724 €	1 379 €	2 069 €	██████	██████	-0,098%	0,098%
EI lymphopénie	1 918 €	1 535 €	2 302 €	██████	██████	-0,067%	0,067%
Hospitalisation lors du suivi post-progression	837 €	670 €	1 005 €	██████	██████	0,068%	-0,068%

# Table des annexes

---

Annexe 1.	Documents supports	64
Annexe 2.	Échange technique avec l'industriel	65

## Annexe 1. Documents supports

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

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

- Rapport de présentation en vue d'une soumission à la CEESP (dépôt le 23/08/2021);
- Rapport technique du modèle d'efficience (version du 23/08/2021) ;

Version électronique du modèle d'efficience au format Excel (version du 23/08/2021) ;

- Rapport technique du modèle d'impact budgétaire (version du 23/08/2021) ;

Version électronique du modèle d'impact budgétaire au format Excel (version du 23/08/2021) ;

- Réponses aux questions techniques adressées le 27/09/2021 ;
- Rapport technique du modèle d'efficience (version actualisée du 12/10/2021) ;

Version électronique du modèle d'efficience au format Excel (version actualisée du 12/10/2021) ;

- Rapport technique du modèle d'impact budgétaire (version actualisée du 12/10/2021) ;

Version électronique du modèle d'impact budgétaire au format Excel (version actualisée du 12/10/2021) :

Des documents complémentaires ont également été fournis dans le dossier :

- Bibliographies du rapport de présentation et des rapports techniques ;
- Documents supports (annexes).

## Annexe 2. Échange technique avec l'industriel

La liste de questions techniques ci-dessous a été adressée à l'industriel.

### Avertissements

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

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

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

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

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

Tout dossier incomplet entraînera sa suspension.

### Analyse d'efficience

Les questions développées plus loin invitent les auteurs à expliquer ou justifier certains choix méthodologiques et, le cas échéant, à les modifier faute d'arguments solides – notamment concernant les points synthétisés dans le Tableau 1 ci-dessous.

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

#### Principaux éléments d'attention

Choix de l'industriel	Modification suggérées	Q.
<b>Définition de la population</b>		
Superposable à la population de l'AMM et à celle de la demande de remboursement.	Clarification de la place des patients avec un score ECOG >1 et avec des comorbidités importantes.	2 et 3
<b>Choix structurant</b>		
Horizon temporel : 10 ans	Plus court, en fonction des éléments de justification supplémentaires.	5
<b>Modélisation</b>		
Intégration des Els de grades 3 et 4	Intégrations des grades 1 et 2 pour Els spécifiques au CAR-T nécessitant une prise en charge particulière (syndrome de relargage des cytokines, neurotoxicité, cytopénie et hypogammaglobulinémie).	13
Fonctions d'extrapolation pour la SSP et la SG : log-normale et exponentielle respectivement.	Sélection de fonctions amenant à un résultat plus conservateur en l'absence de justification supplémentaire.	24 ; 25

Choix de l'industriel	Modification suggérées	Q.
<b>Coûts</b>		
Application de l'indice des prix à la consommation « santé »	Application de l'indice des prix à la consommation « biens et services ».	36

## Généralités

1. **Abecma est disponible en ATUc depuis avril 2021, il est attendu que toutes les données disponibles soient présentées (caractéristiques des patients, lignes de traitement, % de retraitement, nombre de patients ayant une leucaphérèse mais n'ayant pas reçu Abecma ainsi que les raisons, durée entre la leucaphérèse et l'administration de Abecma, premières données d'efficacité, de de tolérance ...)** ;
2. **Concernant la population couverte par l'AMM et la demande de remboursement, il n'est pas clair si les patients avec un score ECOG > 1 seront éligibles ou non à un traitement par Abecma. Aucune mention de cette restriction n'est présente dans le rapport technique de l'analyse de l'efficacité, mais il semblerait que ce critère soit retenu pour définir la population susceptible de recevoir le traitement dans l'analyse d'impact budgétaire. Il est attendu une discussion et une clarification sur ce point, ainsi que la mise à jour des sections concernées si besoin (objectif de l'étude, population d'analyse et population simulée).**
3. **Pouvez-vous expliquer l'exclusion des patients ayant une comorbidité importante dans KarMMa (critère de non-inclusion) au regard du positionnement d'Abecma en 4ème ligne, qui rend plausible l'existence de comorbidité(s) majeure(s) ou d'état général dégradé (cf question 2 sur le score ECOG). Il est attendu une mise à jour des sections concernées si besoin (objectif de l'étude, population d'analyse et population simulée).**

## Impacts revendiqués par l'industriel

4. **Il est attendu une discussion détaillée de l'impact organisationnel de l'arrivée d'Abecma :**
  - La prise en charge des patients, se fera-t-elle dans les centres certifiés pour l'administration de Yescarta et Kymriah ? Ou prévoyez-vous la qualification de nouveaux centres experts ?
  - Est-il prévu une certification conjointe avec Breyanzi dans les lymphomes à cellules B. Ou est-ce deux circuits différents ?

## Choix structurant de l'évaluation

### Horizon temporel

5. **Il est attendu une discussion approfondie sur le choix de la durée de l'horizon temporel de 10 ans, alors même que cette durée correspond à la différence d'âge médian entre les patients du registre EMMY et ceux de l'essai clinique KarMMa (71,6 vs 60,5 ans respectivement). De plus, au regard des données de survie décrites dans cette indication qui sont très courtes (médiane de SG <9 mois, et 20% de patients encore en vie à 24 mois) et de l'incertitude générée par un horizon temporel long, la justification d'une durée de simulation de 10 ans semble fragile. En l'absence d'arguments suffisants, l'analyse de référence pourra être modifiée.**

### Interventions comparées

6. **Dès lors que le Blenrep est un traitement de recours, et qu'il peut être utilisé lorsque toutes les options thérapeutiques ont été épuisées (cf avis de la CT 16/12/2020), peut-il être utilisé dès la**

4e ligne ? Si oui, pouvez-vous préciser le positionnement d'Abecma vis-à-vis de Blenrep notamment au regard de l'état de santé des patients et de la décision de traitement ?

7. Concernant la modélisation d'un bras « Traitements usuels » issu de l'étude KarMMa-RW regroupant 94 combinaisons, il est attendu que la répartition observée dans KarMMa-RW soit comparée à celle observée dans l'étude française EMMY, notamment pour les 3 associations suivantes les plus couramment utilisées d'après KarMMa-RW :

- carfilzomib, pomalidomide et dexaméthasone (KPd)
- carfilzomib, cyclophosphamide et dexaméthasone (KCyd)
- daratumumab, pomalidomide et dexaméthasone (DPd)

Cette comparaison est attendue en plus de la figure 17 du rapport technique qui ne présente que la comparaison par classe pharmacologique.

8. Pouvez-vous apporter des précisions sur l'exclusion de la cohorte de patients « No new treatment due to no follow-up » (n=202) de l'étude KarMMa-RW (figure 9 du rapport technique) ? Ces patients seraient-ils susceptibles de recevoir des soins palliatifs ? Si oui, alors quelle est la place des soins palliatifs à ce stade de la maladie ?

---

## CHOIX DE MODELISATION

### Population simulée

9. **Il apparaît que les patients du registre EMMY en 3e ligne et plus sont plus âgés (+10 ans) et plus fragiles que ceux des essais cliniques (ECOG>2 d'environ 20%), avec une proportion moins importante d'hommes. Les données présentées dans le Tableau 12 du rapport technique de l'analyse d'efficacité ne permettent pas, en l'état, de justifier de la transposabilité des caractéristiques des patients de l'essai à la vie réelle. Une analyse des différences est attendue ainsi qu'une discussion des conséquences sur le RDCR.**

### Structure du modèle dans les sous-groupes

10. Pourquoi ne pas avoir ajouté d'arbre de décision en amont du modèle de survie partitionnée, comme dans le rapport de l'ICER, au lieu d'ajouter un pré-cycle de 1 mois en amont des courbes de Kaplan-Meier (et des extrapolations associées) pour les sous-populations de patients traités et des patients traités à la dose cible ? Il est attendu une présentation des arguments en faveur et en défaveur de ces deux approches. Il s'agira de montrer que l'hypothèse appliquée n'est pas en faveur d'Abecma.

### Intégration des données cliniques

11. **Merci de présenter le nombre de patients à risque sur toutes les figures avec des courbes de KM (notamment figures 10 et 11 du rapport de l'analyse d'efficacité).**

### Intégration des données de tolérance

12. L'occurrence des événements indésirables (EI) est-elle prise en compte, c'est-à-dire la possibilité d'expérimenter plusieurs fois le même événement indésirable chez un même patient ? Si non, une discussion est attendue sur le profil de tolérance des patients traités par CAR-T en termes d'occurrence des EI dans le temps.
13. **Pouvez-vous préciser le pourcentage d'observation dans l'essai KarMMa des syndromes de relargage des cytokines, des neurotoxicités, des cytopénies et des hypogammaglobulinémies de grades 1 et 2 ? Si une prise en charge spécifique est recommandée (consommation de soins) et/ou si un impact sur la qualité de vie est observé, il est attendu**

que les grades 1 et 2 soient pris en compte dans le modèle en termes de coût et de désutilité.

14. Il existe une grande incertitude autour de la durée de prise en charge de la cytopénie et de l'hypogammaglobulinémie de grade 1 à 4 et des coûts que cela peut engendrer sur le moyen à long terme. Il est attendu des analyses de sensibilité extrêmes sur la durée des transfusions et/ou de traitement par immunoglobuline IV afin de prendre en compte cette incertitude (par exemple, quelques semaines à plusieurs années).

### Comparaison indirecte

15. L'utilisation de l'approche des scores de propension a-t-elle été prévue dans le protocole de l'étude clinique relative à l'AMM revendiquée ?
16. Pourquoi les cut-off des données d'efficacité sont-ils différents entre les données utilisées dans le modèle d'efficience (suivi à 15 mois) et celles utilisées pour l'IPTW (9+1) ? Quel est l'impact de ce choix sur la robustesse des résultats de l'IPTW ?
17. **Le protocole documentant la méthode de sélection des variables d'ajustement considérées dans l'IPTW n'est pas présenté (facteurs pronostics et de confusions). Merci de présenter ces éléments, et d'argumenter le choix de ces variables pour l'ajustement.**

Il est attendu une discussion comme quoi l'ensemble des facteurs pronostics et de confusions du myélome multiple sont pris en compte dans la comparaison indirecte. En particulier, il est attendu une discussion de l'impact de la non prise en compte du score ECOG, du taux de LDH et de  $\beta$ 2-microglobuline, de la transplantation de cellules souches et de la présence d'anomalie cytogénétique sur la robustesse des scores de propension.

18. Est-ce qu'une autre méthode de comparaison indirecte que l'IPTW a été prévue et/ou testée pour la population de l'analyse de référence ? Si non, pourquoi ? Merci de discuter de l'impact de(s) approche(s) alternative(s) sur le résultat.
19. Il est évoqué dans le SAP de l'IPTW la réalisation d'une « IPTW + matching » dans la population évaluable pour l'efficacité (table 2). L'IPTW étant déjà une méthode d'ajustement, pouvez-vous préciser à quoi correspond le « matching » ?
20. **Malgré l'ajustement par IPTW, il subsiste des différences en termes d'âge moyen (62,8 vs 60,8 ans) de calcémie (2,5 vs 2,8 mmol/L) entre la pseudo-population du bras KarMM-RW (n=190) éligible et du bras KarMMa inclus (n=140) (cf Tableau 4 du rapport technique, p35). Comment expliquer la persistance de ces différences ? Quel en est l'impact sur la robustesse de la comparabilité des pseudo-populations et sur les conclusions de l'analyse ?**
21. **Merci de discuter de l'impact des biais liés aux données manquantes dans l'étude KarMMa-RW pour le score ECOG, le stade R-ISS dérivé et les anomalies génétiques (ayant respectivement 46,8%, 70,00% et 57,4% de données manquantes dans la cohorte KarMMa-RW éligible). Comment ont été traitées ces données manquantes pour lesquelles le seuil est supérieur à 30% ?**

*Explication : il est précisé dans le rapport technique « concernant les valeurs manquantes, elles ont été imputées via des procédures d'imputation multiples », et il est détaillé dans le SAP de l'IPTW « The initial starting point included the complete set of baseline evaluable covariates with missing data imputed for covariates with less than 30% missingness in the Eligible RRMM Cohort »*

22. Le SAP de l'IPTW ne présente pas d'analyse dans la sous-population traitée à la dose cible de Abecma de 450x10<sup>6</sup> cellules CAR-T. Ainsi pouvez-vous préciser ce qui a été fait dans cette

sous-population ? Merci de présenter les caractéristiques des populations de l'étude KarMMa-RW et de la population de KarMMa traitée à la dose cible de Abecma avant et après ajustement.

## Hypothèses et extrapolations

23. Au regard des données de SG immatures (55% des patients encore à risque à 20 mois), l'hypothèse d'un effet qui perdure au-delà du suivi pendant l'intégralité de l'horizon temporel est incertain. Pourriez-vous présenter un scénario faisant l'hypothèse d'une perte de l'efficacité relative dans le temps ? Ce scénario pourrait se fonder sur l'utilisation d'un HR qui se rapprocherait de 1 au fil du temps.
24. Bien qu'intéressante, la seule publication de Bruno et al (données à 1 an seulement), ne suffit pas à valider le choix de la fonction pour extrapoler la SSP du bras « Traitements usuels ». L'utilisation de la fonction log-normale est insuffisamment justifiée par rapport à la fonction weibull qui simule une SSP à 3 ans  $\leq$  à 5%. En l'absence d'arguments supplémentaires venant supporter le choix de la fonction log-normale, il est attendu qu'un choix plus conservateur soit réalisé en analyse de référence, comme par exemple, l'utilisation de la fonction weibull pour les 2 bras.
25. Concernant la SG, la même observation peut être faite. Les données disponibles dans la littérature ne permettent pas de justifier l'utilisation de la fonction exponentielle, qui semble favoriser le produit. En l'absence d'arguments supplémentaires pour l'utilisation de cette fonction en analyse de référence, il est attendu que le choix soit conservateur.
26. Des analyses de sensibilités supplémentaires sur le choix des fonctions de survie sont attendues.

---

## Identification, mesure et valorisation des utilités

### Désutilité

27. Quel est le rationnel d'appliquer une désutilité de pré-traitement pour le bras Abecma ?
28. D'une façon générale, vérifier dans les publications sélectionnées, le cas échéant modifier, les valeurs de désutilité liées aux EI appliquées dans le modèle.

*Explication : Il est indiqué, que l'étude Tolley and al 2013 a été utilisée pour informer les scores de désutilité de -0,013 associés à l'hypophosphatémie, l'hypocalcémie, l'hyponatrémie, l'hypoalbuminémie et les nausées. De plus, des hypothèses d'équivalence sont faites à partir de cette publication Tolley pour d'autres EI. Or la publication jointe ne présentant pas cette donnée (Table 3), pourriez-vous préciser d'où vient cette valeur ?*

29. La méthode de conversion des scores unitaires à des scores mensuels n'est pas homogène entre les sources. Pouvez-vous discuter de la cohérence des valeurs de désutilités obtenues par rapport aux durées de résolution des événements ?

---

## Identification, mesure et valorisation des coûts

### Circuit du patient à l'hôpital

30. Afin d'éviter toute mauvaise interprétation des différents termes utilisés pour définir les chimiothérapies, pouvez-vous définir précisément les termes « Chimiothérapie de conditionnement » et « Chimiothérapie lymphodéplétive » employés dans le rapport dans des sections différentes ? Les « Chimiothérapies de conditionnement » correspondent-elles bien aux « Chimiothérapies stabilisatrices ou Chimiothérapies de bridging » avant l'administration d'Abecma ?

31. Pouvez-vous fournir davantage de précisions sur le circuit du patient à l'hôpital entre les différentes phases de pré-traitement (aphérèse, chimiothérapie stabilisatrice, chimiothérapie lymphodéplétive) et l'administration du CAR-T en termes de durée moyenne de séjour observée dans l'essai et en vie réelle, et des modalités de prise en charge entre les différentes phases ? Au regard de l'état de santé des patients traités par CAR-T, sortent-ils de l'hôpital entre la chimiothérapie stabilisatrice et la chimiothérapie lymphodéplétive ou entre la chimiothérapie lymphodéplétive et l'administration de Abecma ? La réponse apportée devra être cohérente avec la modélisation (sélection des GHM, coût de transport appliqué...).
32. En pratique, est-ce que les patients seront susceptibles d'être traités dans le privé à n'importe quel moment du suivi ? Si non, il est attendu que les coûts du secteur privé ne soient pas considérés dans l'analyse.

### Ressources consommées dans l'essai

33. Il est observé dans l'essai clinique KarMMa qu'environ 20% des patients ont bénéficié d'un retraitement par Abecma. Pourtant, il est indiqué dans le rapport « Les réponses après retraitement ayant été moins fréquentes et peu durables en comparaison du traitement initial, le RCP ne décrit pas de situation clinique pour laquelle une deuxième dose d'Abecma serait utile. Aussi, bien qu'un retraitement par Abecma soit toujours possible, celui-ci devrait rester exceptionnel en pratique courante et il n'est donc pas prévu d'intégrer cette option dans le présent dossier. »
- Quelles ont été les raisons du retraitement par Abecma (perte d'activité, dégradation de l'état du patient...)?
  - Les patients retraités ont-ils été censurés des données de survie ? Si les patients n'étaient pas censurés, il est attendu la présentation d'une analyse de scénario intégrant les coûts associés aux retraitements.
34. Il est attendu une présentation des traitements ultérieurs reçus dans l'essai KarMMa, et une comparaison à ceux administrés dans le registre EMMY.
35. Pouvez-vous préciser la proportion de patients recevant une « Chimiothérapie stabilisatrice » dans l'essai KarMMa ainsi que le nombre de cycles moyens reçus.

### Valorisation des coûts

36. A plusieurs reprises, il est fait mention de recours à des experts, notamment pour l'estimation des fréquences des consultations, des actes techniques, et des examens biologiques (tableau 25 du rapport technique). Merci de fournir le compte rendu des échanges, et préciser la méthode de recueil de ces avis (critères de sélection des experts, nombres d'experts sollicités et ayant répondu, méthode de recueil de leurs avis, questions posées...).
37. **En accord avec le guide HAS, veuillez appliquer l'Indice annuel des prix à la consommation des biens et services de santé (et non le 06 : Santé), disponibles sur le site de l'INSEE. Par ailleurs, merci d'appliquer l'inflation des coûts à l'année 2021, en effectuant la moyenne des indices mensuels des prix disponibles à date.**
38. **À plusieurs reprises, l'étude « parcours de soins » Jeanblanc et al. 2020 référencée sous le numéro (68), a été utilisée pour justifier des hypothèses ou des modalités de suivi servant à valoriser les ressources de santé. Or, après vérification de la bibliographie, le poster, ne présente aucun des éléments. Des précisions sont attendues pour tous les points pour lesquels la source ci-avant est citée, notamment :**
- Il est précisé que « L'étude portant sur l'étude de coût du parcours de soins CAR T (68) a permis d'identifier que 100% des patients réalisent leur chimiothérapie de conditionnement en hospitalisation de jour (HDJ) ». De même que « 100% des patients réalisent leurs chimiothérapies lymphodéplétives en HDJ ». La publication ne présente aucune de ces données.

En l'absence de justification, des hypothèses plus conservatrices sont attendues, prenant en compte des hospitalisations complètes.

- Il est précisé que « Le coût complet hors structure public a été obtenu grâce aux tarifs de l'ENC 2018, pondérés par la fréquence de répartition dans les GHM observée dans une étude sur les CAR-T en vie réelle en France ». Chaque séjour doit être valorisé à la hauteur du niveau de sévérité dont il relève. Merci d'apporter des précisions sur le coût d'administration d'Abecma, notamment le choix des niveaux de GHM considérés pour le calcul du coût au regard de la durée d'hospitalisation observée dans l'essai.
  - Il est précisé « La durée moyenne du GHS 17M15 « Lymphomes et autres affections malignes lymphoïdes » utilisé pour valoriser l'administration est de 21 jours (Étude parcours de soins) ». D'où provient ce chiffre ? En l'absence de description de l'étude de Jeanblanc, il est attendu l'utilisation des données de l'ATIH pour estimer la durée moyenne de séjour du ou des GHM sélectionnés.
  - Il est précisé « Le coût de suivi post-injection a été estimé à partir de l'étude parcours de soins et est présenté dans le Tableau 38 ». À quoi correspond ce suivi (ressources consommées, fréquences d'utilisation...) ?
39. Comment a été calculé le coefficient appliqué aux coûts de l'étude de Gonzales-McQuire pour obtenir des coûts en perspective système de soin ?
40. **Au regard des limites de l'étude de Gonzales-McQuire, notamment concernant la perspective, pourquoi ne pas avoir réalisé une étude SNDS ? A minima, les données de Gonzales-McQuire auraient pu être comparées à une valorisation selon les recommandations cliniques en vigueur pour informer le suivi à moyen et long terme.**
41. Une publication de la littérature semble montrer un suivi spécifique pour les patients traités par CAR-T (Yakoub-Agha 2020)<sup>3</sup>. Il est attendu une discussion, quant à l'hypothèse de l'analyse de référence d'un même suivi pour tous les patients. Une analyse de sensibilité peut être conduite sur ces éléments.

---

## Validation

**La validation des sorties du modèle est très insuffisante, compte tenu du fait que les sources présentées ne permettent que de valider la SSP/SG à 1 an.**

**Il est attendu une présentation plus développée de la validation externe du modèle sur les données de SSP et SG, sous forme de tableau synthétique et également graphiquement. Toutes sources jugées pertinentes pourront être présentées, notamment pour valider les projections du bras « Traitement usuel ». Une discussion de la comparabilité des caractéristiques des données externes à celles de la population simulée est aussi attendue.**

42. **Pourriez-vous comparer les données d'efficacité observées dans l'essai KarMMa avec un suivi à 24 mois avec les résultats modélisés par le modèle d'efficience ?**
43. **Le rapport du registre EMMY présente des données de SG des patients par ligne de traitement, à partir de la 4ème ligne (figure 23). Des données poolées 4L+ sont-elles disponibles pour venir valider les hypothèses d'extrapolation ? Si non, pourquoi ne pas avoir demandé ces données ?**

---

<sup>3</sup> Management of adults and children undergoing chimeric antigen receptor T-cell therapy: best practice recommendations of the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) and the Joint Accreditation Committee of ISCT and EBMT (JACIE), Yakoub-Agha, 2020

44. Si des données de l'étude KarMM-3 sont disponibles (efficacité ou caractéristiques des patients), elles sont attendues être présentées. Si non, quand seront disponibles les premiers résultats ?

---

### Analyses de sensibilité

45. En plus des analyses de sensibilité déjà présentées, les scénarios listés dans le Tableau 2 ci-dessous sont attendus (liste non exhaustive, l'ajout d'un scénario, si jugé pertinent par l'industriel n'est pas à exclure) :

#### Analyses de sensibilité

Paramètre	Scénario
Hypothèse appliquée à la SG Abecma	Perte de l'efficacité relative dans le temps, avec par exemple, l'utilisation d'un HR qui se rapprocherait de 1 au fil du temps.
Fonction d'extrapolation de la SSP des 2 bras	Sélection de fonctions amenant à un résultat plus conservateur et plus optimiste que l'analyse de référence.
Fonction d'extrapolation de la SG des 2 bras	Sélection de fonctions amenant à un résultat plus conservateur et plus optimiste que l'analyse de référence.
Retraitement des patients	Intégration dans le modèle des coûts associés aux retraitements.

Les résultats pourront être présentés dans un seul tableau, reprenant les coûts totaux, les années de vie totale, le RDCR et la variation par rapport à l'analyse de référence.

### Analyse d'impact budgétaire

---

Lorsque l'analyse d'impact budgétaire (AIB) est liée à l'analyse de l'efficacité, toute modification de l'analyse d'efficacité entraîne une modification adaptée de l'AIB (intégration des données d'efficacité, des coûts...).

#### Population cible

46. Il semble y avoir une incohérence entre la population estimée dans le dossier de transparence (maximum de 740 patients) et celle de l'analyse d'impact budgétaire (MIN-MAX : 691 et 734 patients). Le recalcul de la population cible (en utilisant les données présentées dans le rapport d'analyse d'impact budgétaire) abouti à une estimation de 718 patients en moyenne (MIN-MAX : 697 et 740 patients) versus 713 dans l'analyse simulée par l'industriel. Merci d'actualiser le rapport avec la bonne taille de population.

#### Parts de marché

47. Les parts de marché estimées prennent-elles en compte la capacité de production d'Abecma ?

# Table des illustrations et des tableaux

---

## Table des figures

Figure 1. Prise en charge dans les études KARMMA-RW (n=94) et EMMY (n=91) (source : rapport technique de l'industriel, octobre 2021).....	38
Figure 2. Comparaison de la SSP observée et ajustée dans les deux études KarMMA et KARMMA-RW (source : rapport technique de l'industriel, octobre 2021).....	42
Figure 3. Comparaison de la SG observée et ajustée au sein des 2 groupes dans les deux études KarMMA et KARMMA-RW (source : rapport technique de l'industriel, octobre 2021).....	42
Figure 4. Extrapolation de la SSP – Traitement usuels (KARMMA-RW ajustée) et dernières observations disponibles pour les patients de 4e ligne dans Bruno et al. (source : rapport technique de l'industriel, octobre 2021).....	42
Figure 5. Extrapolation de la SSP – ide-cel pour la population incluse (KarMMA ajustée) (source : rapport technique de l'industriel, octobre 2021).....	43
Figure 6. Extrapolation de la SG – Traitement usuels (KARMMA-RW ajustée) et dernières observations disponibles pour les patients de 4e ligne dans Bruno et al. (anciens et nouveaux traitements) (source : rapport technique de l'industriel, octobre 2021).....	44
Figure 7. Extrapolation de la SG de la population incluse – ide-cel (KarMMA ajustée) (source : rapport technique de l'industriel, octobre 2021).....	45
Figure 8 : Synthèse des extrapolations de la SSP et de la SG pour l'analyse de référence et les analyse en sous-populations d'efficacité (Population traitée : Scénario 8 ; Population traitée à la dose cible : Scénario 9) (source : rapport technique de l'industriel, octobre 2021).....	46
Figure 9 Flow chart de la population cible (source : rapport de l'industriel).....	60

## Table des tableaux

Tableau 1. Synthèse des réserves sur l'étude d'efficience.....	8
Tableau 2. Synthèse des réserves sur l'étude d'impact budgétaire.....	9
Tableau 3. Contexte administratif*.....	10
Tableau 4. Contexte clinique.....	11
Tableau 5. Essais cliniques en cours.....	11
Tableau 6. Caractéristiques des patients de l'essai KarMMA (source : rapport technique de l'industriel, octobre 2021).....	39
Tableau 7. Caractéristiques des patients de l'étude KarMMA et de l'étude EMMY (source : rapport technique de l'industriel, octobre 2021).....	40
Tableau 8. Caractéristiques des patients de la cohorte KARMMA-RW non ajustée (source : rapport technique de l'industriel, octobre 2021).....	40
Tableau 9. Comparaison des caractéristiques des patients inclus dans l'étude KarMMA et la cohorte KARMMA-RW éligible (avant et après ajustement) par IPTW (source : rapport technique de l'industriel, octobre 2021).....	41

Tableau 10. Résultat de la SSP et de la SG dans la population incluse, la population traitée par ide-cel et la population traitée à la dose cible, avec pondération du bras ide-cel et du bras « traitements usuels » (source : rapport technique de l'industriel, octobre 2021) .....	41
Tableau 11. Extrapolation des données de SSP pour les traitements usuels (KarMMa RW ajustée) (source : rapport technique de l'industriel, octobre 2021).....	43
Tableau 12. Extrapolation des données de SSP pour ide-cel (KarMMa ajustée) (source : rapport technique de l'industriel, octobre 2021).....	43
Tableau 13. Extrapolation des données de SG pour les traitements usuels (source : rapport technique de l'industriel, octobre 2021).....	44
Tableau 14. Extrapolation des données de SG pour ide-cel (source : rapport technique de l'industriel, octobre 2021).....	45
Tableau 15 : Évènements indésirables pris en compte dans le modèle (source : rapport technique de l'industriel, octobre 2021).....	47
Tableau 16 : Synthèse des hypothèses et des choix de modélisation (source : rapport technique de l'industriel, octobre 2021).....	48
Tableau 17. Score d'utilité intégré dans le modèle par état de santé et par traitement (EQ-5D-5L France).....	50
Tableau 18. Décréments d'utilité des EI pondérés par la durée de l'événement pris en compte dans l'évaluation économique (source : rapport technique de l'industriel, octobre 2021) .....	50
Tableau 19. Ressources consommés, coûts unitaires et coûts par cycle (source : rapport technique de l'industriel, octobre 2021).....	52
Tableau 20 : Coût de suivi post-injection d'ide-cel (source : rapport technique de l'industriel, octobre 2021) .....	55
Tableau 21. Estimation des coefficients (source : rapport technique de l'industriel, octobre 2021) ...	56
Tableau 22. Coût de suivi mensuel de l'état pré-progression (source : rapport technique de l'industriel, octobre 2021).....	56
Tableau 23. Coût de suivi mensuel de l'état post-progression (source : rapport technique de l'industriel, octobre 2021).....	57
Tableau 24. Coûts d'acquisition des lignes ultérieures de traitement (source : rapport technique de l'industriel, octobre 2021).....	57
Tableau 25. Coûts des EI (source : rapport technique de l'industriel, octobre 2021).....	58
Tableau 26 Estimation de la population cible .....	60
Tableau 27 : Analyse de référence : répartition des coûts par poste dans les environnements actuel sans ide-cel et futur avec ide-cel (source : rapport technique de l'industriel, octobre 2021)....	61
Tableau 28 Analyse de sensibilité déterministes sur les coûts (source : rapport technique de l'industriel, octobre 2021).....	62

# Références bibliographiques

---

- Andrade LF, Ludwig K, Goni JMR, Oppe M, de Pouvourville G. A French Value Set for the EQ-5D-5L. *PharmacoEconomics*. avr 2020;38(4):413-25.
- Blimark CH, Turesson I, Genell A, Ahlberg L, Björkstrand B, Carlson K, Forsberg K, Juliusson G, Linder O, Mellqvist UH, Nahi H, Kristinsson SY; Swedish Myeloma Registry. Outcome and survival of myeloma patients diagnosed 2008-2015. Real-world data on 4904 patients from the Swedish Myeloma Registry. *Haematologica*. 2018 Mar;103(3):506-513. doi: 10.3324/haematol.2017.178103. Epub 2017 Dec 7. PMID: 29217784; PMCID: PMC5830385.
- Bruno AS, Willson JL, Opalinska JM, Nelson JJ, Lunacsek OE, Stafkey-Mailey DR, et al. Recent real-world treatment patterns and outcomes in US patients with relapsed/refractory multiple myeloma. *Expert Review of Hematology*. 1 sept 2020;13(9):1017-25.
- Chevalier J, de Pouvourville G. Valuing EQ-5D using Time Trade-Off in France. *Eur J Health Econ*. févr 2013;14(1):57-66.
- Gandhi UH, Cornell RF, Lakshman A et al. Outcomes of patients with multiple myeloma refractory to CD38-targeted monoclonal antibody therapy. *Leukemia* 2019;33:2266-2275
- Gonzalez-McQuire S, Yong K, Leleu H, Mennini FS, Flinois A, Gazzola C, et al. Healthcare re-source utilization among patients with relapsed multiple myeloma in the UK, France, and Italy. *Journal of Medical Economics*. 4 mai 2018;21(5):450-67.
- He Y, Wheatley K, Glasmacher A, Ross H, Djulbegovic B. Early versus deferred treatment for early stage multiple myeloma. *Cochrane Haematological Malignancies Group, éditeur. Cochrane Database Syst Rev [Internet]*. 20 janv 2003 [cité 7 juin 2021]; Disponible sur: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD004023>
- ICER. Anti B-Cell Maturation Antigen CAR T-cell and Antibody Drug Conjugate Therapy for Heavily Pre-Treated Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. mai 2021;
- JeanBlanc G. Estimation of the Financial Impact of Chimeric Antigen Receptor (CAR) T Cell Therapy for French Hospitals. 2020; (Rapport complet fourni).
- Munshi NC, Anderson LD. Idecabtagene Vicleucel in Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. *n engl j med*. 2021;12.
- Rajkumar SV. MGUS and Smoldering Multiple Myeloma: Update on Pathogenesis, Natural History, and Management. *Hematology*. 1 janv 2005;2005(1):340-5.
- Yakoub-Agha. Management of adults and children undergoing chimeric antigen receptor T-cell therapy: best practice recommendations of the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) and the Joint Accreditation Committee of ISCT and EBMT (JACIE), *Haematologica*, Vol. 105 No. 2 (2020): February, 2020
- Yong K, Delforge M, Driessen C, Fink L, Flinois A, Gonzalez-McQuire S, Safaei R, Karlin L, Mateos MV, Raab MS, Schoen P, Cavo M. Multiple myeloma: patient outcomes in real-world practice. *Br J Haematol*. 2016 Oct;175(2):252-264. doi: 10.1111/bjh.14213. Epub 2016 Jul 13. PMID: 27411022; PMCID: PMC5096152.

# Abréviations et acronymes

---

<b>AV</b>	Année de vie
<b>CCAM</b>	Classification commune des actes médicaux
<b>CEESP</b>	Commission d'évaluation économique et de santé publique
<b>CT</b>	Commission de la transparence
<b>EI</b>	Évènements indésirable
<b>ENC</b>	Échelle nationale des coûts
<b>ESS</b>	Effective sample size
<b>GHM</b>	Groupe homogène de malades
<b>HAS</b>	Haute Autorité de santé
<b>HDJ</b>	Hôpital de jour
<b>IC95</b>	Intervalle de confiance à 95%
<b>InVS</b>	Institut national de veille sanitaire
<b>IPTW</b>	Inverse probability treatment Weighting – appariement par le score de propension
<b>ITT</b>	Intention to treat
<b>mITT</b>	Modified intention to treat
<b>MM</b>	Myélome multiple
<b>NABM</b>	Nomenclature des actes de biologie médicale
<b>ORR</b>	Overall response rate – taux de réponse globale
<b>QALY</b>	Quality-adjusted life year (i.e. année de vie pondérée par la qualité)
<b>RCP</b>	Réunion de concertation pluridisciplinaire
<b>RDCR</b>	Ratio différentiel coût-résultat
<b>RRMM</b>	Myélome multiple en rechute et réfractaire
<b>SG</b>	Survie globale
<b>SRC</b>	Syndrome de relargage des cytokines
<b>SSP</b>	Survie sans progression
<b>ISS</b>	International Scoring System

---

Retrouvez tous nos travaux sur  
[www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)

---

