



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

---

## ÉVALUER

LES TECHNOLOGIES DE SANTÉ

---

AVIS ECONOMIQUE

# BREYANZI (lisocabtagene maraleucel ou liso- cel)

Traitement des lymphomes diffus à grandes cellules B, lymphomes B de haut grade, lymphomes médiastinaux primitifs à grandes cellules B, ou lymphomes folliculaires de grade 3B, en rechute dans les 12 mois suivant la fin d'une immuno-chimiothérapie de 1ère ligne ou réfractaire à ce traitement de 1ère ligne

Validé par la CEESP le 19 décembre 2023

---

# 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	7
1.2. Synthèse des réserves émises par la CEESP	7
<b>2. Complément A. Contexte de la demande</b>	<b>9</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	28
3.3. Analyse d'impact budgétaire : synthèse de l'analyse critique	31
3.4. Analyse d'impact budgétaire : synthèse des résultats et de l'analyse de l'incertitude	36
<b>4. Complément C. Analyse et résultats de l'étude d'efficience</b>	<b>39</b>
4.1. Présentation et analyse de la méthodologie	39
4.1.1. Comparateurs retenus	39
4.1.2. Modélisation	39
4.1.3. Mesure et valorisation des états de santé en utilité	46
4.1.4. Mesure et valorisation des coûts	49
4.2. Présentation des résultats et exploration de l'incertitude	55
4.2.1. Résultats dans l'analyse de référence	55
4.2.2. Analyse de l'incertitude dans l'analyse de référence	57
4.2.3. Analyses complémentaires	66
<b>5. Complément D. Analyse et résultats de l'analyse d'impact budgétaire</b>	<b>73</b>
5.1. Présentation et analyse de la méthodologie	73
5.1.1. Choix structurants de l'analyse d'impact budgétaire	73
5.1.2. Méthode et hypothèses	74
5.2. Présentation des résultats et exploration de l'incertitude	81
5.2.1. Résultats de l'analyse d'impact budgétaire	81
<b>Table des annexes</b>	<b>95</b>
<b>Table des illustrations et des tableaux</b>	<b>104</b>
<b>Références bibliographiques</b>	<b>109</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 – décembre 2023 – ISBN : 978-2-11-172124-1

# 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 Bristol Myers Squibb, soutient une demande de première inscription de BREYANZI® (lisocabtagene maraleucel ou liso-cel) sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics.

La demande de remboursement concerne la population des patients adultes atteints d'un lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB), d'un lymphome B de haut grade (LBHG), d'un lymphome médiastinal primitif à grandes cellules B (LMPGCB) ou d'un lymphome folliculaire de grade 3B (LF3B) en rechute dans les 12 mois suivant la fin d'une immunochimiothérapie de première ligne ou réfractaire à ce traitement de première ligne. La demande de remboursement est superposable à l'indication de l'AMM obtenue le 28/04/2023 en procédure centralisée.

L'industriel estime la population cible à 870 patients par an.

Le montant de l'indemnité maximale en accès précoce publiée sur le site du CEPS au 01/09/2023 était de 345 000 € HT.

#### 1.1.1.2. Revendications de l'industriel

L'industriel revendique :

- un service médical rendu important et une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) ;
- un RDCR de 105 718 €/QALY *versus* le traitement standard au prix de ████████ € HT retenu dans la modélisation invalidé par la CEESP et de 99 132 €/ (année de vie gagnées) AVG *versus* le traitement standard au prix de ████████ € HT retenu dans la modélisation validé par la CEESP ;
- un impact budgétaire de ████████ d'euros sur trois ans au prix de ████████ € HT retenu dans la modélisation validé par la CEESP.

Le chiffre d'affaires prévisionnel de BREYANZI® (lisocabtagene maraleucel ou liso-cel) dans l'indication de la demande est estimé par l'industriel à ████████ d'euros HT sur la période correspondant à la 2<sup>e</sup> année pleine de commercialisation.

L'industriel revendique une incidence sur l'organisation des soins et les pratiques professionnelles.

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

L'industriel mentionne que plusieurs études sont en cours et sont susceptibles de donner lieu à des extensions d'indication concernant le lymphome diffus à grandes cellules B, le lymphome médiastinal primitif à grandes cellules B, le lymphome folliculaire de grade 3B, la leucémie lymphoïde chronique, le lymphome lymphoplasmocytaire, le lymphome folliculaire, le lymphome de la zone marginale en rechute ou réfractaire mais également dans la population pédiatrique pour la leucémie aigüe lymphoïde ou le lymphome non hodgkinien.

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

Dans le cadre de ce dossier, la contribution de l'association française ELLyE – Ensemble Leucémie Lymphomes Espoir a été transmise à la HAS. Cette contribution met en avant la complexité de la prise en charge suite à une rechute à l'immunochimiothérapie et la lourdeur du seul traitement actuellement curatif, l'autogreffe de cellules souches hématopoïétiques (ACSH). Les CAR-T permettent un élargissement des traitements permettant une rémission complète mais les effets indésirables sont importants.

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

L'objectif de l'analyse développée par l'industriel est d'évaluer l'efficience de BREYANZI par rapport au traitement standard dans le traitement des patients adultes atteints d'un LDGCB, d'un LBHG, d'un LMPGCB ou d'un LF3B, en rechute dans les 12 mois suivant la fin d'une immunochimiothérapie de première ligne ou réfractaire à ce traitement de première ligne, et éligibles à une ACSH.

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

La méthode sur laquelle repose l'analyse coût-utilité de BREYANZI dans la population analysée n'est pas acceptable car elle soulève une réserve majeure.

La réserve majeure porte sur un ensemble de limites concernant l'estimation des scores d'utilité, ce qui remet en cause leur robustesse en lien avec les sources d'incertitude suivantes : le recueil des données de qualité de vie, la source de données mobilisée pour estimer le score d'utilité pour la survie post-événements (SPE), la méthode d'estimation du score d'utilité pour la survie sans événements (SSE) et la non-plausibilité clinique des scores d'utilité correspondant aux états de santé.

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

Les trois réserves importantes portent sur :

- le choix de restreindre l'objectif uniquement aux patients éligibles à une ACSH, générant une incertitude non explorée concernant l'efficience de BREYANZI chez les patients non éligibles à une ACSH (29% de la population de la demande de remboursement) ;
- la méthode de sélection des événements indésirables (EI) limitant la prise en considération du profil de tolérance du produit évalué ;
- l'incertitude de la méthode d'estimation de la survie chez les patients de l'état survie post-événement (SPE) non traités par un CAR-T au regard de l'absence de présentation et de discussion de l'utilisation d'une source externe (étude SCHOLAR) ainsi que de la méthode du choix de l'extrapolation des données de cette source.

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

L'analyse de référence, fondée sur les années de vie gagnées ajustées par la qualité de vie, est invalidée par la réserve majeure portant sur l'estimation des scores d'utilité non robustes.

Au prix revendiqué de ████████ € HT par injection et sous les hypothèses et choix méthodologiques retenus par l'industriel, en analyse de référence, BREYANZI est associé à un coût supplémentaire de 135 209 € et un bénéfice incrémental de 1,4 en années de vie gagnées (AVG) par rapport au traitement standard, ce qui correspond à un RDCR de 99 132 €/AVG, sur un horizon temporel de 20 ans.

Cependant l'estimation de ce RDCR est associée à une forte incertitude en raison de :

- la restriction de l'objectif de l'analyse de l'efficacité uniquement chez les patients éligibles à une ACSH, ne permettant pas d'évaluer l'efficacité de BREYANZI chez les patients non éligibles à une ACSH, qui représentent environ un tiers de la population de la demande de remboursement ;
- l'incertitude quant à la méthode d'estimation de la survie chez les patients de l'état survie post-événement non traité par un CAR-T au regard de l'absence de présentation et de discussion de l'utilisation d'une source externe (étude SCHOLAR) ainsi que de la méthode du choix de l'extrapolation de cette survie.

Toutes choses égales par ailleurs, les principaux paramètres affectant la variabilité du RDCR sont notamment la répartition des traitements par CAR-T en 3<sup>e</sup> ligne dans le bras traitement standard, ainsi que la proportion de patients qui reçoit un traitement par CAR-T en 3<sup>e</sup> ligne après un traitement standard, avec des variations du RDCR de respectivement +/- 23% et +15% à -21%.

La disposition à payer pour laquelle BREYANZI a une probabilité d'être coût-efficace par rapport au traitement standard de 80% est d'environ 200 000 €/AVG.

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

L'objectif de l'analyse développée par l'industriel est d'évaluer l'impact sur les dépenses de l'Assurance Maladie relatif à l'introduction sur le marché français de BREYANZI dans le traitement des patients adultes atteints d'un LDGCB, d'un LBHG, d'un LMPGCB, ou d'un LF3B, en rechute dans les 12 mois suivant la fin d'une immunochimiothérapie de première ligne ou réfractaire à ce traitement de première ligne, et éligibles à une ACSH.

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

La méthode sur laquelle repose l'évaluation de l'impact budgétaire de BREYANZI est acceptable, bien qu'elle soulève 1 réserve importante et 2 réserves mineures (cf. tableau de synthèse des réserves). La réserve importante porte sur le choix de restreindre l'objectif de l'analyse uniquement chez les patients éligibles à une ACSH, générant une incertitude non explorée chez les patients non éligibles à une ACSH (29% de la population de la demande de remboursement).

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

Au prix revendiqué de ████████ € HT selon les hypothèses et choix méthodologiques retenus par l'industriel pour la modélisation, l'impact budgétaire pour le traitement de ██████ patients par BREYANZI s'établit à ████████ d'euros sur 3 ans.

Cet impact budgétaire correspond à une dépense totale sur 3 ans de ████████ d'euros dans le scénario sans BREYANZI, versus ████████ dans le scénario où BREYANZI serait disponible, soit une hausse d'environ 28% des dépenses de l'Assurance Maladie dans cette indication.

L'introduction de BREYANZI augmente les dépenses des coûts d'acquisition des traitements de 2<sup>e</sup> ligne à hauteur de ████████ € sur 3 ans. Les coûts d'acquisition représentent 149 % du montant de l'impact budgétaire total.

Les limites de la modélisation de l'efficacité soulevées dans le modèle d'efficacité s'appliquent également à l'analyse d'impact budgétaire, générant une incertitude non explorée autour du montant réellement économisé dans les différents états de santé.

Toutes choses égales par ailleurs, les paramètres qui ont le plus d'impact sur l'impact budgétaire sont le coût d'acquisition de BREYANZI et les traitements ultérieurs.

#### 1.1.4. Conclusion de la commission

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

- l'analyse de référence, fondée sur les années de vie gagnées ajustées par la qualité de vie, est invalidée par la réserve majeure portant sur la robustesse des scores d'utilité non assurée en raison de l'ensemble des sources d'incertitude quant au recueil des données de qualité de vie des patients, les sources de données, les méthodes d'estimation des scores d'utilité retenues et la non-plausibilité des scores d'utilité correspondant aux états de santé ;
- l'évaluation économique proposée ne permet pas d'analyser l'efficacité de BREYANZI chez les patients non éligibles à une ACSH représentant 29% de la population de demande de remboursement ;
- l'analyse fondée sur les années de vie gagnées (AVG) ne révèle pas de limite majeure susceptible d'invalider le RDCR. Au prix revendiqué de [REDACTED] € HT par injection unique et sous les hypothèses et choix méthodologiques retenus par l'industriel, BREYANZI est associé à un RDCR de 99 132 €/AVG par rapport au traitement standard, sur un horizon temporel de 20 ans ;
- le produit est coût-efficace dans 80% des cas pour une disposition à payer d'environ 200 000 €/AVG.
- au prix revendiqué de [REDACTED] € HT, selon les hypothèses retenues dans la modélisation, l'impact budgétaire pour le traitement de [REDACTED] patients par BREYANZI s'établit à [REDACTED] d'euros sur 3 ans, soit une augmentation de 28% des dépenses de l'Assurance Maladie.

#### 1.1.5. Données complémentaires

Considérant les sources d'incertitude identifiées, les résultats de l'analyse de l'efficacité ont besoin d'être corroborés par des données comparatives recueillies en vie réelle, visant notamment à documenter les scores d'utilité associés aux états de santé des patients dans les différents états modélisés.

## 1.2. Synthèse des réserves émises par la CEESP

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

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

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

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

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

Libellé de la réserve	-	+	++
<b>Objectif</b>			
Le choix de l'objectif restreint ne permet pas d'évaluer l'efficience de liso-cel sur l'ensemble de la population de remboursement revendiquée.		+	
<b>Modélisation</b>			
<b>Gestion de la dimension temporelle</b>			
Le maintien de l'efficacité du traitement appliqué sur les 5 premières années de l'analyse est insuffisamment justifié.	-		
<b>Evènements indésirables</b>			
La méthode de sélection des évènements indésirables (EI) limite la prise en considération du profil de tolérance du produit évalué		+	
<b>Méthode d'estimation des probabilités de transition</b>			
L'incertitude générée par le recours aux données du registre DESCAR-T pour l'estimation des probabilités de transition dans l'état de santé survie post-événement aurait dû être davantage discutée par l'industriel. L'impact sur les résultats de la mobilisation de source externe n'est pas connu.	-		
Une incertitude demeure quant à la méthode d'estimation de la survie estimée chez les patients de l'état survie post-événement non traité par un CAR-T au regard de l'absence de présentation et de discussion de l'utilisation d'une source externe (étude SCHOLAR) ainsi que de la méthode du choix de l'extrapolation de cette survie.		+	
<b>Traitement ultérieur</b>			
La proportion de patients recevant un traitement ultérieur dans le bras liso-cel n'est ni justifiée ni explorée.	-		
<b>Mesure et valorisation des états de santé</b>			
La robustesse des scores d'utilité n'est pas assurée en raison de l'ensemble des sources d'incertitude quant au recueil des données de qualité de vie des patients, de la source de données mobilisée pour estimer le score d'utilité en survie post-événements (SPE), de la méthode d'estimation du score d'utilité en survie sans évènements (SSE) et de la non-plausibilité des scores d'utilité correspondant aux états de santé.			++

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

Libellé de la réserve	-	+	++
<b>Objectif</b>			
Le choix de l'objectif restreint ne permet pas d'évaluer l'AIB de liso-cel sur l'ensemble de la population de remboursement revendiquée.		+	
<b>Méthode d'estimation des probabilités de transition</b>			
L'incertitude générée par le recours aux données du registre DESCAR-T pour l'estimation des probabilités de transition dans l'état de santé survie post-événement aurait dû être davantage discutée par l'industriel. L'impact sur les résultats de la mobilisation de source externe n'est pas connu (en cohérence avec l'analyse d'efficience).	-		
<b>Analyse de sensibilité</b>			
Les choix des bornes de variations des paramètres inclus dans les analyses de sensibilité déterministes ne sont pas justifiés	-		

## 2. Complément A. Contexte de la demande

Tableau 3. Contexte administratif

Objet	Description
Traitement	BREYANZI® 1,1-70x10 <sup>6</sup> cellules/ml / 1,1-70x10 <sup>6</sup> cellules/ml, dispersion pour perfusion (lisocabtagene maraleucel)
Laboratoire	Bristol-Myers Squibb
Domaine thérapeutique	Oncohématologie
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 28/04/2023  BREYANZI® est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'un lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB), d'un lymphome B de haut grade (LBHG), d'un lymphome médiastinal primitif à grandes cellules B (LMPGCB) ou d'un lymphome folliculaire de grade 3B (LF3B) en rechute dans les 12 mois suivant la fin d'une immunochimiothérapie de première ligne ou réfractaire à ce traitement de première ligne.
Indication demandée au remboursement	Indication superposable à celle de l'AMM : « Traitement des patients adultes atteints d'un lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB), d'un lymphome B de haut grade (LHGCB), d'un lymphome médiastinal primitif à grandes cellules B (LMPGCB) ou d'un lymphome folliculaire de grade 3B (LF3B) en rechute dans les 12 mois suivant la fin d'une immunochimiothérapie de première ligne ou réfractaire à ce traitement de première ligne »
SMR revendiqué	Important
ASMR revendiquée	Modérée (III) dans la stratégie thérapeutique
Statut particulier	Médicament de thérapie innovante (MTI)
Revendication d'incidence	Revendication d'une incidence sur l'organisation des soins et les pratiques professionnelles
Accès dérogatoire	Accès précoce pré-AMM octroyé le 8 septembre 2022 pour le « traitement des patients adultes atteints d'un lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB), d'un lymphome de haut grade à cellules B (LHGCB) ou d'un lymphome médiastinal primitif à grandes cellules B (LMPGCB), réfractaires ou en rechute dans les 12 mois suivant un traitement de première ligne et éligibles à une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) »  Accès précoce post-AMM octroyé le 7 septembre 2023 pour des patients adultes atteints d'un LDGCB, d'un LBHG, d'un LMPGCB ou d'un LF3B en rechute dans les 12 mois suivant la fin d'une immunochimiothérapie de première ligne ou réfractaire à ce traitement de première ligne.
Prix de spécialité de l'AAP	Coût pour une dose (conditionnement : 1,1-70x10 <sup>6</sup> cellules/ml) : 352 245 € TTC (345 000 € HT)
Population cible	Population cible : maximum 870 patients.
CA annuel	CA dans l'indication : ████████ € HT (à 2 ans) CA toutes indications confondues : non communiqué par l'industriel
Commercialisation et prise en charge à l'étranger dans l'indication, telle que déclarée par l'industriel	Allemagne : non commercialisé Espagne : non commercialisé Italie : non commercialisé Royaume-Uni : non commercialisé

AAP : autorisation d'accès précoce ; 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)
<b>Mécanisme d'action du produit évalué</b>	<p>Le principe actif de BREYANZI est lisocabtagene maraleucel (liso-cel). Il s'agit d'une association de deux types de globules blancs du patient (lymphocytes T CD4+ et lymphocytes T CD8+). Ces lymphocytes T ont été génétiquement modifiés en laboratoire afin de produire une protéine appelée récepteur antigénique chimérique (CAR). Le CAR-T peut se fixer sur le CD19, une protéine qui se trouve à la surface des cellules cancéreuses. Lorsque BREYANZI est administré au patient, les lymphocytes T modifiés se fixent aux protéines CD19 présentes sur les cellules cancéreuses et les tuent, contribuant ainsi à éliminer le cancer de l'organisme.</p>
<b>Pathologie concernée</b>	<p>Lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB), lymphome B de haut grade (LHGCB), lymphome médiastinal primitif à grandes cellules B (LMPGCB) et lymphome folliculaire de grade 3B (LF3B)</p> <p>Les LDGCB sont le type le plus courant de lymphomes non hodgkiniens (LNH) agressifs (environ 60%) et représentent environ 30-40% des LNH (tous types confondus). Il s'agit d'une entité hétérogène. Ils peuvent être primitifs ou secondaires à un lymphome indolent à cellules B (LDGCB transformé).</p> <p>Les LHGCB sont une entité reconnue dans la dernière classification de l'OMS. Ils se caractérisent par une histologie similaire à celle des LDGCB et nécessitent une recherche de mutations spécifiques (réarrangements MYC et BCL2 et/ou BCL6) par hybridation in situ en fluorescence afin de les différencier d'un LDGCB.</p> <p>Le LMPGCB peut être défini comme une entité clinique survenant dans le médiastin antérieur à partir des cellules B de la zone médullaire thymique (avec ou sans autres localisations) et histologiquement similaire au LDGCB. Il s'agit d'une entité rare (environ 5% des lymphomes à grandes cellules B et 6% des LDGCB) qui a été reconnue comme une entité clinico-pathologique distincte des autres sous-groupes du lymphome B diffus à grandes cellules dans la classification OMS 2008 des tumeurs du tissu hématopoïétique et lymphoïde, présentant des particularités tant sur le plan épidémiologique, clinique et évolutif, que sur le plan anatomo-pathologique et immunohistochimique.</p> <p>Le lymphome folliculaire est un lymphome indolent à la progression lente dans environ 90% des cas (grades 1, 2 et 3A). Dans environ 10% des cas, le lymphome folliculaire est agressif (grade 3B : LF3B) avec une évolution clinique similaire à celle du LDGCB et une transformation histologique vers un LDGCB fréquente.</p>
<b>Prise en charge thérapeutique</b>	<p>Le choix du traitement des patients adultes atteints de LDGCB, LHGCB, LMPGCB et de LF3B repose sur une évaluation systématique des principaux critères pronostiques de la maladie (score IPI prenant en compte l'âge du patient, l'indice de performance ECOG, le taux de LDH, le stade de la maladie et les atteintes extra-ganglionnaires).</p> <p>La stratégie thérapeutique des patients atteints de LDGCB, LHGCB, LMPGCB et LF3B réfractaires ou en rechute dans les 12 mois suivant un traitement de première ligne et éligibles/non éligibles à une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques (ACSH) repose sur :</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>(1) En 1<sup>ère</sup> ligne, le traitement de choix est une immunochimiothérapie d'induction de type R-CHOP.</li> <li>(2) En 2<sup>e</sup> ligne :</li> </ol> <p>Selon les recommandations de l'ESMO de 2015 (1) : l'attitude thérapeutique dépend de l'éligibilité du patient à une chimiothérapie haute dose (intensification) dans l'objectif de réaliser une ACSH. Les critères d'éligibilité majeurs à une chimiothérapie haute dose suivie d'une ACSH sont : une maladie chimiosensible, un indice de performance adéquat (pas de dysfonctionnement majeur d'organes) et un âge inférieur à 65-70 ans (bien que le seuil ne soit pas consensuel). Pour les patients chez lesquels une chimiothérapie haute dose est envisageable, il convient de proposer dans un premier temps une chimiothérapie de « rattrapage » généralement à base de platine et/ou de gemcitabine (R-DHAP, R-</p>

	<p>ICE ou R-GDP), suivie en cas de réponse (patient chimiosensible) d'une chimiothérapie haute dose et d'une ACSH.</p> <p>Selon les nouvelles recommandations américaines (<i>National Comprehensive Cancer Network</i>) NCCN 2023 (2) , La stratégie thérapeutique dépend du délai de rechute du patient :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– chez les patients en rechute dans les 12 mois ou réfractaires primaires et éligibles à un traitement par CAR-T, YESCARTA (axicabtagene ciloleucl) ou BREYANZI (lisocabtagene maraleucl) constitue une alternative thérapeutique ;</li> <li>– MINJUVI (tafasitamab) constitue également une option thérapeutique chez les patients non éligibles à l'ACSH ;</li> <li>– chez les patients non éligibles à un traitement par CAR-T, il est recommandé soit d'inclure les patients dans une étude clinique, soit de les traiter par un traitement de deuxième intention (principalement des chimiothérapies), soit de leur apporter des soins palliatifs (radiothérapie et/ou soins de support).</li> </ul>
<b>Place revendiquée dans la stratégie thérapeutique</b>	Compte-tenu du bénéfice démontré en termes de survie sans évènement et d'après les dernières recommandations françaises, BREYANZI constitue un changement dans la prise en charge et le traitement à privilégier chez les patients adultes atteints d'un LDGCB, d'un LBHG, d'un LMPGCB ou d'un LF3B en rechute dans les 12 mois suivant la fin d'une immunochimiothérapie de première ligne ou réfractaire à ce traitement de première ligne.

**Tableau 5. Essais cliniques en cours**

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
<b>LDGCB, LMPGCB ou LF3B en rechute ou réfractaire après au moins deux lignes de traitement systémique</b>		
TRANSCEND NHL 001 (017001) NCT02631044	Etude de phase I, ouverte, multicentrique évaluant la tolérance, la pharmacocinétique et l'activité antitumorale de liso-cel.	En cours, recrutement terminé
TRANSCEND WORLD (BCM-001) NCT03484702	Etude de phase II, non comparative, multicentrique évaluant l'efficacité et la tolérance de liso-cel.	En cours, recrutement terminé. Résultats finaux pour mars 2024
<b>LDGCB, LMPGCB ou LF3B en rechute ou réfractaire après au moins deux lignes de traitement systémique dans un contexte non-universitaire et ambulatoire</b>		
TRANSCEND OUTREACH (017007) NCT03744676	Etude de phase II multicentrique ouverte visant à évaluer l'innocuité et l'activité antitumorale de liso-cel.	En cours, recrutement terminé. Résultats finaux prévus pour octobre 2023
<b>LDGCB, LMPGCB ou LF3B en rechute ou réfractaire après au moins deux lignes de traitement systémique (multi-cohorte)</b>		
PLATFORM (BCM-002) NCT03310619	Etude de phase I/II, ouverte, multi-bras, parallèle, multi-cohorte, multicentrique visant à déterminer l'innocuité, la tolérance, la pharmacocinétique, l'efficacité et la qualité de vie de Liso-cel.	En cours, recrutement terminé. Résultats finaux prévus pour octobre 2024
<b>LLC /LPL - En rechute ou réfractaire</b>		
TRANSCEND CLL 004 (017004) NCT03331198	Etude ouverte de phase I/II.	Recrutement en cours. Résultats finaux prévus pour décembre 2027

**Population pédiatrique : LAL ou LNH après au moins deux lignes de traitement systémique**

TRANSCEND PEDALL (BCM-004) NCT03743246	Etude de phase I/II, ouvert, mono-bras, multi-cohorte et multicentrique, évaluant la sécurité et l'efficacité de Liso-cel.	Recrutement en cours
<b>LF ou LZM en rechute ou réfractaires (multi-cohorte)</b>		
TRANSCEND FL (FOL-001) NCT04245839	Etude de phase II, ouvert, mono-bras, multi-cohorte et multicentrique évaluant la sécurité et l'efficacité de liso-cel.	Recrutement en cours. Résultats finaux prévus pour avril 2024

LAL : leucémie aigüe lymphoïde, LDGCB : lymphome diffus à grandes cellules B, LF : lymphome folliculaire, LF3B : lymphome folliculaire de grade 3B, LLC : leucémie lymphoïde chronique, LNH : lymphome non hodgkinien, LMPGCB : lymphome médiastinal primitif à grandes cellules B, LPL : lymphome lymphoplasmocytaire, LZM : lymphome de la zone marginale

## 3. Complément B. Tableaux de synthèse

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

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
<b>Objectif</b>		
<p>Evaluer l'efficience de liso-cel par rapport au traitement standard dans le traitement des patients adultes atteints d'un lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB), d'un lymphome B de haut grade (LBHG), d'un lymphome médiastinal primitif à grandes cellules B (LMPGCB), ou d'un lymphome folliculaire de grade 3B (LF3B), en rechute dans les 12 mois suivant la fin d'une immunochimiothérapie de première ligne ou réfractaire à ce traitement de première ligne, et éligibles à une ACSH.</p> <p>Le périmètre de l'évaluation économique est plus restreint que la demande de remboursement qui, elle, correspond à l'indication de l'AMM.</p>	<p>L'objectif de l'analyse d'efficience est plus restreint que la demande de remboursement. Seule l'efficience de liso-cel chez les patients adultes atteints d'un LDGCB, d'un LBHG, d'un LMPGCB ou d'un LF3B en rechute dans les 12 mois suivant la fin d'une immunochimiothérapie de première ligne ou réfractaire à ce traitement de première ligne, et éligibles à une ACSH peut être évaluée. Ce qui représente 71% de la population de la demande de remboursement d'après une estimation sur la littérature (3).</p> <p>Une différence de caractéristiques entre les patients éligibles et non éligibles à une ACSH est avancée par l'industriel. Afin d'appuyer cet argument, une comparaison des caractéristiques des patients de l'essai TRANSFORM avec les deux études de phase II (TRANSCEND-PILOT et TRANSCEND WORLD) aurait dû être menée conformément à la demande de la HAS lors de l'échange technique. S'il est entendu que les données des deux études TRANSCEND PILOT et TRANSCEND WORLD ne sont pas robustes et auraient amené de l'incertitude dans les résultats, néanmoins cette incertitude aurait pu être documentée et explorée à travers des analyses en sous-populations.</p> <p>Par ailleurs, la différence de prise en charge entre les patients éligibles ou non éligibles à une ACSH est un argument qui semble peu pertinent au vu du changement de paradigme dans la prise en charge des patients : cette prise en charge sera conditionnée à l'éligibilité ou non à un CAR-T tel qu'avancé par l'industriel.</p> <p>Au regard de ces éléments, une incertitude non explorée demeure concernant l'efficience de liso-cel chez les patients non éligibles à une ACSH, représentant 29 % de la population de la demande de remboursement.</p>	Importante
<b>Choix structurants</b>		
<b>Type d'analyse</b> : analyse coût-efficacité (ACE) + analyse coût-utilité (ACU)	Conforme aux recommandations méthodologiques	Aucune
<b>Perspective</b> : système de santé	Acceptable	Aucune

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
<p><b>Horizon temporel</b> : durée déterminée de 20 ans</p> <p>L'argumentaire du choix de l'horizon temporel repose sur :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– l'espérance de vie restante des sujets en population générale en France à 56 ans de 28,6 ans et l'âge moyen des patients de l'essai TRANSFORM de 56,3 à l'inclusion ;</li> <li>– l'histoire naturelle de la maladie et du consensus sur la possibilité d'une guérison des patients atteints de LDGCB en rechute ou réfractaire au regard des données disponibles dans la littérature en 2<sup>e</sup> ligne (étude CORAL) et dans les lignes ultérieures (études ZUMA-1 et JULIET) ;</li> <li>– la démonstration de la supériorité de liso-cel par rapport au traitement standard en termes de survie sans événement dans l'essai TRANSFORM.</li> </ul> <p><i>Analyses de sensibilité : 15 ans (RDCR +20%), 25 ans (RDCR -10%)</i></p>	<p>Le choix d'un horizon temporel de 20 ans est acceptable compte tenu de l'histoire naturelle de la maladie, de la possibilité de guérison des patients à long terme et de l'espérance de vie de la population générale française.</p>	<p>Aucune</p>
<p><b>Actualisation</b> : 2,5%</p> <p><i>Analyses de sensibilité : 0% (RDCR -24%), 4,5% (RDCR +21%)</i></p>	<p>Conforme aux recommandations méthodologiques.</p>	<p>Aucune</p>
<p><b>Population d'analyse</b> : patients adultes atteints de LDGCB, LMPGCB ou LF3B en rechute dans les 12 mois suivant la fin d'une immunochimiothérapie de première ligne ou réfractaire à ce traitement de première ligne et qui sont éligibles à une ACSH et à un traitement par CAR-T.</p> <p><b>Sous-population d'analyse</b> : aucune</p> <p>La population de l'analyse économique, restreinte aux patients éligibles à une ACSH, ne couvre pas la totalité de la population de l'AMM et de la demande de remboursement. L'industriel justifie ce choix par :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– la nécessité de conduire des analyses en sous-population selon l'éligibilité à une ACSH, au regard des différences de prise en charge et de pronostic des patients ;</li> <li>– l'absence de données comparatives dans la population de patients inéligibles à une ACSH, nécessitant le recours à des comparaisons indirectes de type MAIC, dont la robustesse aurait été limitée compte tenu du faible nombre de patients inclus dans les études TRANSCEND-PILOT et TRANSCEND WORLD (essais de phase 2, évaluant l'efficacité et la tolérance de liso-cel chez les patients inéligibles à une ACSH, incluant au total 88 patients).</li> </ul>	<p>Au regard des différences de prise en charge et de pronostic des patients selon l'éligibilité à une ACSH, il aurait été nécessaire de conduire des analyses de sous-populations [cf. analyse critique de l'objectif].</p>	<p>Aucune</p>

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
<p><b>Options comparées</b></p> <p>L'identification des interventions comparées repose sur les recommandations européennes de l'<i>European Society for Medical Oncology</i> (ESMO) de 2015 (1), américaines du <i>National Comprehensive Cancer Network</i> (NCCN) de 2022 (4) et françaises d'Onco-Occitanie émises en 2020 et actualisées en 2023 (5).</p> <p><i>Les interventions retenues en analyse de référence sont :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– <b>intervention évaluée</b> : lisocabtagene maraleucel (liso-cel) ;</li> <li>– <b>comparateurs</b> : traitement standard, associant une ACSH précédée d'une immunochimiothérapie stabilisatrice incluant les protocoles R-DHAP, R-ICE et R-GDP</li> </ul> <p>La composition du bras traitement standard se base sur le bras comparateur de l'essai TRANSFORM. Il est fait l'hypothèse qu'il n'existe aucune différence d'efficacité de l'ACSH en fonction de l'immunochimiothérapie stabilisatrice administrée au préalable. Cette hypothèse est justifiée par l'industriel, au regard des données de l'étude CORAL et de la méta-analyse en réseau publiée en 2019 à l'<i>American Society of Clinical Oncology</i> (6).</p> <p><i>Comparateurs non retenus</i> : axi-cel, qui dispose d'une AMM depuis le 14 octobre 2022 dans le « traitement des patients adultes atteints de LDGCB et de LHGCB ayant rechuté dans les 12 mois après la fin de la première ligne de chimio-immunothérapie, ou qui y sont réfractaires ».</p> <p><i>Analyses de sensibilité complémentaire exploratoire : inclusion d'axi-cel (axi-cel dominé de manière étendue).</i></p>	<p>L'identification des interventions comparées à partir des recommandations de prise en charge est justifiée et acceptable.</p> <p>La transposabilité de la composition du bras traitement standard à la pratique française n'a pas été discutée par l'industriel, toutefois, compte tenu de l'hypothèse d'équivalence entre les chimiothérapies documentées notamment par la méta-analyse de l'ASCO, l'impact de ce choix sur les résultats paraît négligeable.</p> <p>Compte-tenu de sa mise à disposition à travers le dispositif d'accès précoce et la disponibilité d'un prix public, axi-cel constitue une alternative thérapeutique d'intérêt. Toutefois, en l'absence de données comparatives entre liso-cel et axi-cel, l'inclusion d'axi-cel en analyse de référence nécessite de conduire une comparaison indirecte de type MAIC, dont la robustesse est limitée par les différences entre les protocoles des essais cliniques, comme le met en évidence l'étude de faisabilité conduite par l'industriel. Par conséquent, le choix de ne pas inclure ce comparateur dans l'analyse de référence est acceptable. Par ailleurs, une analyse de sensibilité complémentaire exploratoire a été conduite afin d'estimer l'impact de l'inclusion d'axi-cel dans l'analyse sur les résultats.</p>	Aucune

## Modélisation

<p><b>Population simulée</b> : patients inclus dans l'essai TRANSFORM (âge moyen : 56,3 ans ; proportion de femme : 42,9% ; poids moyen : 81,4 kg).</p> <p><i>Analyse de la représentativité</i> : les caractéristiques des patients inclus dans l'essai de phase III TRANSFORM ont été comparées principalement aux patients de la cohorte REALYSA atteints de lymphome B en 2<sup>e</sup> ligne de traitement, en rechute ou réfractaires à une première ligne d'immunochimiothérapie dans les 12 mois et qui sont éligibles à une ACSH.</p> <p>Les caractéristiques des patients sont présentées dans le Tableau 7 et Tableau 8 de la partie Complément C.</p>	<p>Les caractéristiques de la population simulée sont décrites.</p> <p>La comparaison de la population simulée avec les données en vie réelle de la cohorte REALYSA ne semble pas souligner de différence importante. Néanmoins, la répartition des scores pronostics sAAIPI des patients (60% des patients de l'essai TRANSFORM avaient un score de 0 ou 1 vs. 49% dans la cohorte) et la présence d'un envahissement médullaire (12% dans l'essai TRANSFORM et 29% dans la cohorte REALYSA) diffèrent entre les deux sources.</p> <p>L'accès précoce a été délivré en septembre 2022, aucune donnée n'est encore disponible.</p>	Aucune
---	--	--------

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
<p><b>Modèle</b> : Modèle de semi-Markov à 3 états de santé</p> <p>La structure du modèle repose sur l'évolution de la maladie, les données de survie globale de l'essai TRANSFORM actuellement peu matures qui nécessitent l'intégration de données externes.</p> <p><b>Etats du modèle</b> : 3 états de santé distincts et mutuellement exclusifs :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- la survie sans évènement (SSE) : traitement de 2<sup>e</sup> ligne ;</li> <li>- la survie post-évènement (SPE) : traitement de 3<sup>e</sup> ligne et plus ;</li> <li>- le décès.</li> </ul> <p>Les patients entrent dans le modèle dans l'état SSE.</p> <p>A chaque cycle :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- les patients dans l'état de santé SSE peuvent soit rester dans cet état soit transiter dans un des deux autres états via les évènements transitionnels suivant : <ul style="list-style-type: none"> <li>• progression de la maladie ;</li> <li>• non atteinte d'une réponse complète ou partielle à la semaine 9 ;</li> <li>• instauration d'un nouveau traitement anticancéreux pour cause d'efficacité insuffisante ;</li> <li>• décès toutes causes confondues ;</li> </ul> </li> <li>- les patients dans l'état de santé SPE peuvent soit rester dans cet état soit transiter dans l'état « Décès » ;</li> <li>- l'état « Décès » est un état absorbant.</li> </ul> <p>La structure du modèle est présentée dans la Figure 1 de la partie Complément C.</p>	<p>Au regard de ces éléments, la transposabilité de la population simulée restreinte à la population d'analyse à la population française prise en charge est acceptable.</p> <p>De manière générale, le choix du modèle est cohérent avec l'histoire de la pathologie.</p> <p>Le choix de privilégier un modèle de semi-Markov par rapport à un modèle de Markov repose sur le recours à des probabilités de transition non constantes au cours du temps ce qui permet généralement l'utilisation des données externes pour alimenter les probabilités de transition et pallier les limites de l'utilisation de données peu matures de survie globale dans un modèle de survie partitionné.</p> <p>La structure du modèle est cohérente avec l'évolution de la maladie et permet de prendre en compte les différents stades des patients.</p>	<p>Aucune</p>
<p><b>Événements intercurrents</b></p> <p><b>Evènements indésirables</b> :</p> <p>Evènements indésirables liés aux traitements (EILT) des deux bras et EI d'intérêt particulier (EIIP) relatifs aux thérapies CAR-T, de grade 3 et 4 observés dans l'essai TRANSFORM.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Impact sur l'utilité et les coûts modélisé en une fois à l'entrée du modèle.</li> </ul>	<p>Les arrêts de traitements et les traitements ultérieurs ne sont pas présentés de manière structurée dans le rapport technique, à l'exception de leur méthode d'estimation [cf. Méthode d'estimation des évènements intercurrents].</p>	<p>[cf. Méthode d'estimation des évènements intercurrents]</p>

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
<p>L'ensemble des EI pris en compte sont présentés dans le Tableau 11 de la partie Complément C.</p> <p><b>Arrêts de traitement :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Bras liso-cel : administration unique</li> <li>– Bras traitement standard : <ul style="list-style-type: none"> <li>• proportion de patients recevant une ACSH observée dans l'essai TRANSFORM ;</li> <li>• durée de traitement appliquée pour l'immunochimiothérapies de rattrapage avant l'ACSH.</li> </ul> </li> </ul> <p><b>Traitements ultérieurs :</b> traitements observés dans les études TRANSFORM et DESCAR-T modélisés à chaque cycle sous traitement.</p> <p><i>Analyses de sensibilité : cf. méthode d'estimation des événements intercurrents</i></p>		
<p><b>Gestion de la dimension temporelle</b></p> <p><b>Durée de simulation :</b> 20 ans</p> <p><b>Cycles :</b> une semaine les 5 premières années puis un an jusqu'à la fin de la simulation, avec correction de demi-cycle</p> <p><b>Hypothèses d'extrapolation :</b></p> <p><b>Efficacité des traitements</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Les données de l'essai clinique TRANSFORM en matière de SSE sont extrapolées au-delà du suivi de l'essai par des fonctions paramétriques jusqu'à 5 ans.</li> <li>– Les données de SG, issues du registre DESCAR-T, sont extrapolées au-delà du suivi de l'essai par des fonctions paramétriques jusqu'à 5 ans.</li> <li>– L'effet traitement est supposé maintenu jusqu'à 5 ans pour SSE et SG.</li> </ul> <p><b>Hypothèse de survivants à long terme :</b> au-delà de 5 ans, il est fait l'hypothèse selon laquelle les patients ne progressent plus et ont un taux de décès similaire à la population générale, augmenté d'un surrisque de mortalité. Cette hypothèse est appliquée quelle que soit le bras de traitement. Ce choix est justifié par l'industriel compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– des recommandations de l'ESMO qui rappellent qu'en 1<sup>ère</sup> et 2<sup>e</sup> ligne, les patients sont considérés guéris s'ils n'ont pas rechuté ou récidivé dans les deux ans (1) ;</li> </ul>	<p><b>Efficacité des traitements</b></p> <p>Le choix d'appliquer un maintien de l'effet des traitements sur les 5 premières années de l'analyse n'est pas explicitement justifié par l'industriel. Toutefois, des analyses de sensibilité reflétant des scénarios extrêmes ont été conduites pour modéliser une perte d'effet traitement linéaire de 18 mois ou 30 mois jusqu'à 5 ans (s'appuyant respectivement sur le suivi médian [17,5 mois] et le temps de suivi maximal [36 mois] de l'essai TRANSFORM). Ces scénarios conduisent à une augmentation du RDCR de +40% et +21% en comparaison à l'analyse de référence. Bien que l'impact de ce choix sur les résultats semble important, il s'agit de scénarios « extrêmes » permettant d'explorer l'incertitude de ce choix insuffisamment justifié.</p> <p><b>Hypothèse de survivants à long terme</b></p> <p>L'hypothèse selon laquelle au-delà de 5 ans les patients sont considérés guéris et ont un taux de décès similaire à celui de la population générale semble acceptable au regard des données disponibles dans la littérature pour documenter l'évolution des patients dans la pathologie L'étude CORAL, conduite uniquement chez les patients ayant une ACSH en 2<sup>e</sup> ligne de traitement, montre des plateaux pour la survie sans événement et la survie globale à partir de 24 mois (suivi médian supérieur à 8 ans). Il existe également des données pour les patients pris en charge par un CAR-T en 3<sup>e</sup> ligne de traitement montrant également une majorité des décès dans les deux ans post-traitement (ZUMA-1). L'hypothèse d'une équivalence entre la 2<sup>e</sup> ligne et la 3<sup>e</sup></p>	Mineure

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
<p>– des données de l'étude CORAL, conduite chez les patients réfractaires ou en rechute dans les 12 mois après une immunochimiothérapie à base de rituximab, et traités par ACSH en 2<sup>e</sup> ligne. Cette étude, ayant un recul de 8 ans, met en évidence des plateaux pour la SSE et la SG à partir de 24 mois ;</p> <p>– d'une analyse de type <i>landmark</i> réalisée à partir des données de l'étude CORAL, qui met en évidence une mortalité similaire à celle de la population générale française pour les patients sans événement à 60 mois ;</p> <p>– des données de l'essai ZUMA-1, qui évalue l'efficacité d'axi-cel en 3<sup>e</sup> ligne de traitement des patients atteints de lymphome de type B, qui mettent en évidence que 92% des patients sans récurrence à 2 ans étaient encore en vie à 5 ans et que 85 % des décès avaient lieu dans les 2 premières années.</p> <p><b>Score d'utilité</b> : évolution des scores d'utilité relatifs aux états de santé en fonction de l'âge de la cohorte (cf. estimation de l'utilité).</p> <p><i>Analyses de sensibilité</i> : ; <i>perte d'effet traitement linéaire de 18 mois à 5 ans (RDCR +40%), perte d'effet traitement linéaire de 30 mois à 5 ans (RDCR +21%), guérison à partir de 3 ans (RDCR +35%) et à partir de 7 ans (RDCR -12%), absence de désutilité liée à l'âge (RDCR 0%)</i></p>	<p>ligne de traitement par CAR-T semble acceptable compte tenu de l'effet curatif revendiqué de ce traitement.</p>	
<p><b>Méthodes d'estimation des probabilités de transition</b></p> <p><b>Sources de données</b></p> <p>– Essai TRANSFORM, étude de phase III, de supériorité, multicentrique, contrôlée, randomisée, en ouvert, en groupe parallèle, comparant liso-cel vs. traitement standard (immunochimiothérapie [R-DHAP, R-ICE ou R-GDP] suivie par une chimiothérapie à haute dose et une ACSH) et ayant notamment comme critère de jugement principal et secondaires hiérarchisés respectivement la survie sans événement et la survie globale.</p> <p>– Registre DESCAR-T : registre national français évaluant la progression ou la rechute des patients atteints d'un lymphome B après un traitement CAR-T en 3<sup>e</sup> ligne et plus et ayant notamment comme critères de jugement principaux :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• La survie globale 1, durée entre l'administration de CAR-T et le décès.</li> <li>• La survie globale 2, durée entre le premier échec de traitement après l'administration de CAR-T et le décès.</li> </ul>	<p><b>Sources de données</b></p> <p><i>Survie sans événement</i> : Le recours aux données d'efficacité de l'essai pilote pour modéliser la probabilité de rester dans l'état SSE est acceptable.</p> <p><i>Survie post événement</i> : Le recours à des données externes pour modéliser la survie globale dans l'état SPE semble approprié. Le recours au registre DESCAR-T, pour l'estimation de la SG pour les patients traités par un CAR-T en 3<sup>e</sup> ligne et les patients du bras liso-cel est justifié par l'industriel, au regard des sources limitées dans la littérature. Cela permet de refléter au mieux la prise en charge des patients dans l'indication. Toutefois, l'étude de transposabilité menée est limitée au vu de la disponibilité des données sur les patients du registre DESCAR-T. Aucune analyse de sensibilité retenant une autre source externe pour modéliser la SG dans l'état de santé SPE n'a été conduite. Par conséquent, l'impact de l'utilisation du registre DESCAR-T sur le RDCR n'est pas connu mais semble limité au vu de la similarité des définitions de la SG 1 et 2 du registre avec, respectivement la SG du bras standard et la SG du bras liso-cel dans l'état SPE.</p>	Mineure

Évaluation déposée par l'industriel				Analyse critique SEM	Réserve
<b>Méthode d'estimation des probabilités de transition</b>				<b>Méthode d'estimation des probabilités de transition</b>	
<b>Etat de santé initial</b>	<b>Etat de santé de destination</b>	<b>Bras liso-cel</b>	<b>Bras traitement standard</b>	L'utilisation d'un modèle paramétrique standard afin d'extrapoler les données d'efficacité jusqu'à 5 ans en analyse principale est justifiée et acceptable au regard de l'utilisation d'une méthode <i>piecewise</i> qui est un modèle flexible.	
<b>SE</b>	SE	Courbe de SSE du bras liso-cel de l'étude TRANSFORM	Courbe de SSE du bras traitement standard de l'étude TRANSFORM	<b>Probabilités de transition dans l'état de santé SSE</b>	
	PE	(1-SSE)*94,8%, qui correspond à la proportion de premier événement de type « hors décès » observée dans l'étude TRANSFORM		Le choix d'une distribution gamma-généralisée pour la SSE dans les deux bras de traitement justifié par les critères AIC/BIC est acceptable.	
	Décès	(1-SSE)*5,2%, qui correspond à la proportion de premier événement de type « décès » observée dans l'étude TRANSFORM		Le choix de considérer la probabilité de transition vers les états SPE ou décès à partir du premier événement observé dans l'essai TRANSFORM comme constante est justifié par l'industriel au regard de la faible évolution de la proportion de patients qui ont un événement en 2 <sup>e</sup> et 3 <sup>e</sup> année au cours de l'essai clinique. Les analyses de sensibilité conduites pour explorer l'incertitude suggèrent une variation du RDCR de +1 à +3%.	
<b>PE</b>	PE	Courbe de SG2 de l'étude DESCAR-T	Courbe de SG de l'étude DESCAR-T	L'application d'un surrisque de mortalité à la mortalité de la population générale semble appropriée. Le surrisque de mortalité de 2,2 est exploré dans des analyses de sensibilité, il impacte modérément le RDCR (-8 à +17%).	
	Décès	1-la probabilité calculée ci-dessus		Dans l'analyse complémentaire exploratoire intégrant axi-cel dans les comparateurs, il est fait l'hypothèse que la probabilité de quitter l'état sans événement et de rester dans l'état post événement est identique. Cette hypothèse n'est pas justifiée.	
<b>Décès</b>	Décès	Etat absorbant		<b>Probabilités de transition dans l'état de santé SPE</b>	
<b>Probabilités de transition dans l'état de santé SSE</b>				Suite à l'exploration du modèle et des réponses fournies lors de l'échange technique, la survie globale des patients dans l'état post événement du bras traitement standard est modélisée :	Importante
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Les 5 premières années :</li> <li>• <i>probabilité de rester dans l'état SSE</i> : estimée à partir des données de SSE de l'essai TRANSFORM, extrapolées au-delà de la période de suivi de l'essai, indépendamment pour les deux bras de traitement, par une fonction gamma généralisée et calculée par le ratio du taux de survie à t+1 sur taux survie à t.</li> <li>• <i>probabilité de transition vers les états SPE ou décès à partir de l'état SSE</i> : probabilité de transition complémentaire à la probabilité de rester dans l'état SSE, constante au cours du temps, permettant de distribuer les pa-</li> </ul>				<ul style="list-style-type: none"> <li>- pour les patients traités par un CAR-T en 3<sup>e</sup> ligne par la survie globale 1 du registre DESCAR-T, ce qui est justifié par l'industriel au regard des patients constituant ce registre (patients recevant un CAR-T en 3<sup>e</sup> ligne ou plus) ;</li> <li>- pour les patients non traités par un CAR-T, par la survie globale observée dans l'étude SCHOLAR-1 a été retenue. Une extrapolation de ces données a été faite jusqu'à 5 ans par une fonction Gompertz. SCHOLAR-1 est une étude rétrospective multi cohorte (incluant la cohorte CORAL) intégrant les patients atteints de LDGCB réfractaires ou en rechute dans les 12 mois après une ACSH.</li> </ul> <p>Ce dernier point n'a pas été discuté dans le rapport d'efficacité et peut être source d'incertitude à deux niveaux :</p>	

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
<p>tients dans les états de santé SPE ou décès à partir des données de l'essai TRANSFORM du premier événement observé (95% d'événements hors décès et 5% de décès).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- au-delà de 5 ans : <ul style="list-style-type: none"> <li>• les patients ne peuvent plus évoluer vers l'état SPE. Seule la probabilité de transition vers l'état « Décès » estimée à partir de la mortalité de la population générale est appliquée aux patients dans l'état SSE, identique pour les deux bras de traitement à laquelle est appliquée un surrisque de mortalité (<i>standardized mortality ratio</i> [SMR]) identifié dans la littérature et défini à 2,2 (7).</li> </ul> </li> </ul> <p><b>Probabilités de transition dans l'état de santé SPE</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Les 5 premières années : <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>probabilité de rester dans l'état SPE</i> : estimée à partir des données du registre DESCAR-T, extrapolées au-delà de la période de suivi de l'étude par une fonction log normale pour le bras liso-cel et une fonction gamma généralisée pour le bras traitement standard. Les données mobilisées sont : <ul style="list-style-type: none"> <li>- pour le bras liso-cel, la survie globale 2 définie par la durée entre le premier échec de traitement après l'administration de CAR-T et le décès ou la dernière nouvelle ;</li> <li>- pour le bras traitement standard, la survie globale 1, définie par la durée entre l'administration de CAR-T et le décès ou la dernière nouvelle. Ce choix est justifié par l'industriel au regard du nombre de ligne de traitement.</li> </ul> </li> <li>• <i>probabilité de transition vers l'état « Décès »</i> : complémentaire de la probabilité de rester dans l'état SPE.</li> </ul> </li> <li>- Au-delà de 5 ans : <ul style="list-style-type: none"> <li>• seule la probabilité de transition vers l'état « Décès » estimée à partir de la mortalité de la population générale est appliquée aux patients dans l'état SPE, identique pour les deux bras de traitement à laquelle est appliquée un SMR identifié dans la littérature et défini à 2,2 (7).</li> </ul> </li> </ul> <p><i>Analyses de sensibilité : SMR de 1 (RDCR -8%), SMR de 4,5 (RDCR +17%), SMR de 2,2 que dans le bras liso-cel (RDCR +24%), approche pour modélisation par fonction spline de la SSE (RDCR +20%), approche pour modélisation</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- l'étude SCHOLAR-1 pourrait être une option pour modéliser la survie globale des patients non traités par un CAR-T en SPE du bras standard au vu de la population intégrée. Toutefois, lorsqu'une nouvelle source de données externe est mobilisée, il est attendu, à minima, une présentation de cette source (caractéristiques des patients et de l'étude), une justification de sa mobilisation et une discussion relative à la cohérence des données mobilisées et de l'éventuelle incertitude générée par leur utilisation.</li> <li>- le choix de la loi de distribution n'a pas été justifié et discuté.</li> </ul> <p>De plus, l'inspection visuelle des lois de distribution pour la SG dans le bras traitement standard suggère une sous-estimation de la SG par rapport aux données du registre DESCAR-T. L'impact de cette incertitude sur les résultats n'est pas connu.</p> <p><b>Au regard de ces éléments, une incertitude demeure quant aux estimations des probabilités de transition dans l'état de santé SPE. L'impact sur les résultats n'est pas connu.</b></p>	

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
<p>par fonction log-normale de la SPE (RDCR -17%), survenue du premier évènement annualisée à partir de l'essai TRANSFORM (RDCR +1%), survenue du premier évènement annualisée à partir de l'étude TRANSCEND NHL 001 (RDCR +3%)</p>		
<p><b>Méthodes d'estimation des événements intercurrents</b></p> <p><b>Evènements indésirables</b> : sélection des EILT ayant une fréquence &gt;1% dans l'essai TRANSFORM et modélisés en fonction de leur récurrence (un patient pouvant présenter plusieurs fois le même EILT). La méthode de sélection permet de retenir 20 EI dont 17 EILT et 3 EIIP, modélisant ainsi 957 EI de grades 3-4 parmi 3 746 EI au total, soit 25,5%.</p> <p><i>Analyse de sensibilité</i> : absence d'EI (RDCR -21%), ajustement maximaliste des EI considérés pour les deux bras (RDCR +52%), intégration des EI pour la 3<sup>e</sup> ligne de traitement (RDCR -13%)</p> <p><b>Arrêts de traitement du bras traitement standard :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– liso-cel : administration unique ;</li> <li>– ACSH : pondération du coût d'une ACSH par la proportion de patients ayant reçu <i>in fine</i> une ACSH dans l'essai TRANSFORM (46,7%) ;</li> <li>– immunochimiothérapie de rattrapage : durée moyenne (2,4 cycles) estimée à partir des durées de traitement observées dans l'essai TRANSFORM. Le nombre moyen de cycles administrés de chaque protocole a été multiplié par leur pourcentage d'utilisation observé dans l'étude.</li> </ul> <p><i>Analyse de sensibilité</i> : durée de 1 cycle (RDCR +1%), durée de 6 cycles (RDCR -1%)</p> <p><b>Traitements ultérieurs :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– pour le bras traitement standard : <ul style="list-style-type: none"> <li>• proportion de patients qui reçoit un traitement ultérieur issue des données de l'essai TRANSFORM : 92,3% des patients reçoivent un traitement par liso-cel. Liso-cel n'étant pas remboursé dans l'indication en 3<sup>e</sup> ligne, il est fait l'hypothèse que les patients reçoivent les deux CAR-T ac-tuellement pris en charge dans l'indication en France : axi-cel et tisa-cel ;</li> <li>• la répartition de CAR-T en 3<sup>e</sup> ligne a été documentée à partir des données du registre DESCAR-T ;</li> <li>• aucune durée de traitement n'est appliquée pour ces traitements ultérieurs puisque les CAR-T sont administrés en injection unique.</li> </ul> </li> </ul>	<p><b>Evènements indésirables</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– La source de données pour estimer la fréquence de survenue des EI est acceptable et la méthode de sélection des EI est décrite.</li> <li>– Le choix de sélectionner les EI ayant une fréquence de survenue &gt; 1% est justifié compte tenu de la complexité de retenir un seuil de sélection &lt; 1%. Toutefois, la méthode de sélection ne permet de modéliser que 25,5% des EI survenus au cours de l'essai TRANSFORM, ne permettant pas de refléter pleinement le profil de tolérance de l'intervention évaluée. L'analyse de sensibilité en scénario reflétant un scénario « extrême » conduite pour explorer l'incertitude entourant la méthode de sélection des EI suggère une variation importante des résultats (RDCR augmente de 52%).</li> </ul> <p><b>Arrêts de traitement du bras traitement standard</b></p> <p>Le choix de modéliser la durée de traitement de l'immunochimiothérapie de rattrapage à partir de la durée moyenne observée dans l'essai TRANSFORM est acceptable.</p> <p>Le choix de pondérer le coût d'une ACSH par la proportion de patients ayant reçu <i>in fine</i> une ACSH dans l'essai TRANSFORM est acceptable. Cette variable est explorée dans l'analyse de sensibilité déterministe univariée et l'impact de la proportion de patients qui reçoit <i>in fine</i> une ACSH sur le RDCR est faible (+/-3 %).</p> <p><b>Traitements ultérieurs</b></p> <p>Les choix et les hypothèses de modélisation relatifs aux traitements ultérieurs ne sont pas présentés par l'industriel.</p> <p>Concernant les traitements ultérieurs dans le bras traitement standard :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– le choix de documenter la proportion de patients qui reçoit un traitement ultérieur à partir des données de l'essai TRANSFORM est acceptable. Toutefois, pour les 7,7% de patients qui ne reçoivent pas un traitement par CAR-T, aucun autre traitement n'est pris en considération, alors que dans l'essai clinique, il est mentionné que ces patients reçoivent un traitement par polychimiothérapie. Cependant, l'impact de l'absence de traitements ultérieurs pour ces patients sur le RDCR semble</li> </ul>	<p>Importante</p>

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
<p>– pour le bras liso-cel :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• la répartition entre les différentes options thérapeutiques a été estimée à partir des données du registre DESCAR-T chez les patients qui avaient progressé après un CAR-T ;</li> <li>• la durée moyenne des traitements par chimiothérapie en 3<sup>e</sup> ligne est issue de la durée moyenne de la survie sans progression 2 identifiée dans le registre DESCAR-T, soit 3,7 mois.</li> </ul> <p><i>Analyse de sensibilité : traitements ultérieurs de l'étude TRANSFORM pour les deux bras de traitement (RDCR +7%), traitements ultérieurs de l'étude ZUMA-7 (RDCR +27%), 50% d'utilisation des CAR-T en 3<sup>e</sup>me ligne (RDCR +32%).</i></p>	<p>limité, compte-tenu de la faible proportion de patients concernée et du faible coût des chimiothérapies.</p> <p>– le choix de documenter la répartition des CAR-T en 3<sup>e</sup> ligne de traitement à partir du registre DESCAR-T, semble approprié pour décrire la pratique clinique actuelle en France et cohérent avec les données d'efficacité intégrées dans le modèle en termes de survie globale dans l'état de santé SPE. Toutefois, il s'agit de patients en 3<sup>e</sup> ligne et plus, et non de 3<sup>e</sup> ligne uniquement. Par conséquent, la prise en charge des patients en 3<sup>e</sup> ligne et plus de traitement pourrait être différente compte-tenu du pronostic défavorable des patients après une 3<sup>e</sup> ligne. L'impact de ce choix est discuté par l'industriel et exploré en analyse de sensibilité. Ces dernières suggèrent une augmentation de +7% à +32% du RDCR comparative-ment à l'analyse de référence.</p> <p>Concernant les traitements ultérieurs dans le bras liso-cel :</p> <p>– la proportion de patients recevant un traitement ultérieur n'est pas mentionnée par l'industriel. Dans le modèle, il est identifié que 100% des patients reçoivent un traitement ultérieur, dont 13% reçoivent des combinaisons de traitements systémiques et de radiothérapie. La source de données permettant de justifier que la totalité des patients reçoivent un traitement ultérieur n'est pas mentionnée. . Par conséquent, l'ensemble de ces choix n'est pas discuté ni justifié par l'industriel et bien qu'il s'agisse d'un choix en défaveur de liso-cel, l'impact sur les résultats est inconnu ;</p> <p>– le recours aux données du registre DESCAR-T pour documenter la répartition entre les différentes options thérapeutiques en 3<sup>e</sup> ligne de traitement génère une incertitude quant à la transportabilité des traitements identifiés à la pratique clinique actuelle. En effet, bien que le choix de cette source de données offre une cohérence avec les données cliniques d'efficacité intégrées dans le modèle, il s'agit d'options thérapeutiques pour des patients en échec après une 3<sup>e</sup> ligne ou plus par CAR-T. Compte tenu de la différence de nombre de lignes antérieures reçues non discuté par l'industriel, la répartition des options thérapeutiques retenue semble incertaine. De plus, en cas d'échec après un CAR-T, en pratique clinique un retraitement par un autre CAR-T est envisageable. Les analyses de sensibilité conduites prenant en considération les CAR-T comme traitement ultérieur suggèrent un impact important sur le RDCR (+27% et +32%).</p>	<p>Mineure</p>

## Validation

**Vérification technique** : contrôle qualité sur la base de la grille AdvISHE.

**Validation interne**

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
<p><b>Validation interne</b> : exercice de validation en comparant les données cliniques simulées et celles de l'essai clinique TRANSFORM.</p> <p><b>Validation externe</b> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Exercice de validation en comparant les données de SSE simulées et celles de l'étude CORAL.</li> <li>– Exercice de validation en comparant les données de SSE et de SG du bras liso-cel simulées et celles du bras axi-cel de l'essai ZUMA-7.</li> </ul> <p><b>Validation croisée</b> : exercice de validation avec une évaluation économique de liso-cel conduite aux États-Unis (8).</p>	<p>Les taux de SSE modélisés sont similaires à ceux observés dans l'essai TRANSFORM, bien que le modèle ait tendance à légèrement surestimer la SSE à court terme dans les deux bras (37,5% vs. 36,2% dans le bras traitement standard et 72,3% vs. 68,1% dans le bras liso-cel). Les taux de SG modélisés semblent sous-estimer dans le bras liso-cel (64,7% versus 73,1%) et légèrement surestimé dans le bras traitement standard (61,4% versus 60,6%) par rapport aux données de l'essai TRANSFORM à 18 mois. Toutefois, l'exercice de validation interne est limité, la survie globale modélisée aurait dû être comparée aux données du registre DESCAR-T, également intégrées.</p> <p><b>Validation externe</b></p> <p>Les taux de SSE modélisés sont légèrement surestimés par rapport au taux de SSE de l'étude CORAL ainsi que par rapport au taux de l'essai ZUMA-7. Les taux de SG modélisés sont semblables jusqu'à deux ans et sont sous-estimés à 3 et 4 ans par rapport aux taux de l'essai ZUMA-7. Aucune validation externe de la survie globale à long terme n'a été conduite. Ce choix est justifié au regard de l'indisponibilité de données prenant en considération l'efficacité des CAR-T en 2<sup>e</sup> ligne de traitement à long terme.</p> <p><b>Validation croisée</b></p> <p>L'exercice de validation croisée avec l'évaluation économique de liso-cel conduite aux États-Unis (8) n'est que peu informative compte tenu de la prise en considération de la SSE issue de l'essai ZUMA-7 dans cette analyse.</p>	Mineure

### Estimation de l'utilité

<p><b>Sources de données</b> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Essai TRANSFORM : questionnaire EQ-5D-5L recueilli au moment de la randomisation, avant l'injection de liso-cel puis aux mois 1, 2, 4, 9, 12, 18, 24 et 36, pour documenter le score d'utilité de l'état de santé SSE et le déclin d'utilité lié à l'administration de liso-cel.</li> <li>– Essai TRANSCEND NHL 001 : essai de phase I, multicentrique, multi cohortes, visant à évaluer, entre autres, la tolérance et l'efficacité de liso-cel, chez des patients adultes atteints de LNH à cellules B réfractaires ou en rechute après au moins une 2<sup>e</sup> de traitement. Une analyse restreinte a été</li> </ul>	<p>D'une manière générale, le recueil, les sources de données et les méthodes d'estimation retenues présentent des limites ne permettant pas d'obtenir des scores d'utilité robustes.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Ces limites découlent en partie de l'absence de recueil rigoureux de la qualité de vie au cours de l'essai clinique TRANSFORM, seul un faible nombre de questionnaires EQ-5D-5L a été collecté. L'industriel justifie cette limite compte-tenu de la crise sanitaire liée au virus COVID-19 lors de la conduite de l'essai TRANSFORM. Cependant, même lors de la phase de randomisation, le taux de remplissage des questionnaires n'était que de 50,3%. Cette absence de recueil au cours de l'essai</li> </ul>	Majeure
---	---	---------

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
<p>conduite sur les patients traités par liso-cel en 3<sup>e</sup> ligne (N=90) ayant renseigné le questionnaire EQ-5D-5L, recueilli à l'initiation puis aux mois 1, 2, 3, 6, 9, 12, 18 et 24. pour documenter le score d'utilité de l'état de santé SPE.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Littérature : décrets d'utilité liés aux EI à partir des études Matza <i>et al.</i> (2019), Nafees <i>et al.</i> (2008), Lloyd <i>et al.</i> (2006), Swinburn <i>et al.</i> (2012)., et des avis économiques des spécialités ABECMA, CABOMETYX, DARZALEX, FLUENZTETRA, KESIMPTA et YESCARTA.</li> </ul> <p><b>Valorisation :</b> fondée sur la matrice de pondérations françaises de la version 5L de l'EQ-5D (9).</p> <p><b>Méthode d'estimation :</b> les scores d'utilité sont indépendants du traitement reçu et dépendants de l'état de santé des patients. Le choix de considérer des scores d'utilité indépendants du traitement est justifié par l'industriel compte tenu du parcours de soins hospitalier similaire entre les deux traitements, notamment les séjours hospitaliers liés à l'administration des traitements et de la guérison possible pour les deux stratégies. Les données de qualité de vie ont été ajustées sur l'âge.</p> <p><b>Score d'utilité dans l'état de santé « survie sans événement »</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Score d'utilité moyen des patients au moment de la randomisation dans l'essai TRANSFORM (0,936), borné par la valeur du score d'utilité de la population générale française ajustée sur l'âge et le sexe (0,894).</li> <li>– Au-delà de 5 ans, score d'utilité de la population générale ajusté sur l'âge et le sexe, les patients étant considérés comme guéris.</li> </ul> <p><b>Score d'utilité dans l'état de santé « survie post événement »</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Score d'utilité estimé à partir du score d'utilité dans l'état de santé SSE auquel est appliqué un décrétement d'utilité correspondant à la progression de la maladie dans l'essai TRANSCEND NHL 001. Ce décrétement d'utilité est estimé à partir du coefficient associé à la progression de la maladie d'un modèle univarié (0,079).</li> <li>– Une valeur d'utilité de 0,815 pour l'état post événement a donc été retenue pour les 5 premières années suivant l'entrée des patients dans cet état.</li> <li>– Au-delà de 5 ans dans l'état post-progression, la valeur d'utilité retenue était celle de la population générale, les patients étant considérés comme guéris.</li> </ul>	<p>TRANSFORM engendre deux premières limites quant à la source de données retenue pour estimer le score d'utilité dans l'état SPE et la méthode d'estimation du score d'utilité dans l'état de santé SSE :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Le recours aux données de l'essai TRANSCEND NHL 001 pour documenter le score d'utilité de l'état de santé SPE est justifié par l'industriel par le faible nombre de données disponibles dans l'essai TRANSFORM pour les patients ayant progressés. Toutefois, bien que les caractéristiques des patients inclus dans ces études soient comparées et ne suggèrent pas de différences importantes, à l'exception du nombre de lignes de traitements antérieurs, ce choix nécessite une hypothèse d'équivalence entre les désutilités liées à la progression de la maladie en 2<sup>e</sup> ligne et en 3<sup>e</sup> ligne de traitement. Cette hypothèse, qui génère de l'incertitude quant à la robustesse du score d'utilité en SPE, n'est ni discutée ni explorée par l'industriel.</li> <li>• Le choix de retenir uniquement le score moyen d'utilité recueilli au moment de la randomisation (pour rappel : taux de remplissage de 50,3%) pour estimer un score d'utilité dans l'état de santé SSE est justifié par l'industriel par l'impossibilité de conduire des analyses statistiques sur les données d'utilité collectées au cours de l'essai TRANSFORM. Afin d'obtenir un score d'utilité robuste, le recours à un modèle statistique aurait été à privilégier d'un point de vue méthodologique pour prendre en considération l'ensemble des données de qualité de vie collectées, l'aspect longitudinal des mesures et l'identification de potentielles variables d'interaction lors de la mesure de la qualité de vie des patients. Dans la mesure où des telles analyses ne pouvaient être conduites, le recours aux données brutes de l'essai TRANSFORM aurait pu être une option envisageable. Cependant, le choix de retenir uniquement le score moyen d'utilité estimé au moment de la randomisation questionne quant à la plausibilité clinique de refléter la qualité de vie des patients qui peuvent être dans l'état SSE jusqu'à 10,1 mois au regard de la médiane de SSE de l'essai TRANSFORM. Par ailleurs, cette méthode d'estimation aboutit à un score moyen supérieur à celui de la population générale française ajusté sur l'âge et le sexe. Ce résultat corrobore le manque de robustesse de la méthode d'estimation retenue et la non-plausibilité du score d'utilité estimé à partir des données de l'essai TRANSFORM au moment de la randomisation amenant l'industriel à borner ce résultat par la valeur du score d'utilité de la population générale française.</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Indépendamment des données collectées dans l'essai clinique, plusieurs choix méthodologiques insuffisamment justifiés génèrent de l'incertitude, notamment :</li> </ul>	

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve										
<p><b>Décrément d'utilité lié aux chimiothérapies avant l'administration de liso-cel</b> : décrétement d'utilité estimé à partir des données collectées via le questionnaire EQ-5D-5L lors de la phase de prétraitement dans l'essai TRANSFORM et calculé à partir du coefficient associé à la progression de la maladie d'un modèle univarié (0,056).</p> <p><b>Décréments d'utilité liés aux EI</b> : décrétements d'utilité collectés dans la littérature et appliqués sur la durée des évènements indésirables mesurée dans l'essai TRANSFORM.</p> <p><b>Scores d'utilité introduits dans le modèle</b></p> <table border="1" data-bbox="152 544 972 858"> <thead> <tr> <th>Etat de santé</th> <th>Score d'utilité (ET)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Etat sans évènement (5 premières années)</td> <td>0,894 (±0,003)</td> </tr> <tr> <td>Etat sans évènement (au-delà de 5 ans)</td> <td>0,894 (±0,003)</td> </tr> <tr> <td>Etat post-évènement (5 premières années)</td> <td>0,815 (NA)</td> </tr> <tr> <td>Etat post-évènement (au-delà de 5 ans)</td> <td>0,894 (±0,003)</td> </tr> </tbody> </table> <p><i>Analyses de sensibilité : valorisation des utilités en EQ-5D-3L (RDCR +7%), décrétement d'utilité lié à la progression de la maladie observé dans l'étude JULIET (RDCR -3%), non ajustement des utilités sur l'âge (RDCR 0%)</i></p>	Etat de santé	Score d'utilité (ET)	Etat sans évènement (5 premières années)	0,894 (±0,003)	Etat sans évènement (au-delà de 5 ans)	0,894 (±0,003)	Etat post-évènement (5 premières années)	0,815 (NA)	Etat post-évènement (au-delà de 5 ans)	0,894 (±0,003)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Le choix de considérer des scores d'utilité indépendants du traitement reçu justifié uniquement d'un point de vue clinique. Par ailleurs, bien que l'hypothèse de guérison puisse sembler acceptable au regard de l'évolution des patients dans la pathologie, cela ne permet pas de justifier l'intégration des scores de qualité de vie identiques pour les deux traitements au cours des 5 premières années de l'analyse. Enfin, aucun élément statistique de justification n'est mentionné par l'industriel. Il était attendu des analyses de sensibilité pour explorer l'incertitude autour de ce choix même si ce dernier pourrait ne pas favoriser le traitement étudié.</li> <li>Au premier abord, le choix de considérer la valeur du score d'utilité de la population générale française au-delà de 5 ans pouvait être acceptable si on considère l'hypothèse de guérison retenue en analyse de référence. Toutefois, ce choix n'est justifié par l'industriel que d'un point de vue clinique. Aucun élément statistique n'est présenté pour justifier ce choix.</li> <li>Au premier abord, le choix d'estimer un décrétement d'utilité lié à la progression au travers un modèle univarié pouvait être acceptable. Toutefois, en l'absence de recours à un modèle statistique pour l'analyse des données d'utilité issues de l'essai TRANSFORM, le décrétement d'utilité lié à la progression de la maladie est estimé à partir des données de l'essai TRANSCEND NHL 001 et appliqué au score d'utilité de l'état de santé SSE estimé à partir des données de l'essai TRANSFORM. Par conséquent, il résulte de ce choix une hétérogénéité des sources pour estimer le score d'utilité de l'état de santé SPE et une incertitude insuffisamment explorée.</li> </ul> <p><b>Compte-tenu de l'ensemble de ces limites, les scores d'utilité intégrés génèrent une trop forte incertitude pour refléter de manière robuste et plausible la qualité de vie des patients dans les états de santé.</b></p> <p><b>Décréments d'utilité lié aux chimiothérapies avant l'administration de liso-cel</b></p> <p>Le choix d'appliquer un décrétement d'utilité lié aux chimiothérapies avant l'administration de liso-cel est justifié au regard d'une diminution des scores d'utilité observée dans l'essai TRANSFORM lors de la phase de prétraitement. Il s'agit par ailleurs d'un choix conservateur.</p> <p><b>Décréments d'utilité liés aux EI</b> : Le choix de la source de données et la méthode d'estimation sont acceptables.</p>	
Etat de santé	Score d'utilité (ET)											
Etat sans évènement (5 premières années)	0,894 (±0,003)											
Etat sans évènement (au-delà de 5 ans)	0,894 (±0,003)											
Etat post-évènement (5 premières années)	0,815 (NA)											
Etat post-évènement (au-delà de 5 ans)	0,894 (±0,003)											

## Estimation des coûts

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
<p>Actualisation des coûts en Euros<sub>2023</sub> selon l'indice des prix à la consommation de l'INSEE (10).</p> <p><i>Coût d'acquisition des traitements dans les deux bras</i> : administration unique liso-cel et proportion de patients ayant une ACSH issue de l'essai TRANSFORM, valorisation sur la base des prix publics toutes taxes comprises (PPTTC) unitaires, prix revendiqué par l'industriel et coût valorisé par l'ENC 2019.</p> <p><i>Coût d'administration des traitements dans les deux bras</i> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Coûts directs médicaux : <ul style="list-style-type: none"> <li>• liés au bilan post-hospitalisation : actes biologiques et d'imagerie, consultations médicales, identifiés et mesurés via SFGM-TC (11) et valorisés par TNB, CCAM et Améli ;</li> <li>• liés à l'hospitalisation et surcoût liés aux séjours par CAR-T, identifiés et mesurés via CAR-T REAL et valorisés par l'ENC 2019 et Tarif T2A</li> </ul> </li> <li>– Coûts directs non médicaux : formation des centres CAR-T et hébergement post-hospitalisation, GHM identifiés via CAR-T REAL et valorisés à partir de l'ENC 2019 et données de l'industriel.</li> </ul> <p><i>Coûts spécifiques au pré- et post-traitement par liso-cel et par ACSH</i> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– bilan pré-traitement : actes biologiques et d'imagerie, consultation médicale, identifiés et mesurés via SFGM-TC (11) et valorisés par TNB, CCAM et Améli ;</li> <li>– phase de pré-traitements : acquisition et administration liés à l'aphérèse et la leucaphérèse, à la polychimiothérapie de lymphodéplétion et aux chimiothérapies, identifiés et mesurés grâce à l'essai TRANSFORM et CAR-T REAL et valorisés par l'ENC 2019, liste en sus et tarif T2A.</li> <li>– phase de post-traitement : actes biologiques et d'imagerie, consultation médicale, identifiés et mesurés via SFGM-TC (11) et valorisés par TNB, CCAM et Améli.</li> </ul> <p><i>Coûts spécifiques au suivi de la pathologie</i> : actes biologiques et d'imagerie, consultation médicale, identifiés et mesurés via les recommandations de l'ESMO (1) et valorisés par TNB, CCAM et Améli.</p> <p><i>Coûts associés aux événements indésirables liés aux traitements</i> : identifiés et mesurés via l'essai TRANSFORM, SFGM-TC et la littérature et valorisés grâce à l'ENC 2019, Tarif T2A et BDM.</p>	<p><b>Identification des ressources consommées</b></p> <p>La méthode d'identification des ressources consommées est globalement acceptable, excepté l'utilisation de l'étude CAR-T REAL afin de définir les GHS des immunochimiothérapies de rattrapage et d'intensification du bras standard et leur proportion. Le recours à cette étude est source d'incertitude puisque l'étude CAR-T REAL inclut seulement des patients traités par CAR-T. Cette hypothèse d'équivalence de prise en charge est simplificatrice et aurait dû être discutée.</p> <p><b>Méthode de valorisation des coûts</b></p> <p>La méthode de valorisation des coûts est globalement cohérente. Certaines imprécisions dans les valorisations peuvent générer une incertitude sur les coûts, restant toutefois acceptable :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– la valorisation de l'administration de la polychimiothérapie de lymphodéplétion par l'addition de trois GHM de séance de chimiothérapie alors qu'il n'y a, a priori, qu'un seul séjour, semble peu adaptée. Cette hypothèse est cependant conservatrice pour le bras liso-cel ;</li> <li>– la méthode utilisée pour la valorisation des actes biologiques a privilégié est celle se basant sur les coûts et non sur les tarifs comme indiquée dans le guide de la HAS (12). Néanmoins, il y a peu d'impact sur les résultats ;</li> <li>– la méthode de mesure concernant les coûts d'administration de l'ACSH et de liso-cel diffère. Pour le bras standard, le choix a été fait de ne prendre en compte que le GHM majoritaire (à 89,5%) dans l'étude CAR-T REAL pour le séjour en lien avec l'administration de l'ACSH alors que pour le bras liso-cel, l'ensemble des GHM en lien avec l'administration d'un CAR-T a été pris en compte pondéré par leur répartition dans l'étude CAR-T REAL. Ce point n'est pas justifié par l'industriel.</li> </ul>	<p>Aucune</p>

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
<p><i>Coûts de traitements des lignes ultérieures</i> : consommation des ressources identifiées à partir du registre DESCAR-T, l'essai TRANSFORM, CAR-T REAL et Bachy <i>et al.</i> (2022) et valorisation sur la base de la liste en sus, de la BDM IT et l'ENC 2019</p> <p><i>Coûts de fin de vie</i> : valorisation via les tarifs d'Ameli et les tarifs T2A</p> <p><i>Coûts des transports médicaux</i> : appliqué pour chaque poste de coût considéré comme pertinent (administration des traitements, EI, soins de fin de vie). Valorisation à partir du rapport d'information de l'Assemblée nationale et des tarifs de l'assurance maladie.</p> <p>Les coûts de production ont été privilégiés. Les tarifs des GHM étaient utilisés dès lors que le taux de sondage était inférieur à 20% ou l'erreur relative d'échantillonnage était jugé « mauvaise » dans l'étude nationale des coûts (ENC) 2019. L'ensemble des ressources consommées et les coûts unitaires sont présentés dans le Tableau 16 en Complément.</p> <p><i>Analyses de sensibilité</i> : baisse du prix de liso-cel de ■■■% (RDCR -25%), de ■■■% (RDCR -50%), de ■■■% (dominant), nombre de cycle d'immunochimiothérapie de rattrapage diminué (RDCR +1%), augmenté (RDCR -1%), traitements ultérieurs à partir de l'étude ZUMA-7 (+27%), traitements ultérieurs avec 50% de CAR-T (RDCR +32%), traitements ultérieurs issus de l'essai TRANSFORM (RDCR +7%), parts de marché des CAR-T ultérieurs-100% axi-cel (RDCR -20%) ou 100% tisa-cel (RDCR +33%)</p>		

### Analyse de l'incertitude

**Analyse de sensibilité déterministe sur les paramètres** (liste complète dans le Tableau 23)

- Bornes sélectionnées : bornes des IC95% ou bornes arbitraires (+/- 20%).
- Paramètres explorés : 190 paramètres inclus et les 15 paramètres impactant le plus le RDCR sont présentés.

**Analyse de sensibilité en scénario** (liste complète dans le Tableau 21)

- Choix structurants : horizon temporel et taux d'actualisation.
- Hypothèses et choix méthodologiques de modélisation : caractéristiques de la population simulée, hypothèse de guérison à 3 ans ou 7 ans, modélisation de la SSE ou SG, modélisation de l'effet de traitement alternatif, modélisation des EI, scores d'utilité et coût du traitement liso-cel.

Les analyses de sensibilité déterministes et probabilistes sont décrites.

Le choix des bornes arbitraires (+/- 20%) a été justifié en l'absence de disponibilité des intervalles de confiance.

Aucune

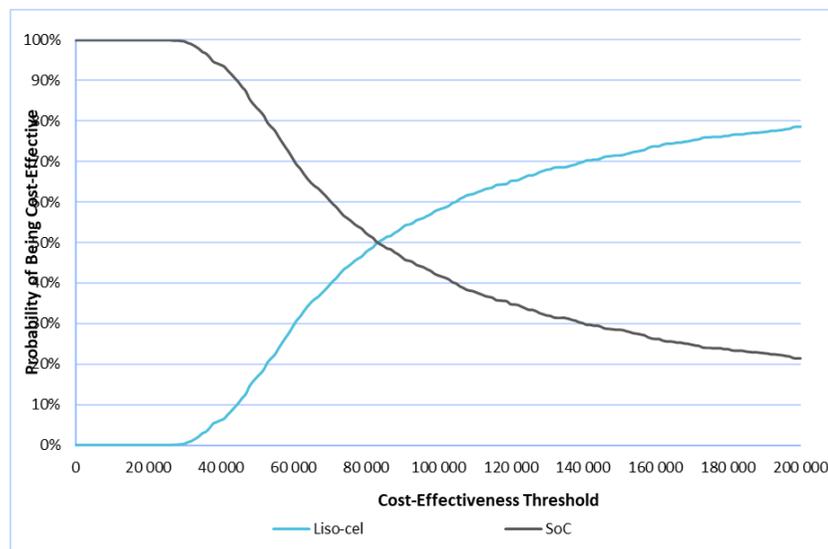
Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
<p><b>Analyse de sensibilité probabiliste</b> (liste complète dans le Tableau 24) Coûts : distribution Gamma ;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Utilités : distribution Beta ;</li> <li>– Paramètres des distributions de survie : distribution normal multivariée ;</li> <li>– Hazard Ratio : distribution Log-normale ;</li> <li>– Proportions et probabilités : distribution Beta ;</li> <li>– Probabilités des variables catégorielles en présence d'au moins 3 catégories : distribution de Dirichlet.</li> </ul>		

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

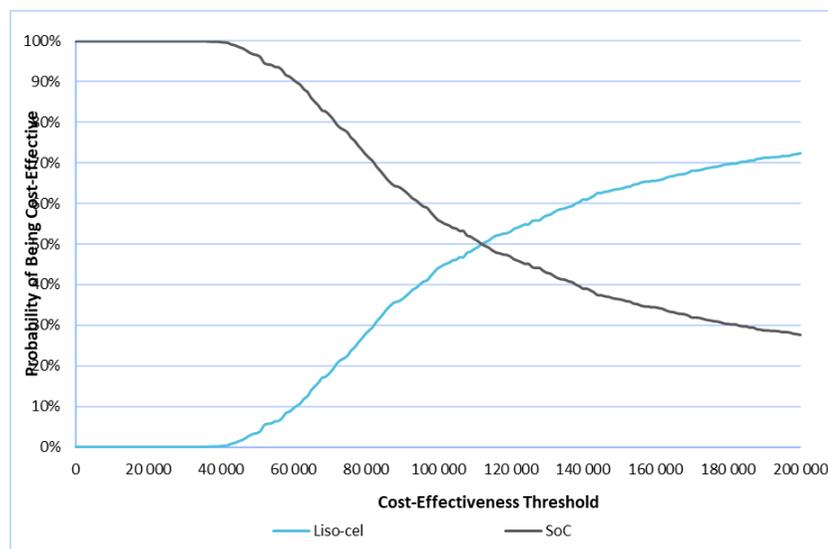
Ces résultats doivent être lus en tenant compte des réserves formulées dans l'avis de la CEESP.

Résultats de l'analyse de référence						Analyse probabiliste associée
<p><b>Résultats</b></p> <p>Sur un horizon temporel de 20 ans, le traitement de liso-cel est associé à un gain de QALY et à un coût supplémentaire par rapport au bras standard. Le traitement par liso-cel constitue une stratégie coût-efficace associée à un RDCR de 105 718 €/QALY, soit 99 132 €/AVG.</p>						<p><b>Analyses probabilistes</b></p> <p>La probabilité de 80% pour liso-cel d'être coût-efficace est atteinte pour une disposition à payer d'un peu plus de 200 000 €/QALY et 200 000 €/AVG.</p> <p><b>Courbe d'acceptabilité (critère de résultat AVG)</b></p>
Stratégie	Coûts (€)	QALYs	AVG	RDCR (€/AVG)	RDCR (€/QALY)	
Bras standard	266 631€	4,4	5,1			
Liso-cel	401 840€	5,7	6,4	99 132 €	105 718 €	
<p><b>Variation du RDCR en fonction du prix</b></p>						

		RDCR (€/AVG)		RDCR (€/QALY)	
Prix	Liso-cel -	74 209 €	-25%	79 140 €	-25%
Prix	Liso-cel-	49 286 €	-50%	52 561 €	-50%
Prix	Liso-cel -	Dominant	Dominant	Dominant	Dominant



**Courbe d'acceptabilité (critère de résultat QALY)**

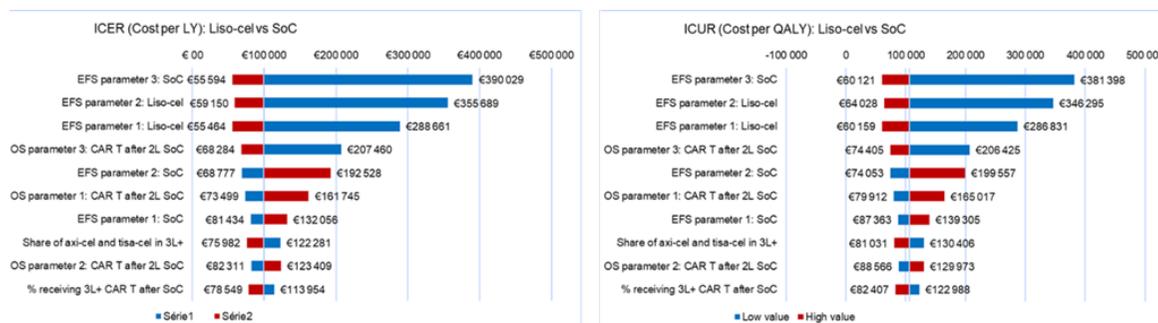


**Analyses déterministes (variabilité des bornes des paramètres)**

Toutes choses égales par ailleurs, les 3 paramètres ayant le plus d'impact sur les résultats sont :

- le paramètre 3 qualifiant la distribution utilisée pour extrapoler la survie sans événement des patients du bras standard, associé à un RDCR de 381 398 €/QALY (+261%) pour la borne basse et 60 121€/QALY (-43%) pour la borne haute ;
- le paramètre 2 qualifiant la distribution utilisée pour extrapoler la survie sans événement des patients du bras liso-cel, associé à un RDCR de 346 295 €/QALY (+228%) pour la borne basse et 64 028 €/QALY (-39%) pour la borne haute ;
- le paramètre 1 qualifiant la distribution utilisée pour extrapoler la survie sans événement des patients du bras liso-cel, associé à un RDCR de 286 831 €/QALY (+171%) pour la borne basse et 60 159 €/QALY (-43%) pour la borne haute.

### Diagramme de Tornado de l'analyse de sensibilité déterministe



### Analyse de sensibilité en scénario

Analyse principale : 105 718 €/QALY	RDCR (€/AVG)		RDCR (€/QALY)	
Ajustement maximaliste des événements indésirables considérés pour liso-cel et le traitement standard	141 344 €	+43%	161 213 €	+52%
Perte d'effet traitement à partir de 18 mois	140 313 €	+42%	147 487 €	+40%
Guérison à partir de 3 ans	131 349 €	+32%	142 249 €	+35%
Parts de marché des CAR-T ultérieurs : 100% tisa-cel	132 282 €	+33%	141 071 €	+33%

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

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
<b>Objectif</b>		
<p>Evaluer l'impact financier de l'introduction et de la diffusion de liso-cel sur le marché français dans la prise en charge des patients adultes atteints d'un LDGCB, d'un LBHG, d'un LMPGCB ou d'un LF3B en rechute dans les 12 mois suivant la fin d'une immunochimiothérapie de première ligne ou réfractaire à ce traitement de première ligne et éligibles à une ACSH.</p> <p>Le périmètre de l'AIB est plus restreint que la demande de remboursement qui, elle est superposable à l'indication de l'AMM.</p>	<p>L'objectif de l'analyse d'impact budgétaire (AIB) est plus restreint que la demande de remboursement, de manière similaire à l'analyse d'efficience. L'analyse critique développée pour l'objectif de l'analyse d'efficience s'applique également dans le cadre de l'AIB, à savoir :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Seul l'AIB liée à l'introduction sur le marché de liso-cel pour le traitement des patients adultes atteints d'un LDGCB, d'un LBHG, d'un LMPGCB ou d'un LF3B en rechute dans les 12 mois suivant la fin d'une immunochimiothérapie de première ligne ou réfractaire à ce traitement de première ligne, et éligibles à une ACSH a été menée. Ce qui représente 71% de la population de la demande de remboursement d'après une estimation sur la littérature (3).</li> <li>– Une différence de caractéristiques entre les patients éligibles et non éligibles à une ACSH est avancée par l'industriel. Afin d'appuyer cet argument, une comparaison des caractéristiques des patients de l'essai TRANSFORM avec les deux études de phase II (TRANSCEND-PILOT et TRANSCEND WORLD) aurait dû être menée comme conformément à la demande de la HAS lors de l'échange technique. S'il est entendu que les données des deux études TRANSCEND PILOT et TRANSCEND WORLD ne sont pas robustes et auraient amené de l'incertitude dans les résultats, néanmoins cette incertitude aurait pu être documentée et explorée à travers des analyses en sous-populations.</li> <li>– Par ailleurs, la différence de prise en charge entre les patients éligibles ou non éligibles à une ACSH est un argument qui semble peu pertinent au vu du changement de paradigme dans la prise en charge des patients : cette prise en charge sera conditionnée à l'éligibilité ou non à un CAR-T tel qu'avancé par l'industriel.</li> </ul> <p>Par conséquent, l'impact budgétaire lié à l'introduction de liso-cel dans la totalité de l'indication ne peut être déterminé.</p>	<p>Importante</p>
<b>Choix structurants</b>		
<p><b>Perspective</b> : Assurance Maladie obligatoire.</p>	<p>Conforme aux recommandations méthodologiques.</p>	<p>Aucune</p>

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve						
<p><b>Horizon temporel</b> : 3 ans</p> <p>Première année d'analyse : 2023</p> <p>L'industriel justifie cet horizon temporel par la capacité de production des CAR-T [REDACTED] et l'évolution rapide de l'arsenal thérapeutique.</p>	<p>Le choix de l'horizon temporel au regard de l'évolution de l'arsenal thérapeutique et de la capacité de production des CAR-T est acceptable.</p>	<p>Aucune</p>						
<p><b>Population d'analyse</b> : patients adultes atteints de LDGCB, LMPGCB ou LF3B en rechute dans les 12 mois suivant la fin d'une immunochimiothérapie de première ligne ou réfractaires à ce traitement de première ligne et qui sont éligibles à une ACSH et à un traitement par CAR-T. La population d'analyse correspond à 71% de la population demandée au remboursement selon l'industriel.</p>	<p>Similairement à l'analyse d'efficacité, au regard des différences de prise en charge et de pronostic des patients selon l'éligibilité à une ACSH, il aurait été nécessaire de conduire des analyses de sous-populations [cf. analyse critique de l'objectif].</p>	<p>Aucune</p>						
<p><b>Population cible</b> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– <i>Sources de données</i> : Santé Publique France (13), Al Tourah AJ <i>et al.</i> (2008) (14), Scott DW <i>et al.</i> (2018) (15), Salaverria I <i>et al.</i> (2011) (16), Liu Y <i>et al.</i> (2019) (17), (18) (19–21) (22) (23)</li> <li>– <i>Estimation</i> : La population cible de liso-cel dans le traitement des patients adultes atteints d'un LDGCB, d'un LBHG, d'un LMPGCB ou d'un LF3B, réfractaires ou en rechute dans les 12 mois suivant un traitement de première ligne et éligibles à une ACSH est estimée 463 à 609 patients par an en 2018.</li> </ul> <table border="1" data-bbox="152 887 824 992"> <thead> <tr> <th data-bbox="152 887 369 938">Année 1</th> <th data-bbox="374 887 607 938">Année 2</th> <th data-bbox="611 887 824 938">Année 3</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="152 941 369 992">591</td> <td data-bbox="374 941 607 992">602</td> <td data-bbox="611 941 824 992">612</td> </tr> </tbody> </table> <p><i>Analyses de sensibilité</i> : borne basse de la population (AIB 0,0%), borne haute de la population (AIB -0,1%), considération de la population éligible et non éligible à l'ACSH (AIB +0,3%).</p>	Année 1	Année 2	Année 3	591	602	612	<p>La population cible de l'AIB est restreinte par rapport à la population cible de la demande de remboursement revendiquée pour liso-cel.</p> <p>Néanmoins, un scénario est proposé par l'industriel afin d'explorer l'incertitude liée à cette population restreinte et permettant de considérer la population incidente totale de l'indication. L'impact sur les résultats est négligeable (IB +0,3%). Le choix de la population cible est donc acceptable au regard de l'objectif restreint de l'analyse.</p>	<p>Aucun</p>
Année 1	Année 2	Année 3						
591	602	612						
<p><b>Scénarios comparés</b> :</p> <p>Les scénarios comparés sont définis à partir des recommandations européennes de l'ESMO (1) et des recommandations régionales françaises d'Onco-Occitanie (24).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Scénario sans liso-cel : seul le traitement du bras standard est disponible (chimiothérapie de rattrapage suivie, en cas de réponse, d'une chimiothérapie à haute dose et d'une ACSH ;</li> <li>– Scénario avec liso-cel : liso-cel est disponible au côté du traitement standard.</li> </ul>	<p>La définition des scénarios comparés est cohérente avec le choix des comparateurs retenus dans l'analyse d'efficacité.</p> <p>La prise en compte d'axi-cel dans une analyse de complémentaire permet d'explorer l'incertitude liée à la non-inclusion d'un CAR-T ayant un développement concomitant à liso-cel en analyse de référence.</p>	<p>Aucune</p>						

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve																								
<i>Analyses de sensibilité complémentaire exploratoire : inclusion d'axi-cel (IB -31%).</i>																										
<b>Modélisation de l'AIB et hypothèses</b>																										
<p>Le modèle est un modèle de type multi-cohortes incidentes, basé sur l'incidence de la maladie et des parts de marchés estimées. Trois cohortes de patients sont suivies à partir de l'initiation du traitement de 2<sup>e</sup> ligne jusqu'à la fin de l'horizon temporel ou leur décès, afin d'évaluer les coûts chaque année.</p> <p>Il prend en compte l'évolution des patients. Ils peuvent rester dans l'état de santé « sans événement », ou progresser vers des stades ultérieurs : « post-événement » ou « décès ». La proportion de patients présents dans les différents états de santé est estimée, chaque semaine, à partir des traces de Markov du modèle d'efficience.</p> <p>La structure du modèle est présentée dans la partie Complément (Figure 26).</p>	Le choix d'un modèle de type multi-cohortes est cohérente avec l'histoire de la pathologie. La structure du modèle est suffisamment détaillée.	Aucune																								
<b>Parts de marché et population rejointe</b>																										
<p>Les parts de marché ont été estimées à partir d'hypothèse de diffusion et des capacités de production de liso-cel par l'industriel.</p> <table border="1" data-bbox="147 783 920 1107"> <thead> <tr> <th>Année</th> <th>Année 1</th> <th>Année 2</th> <th>Année 3</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="4"><b>Scénario sans le produit évalué</b></td> </tr> <tr> <td>TS</td> <td>100 %</td> <td>100 %</td> <td>100 %</td> </tr> <tr> <td colspan="4"><b>Scénario avec liso-cel</b></td> </tr> <tr> <td>TS</td> <td>■</td> <td>■</td> <td>■</td> </tr> <tr> <td>Liso-cel</td> <td>■</td> <td>■</td> <td>■</td> </tr> </tbody> </table> <p><i>Analyses de sensibilité : Variation du nombre de créneaux d'aphérèse -10% (IB -9,9%) et +10% (IB +9,9%), variation des parts de marché de -20 % (IB -19,9%) et +20% (IB +19,9%), intégration d'axi-cel</i></p>	Année	Année 1	Année 2	Année 3	<b>Scénario sans le produit évalué</b>				TS	100 %	100 %	100 %	<b>Scénario avec liso-cel</b>				TS	■	■	■	Liso-cel	■	■	■	Le choix d'estimer les parts de marché à partir du nombre de créneau d'aphérèse semble acceptable. Toutefois le calcul permettant d'aboutir aux parts de marché à partir du nombre de créneau d'aphérèse n'est pas explicitement décrit par l'industriel. Des analyses de sensibilité ont été présentés par l'industriel afin de prendre en compte des variations plus importantes des parts de marché.	Aucune
Année	Année 1	Année 2	Année 3																							
<b>Scénario sans le produit évalué</b>																										
TS	100 %	100 %	100 %																							
<b>Scénario avec liso-cel</b>																										
TS	■	■	■																							
Liso-cel	■	■	■																							
<b>Données cliniques mobilisées</b>																										
<p>Les données cliniques mobilisées sont similaires à l'analyse de l'efficience :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>à tout instant, les proportions de patients dans chaque état de santé (SSE, SPE et décès) sont déterminées à partir des traces de Markov générées dans le modèle d'efficience ;</li> </ul>	L'estimation des données cliniques reposant sur le modèle de l'analyse d'efficience, elles font l'objet d'une analyse critique similaire, en particulier, le recours au registre DESCAR-T insuffisamment exploré.	Importante																								

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
<ul style="list-style-type: none"> <li>– les durées moyennes de traitement dans l'état SPE sont estimées à partir des recommandations françaises ou des données de DESCAR-T ;</li> <li>– les EILT et les EI d'intérêt particulier sont estimées à partir des données de l'essai TRANSFORM pour les deux bras ;</li> <li>– les proportions de patients recevant un traitement ultérieur proviennent de l'essai TRANSFORM et sont dépendantes du traitement reçu en 2<sup>e</sup> ligne de traitement : <ul style="list-style-type: none"> <li>• pour les patients ayant reçu un CAR-T en 2<sup>e</sup> ligne, la répartition des traitements ultérieurs provient d'une analyse du registre DESCAR-T restreinte aux patients qui avaient progressé après un traitement par CAR-T ;</li> <li>• pour les patients ayant reçu un traitement standard en 2<sup>e</sup> ligne, la répartition des traitements ultérieurs provient de l'essai TRANSFORM et la proportion de chaque stratégie thérapeutique est estimée à partir du registre DESCAR-T.</li> </ul> </li> </ul> <p><i>Analyses de sensibilité : Absence EI (IB -11,3%), effets indésirables ajustés pour simuler 100% des EI (IB +25,4%), effets indésirables en 3L (IB -3,5%)</i></p>		

### Coûts pris en compte

<p>Les postes de coûts considérés et la mesure des ressources consommées sont similaires à l'analyse de l'efficacité, à savoir :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– le coût d'acquisition des traitements dans les deux bras ;</li> <li>– le coût d'administration dans les deux bras (dont, spécifiquement pour le bras liso-cel, l'hébergement lié à l'administration des CAR-T et la formation des centres) ;</li> <li>– les coûts liés spécifiques au pré- et post -traitement par liso-cel et par ACSH ;</li> <li>– les coûts liés au suivi de la pathologie ;</li> <li>– les coûts associés aux événements indésirables liés aux traitements ;</li> <li>– les coûts de traitements des lignes ultérieures ;</li> <li>– les coûts de fin de vie ;</li> <li>– les coûts des transports médicaux.</li> </ul> <p><i>Analyses de sensibilité : Traitements ultérieurs de l'essai pour le bras liso-cel : présence de greffes (IB +22,5%), traitements ultérieurs pour le bras TS : 100% axi-cel (IB -9,0%), traitements ultérieurs pour le bras TS : 100% tisa cel (IB -2,0%), traitements d'après ZUMA7 (IB -69,2%), traitements d'après SCHOLAR reflétant le cross-over (IB +40,4%), diminution du prix de liso-cel de █████ (IB -15,3%), de █████ (IB -30,7%) et de █████ (IB -61,3%), perte d'effet traitement à 18 mois (IB 0,0%), perte d'effet traitement à 30 mois (IB 0,0%), nombre de cycle de chimiothérapie stabilisatrice diminuée (0,0%), nombre de</i></p>	<p>L'identification et la mesure des ressources consommées est identique à celle de l'analyse de l'efficacité et fait l'objet d'une analyse critique qui s'applique également dans le cadre de l'AIB, notamment :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– le recours à l'étude CAR-T REAL pour l'identification des GHS des immunoconjugés de rattrapage et d'intensification du bras standard et leur proportion non discuté ;</li> <li>– la valorisation de l'administration de la polychimiothérapie de lymphodéplétion par trois fois un GHM en séance peu probable d'un point de vue clinique ;</li> <li>– la méthode de valorisation des coûts d'administration de l'ACSH et de liso-cel qui diffère non justifiée.</li> </ul>	Aucune
--	---	--------

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
cycle de chimiothérapie stabilisatrice augmentée (IB 0,0%), distribution des évènements annuelle à partir des données de TRANSFORM (IB -0,5%), distribution des évènements annuelle à partir des données de TRANSCEND NHL 001 (IB +3,9%)		

### Analyses de sensibilité

<p><b>Analyses de sensibilité sur la variabilité des bornes des paramètres du modèle.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Choix des bornes : bornes arbitraires de +/-30%</li> <li>– Paramètres explorés : les 15 paramètres impactant le plus le RDCR sont présentés.</li> </ul> <p><b>Analyses de sensibilité en scénario</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Population cible : borne basse - borne haute ; intégration proportion des patients non éligible à l'ACSH.</li> <li>– Capacités de production : -20 % ; - 10 % ; + 10% ; - 20%</li> <li>– Proportion d'utilisation de l'immunochimiothérapie stabilisatrice : proportion issue de DESCAR-T.</li> <li>– Proportion de patients ne recevant pas liso-cel malgré la leucaphérèse : 0 ; x2</li> <li>– Evènements indésirables : absence d'EI ; pondération des fréquences ; EI en 2e et 3e ligne.</li> <li>– Traitements ultérieurs : répartition observée dans l'étude TRANSFORM à la place du registre DESCAR-T.</li> <li>– Traitements ultérieurs : répartition des CAR-T 3L (62% axi-cel, 38% liso-cel) : 100% axi-cel ; 100% tisa-cel.</li> <li>– Traitements ultérieurs : issus de ZUMA-7 ; issus de SCHOLAR-1</li> <li>– Coût d'acquisition de liso-cel : ██████████</li> <li>– <i>Perte d'effet traitement</i> : 18 mois ; 30 mois.</li> <li>– Nombre de cycles de la chimiothérapie de rattrapage : 1 cycle ; 6 cycles</li> <li>– Distribution de la survenue de décès et d'évènement non fatal : issus de TRANSFORM ; issus de TRANSCEND NHL 001.</li> <li>– Comparateur : liso-cel -20%/axi-cel +20%/TS = ; liso-cel -20%/axi-cel =/TS +20% ; liso-cel +10%/axi-cel -10%/TS = ; liso-cel =/axi-cel -10%/TS +10% ; liso-cel =/axi-cel -20%/TS +20%.</li> </ul>	<p>Les analyses de sensibilité en scénario sont décrites. Toutefois les analyses de sensibilité déterministes ne sont pas décrites et les bornes retenues ne sont pas présentées. Par conséquent, le choix de ne pas retenir les IC95% au lieu de bornes arbitraires fixées à +/-30% n'est pas justifié.</p>	<p>Mineure</p>
---	--	----------------

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

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

#### Population rejointe

Dans le scénario avec liso-cel, le nombre de patients traités en cumulé sur 3 ans est de 1 805, avec une majorité de patients recevant les traitements usuels, à savoir [REDACTED] patients.

Population d'intérêt	Produit	Année 1	Année 2	Année 3	Cumul
<b>Scénario sans liso-cel</b>					
Population rejointe	TS	591	602	612	1 805
<b>Scénario avec liso-cel</b>					
Population rejointe	liso-cel	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	TS	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

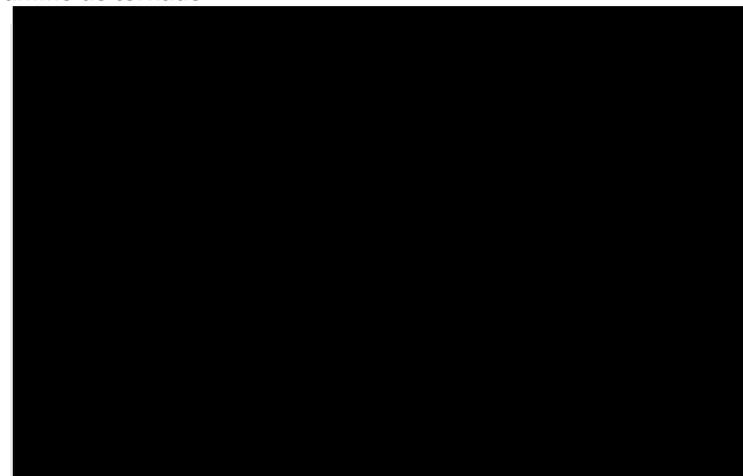
#### Impact budgétaire

L'impact budgétaire cumulé à 3 ans lié à l'introduction de liso-cel dès la 2<sup>e</sup> ligne de traitement, entraîne une augmentation des dépenses de [REDACTED] €. En termes d'impact budgétaire annuel net, l'introduction de liso-cel entraîne une hausse des dépenses de [REDACTED] € en année 1, de [REDACTED] € en année 2, de [REDACTED] € en année 3.

	2023	2024	2025	Total
<b>Scénario sans liso-cel</b>				
<b>Traitement standard</b>				
Coûts d'acquisition (2L)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

#### Analyse de sensibilité déterministe

##### Diagramme de tornade



#### Principales analyses de sensibilité en scénario

Paramètre	Analyse de sensibilité	Variation de l'IB
Acquisition de liso-cel (€ PPTC)	Borne basse : [REDACTED]	-46,0%
	Borne haute : [REDACTED]	+46,0%
Patients recevant axi-cel après le TS (%)	Borne basse : 40,3%	+14,7%
	Borne haute : 57,6%	-14,7%
Acquisition d'axi-cel (€ PPTC)	Borne basse : 233 707 €	+13,5%
	Borne haute : 333 867 €	-13,5%

Coûts d'administration (2L)	423 581 €	431 464 €	438 632 €	1 293 677 €
Coûts spécifiques aux CAR-T (2L)	0 €	0 €	0 €	0 €
Coût de suivi (2L)	535 767 €	697 103 €	286 741 €	1 519 611 €
Coûts liés aux EI (2L)	2 614 977 €	2 663 648 €	2 707 895 €	7 986 521 €
Coûts d'acquisition des traitements (3L)	90 727 627 €	115 379 576 €	133 095 050 €	339 202 253 €
Coûts de suivi (3L)	745 741 €	901 979 €	953 735 €	2 601 455 €
Coûts de fin de vie (2L + 3L)	990 163 €	1 710 389 €	2 141 808 €	4 842 360 €
Total du scénario	██████████	██████████	██████████	██████████
<b>Scénario avec liso-cel</b>				
<b>Liso-cel</b>				
Coûts d'acquisition (2L)	██████████	██████████	██████████	██████████
Coûts d'administration (2L)	21 644 €	15 651 €	12 759 €	50 054 €
Coûts spécifiques aux CAR-T (2L)	9 616 €	6 953 €	5 668 €	22 238 €
Coût de suivi (2L)	2 238 €	1 682 €	1 391 €	5 311 €
Coûts liés aux EI (2L)	29 636 €	21 429 €	17 469 €	68 534 €
Coûts d'acquisition des traitements (3L)	5 980 €	4 990 €	4 435 €	15 405 €
Coûts de suivi (3L)	95 €	81 €	69 €	245 €

#### Variation du prix d'acquisition de liso-cel

	Variation de l'impact budgétaire (%)
Diminution de ██████████	-15%
Diminution de ██████████	-31%
Diminution de ██████████	-61%

Coûts de fin de vie (2L + 3L)	1 422 €	1 305 €	1 197 €	3 924 €
<b>Total</b>	████████	████████	████████	████████
<b>Traitement standard</b>				
Coûts d'acquisition (2L)	██████	██████	██████	██████
Coûts d'administration (2L)	717 €	331 €	179 €	1 227 €
Coûts spécifiques aux CAR-T (2L)	-	-	-	-
Coût de suivi (2L)	907 €	557 €	381 €	1 844 €
Coûts liés aux EI (2L)	4 425 €	2,044 €	1 105 €	7 573 €
Coûts d'acquisition des traitements (3L)	153 515 €	91,819 €	62 551 €	307 886 €
Coûts de suivi (3L)	1 262 €	712 €	423 €	2 398 €
Coûts de fin de vie (2L + 3L)	1 675 €	1 413 €	1 104 €	4 192 €
<b>Total</b>	████████	████████	████████	████████
<b>Total du scénario</b>	████████	████████	████████	████████
<b>Impact budgétaire</b>	████████	████████	████████	████████

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

### 4.1. Présentation et analyse de la méthodologie

#### 4.1.1. Comparateurs retenus

Tableau 6. Sélection des comparateurs - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Septembre 2023

Options thérapeutiques	Données cliniques disponibles	Inclus / exclus		Justification	Impact sur la portée de la conclusion
		Analyse principale	Analyse complémentaire exploratoire		
Traitement standard	Données cliniques disponibles dans l'étude TRANSFORM	Inclus	Inclus	Les données d'efficacité disponibles sont issues d'une comparaison directe avec liso-cel.	NA
Axi-cel	Données cliniques disponibles dans l'étude ZUMA-7	Exclu	Inclus	<p>Des différences substantielles entre les essais TRANSFORM et ZUMA-7 ont été identifiées, ne permettant pas de conduire une MAIC ancrée robuste (23). Afin d'estimer un RDCR robuste dans l'analyse principale, il est proposé d'exclure axi-cel.</p> <p>Néanmoins, il est proposé une analyse exploratoire incluant axi-cel comme comparateur en plus du traitement standard pour estimer l'impact de son inclusion sur les résultats, malgré la forte incertitude qui entourerait la frontière d'efficacité générée.</p>	L'impact de l'exclusion d'axi-cel de l'analyse principale sur les résultats sera quantifié dans le cadre de l'analyse exploratoire en scénario incluant à la fois le traitement standard et axi-cel.

#### 4.1.2. Modélisation

##### 4.1.2.1. Population simulée

#### Description de la population simulée

Tableau 7. Caractéristiques de la population simulée - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Septembre 2023

	Traitement standard N = 92	Liso-cel N = 92	Total N = 184
Âge moyen, années	54,2	58,3	56,3
Sexe, n (%)			

<b>Hommes (n, %)</b>	61 (66,3)	44 (47,8)	105 (57,1)
<b>Femmes (n, %)</b>	31 (33,7)	48 (52,2)	79 (42,9)
<b>Poids moyen (kilogrammes)</b>	82,3	80,6	81,4

## Analyse de la représentativité de la population simulée

Tableau 8. Caractéristiques des patients inclus dans l'étude TRANSFORM et la cohorte REALYSA (éligibles à une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques) - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Septembre 2023

	<b>Etude TRANSFORM N = 184</b>	<b>REALYSA (éligibles à une ACSH) N = 56</b>
<b>Âge</b>		
<b>Moyen, années</b>	56,3	53,5
<b>&lt; 65 ans, n (%)</b>	123 (66,8)	44 (78,6)
<b>≥ 65 ans, n (%)</b>	59 (32,1)	12 (21,4)
<b>Sexe, n (%)</b>		
<b>Hommes</b>	105 (57,1)	38 (67,9)
<b>Femmes</b>	79 (42,9)	18 (32,1)
<b>Histologie, n (%)</b>		
<b>LDGCB</b>	118 (64,1)	40 (71,4)
<b>LBHG</b>	43 (23,4)	8 (14,3)
<b>LMPGCB</b>	17 (9,2)	7 (12,5)
<b>LF3B</b>	1 (0,5)	0 (0)
<b>Autres</b>	5 (2,8)	1 (1,8)
<b>Score de performance ECOG, n (%)</b>		
<b>0-1</b>	181 (98,4)	42 (82,4)
<b>2-4</b>	3 (1,6)	9 (17,6)
<b>Données manquantes</b>	0	5
<b>sAAIPI, n (%)</b>		
<b>0-1</b>	111 (60,3)	18 (48,6)
<b>2-3</b>	73 (39,7)	19 (51,4)
<b>Données manquantes</b>	0	5
<b>Classification d'Ann Arbor, n (%)</b>		
<b>1-2</b>	53 (28,8)	12 (23,5)
<b>3-4</b>	131 (71,2)	39 (76,5)
<b>Données manquantes</b>	0	5
<b>Envahissement médullaire, n (%)</b>		

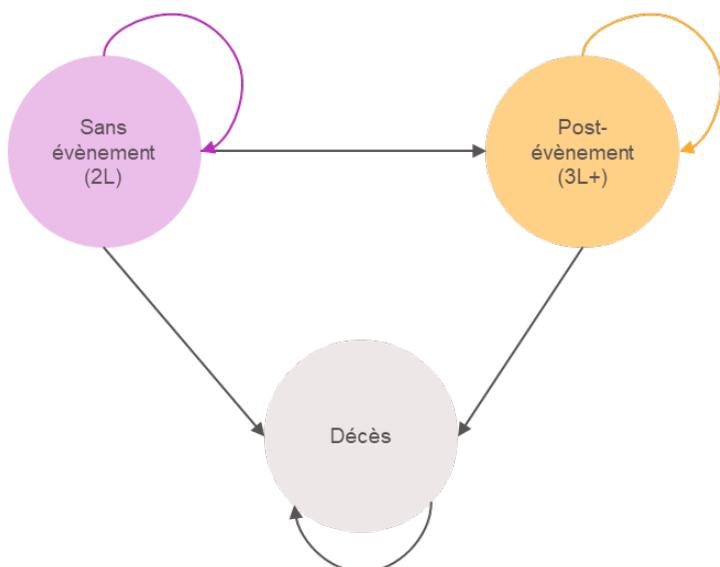
Oui	22 (12,0)	16 (28,6)
Non	159 (86,4)	6 (10,7)
Indéterminé / Non fait	3 (1,6)	34 (60,7)
<b>Cause de progression, n (%)</b>		
Maladie réfractaire	137 (74,4)	43 (76,8)
Maladie en rechute	47 (25,6)	13 (23,2)
<b>Meilleure réponse en 1L, n (%)</b>		
Réponse complète	58 (31,5)	24 (42,9)
Réponse partielle	82 (44,6)	18 (32,1)
Maladie stable	12 (6,5)	5 (8,9)
Maladie progressive	19 (10,3)	9 (16,1)
Non évaluable	0 (0)	0 (0)
Réponse complète ou partielle non atteinte, n (%)	44 (23,9)	14 (25,0)
Délai médian entre le diagnostic et l'initiation de la deuxième ligne de traitement ou randomisation, mois	7,6	5,6

1L : première ligne, 2L : deuxième ligne, ECOG : Eastern cooperation oncology group, LBHG : lymphome B de haut grade, LDGCB : lymphome diffus à grandes cellules B, LF3B : lymphome folliculaire stade 3B, LMPGCB : lymphome médiastinal primitif à grandes cellules B, sAAIPI : second-line age-adjusted International Prognostic Index

#### 4.1.2.2. Structure du modèle

##### Type de modèle et états modélisés

Figure 1. Structure du modèle de semi-Markov à 3 états - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Septembre 2023



2L : deuxième ligne ; 3L+ : troisième ligne et plus

### 4.1.2.3. Prise en compte de la dimension temporelle

#### Modélisation à long terme

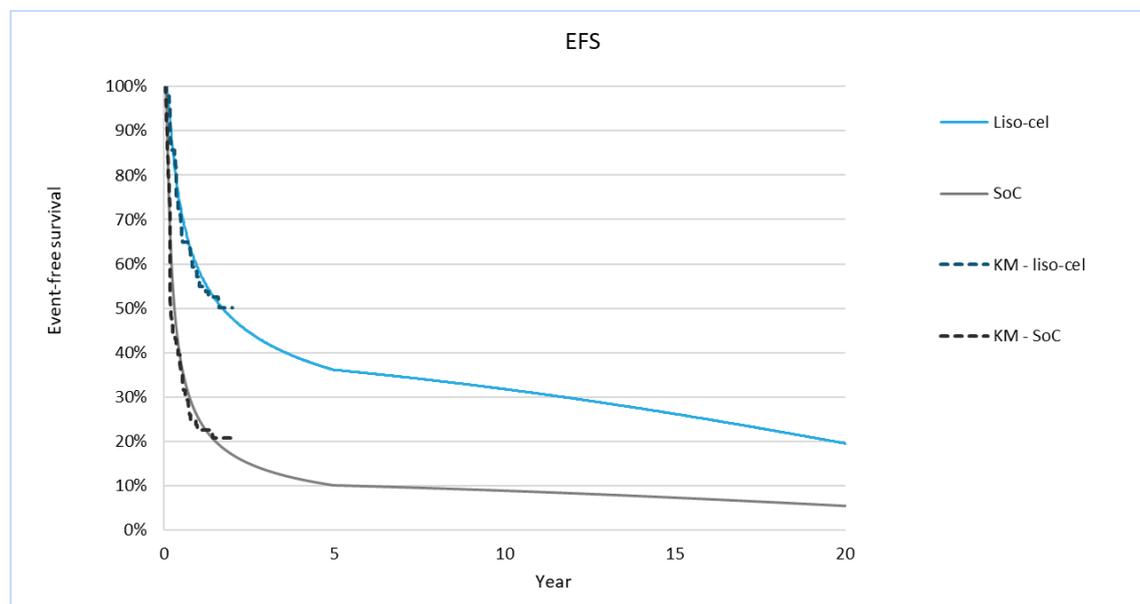
Tableau 9. Répartition du premier évènement au cours du temps pour l'étude TRANSFORM - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Septembre 2023

Paramètre	TRANSFORM (liso-cel et traitement standard) (N=184)		
	Année 1	Année 2	Année 3
Survie sans évènement – n (%)			
Patients présentant un évènement	109 (59,2)	6 (3)	0 (0)
Décès	5 (4,6) *	1 (16,7) *	0 (0,0) *
Evènement non fatal	104 (95,4) *	5 (83,3) *	0 (0,0) *
Censure	4 (2,1)	57 (31)	8 (4,3)

\* : les pourcentages se rapportent aux patients qui présentent un évènement

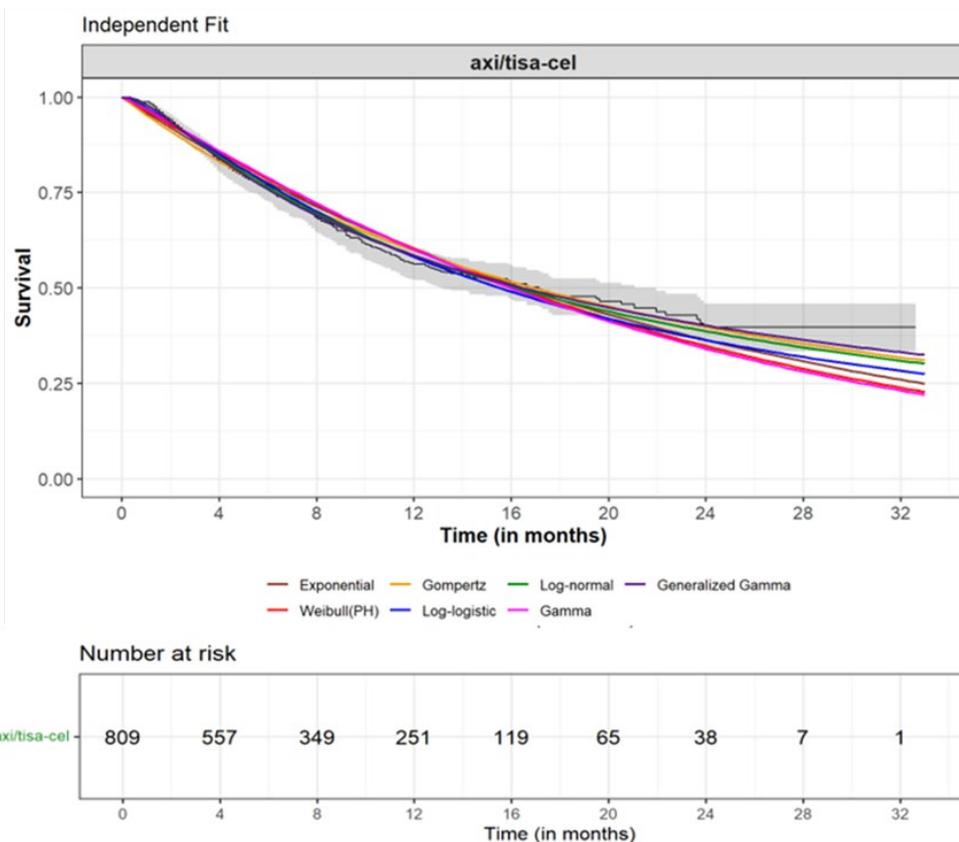
#### Données intégrées dans le modèle (survie sans évènement)

Figure 2. Survie sans évènement extrapolée par la distribution gamma-généralisée à partir des données de l'étude TRANSFORM - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Septembre 2023



#### Données intégrées dans le modèle (survie post-évènement)

Figure 3. Ajustement des distributions paramétriques à la courbe de Kaplan-Meier de la survie globale des patients du registre DESCAR-T - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Septembre 2023



#### 4.1.2.4. Estimation des probabilités de transitions

Tableau 10. Résumé des données cliniques intégrées dans le modèle – analyse de référence - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Septembre 2023

Etat de santé initial	Etat de santé de destination	Bras liso-cel	Bras traitement standard
<b>Sans évènement</b>	Sans évènement	Courbe de SSE du bras liso-cel de l'étude TRANSFORM	Courbe de SSE du bras traitement standard de l'étude TRANSFORM
	Post-évènement	(1-SSE)*94,8%, qui correspond à la proportion de premier évènement de type « hors décès » observée dans l'étude TRANSFORM	
	Décès	(1-SSE)*5,2%, qui correspond à la proportion de premier évènement de type « décès » observée dans l'étude TRANSFORM	
<b>Post-évènement</b>	Post-évènement	Courbe de SG2 de l'étude DESCAR-T, définie comme le temps entre le premier évènement à la suite d'un traitement par CAR-T et le décès toute cause	Courbe de SG de l'étude DESCAR-T, définie comme le temps entre l'administration du CAR-T et le décès toute cause
	Décès	1-la probabilité calculée ci-dessus	
<b>Décès</b>	Décès	Etat absorbant	

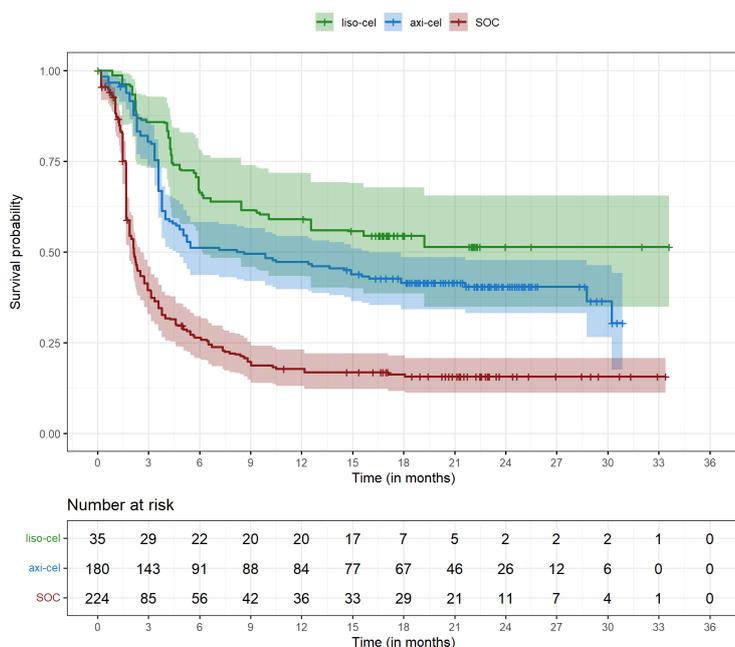


Figure 4. Courbes de KM de la SSE sur la population de l'analyse complémentaire exploratoire - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Septembre 2023

#### 4.1.2.5. Estimation d'occurrence des événements intercurrents

Tableau 11. Els de grades 3-4 intégrés dans la modélisation incluant les EILT et les EIIP – analyse de référence – analyse de référence - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Septembre 2023

EI	Bras liso-cel	Bras TS	Traitement ultérieur par tisa-cel	Traitement ultérieur par axi-cel
<b>Avant ajustement</b>				
Thrombocytopénie	237%	55%	56%	114%
Neutropénie	359%	40%	72%	141%
Anémie	142%	29%	106%	124%
Lymphopénie	105%	18%	0%	30%
Leucopénie	61%	8%	124%	62%
Nausée	3%	1%	1%	0%
Diarrhée	0%	2%	1%	5%
Constipation	2%	0%	1%	0%
Vomissement	1%	1%	0%	1%
Diminution de l'appétit	1%	1%	4%	2%
Hypokaliémie	4%	2%	8%	3%
Hypomagnésémie	0%	1%	0%	0%
Hyperglycémie	7%	0%	0%	5%
Fatigue	0%	1%	6%	3%
Pyrexie	0%	0%	5%	14%

<b>Maux de tête</b>	4%	0%	1%	1%
<b>Hypotension</b>	3%	0%	4%	10%
<b>Syndrome de relargage des cyto-kines</b>	1%	0%	22%	12%
<b>Toxicité neurologique</b>	13%	0%	0%	32%
<b>Hypogammaglobulinémie</b>	1%	0%	0%	0%
<b>Infection sévère</b>	15%	0%	2%	19%
<b>Cytopénie prolongée</b>	43%	0%	65%	30%
<b>Après ajustement maximaliste</b>				
<b>Thrombocytopénie</b>	765%	179%	181%	368%
<b>Neutropénie</b>	1158%	130%	232%	455%
<b>Anémie</b>	458%	95%	342%	400%
<b>Lymphopénie</b>	339%	60%	0%	97%
<b>Leucopénie</b>	197%	25%	400%	200%
<b>Nausée</b>	10%	4%	3%	0%
<b>Diarrhée</b>	0%	7%	3%	16%
<b>Constipation</b>	6%	0%	3%	0%
<b>Vomissement</b>	3%	4%	0%	3%
<b>Diminution de l'appétit</b>	3%	4%	13%	6%
<b>Hypokaliémie</b>	13%	7%	26%	10%
<b>Hypomagnésémie</b>	0%	4%	0%	0%
<b>Hyperglycémie</b>	23%	0%	0%	16%
<b>Fatigue</b>	0%	4%	19%	10%
<b>Pyrexie</b>	0%	0%	16%	45%
<b>Maux de tête</b>	13%	0%	3%	3%
<b>Hypotension</b>	10%	0%	13%	32%
<b>Syndrome de relargage des cyto-kines</b>	4%	0%	70%	39%
<b>Toxicité neurologique</b>	42%	0%	0%	105%
<b>Hypogammaglobulinémie</b>	4%	0%	0%	0%
<b>Infection sévère</b>	49%	0%	6%	63%
<b>Cytopénie prolongée</b>	140%	0%	209%	96%

EI : évènement indésirable, TS : traitement standard

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

Tableau 12. Mise en perspective des caractéristiques à l'inclusion des patients inclus dans l'étude TRANSFORM et l'étude TRANSCEND (3ème ligne uniquement) - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Septembre 2023

Caractéristiques	Population simulée (étude TRANSFORM) N = 184	Etude TRANSCEND NHL 001 (3ème ligne uniquement) N = 90
Âge		
Moyenne (variance)	56,3 (13,4)	59,24 (14,3)
Médiane (Q1-Q3)	59 (49,0-67,0)	63,0 (52,0-70,0)
Sexe, n (%)		
Homme	105 (57,1)	82 (69,5)
Femme	79 (42,9)	36 (30,5)
ECOG à la randomisation, n (%)		
0-1	181 (98,4)	117 (99,2)
2-4	3 (1,6)	1 (0,8)
Manquant	0	
Histologie, n (%)		
LDGCB	118 (64,1)	73 (61,9)
LBHG	43 (23,4)	4 (3,4)
LMPGCB	17 (9,2)	9 (7,6)
LF3B	1 (0,5)	1 (0,8)
Autres	5 (2,8)	31 (26,3)
Somme des produits des diamètres, médiane	15,4	20,6
Lactate déshydrogénase, n (%)		
Faible	160 (87,0)	96 (81,4)
Elevée	21 (11,4)	22 (18,6)
Manquant	3 (1,6)	0 (0,0)
Envahissement médullaire, n (%)		
Oui	22 (12,0)	3 (2,5)
Non	159 (86,4)	115 (97,5)
Indéterminé / Non fait	3 (1,6)	0 (0)

Tableau 13. Nombre questionnaires de qualité de vie de l'étude TRANSCEND NHL 001 restreintes aux patients en 3ème ligne de traitement recueillis au cours du temps, par état de santé - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Septembre 2023

Visite	Sans évènement		Post évènement	
	N	Moyenne	N	Moyenne
Baseline	73	0,911	0	NA
Mois 1	90	0,898	9	0,785
Mois 2	71	0,910	15	0,838
Mois 3	60	0,946	17	0,807
Mois 6	51	0,934	14	0,866
Mois 9	34	0,907	12	0,853
Mois 12	32	0,916	9	0,778
Mois 18	29	0,937	7	0,844
Mois 24	23	0,960	2	0,960

Tableau 14. Valeurs d'utilité moyennes par état de santé (analyse de référence) - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Septembre 2023

	Liso-cel		Traitement standard	
	Score moyen d'utilité (±écart-type)	Commentaire	Score moyen d'utilité (±écart-type)	Commentaire
Etat sans évènement (5 premières années)	0,894 (0,003)	Un décrétement d'utilité lié aux étapes pré-administration a été appliqué : -0,056	0,894 (0,003)	-
Etat sans évènement (au-delà de 5 ans)	0,894 (0,003)	-	0,894 (0,003)	-
Etat post-évènement (5 premières années)	0,815 (NA)	Décrétement d'utilité lié à la progression a calculé dans l'étude TRANSCEND : -0,079	0,815 (NA)	Décrétement d'utilité lié à la progression a calculé dans l'étude TRANSCEND : -0,079
Etat post-évènement (au-delà de 5 ans)	0,894 (0,003)	-	0,894 (0,003)	-

NA : non applicable

Nota Bene : l'écart type des utilités dans l'état post-évènement dans les 5 premières années n'était pas calculable car calculé à partir d'un décrétement. La valeur du décrétement a été documenté dans les analyses de sensibilité déterministes et probabilistes.

Tableau 15. Désutilités associées aux EIs modélisés- Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Septembre 2023

Evénements indésirables de grade 3-4 sélectionnés	Décrétement	Durée dans la source (jours)	Source	Décrétement par jour	Durée observée dans TRANSFORM (jours)	Désutilité associée à l'EI
EILT						

Thrombocytopénie	-0,310	30,44	Avis ABECMA	-0,0102	8	-0,081
Neutropénie	-0,145	30,44	Avis ABECMA	-0,0048	10	-0,048
Anémie	-0,380	180	Avis ABECMA	-0,0021	9	-0,019
Lymphopénie	-0,065	30,44	Avis ABECMA	-0,0021	32	-0,068
Leucopénie	-0,065	30,44	Avis ABECMA	-0,0021	10	-0,021
Nausée	-0,171	30,44	Avis ABECMA	-0,0056	20	-0,112
Diarrhée	-0,103	30,44	Avis ABECMA	-0,0034	14	-0,047
Constipation	-0,030	1	Matza et al. 2019	-0,0300	5	-0,150
Vomissement	-0,050	1	Nafees et al.	-0,0500	7	-0,350
Diminution de l'appétit	-0,070	30,44	Essai METEOR Avis CABOMETYX	-0,0023	12	-0,028
Hypokaliémie	-0,065	30,44	Avis CABOMETYX	-0,0021	3,5	-0,007
Hypomagnésémie	-0,065	30,44	Hypothèse	-0,0021	4	-0,009
Hyperglycémie	-0,070	5,5	Essai METEOR Avis CABOMETYX	-0,0127	8	-0,102
Fatigue	-0,115	30,44	Lloyd et al / Avis DARZALEX	-0,0038	3	-0,011
Pyrexie	-0,110	6	Avis FLUENZ TETRA	-0,0183	0	0,000
Maux de tête	-0,493	24,5	Dossier NICE Da-clizumab+Avis KESIMPTA	-0,0201	3	-0,060
Hypotension	-0,153	5	Swinburn et al + avis minjuvi	-0,0306	8	-0,245
<b>EIIP</b>						
Syndrome de relargage des cytokines	-0,760	5	Hettle R et al 2017 (Avis YESCARTA)	-0,1520	5	-0,760
Hypogammaglobulinémie*	-0,145	30,44	Lloyd et al 2006 (Avis DARZALEX)	-0,0048	NA	-0,145
Neurotoxicité (NT)*	-0,493	24,5	Supposé équivalent à Maux de tête dans l'avis de KESIMPTA portant sur la SEP	-0,0201	NA	-0,493

\* : en l'absence de données disponibles sur la durée liée à l'EI dans l'étude TRANSFORM, une hypothèse d'équivalence de durée avec la source initiale a été émise.

#### 4.1.4. Mesure et valorisation des coûts

Tableau 16. Ressources consommés, coûts unitaires et coûts par cycle - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Septembre 2023

	Bras liso-cel			Bras TS		
Ressource	Volume/fré- quence	Coût unitaire Coût par cycle	Sources	Volume/fré- quence	Coût unitaire Coût par cycle	Sources
<b>Coûts liés à la phase de pré-traitement</b>						
<b>Aphérèse</b>	<b>Leucaphérèse</b>			<b>Cytaphérèse</b>		
<b>Coûts d'acqui- sition</b>	1 seule pré- CAR-T	0 €	Finance- ment intra- GHS	1 seule pré- ACSH – cor- respond au prélèvement des CSH	0 €	Volume : CSR de TRANSFOR M  Valorisa- tion : Finan- cement intra-GHS
<b>Coûts d'admi- nistration</b>	1 seule pré- CAR-T (GHM 28Z16Z)	1 420,48 € in- cluant un trajet aller/retour de transport sani- taire	Vo- lume/identi- fication : CAR-T REAL  Valorisa- tion : intra- GHS – ENC 2019	1 seule pré- ACSH (GHM 28Z16Z)	1 420,48 € in- cluant un trajet aller/retour de transport sani- taire	Vo- lume/identi- fication : CAR-T REAL  Valorisa- tion : intra- GHS – ENC 2019
<b>Immunochimio- thérapie</b>	<b>...stabilisatrice</b>			<b>...de rattrapage</b>		
<b>Coûts d'acqui- sition</b>	Un des 3 proto- coles : – R-DHAC, – R-ICE – R-GDP  Impliquant l'utili- sation de 375mg/m2 de ri- tuximab par cycle, avec un nombre moyen de 1 cycle par patient  63% des pa- tients ont reçu la chimiothérapie de rattrapage	Coût moyen par patient (prise en compte du nombre moyen de cycles, de la répartition des protocoles et de la proportion de patients ayant reçu cette chi- miothérapie) :  Analyse de référé- rence : 1 037,95€  Analyse en scé- nario : 1 153,28€	Volume : CSR de TRANSFO RM et RCP de rituxi- mab  Valorisa- tion : Liste en sus et BdM_it	Un des 3 protocoles : – R-DHAP, – R-ICE – R-GDP  Impliquant l'utilisation de 375mg/m2 de rituximab par cycle, avec un nombre moyen de 2,3, 2,5 et 2 cycles res- pectivement par patient  93% des pa- tients ont	Coût par cycle : 1 037,95€  Coût moyen par patient (prise en compte du nombre moyen de cycles, de la répartition des protocoles et de la proportion de patients ayant reçu cette chi- miothérapie) :  Analyse de référé- rence : 2 307,19€	Volume : CSR de TRANSFOR M et RCP de rituximab  Valorisa- tion : Liste en sus et BdM_it

	Bras liso-cel			Bras TS		
Ressource	Volume/fré- quence	Coût unitaire Coût par cycle	Sources	Volume/fré- quence	Coût unitaire Coût par cycle	Sources
				reçu la chi- miothérapie de rattrap- page		
<b>Coûts d'admini- stration</b>	1 <sup>er</sup> cycle d'im- munochimiothé- rapie incluant le coût d'un trajet aller/retour de transport, pon- déré par le nombre moyen de cycles pour chaque proto- cole et la répar- tition des protocoles telle qu'observée dans TRANSFORM	Coût moyen par patient (prise en compte du nombre moyen de cycles, de la répartition des protocoles et de la proportion de patients ayant reçu cette chi- miothérapie) :  Analyse de référé- nce : 2 616,15 €	Volume : CSR de TRANSFO RM et CAR-T REAL  Valorisa- tion : ENC 2019, ENC 2018	Un des 3 protocoles : – R-DHAC, – R-ICE – R-GDP  93% des pa- tients ont reçu la chi- miothérapie de rattrap- page  GHM identi- fiés : (28Z07Z/17 M06T/17M0 61/17M154/ 17M062/17 M064/17M0 63/17M153)	Coût moyen par cycle incluant un trajet aller-re- tour de trans- port, sans correction des 93% : 2 550,04€  Coût moyen par cycle incluant un trajet aller-re- tour de trans- port, avec correction des 93% : 2 383,74 €  Coût moyen par patient incluant le transport sa- nitaire (prise en compte du nombre moyen de cycles, de la répartition des protocoles) :  Analyse de référé- nce : 5 668,30 €.	Volume : CSR de TRANSFOR M et CAR-T REAL  Valorisa- tion : ENC 2019, ENC 2018
<b>Chimiothérapie</b>	<b>...de lymphodéplétion</b>			<b>...d'intensification à haute dose (CIHD)</b>		
<b>Coût d'acqui- sition</b>	Polychimiothé- rapie à base de fludarabine et de cyclophos- phamide pen- dant 3 jours consécutifs	0€	Volume : RCP des produits  Valorisa- tion : finan- cement intra-GHS	Protocole BEAM (carm ustine, éto- poside, cyta- rabine, et melphalan)	0€ (financement intra-GHS)	Volume : CSR de TRANSFOR M et recom- mandations françaises
<b>Coûts d'admini- stration</b>	Coût valorisé via le GHM 28Z07Z	Coût moyen par patient incluant un trajet aller/re- tour de transport sanitaire : 1 690,05€	Volume : CAR-T REAL, CSR de TRANSFO RM	Protocole BEAM avec les GHM identifiés via CAR-T REAL : 17M061/17 M154/17M0	Coût moyen par patient incluant un trajet aller de transport : 6 885,02 €	Volume : CAR-T REAL  Valorisa- tion : ENC 2019, ENC 2018

	Bras liso-cel			Bras TS		
Ressource	Volume/fré- quence	Coût unitaire Coût par cycle	Sources	Volume/fré- quence	Coût unitaire Coût par cycle	Sources
			Valorisa- tion : ENC 2019	62/17M064/ 17M063/17 M153		
<b>Coût d'acquisition des traitements évalués</b>						
ACSH				1 seule	0€ (financement intra-GHS)	Volume : CSR de TRANSFOR M
Thérapie cellu- laire CAR-T	En 2 ligne : Analyse de référé- nce : – 1 perfusion de Liso-cel  Analyse en scé- nario : – 1 perfusion de Liso-cel ou d'axi-cel	Les PPTTC sont : – Liso-cel : [REDACTÉ] – Axi-cel : 333 867€	Valorisa- tion : Liste en sus, et prix reven- diqué par l'industriel			
<b>Coût d'administration des traitements évalués</b>						
ACSH				1 seule GHM identi- fié via CAR- T REAL : 27Z03Z	Coût moyen par patient incluant un trajet retour de transport sa- nitaire : 21 803,17 €	Volume : CSR de TRANSFOR M, CAR-T REAL  Valorisa- tion : ENC 2019
Thérapie cellu- laire CAR-T	Etape 1 : Admi- nistration suivie d'une hospitali- sation pendant au moins 10 jours – estimée via les GHM 17M154/17M15 3/17M152/17M1 51  Etape 2 : Suivi rapproché pen- dant 14 jours en moyenne soit dans un hôtel patient ou bien dans un établis- sement SMR	Coût moyen par patient :  Etape 1 incluant un trajet retour simple : 15 475,70 €.  Etape 2 : 1 548,39€  Soit un total de 17 024,09 €	Volume : Brochure Lymphome espoir, CAR-T REAL, Convention de l'IGR, ENC MCO, ENC SSR, étude REALYSA  Valorisa- tion : ENC 2019 MCO et SSR, forfait jour- nalier SSR			
<b>Coûts de suivi spécifique au traitement actif</b>						

Ressource	Bras liso-cel			Bras TS		
	Volume/fré- quence	Coût unitaire Coût par cycle	Sources	Volume/fré- quence	Coût unitaire Coût par cycle	Sources
Suivi avant la leucaphé- rèse/Aphérèse		Coût moyen par patient : 273,63 €	Volume : Recom- mandations de la SFGM-TC  Valorisa- tion : Tarifs Ameli  Bdm_it		Coût moyen par patient : 678,42 €	Volume : Recomman- dations de la SFGM-TC  Valorisa- tion : Tarifs Ameli  Bdm_it
Suivi avant l'hos- pitalisation pour administration du CAR-T		Coût moyen par patient : 364,70 €	Volume : Recom- mandations de la SFGM-TC, Beauvais et al.  Valorisa- tion : Tarifs Ameli  Bdm_it			
Suivi après l'hos- pitalisation pour administration du CAR-T		Coût moyen par patient : Année 1 : 2,097.27 € Année 2 : 372.04 € Année 3+ : 248.02 €	Volume : Recom- mandations de la SFGM-TC, Beauvais et al.  Valorisa- tion : Tarifs Ameli  Bdm_it			
Suivi post-ACSH					Coût moyen par patient : Année 1 : 3 413,16 € Année 2 : 1 436,04 € Année 3 : 1 476,00 € Année 4 : 1,436.04 € Année 5 : 1 476,00 €	Volume : Recomman- dations de la SFGM-TC  Valorisa- tion : Tarifs Ameli  Bdm_it
<b>Coûts de suivi lié à la maladie</b>						

Ressource	Bras liso-cel			Bras TS		
	Volume/fré- quence	Coût unitaire Coût par cycle	Sources	Volume/fré- quence	Coût unitaire Coût par cycle	Sources
Etat pré-évène- ment		Coût moyen par patient : Année 1 : 681,23 € Année 2 : 371,26 € Année 3+ : 0 €	Volume : Recommandations de l'ESMO Valorisation : Tarifs Ameli Bdm_it		Coût moyen par patient : Année 1 : 681,23 € Année 2 : 371,26 € Année 3+ : 0 €	Volume : Recommandations de l'ESMO Valorisation : Tarifs Ameli Bdm_it
Etat post-évène- ment		Coût moyen par patient : Année 1 : 681,23 € Année 2 : 371,26 € Année 3 : 92,61 € Année 4+ : 46,31 €	Volume : Recommandations de l'ESMO Valorisation : Tarifs Ameli Bdm_it		Coût moyen par patient : Année 1 : 681,23 € Année 2 : 371,26 € Année 3 : 92,61 € Année 4+ : 46,31 €	Volume : Recommandations de l'ESMO Valorisation : Tarifs Ameli Bdm_it

#### Coûts des évènements indésirables

Els de grade 3-4 avec un taux d'occurrence $\geq 1\%$	
---	--

#### Coûts des traitements ultérieurs

<b>Coût d'acquisition</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>4 traitements disponibles :</li> <li>Traitement à base de lenalidomide (en monothérapie ou en association au rituximab)</li> <li>Immunochimiothérapies</li> <li>Radiothérapie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Coût unitaire pour 3,7 mois de traitements ultérieurs :</li> <li>Lenalidomide en monothérapie : 2 234,47€</li> <li>Lenalidomide en association au rituximab : 6 074,88€</li> <li>Radiothérapie : 0 €</li> <li>Immunochimiothérapies : 6 074,88 €</li> </ul>	Volume et Durée : DESCAR-T (Bachy et al, Di Blasi et al), CSR de TRANSFORM  Valorisation : Liste en sus, Bdm_it, ENC	En 3L, CAR-T : axi-cel ou tisa-cel, avec une répartition 67%/38%	Coût unitaire des CAR-T : <ul style="list-style-type: none"> <li>Axi-cel : 333 867€</li> <li>Tisa-cel : 303 917€</li> </ul> Coût moyen d'un traitement ultérieur à base de CAR-T (seul ou avec immunochimiothérapie) : 322,798.20 €	Volume : DESCAR-T (analyse menée par l'industriel, Bachy et al, Di Blasi et al), CSR de TRANSFORM  Valorisation : Liste en sus, Bdm_it
<b>Coûts d'administration</b>	En 3L : Le coût d'administration du lenalidomide en	Coût d'administration pour 3,7 mois de traitement ultérieur :	Volume et durée : DESCAR-T (Bachy et	En 3L : L'administration d'un traitement	Coût moyen d'administration d'un traitement ultérieur à base	Volume : CAR-T REAL, CSR de

	Bras liso-cel			Bras TS		
Ressource	Volume/fré- quence	Coût unitaire Coût par cycle	Sources	Volume/fré- quence	Coût unitaire Coût par cycle	Sources
	<p>monothérapie est nul (per os)</p> <p>Le coût d'administration du lenalidomide en association au rituximab correspond au coût d'administration de la chimiothérapie stabilisatrice.</p> <p>Le coût d'administration de la radiothérapie a été estimé via le GHM 28Z18Z – ENC 2019, en supposant un nombre de séances égal à 3.</p> <p>Le coût d'administration de l'Immunochimiothérapie est supposé similaire à celui de la chimiothérapie stabilisatrice.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Lenalidomide en monothérapie : 0 €</li> <li>– Lenalidomide en association au rituximab : 9,679.77 €</li> <li>– Radiothérapie : 5 163,87 €</li> <li>– Immunochimiothérapies : 9,679.77 €</li> </ul>	<p>al, Di Blasi et al), CSR de TRANSFORM</p> <p>Valorisation : Liste en sus, Bdm_it, ENC</p>	<p>ultérieur à base de CAR-T a inclus : l'administration de la leucaphérese, la chimiothérapie lymphodéplétive, de l'injection du CAR-T, du forfait complémentaire lié au CAR-T et de l'administration de la chimiothérapie stabilisatrice chez ceux l'ayant reçue.</p>	<p>de CAR-T (seul ou avec immuno-chimiothérapie) :</p> <p>30 859,69 €</p>	<p>TRANSFORM</p> <p>Valorisation : sources évoquées pour chaque type de traitement distinct</p>
Coûts des soins de fin de vie						
Coût des soins palliatifs	Coût estimé via les GHM 23Z02T et 23Z02T – ENC 2019	Coût moyen par patient incluant un trajet aller simple de transport sanitaire : 6 109,63 €	Valorisation : Tarifs Ameli Bdm_it	Coût estimé via les GHM 23Z02T et 23Z02T – ENC 2019	Coût moyen par patient incluant un trajet aller simple de transport sanitaire : 6 941,92 €	Valorisation : Tarifs Ameli Bdm_it
Coûts directs non médicaux liés à l'introduction du CAR-T						
Coût lié à la formation des centres	Coût estimé sur la base du nombre de centres qualifiés et activés	Coût moyen par patient : 104,76 €	Valorisation : Enquêtes réalisées par l'industriel			
Surcoûts liés au séjour CAR-T	1 seul forfait complémentaire par patient	Coût moyen par patient : 9 940,23 €	Valorisation : Tarifs T2A 2023			

Ressource	Bras liso-cel			Bras TS		
	Volume/fré- quence	Coût unitaire Coût par cycle	Sources	Volume/fré- quence	Coût unitaire Coût par cycle	Sources
Coûts des transports médicaux						
	Coût estimé via le rapport d'information de l'Assemblée nationale	Coût moyen d'un trajet aller simple : 57,84 €  Coût moyen d'un trajet aller/retour : 115,68 €	Valorisation : Tarifs Ameli	Coût estimé via le rapport d'information de l'Assemblée nationale	Coût moyen d'un trajet aller simple : 57,84 €  Coût moyen d'un trajet aller/retour : 115,68 €	Valorisation : Tarifs Ameli

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

### 4.2.1. Résultats dans l'analyse de référence

#### 4.2.1.1. Résultats de l'étude d'efficience

Tableau 17. Résultats coût-utilité actualisés de l'analyse de référence (RDCR) - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Septembre 2023

Interventions	Coûts totaux	AVG	QALYs	RDCR (€/AVG)	RDCR (€/QALY)
Traitement standard	266 631€	5,1	4,4	-	-
Liso-cel	401 840€	6,4	5,7	99 132€	105 718€

AVG : années de vie gagnées, QALY : quality adjusted life year, RDCR : ratio différentiel coût résultat

#### 4.2.1.2. Résultats de l'étude de coût

Tableau 18. Coûts par poste pour liso-cel et le traitement standard, sur un horizon temporel de 20 ans (analyse de référence) - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Septembre 2023

Poste de coût	Liso-cel	Traitement standard	Différence
<b>Sans évènement (2ème ligne)</b>			
Coûts liés à la phase de pré-traitement	6 099 €	9 820 €	-3 721 €
Coûts liés au traitement	████████	████████	████████
Coûts d'acquisition	████████	██	████████
Coûts d'administration	9 701 €	0 €	9 701 €
Coût de la CIHD+ACSH	Non applicable	13 350 €	-13 350 €
Coûts liés aux Eis	30 301 €	4 434 €	25 867 €
<b>Post-évènement (3ème ligne et ultérieures)</b>			
Coûts liés aux traitements ultérieurs	6 727 €	226 046 €	-219 318 €
Coûts d'acquisition hors CAR-T	3 039 €	0 €	3 039 €

<b>Coûts d'administration</b>	3 688 €	0 €	3 688 €
<b>Coûts liés aux CAR-T en 3L</b>	0 €	226 046 €	-226 046 €
<b>Coûts liés aux Els</b>	0 €	0 €	0 €
<b>Coûts liés au suivi</b>			
<b>Post traitement de 2L</b>	1 603 €	563 €	1 040 €
<b>En SE prolongée</b>	2 856 €	4 163 €	-1 307 €
<b>En 3L+</b>	282 €	3 516 €	-3 234 €
<b>Coûts liés à la fin de vie</b>	4 341 €	4 740 €	-399 €
<b>Total</b>	<b>401 840 €</b>	<b>266 631 €</b>	<b>135 209 €</b>

2L : deuxième ligne, 3L+ : troisième ligne et ultérieur, ACSH : autogreffe de cellules souches hématopoïétiques, CIHD : chimiothérapie d'intensification de haut dose, SSE : sans évènement

#### 4.2.1.3. Résultats de l'étude des résultats de santé

Tableau 19. Résultats actualisés de l'analyse de référence en années de vie et en QALYs - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Septembre 2023

Intervention	Années de vie			QALYs		
	Total	Sans évènement	Post-évènement	Total	Sans évènement	Post-évènement
<b>Traitement standard</b>	5,1	1,9	3,2	4,4	1,7	2,7
<b>Liso-cel</b>	6,4	5,6	0,8	5,7	5,0	0,7

Tableau 20. Proportion de patients dans chaque état de santé et pour chaque bras (analyse de référence) - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Septembre 2023

Année	Liso-cel			Traitement standard		
	Sans évènement	Post-évènement	Décès	Sans évènement	Post-évènement	Décès
<b>1</b>	59,0%	17,8%	23,2%	25,3%	47,3%	27,4%
<b>2</b>	47,8%	12,7%	39,5%	17,1%	36,1%	46,9%
<b>3</b>	42,3%	9,3%	48,4%	13,5%	28,5%	58,0%
<b>4</b>	38,7%	7,1%	54,2%	11,5%	23,4%	65,1%
<b>5</b>	36,1%	5,7%	58,2%	10,1%	19,7%	70,1%
<b>10</b>	31,8%	2,8%	65,4%	8,9%	15,6%	75,5%
<b>15</b>	26,2%	2,4%	71,4%	7,3%	13,4%	79,2%
<b>20</b>	19,6%	1,8%	78,6%	5,5%	10,7%	83,8%

Figure 5. Proportion de patients dans chaque état de santé au cours du temps - bras liso-cel - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Septembre 2023

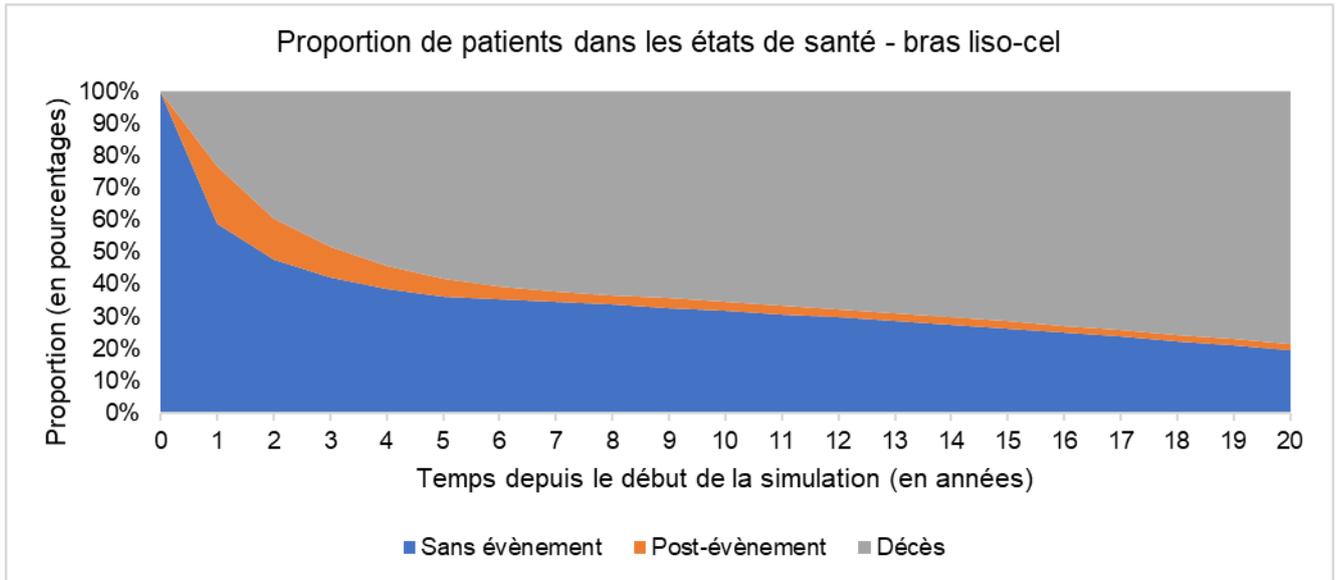
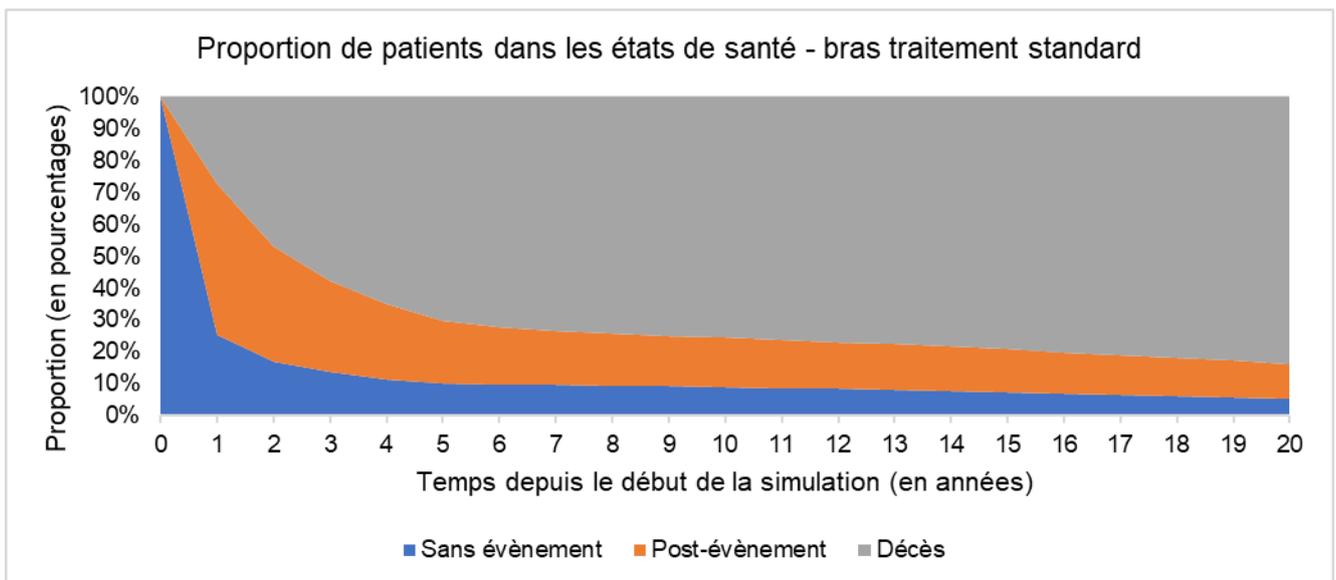


Figure 6. Proportion de patients dans chaque état de santé au cours du temps - bras traitement standard - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Septembre 2023



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

### 4.2.2.1. Analyse de l'incertitude liée aux choix structurants

Tableau 21. Analyses de sensibilité relatives aux choix structurants de l'évaluation - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Septembre 2023

Scénario	RDCR en €/AVG		RDCR en €/QALY gagné	
	RDCR	Variation par rapport au RDCR de référence	RDCR	Variation par rapport au RDCR de référence
<b>Analyse de référence</b>	99 132	-	105 718	-
<b>Scénario 1A : horizon temporel : 15 ans</b>	120 222	21%	127 166	20%

<b>Scénario 1B : horizon temporel : 25 ans</b>	88 952	-10%	95 620	-10%
<b>Scénario 2A : actualisation : 0%</b>	75 080	-24%	80 521	-24%
<b>Scénario 2B : actualisation : 4,5%</b>	120 957	22%	128 416	21%
<b>Scénario 3 : caractéristiques de la population simulée issues de la cohorte REALYSA</b>	96 422	-3%	104 055	-2%

AVG : année de vie gagnée, QALY : quality-adjusted life years, RDCR : ratio différentiel coût résultat

#### 4.2.2.2. Analyse de l'incertitude liée aux choix de modélisation

Tableau 22. Analyses de sensibilité sur les choix de modélisation - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Septembre 2023

Scénario	RDCR en €/AVG		RDCR en €/QALY gagné	
	RDCR	Variation par rapport au RDCR de référence	RDCR	Variation par rapport au RDCR de référence
<b>Analyse de référence</b>	99 132	-	105 718	-
<b>Scénario 4A : Survie sans évènement : fonction spline normale 1 nœud</b>	118 971	20%	126 383	20%
<b>Scénario 4B : survie post-évènement : fonction log-normale</b>	81 680	-18%	87 951	-17%
<b>Scénario 5A : guérison à partir de 3 ans</b>	131 349	32%	142 249	35%
<b>Scénario 5B : guérison à partir de 7 ans</b>	87 739	-11%	93 363	-12%
<b>Scénario 6A : absence d'évènement indésirable en 2ème ligne de traitement</b>	80 167	-19%	83 068	-21%
<b>Scénario 6B : ajustement maximaliste des évènements indésirables considérés pour liso-cel et le traitement standard</b>	141 344	43%	161 213	52%
<b>Scénario 6C : évènements indésirables en 3ème ligne de traitement dans les 2 bras</b>	90 292	-9%	92 127	-13%
<b>Scénario 7A : traitements ultérieurs issus de l'étude TRANSFORM</b>	105 589	7%	112 605	7%
<b>Scénario 7B : Traitements ultérieurs définis à partir de l'étude ZUMA-7 permettant de documenter le retraitement</b>	123 692	25%	134 626	27%
<b>Scénario 7C : Traitements ultérieurs avec 50% de CAR-T</b>	127 239	28%	139 111	32%
<b>Scénario 8A : parts de marché des CAR-T ultérieurs : 100% axi-cel</b>	78 814	-20%	84 051	-20%
<b>Scénario 8B : parts de marché des CAR-T ultérieurs : 100% tisa-cel</b>	132 282	33%	141 071	33%

Scénario 9A : proportion de patients recevant liso-cel dans les spécifications : 100%*	107 717	9%	114 874	9%
Scénario 9B : proportion de patients recevant liso-cel dans les spécifications : 95,7%*	90 547	-9%	96 563	-9%
Scénario 10A : valorisation des utilités en EQ-5D-3L	99 132 €	0%	€112 708	7%
Scénario 10B : décrétement d'utilité lié à la progression de la maladie observé dans l'étude JULIET	99 132	0%	102 442	-3%
Scénario 11 : non ajustement des utilités sur l'âge de la cohorte	99 132	0%	106 064	0%
Scénario 12A : surmortalité (SMR) liée à un antécédant de lymphome par rapport à la mortalité générale : 1	90 293	-9%	96 941	-8%
Scénario 12B : surmortalité (SMR) liée à un antécédant de lymphome par rapport à la mortalité générale : 4,5	117 478	19%	123 719	17%
Scénario 12C : surmortalité (SMR) liée à un antécédant de lymphome traité par CAR-T en 2ème ligne par rapport à la mortalité générale : 2,2	123 723	25%	130 840	24%
Scénario 14A : Perte d'effet traitement à partir de 18 mois	140 313	42%	147 487	40%
Scénario 14B : Perte d'effet traitement à partir de 30 mois	120 956	22%	128 019	21%
Scénario 15 : Survie post-événement des patients traités par un CAR-T en 3ème ligne	81 680	-18%	87 951	-17%
Scénario 16A : nombre de cycle d'immunochimiothérapie de rattrapage diminué	100 527	1%	107 204	1%
Scénario 16B : nombre de cycle d'immunochimiothérapie de rattrapage augmenté	97 792	-1%	104 298	-1%
Scénario 17A : Survenue du premier événement annualisée à partir de l'étude TRANSFORM	100 512	1%	107 298	1%
Scénario 17B : Survenue du premier événement annualisée à partir de l'étude TRANCEND	101 051	2%	108 815	3%

AVG : année de vie gagnée, RDCR : ratio différentiel coût-résultat

\* ces scénarios impactent uniquement les coûts de liso-cel et non l'efficacité observée dans l'étude TRANSFORM

#### 4.2.2.3. Analyse de l'incertitude liée aux paramètres

##### Analyse déterministe

Tableau 23. Résultats de l'ASD sur les 10 paramètres influençant le plus les résultats - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Septembre 2023

	€/Année de vie gagnée	€/QALY gagné
--	-----------------------	--------------

Paramètre	RDCR		Variation relative (%)		RDCR		Variation relative (%)	
	Borne basse	Borne haute	Min	Max	Borne basse	Borne haute	Min	Max
	99 132€/AVG				105 718€/QALY gagné			
EFS parameter 3: SoC	390 029	55 594	293%	-44%	381 398	60 121	261%	-43%
EFS parameter 2: Liso-cel	355 689	59 150	259%	-40%	346 295	64 028	228%	-39%
EFS parameter 1: Liso-cel	288 661	55 464	191%	-44%	286 831	60 159	171%	-43%
OS parameter 3: CAR-T after 2L SoC	207 460	68 284	109%	-31%	206 425	74 405	95%	-30%
EFS parameter 2: SoC	68 777	192 528	-31%	94%	74 053	199 557	-30%	89%
OS parameter 1: CAR-T after 2L SoC	73 499	161 745	-26%	63%	79 912	165 017	-24%	56%
EFS parameter 1: SoC	81 434	132 056	-18%	33%	87 363	139 305	-56%	0%
Share of axi-cel and tisa-cel in 3L+	122 281	75 982	23%	-23%	130 406	81 031	-17%	32%
OS parameter 2: CAR-T after 2L SoC	82 311	123 409	-17%	24%	88 566	129 973	23%	-23%
% receiving 3L+ CAR-T after SoC	113 954	78 549	15%	-21%	122 988	82 407	-16%	23%

Figure 7. Diagramme en tornade de l'analyse de référence pour le RDCR en €/par année de vie gagnée et €/QALY gagné - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Septembre 2023

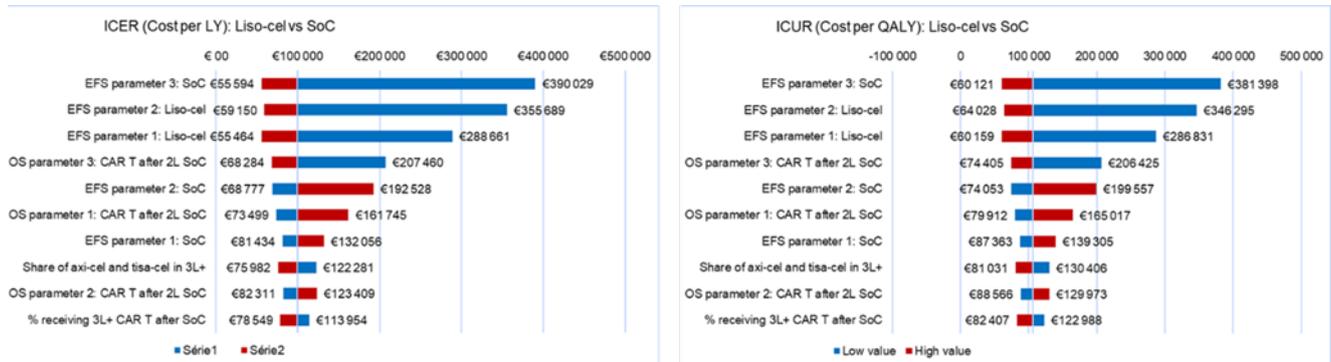


Figure 8. Diagramme en tornade de l'analyse de référence pour les coûts incrémentaux - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Septembre 2023

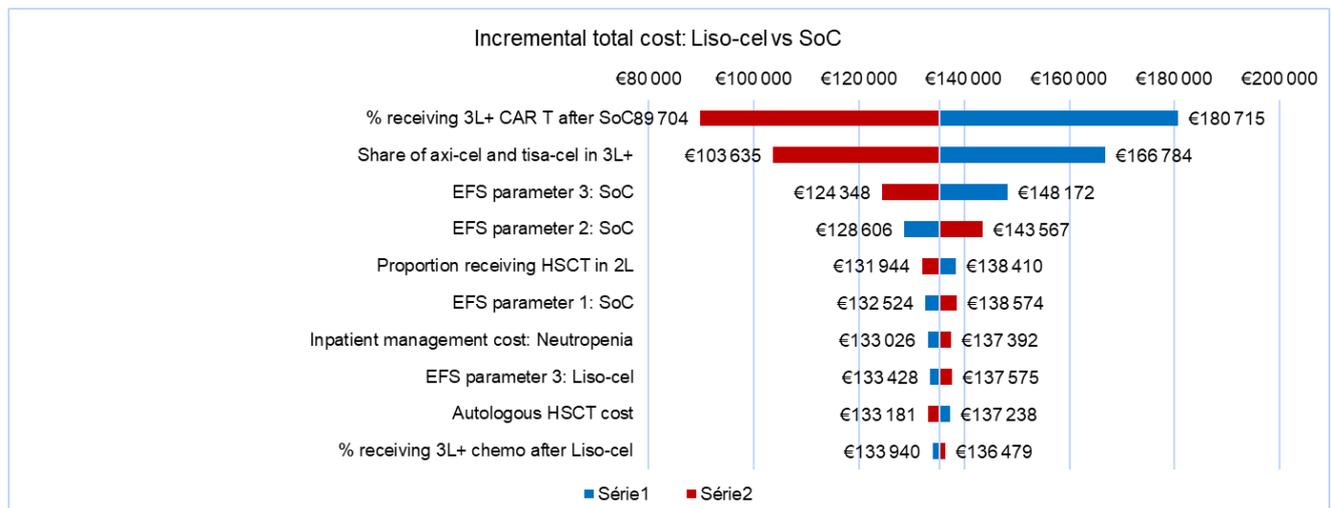
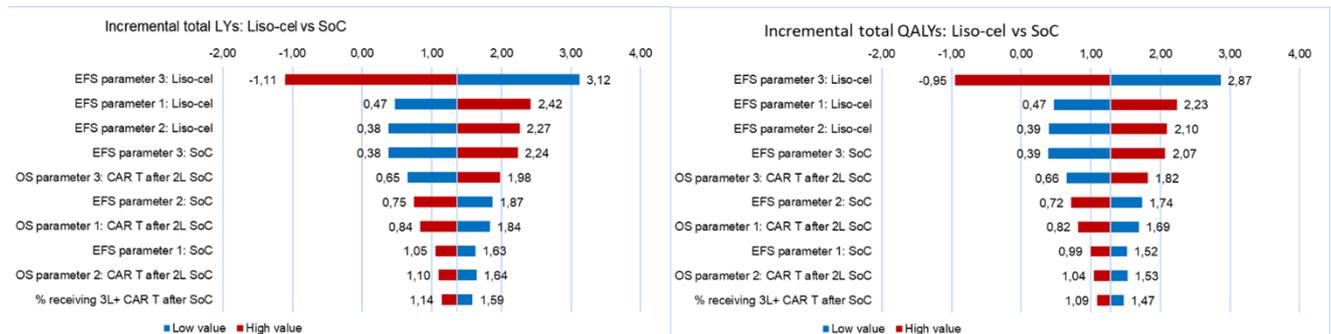


Figure 9. Diagramme en tornade de l'analyse de référence pour les années de vie et les QALYs incrémentaux - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Septembre 2023



## Analyse probabiliste

Tableau 24. Comparaison des résultats moyens de l'ASP et des résultats sur l'analyse de référence - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Septembre 2023

Interventions	Coûts totaux (€)	QALY	AVG	RDCR (€/AVG)	RDCR Coût/QALY

	Référence	ASP	Référence	ASP	Référence	ASP	Référence	ASP	Référence	ASP
Traitement standard	266 631	265 164	4,4	4,4	5,1	5,1	-	-	-	-
Liso-cel	401 840	399 480	5,7	5,6	6,4	6,3	99 132	108 382	105 718	115 075

AVG : années de vie gagnées, QALY : quality adjusted life-year, RDCR : ratio différentiel coût résultat

Figure 10. Nuage de points issu de l'analyse probabiliste, critère de résultats en années de vie gagnées - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Septembre 2023

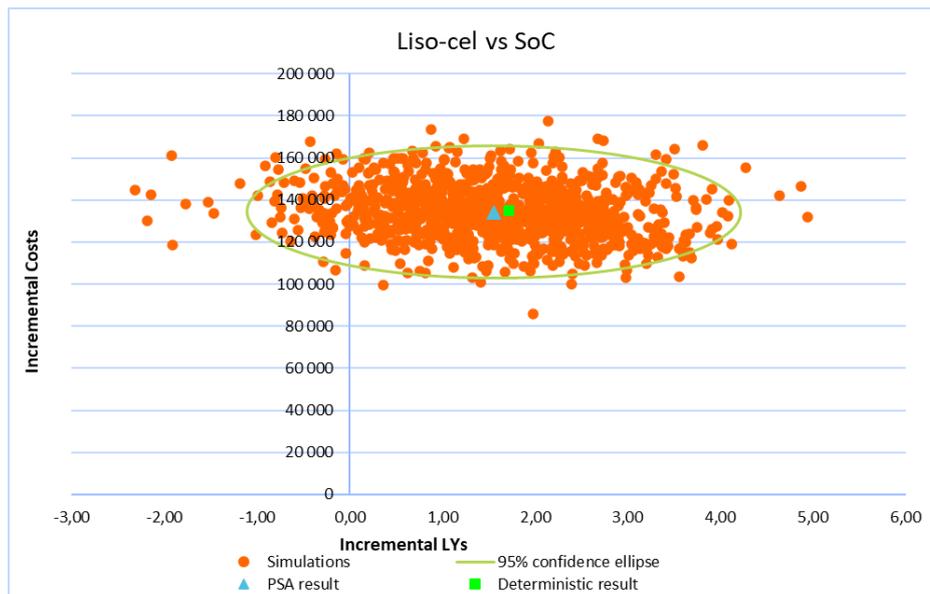


Figure 11. Nuage de points issu de l'analyse probabiliste, critère de résultats en QALY- Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Septembre 2023

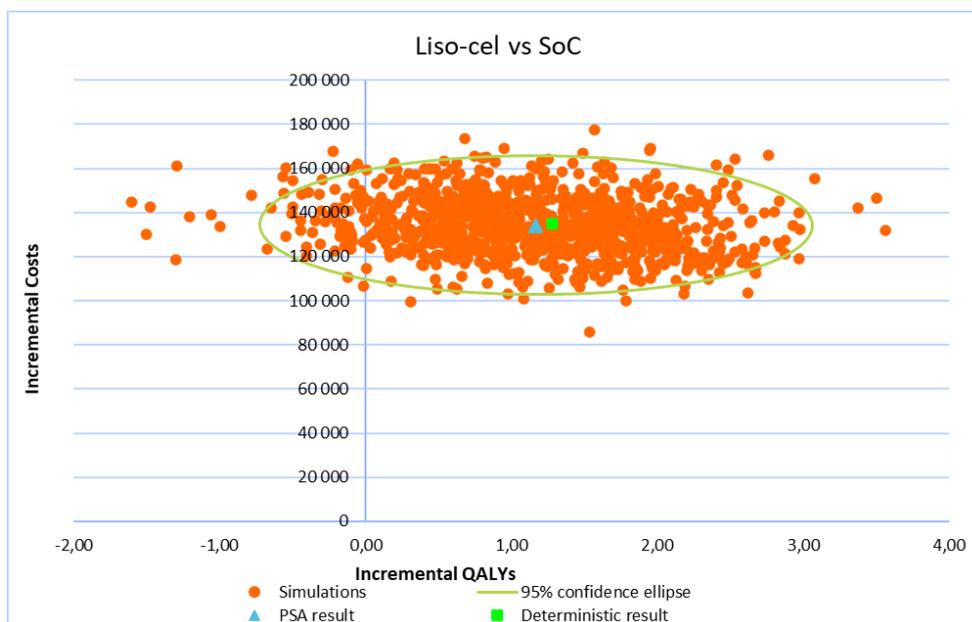


Figure 12. Courbes d'acceptabilité issues de l'analyse probabiliste, critère de résultat en années de vie - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Septembre 2023

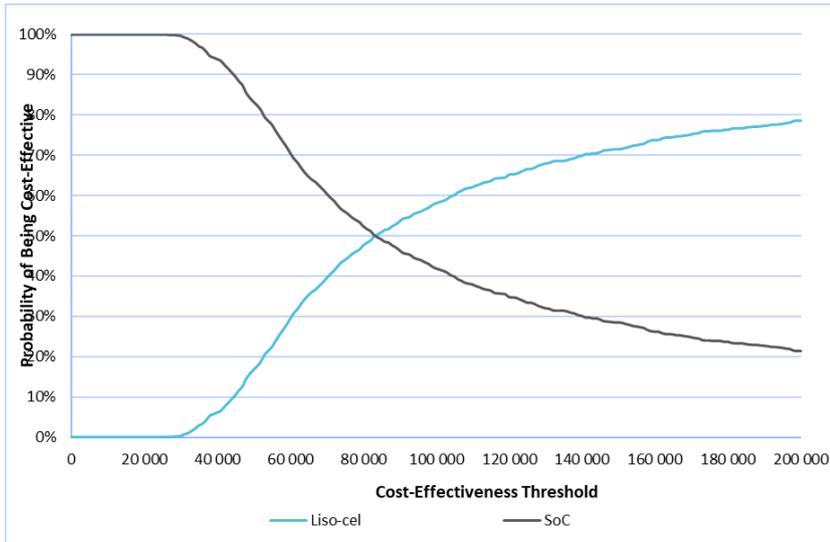


Figure 13. Courbes d'acceptabilité issues de l'analyse probabiliste, critère de résultat en QALY - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Septembre 2023

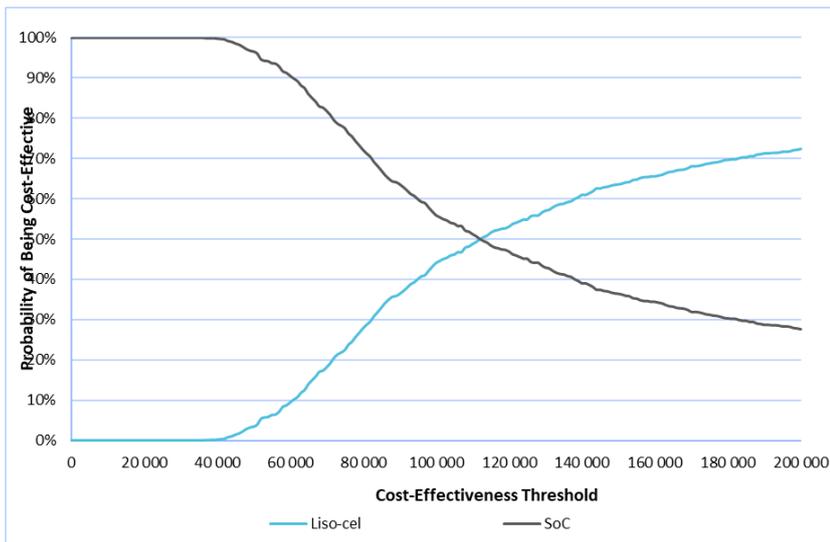
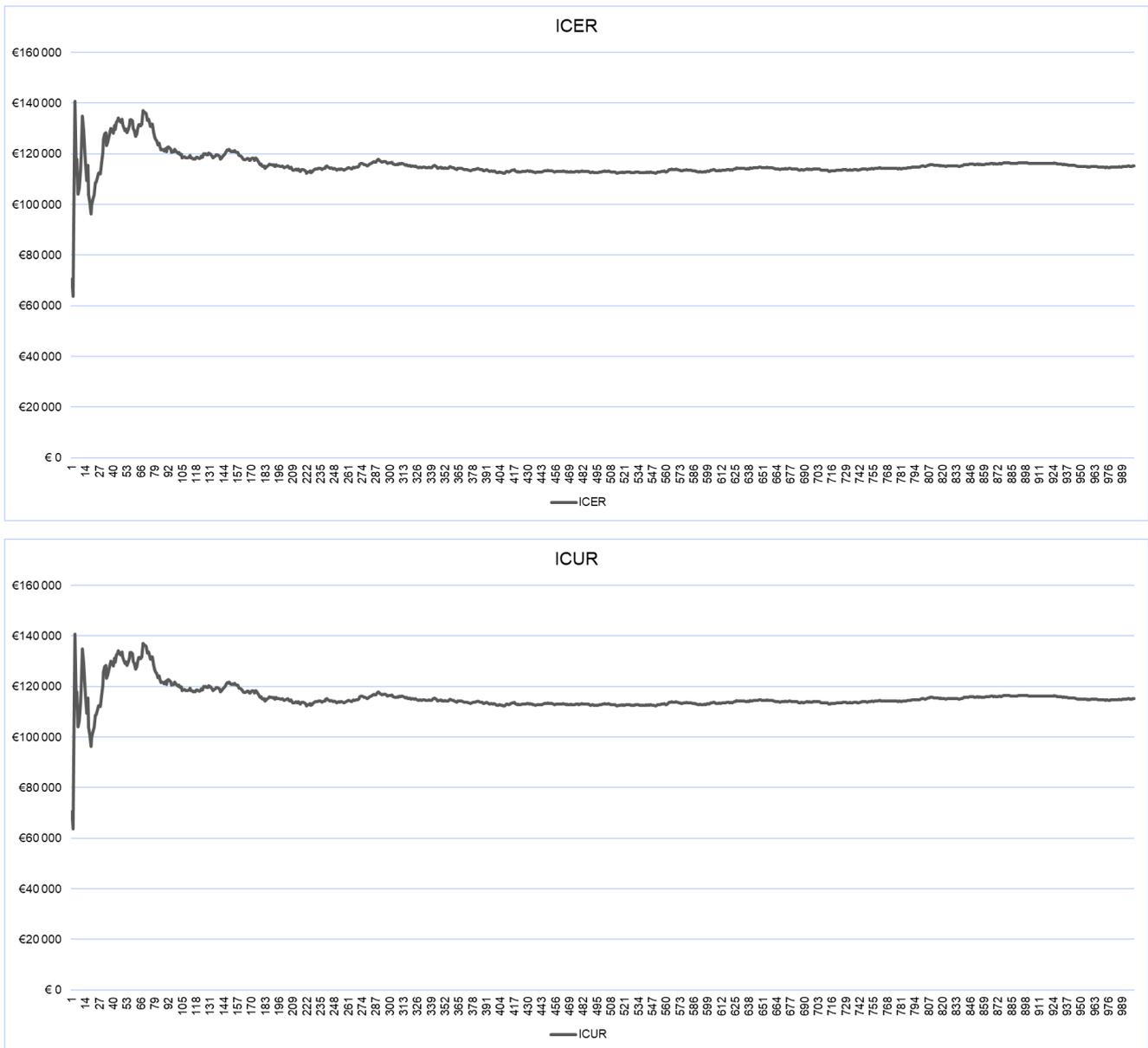


Figure 14. Convergence du RDCR en fonction du nombre de simulations réalisées en années de vie gagnées et en QALY gagnés - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Septembre 2023



#### 4.2.2.4. Analyse de l'incertitude via des scénarios de prix

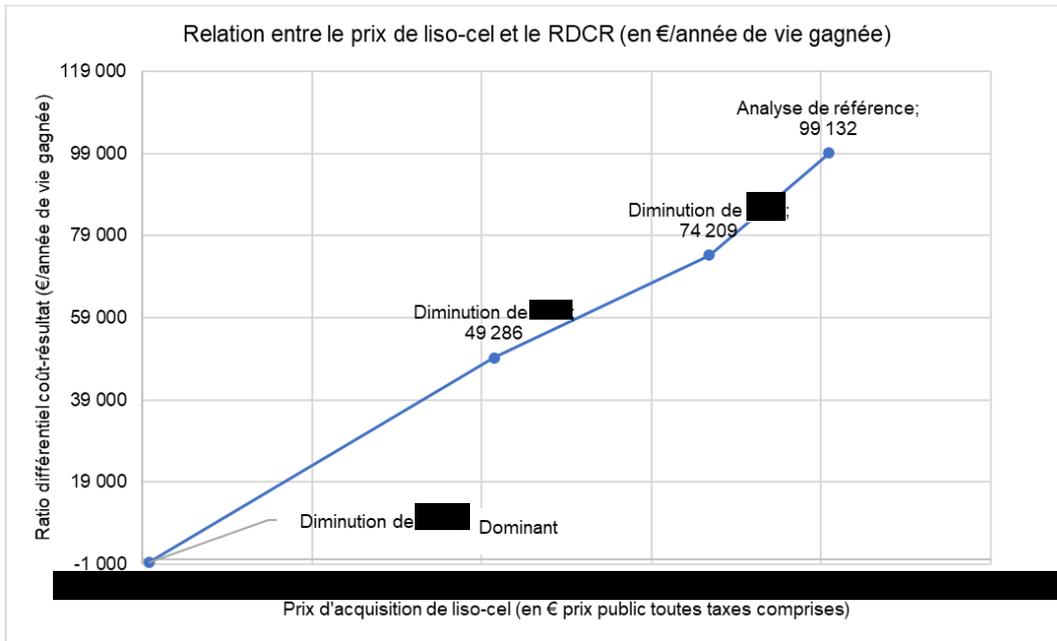
Tableau 25. Analyses de sensibilité sur les prix de liso-cel - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Septembre 2023

Scénario	RDCR en €/année de vie gagnée		RDCR en €/QALY gagné	
	RDCR	Variation par rapport au RDCR de référence	RDCR	Variation par rapport au RDCR de référence
<b>Analyse de référence</b>	99 132	-	105 718	-
<b>Scénario 13A : baisse de prix de liso-cel de [REDACTED]</b>	74 209	-25%	79 140	-25%

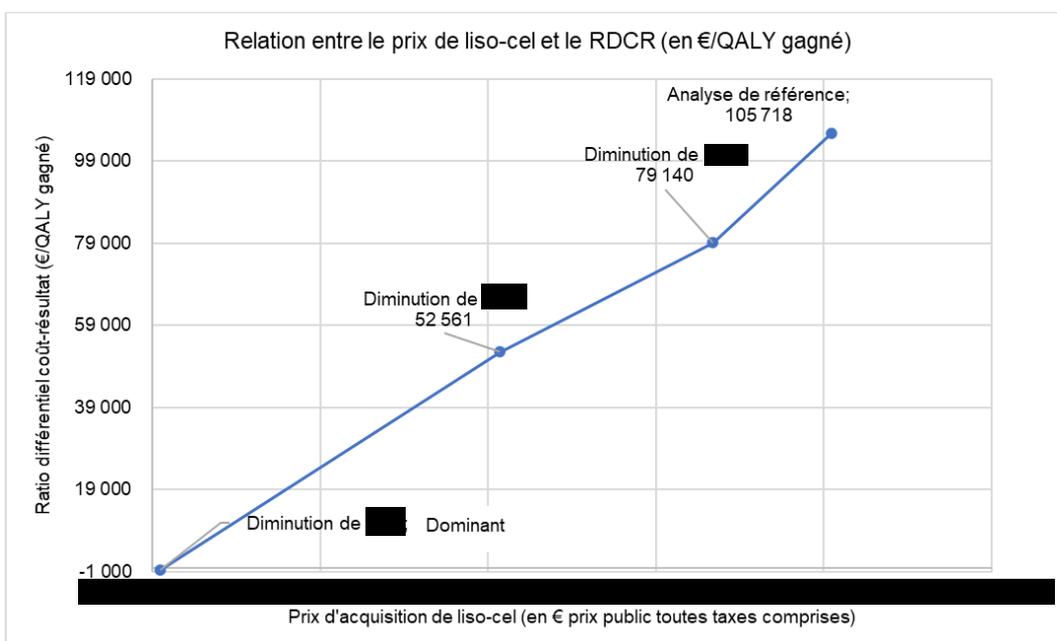
<b>Scénario 13B : baisse de prix de liso-cel de [REDACTED]</b>	49 286	-50%	52 561	-50%
<b>Scénario 13C : baisse de prix de liso-cel de [REDACTED]</b>	Dominant	Dominant	Dominant	Dominant

QALY : quality-adjusted life years, RDCR : ratio différentiel coût résultat

**Figure 15. Ratio différentiel coût résultat de liso-cel en euros par années de vie gagnées versus surveillance en fonction du prix de liso-cel - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Septembre 2023**



**Figure 16. Ratio différentiel coût résultat de liso-cel en euros par QALY gagnés versus surveillance en fonction du prix de liso-cel - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Septembre 2023**



## 4.2.3. Analyses complémentaires

### 4.2.3.1. Critères principaux de santé

Tableau 26. Résultats actualisés de l'analyse de référence en années de vie et en QALYs - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Septembre 2023

Intervention	Années de vie	QALYs		
	Total	Total	Sans évènement	Post évènement
Liso-cel	6,6	5,8	5,2	0,7
Axi-cel	5,0	4,3	3,6	0,8
Traitement standard	4,5	3,8	1,0	2,8

Tableau 27. Proportion de patients dans chaque état de santé et pour chaque bras (analyse complémentaire exploratoire) - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Septembre 2023

Année	Liso-cel			Axi-cel			Traitement standard		
	SE	PE	Décès	SE	PE	Décès	SE	PE	Décès
1	60%	17%	23%	49%	21%	30%	19%	51%	30%
2	50%	12%	38%	37%	15%	48%	11%	38%	51%
3	44%	9%	47%	31%	11%	58%	8%	30%	62%
4	41%	7%	52%	27%	8%	65%	6%	24%	70%
5	38%	5%	56%	25%	6%	69%	5%	20%	75%
10	37%	4%	59%	24%	4%	72%	5%	18%	77%
15	33%	3%	64%	21%	3%	75%	4%	16%	80%
20	27%	2%	71%	17%	3%	80%	3%	13%	83%

PE : post-évènement, SE : sans évènement

### 4.2.3.2. Résultats sur les coûts

Tableau 28. Coûts par poste pour liso-cel, axi-cel et le traitement standard, sur un horizon temporel de 20 ans (analyse complémentaire exploratoire) - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Septembre 2023

Poste de coût	Liso-cel	Axi-cel	Traitement standard
<b>Sans évènement (2ème ligne)</b>			
Coûts liés à la phase de pré-traitement	6 099 €	4 686 €	9 608 €
Coûts liés au traitement	████████	████████	████████
Coûts d'acquisition	████████	████████	█
Coûts d'administration	9 701 €	9 475 €	-
Coût de la CIHD+ACSH	0 €	-	13 350 €
Coûts liés aux Els	30 301 €	19 192 €	4 434 €
<b>Post-évènement (3ème ligne et ultérieures)</b>			

<b>Coûts liés aux traitements ultérieurs</b>	6 493 €	6 465 €	235 031 €
<b>Coûts d'acquisition hors CAR-T</b>	2 933 €	0 €	0 €
<b>Coûts d'administration</b>	3 559 €	0 €	0 €
<b>Coûts liés aux CAR-T en 3L</b>	0 €	-	235 031 €
<b>Coûts liés aux Els</b>	0 €	0 €	0 €
<b>Coûts liés au suivi</b>			
<b>Post traitement de 2L</b>	1 603 €	1 731 €	563 €
<b>En SE prolongée</b>	2 883 €	2 424 €	2 854 €
<b>En 3L+</b>	272 €	334 €	3 657 €
<b>Coûts liés à la fin de vie</b>	4 338 €	4 824 €	4 974 €
<b>Total</b>	<b>401 619 €</b>	<b>367 368 €</b>	<b>274 471 €</b>

2L : deuxième ligne, 3L : 3ème ligne, ACSH : autogreffe de cellules souches hématopoïétiques, CIHD : chimiothérapie d'intensification haute dose, EI : événements indésirables

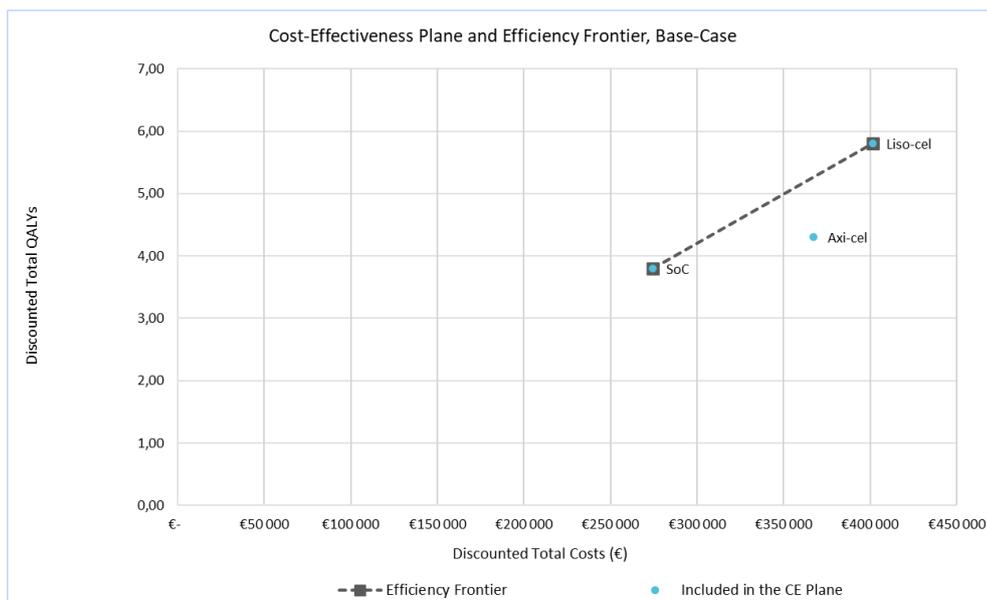
#### 4.2.3.3. Résultats de l'analyse coût-résultat

Tableau 29. Résultats coût-utilité actualisés de l'analyse de référence (RDCR) - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Septembre 2023

Interventions	Coûts totaux	AVG	QALYs	RDCR (€/AVG)	RDCR (€/QALY)
<b>Traitement standard</b>	274 471	4,5	3,8	-	-
<b>Axi-cel</b>	367 368	5,0	4,3	Dominé de manière étendue	Dominé de manière étendue
<b>Liso-cel</b>	401 619	6,6	5,8	59 352	64 163

AVG : années de vie gagnées, QALY : quality adjusted life year, RDCR : ratio différentiel coût résultat

Figure 17. Frontière d'efficacité, analyse complémentaire exploratoire intégrant axi-cel - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Septembre 2023



#### 4.2.3.4. Analyses de sensibilité déterministes

**Tableau 30. Résultats de l'ASD sur les 10 paramètres influençant le plus les résultats (ACE), RDCR en €/année de vie gagnée - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Septembre 2023**

Paramètre	RDCR (€/QALY gagné)		RDCR : variation relative (%)	
	Borne basse	Borne haute	Min	Max
Analyse de référence de l'ACE : 59 352€/année de vie gagnée				
EFS parameter 2: Liso-cel	303 710	34 784	412%	-41%
EFS parameter 1: Liso-cel	179 367	31 202	202%	-47%
OS parameter 3: CAR-T after 2L SoC	90 487	45 738	52%	-23%
% receiving 3L+ CAR-T after SoC	73 537	41 751	24%	-30%
OS parameter 1: CAR-T after 2L SoC	48 260	79 683	-19%	34%
Share of axi-cel and tisa-cel in 3L+	74 676	44 027	26%	-26%
EFS parameter 3: SoC	76 957	49 988	30%	-16%
OS parameter 2: CAR-T after 2L SoC	52 295	68 209	-12%	15%
EFS parameter 2: SoC	53 946	66 903	-9%	13%
EFS parameter 1: SoC	54 506	66 219	-8%	12%

**Tableau 31. Résultats de l'ASD sur les 10 paramètres influençant le plus les résultats (ACE), RDCR en €/QALY gagné - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Septembre 2023**

Paramètre	RDCR (€/QALY gagné)	RDCR : variation relative (%)
-----------	---------------------	-------------------------------

	Borne basse	Borne haute	Min	Max
Analyse de référence de l'ACE : 64 163€/QALY gagné				
EFS parameter 2: Liso-cel	298 222	37 985	388%	-38%
EFS parameter 1: Liso-cel	184 292	34 144	201%	-44%
OS parameter 3: CAR-T after 2L SoC	95 128	50 098	56%	-18%
% receiving 3L+ CAR-T after SoC	80 068	44 741	31%	-27%
Share of axi-cel and tisa-cel in 3L+	80 730	47 596	32%	-22%
OS parameter 1: CAR-T after 2L SoC	52 788	84 406	-14%	38%
EFS parameter 3: SoC	82 719	54 211	35%	-11%
OS parameter 2: CAR-T after 2L SoC	56 808	73 305	-7%	20%
EFS parameter 2: SoC	58 424	72 150	-4%	18%
EFS parameter 1: SoC	59 030	71 409	-3%	17%

Figure 18. Diagramme en tornade de l'analyse complémentaire exploratoire pour les RDCR - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Septembre 2023

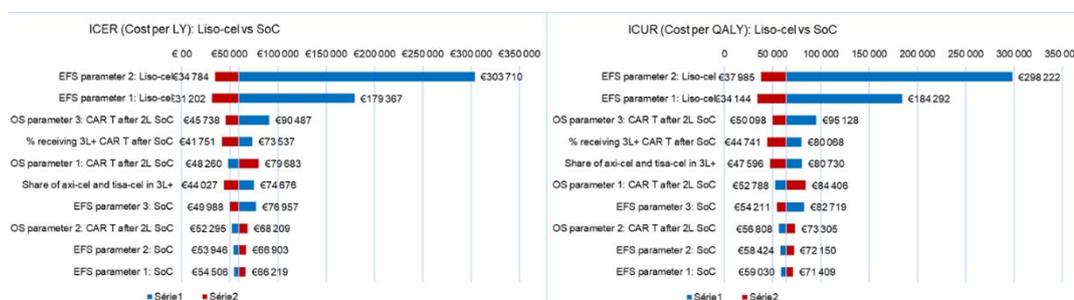


Figure 19. Diagramme en tornade de l'analyse complémentaire exploratoire pour les coûts incrémentaux - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Septembre 2023

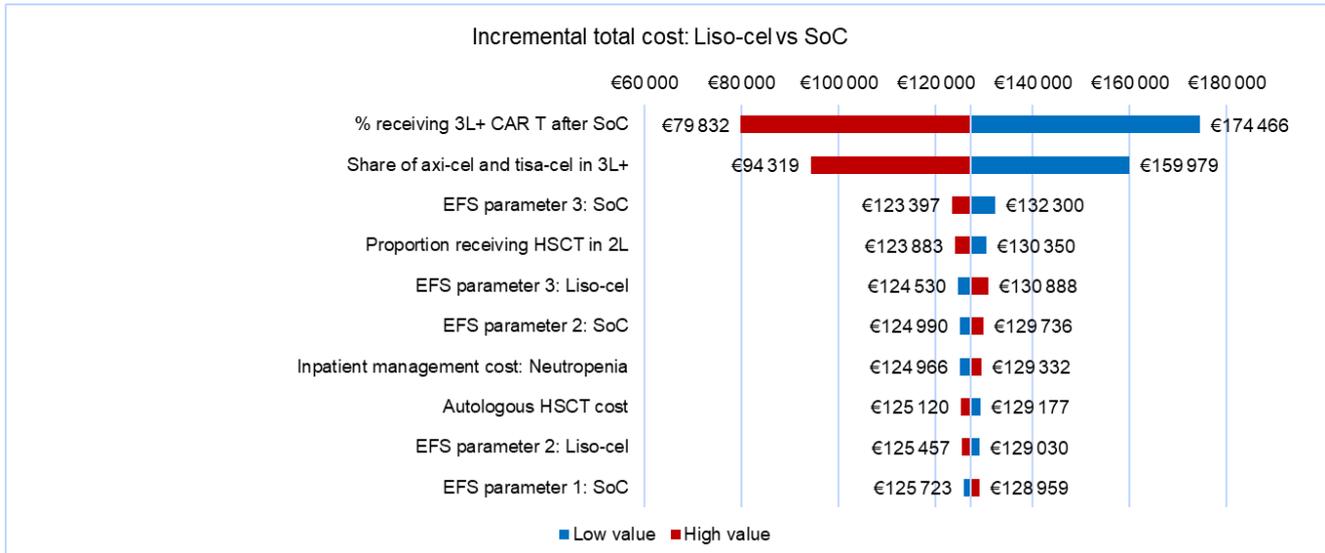
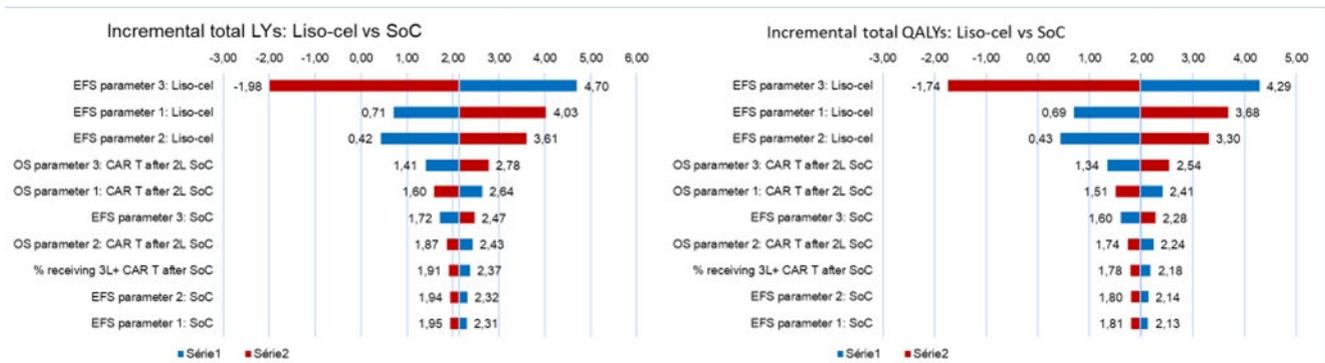


Figure 20. Diagramme en tornade de l'analyse complémentaire exploratoire pour les années de vie gagnées et les QALYs gagnés - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Septembre 2023



#### 4.2.3.5. Analyses de sensibilité probabilistes

Tableau 32. Comparaison des résultats moyens actualisés de l'ASP et des résultats sur l'analyse complémentaire exploratoire - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Septembre 2023

Interven-tions	Coûts totaux (€)		AVG		QALY		RDCR Coût/AVG		RDCR Coût/QALY	
	Réfé-rence	ASP	Réfé-rence	ASP	Réfé-rence	ASP	Référence	ASP	Référence	ASP
Traite-ment standard	274 471	282 156	4,5	4,5	3,8	3,9	-	-	-	-
Axi-cel	367 368	363 262	5,0	5,0	4,3	4,4	Dominé de manière étendue			
Liso-cel	401 619	391 683	6,6	6,3	5,8	6,3	59 352	68 463	64 163	73 681

AVG : années de vie gagnées, QALY : quality adjusted life-year, RDCR : ratio différentiel coût résultat

Figure 21. Nuage de points issu de l'analyse probabiliste (analyse complémentaire exploratoire), critère de résultat en années de vie - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Septembre 2023

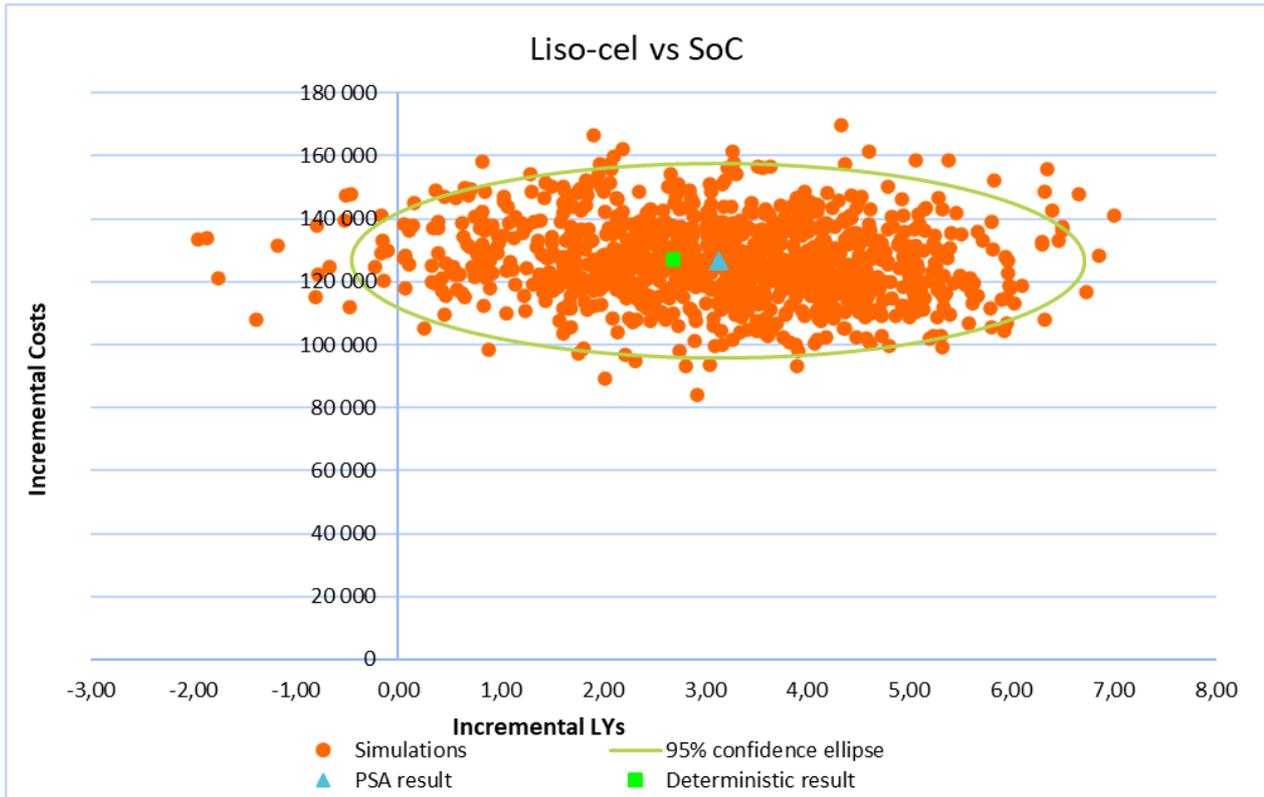


Figure 22. Nuage de points issu de l'analyse probabiliste (analyse complémentaire exploratoire), critère de résultat en QALY - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Septembre 2023

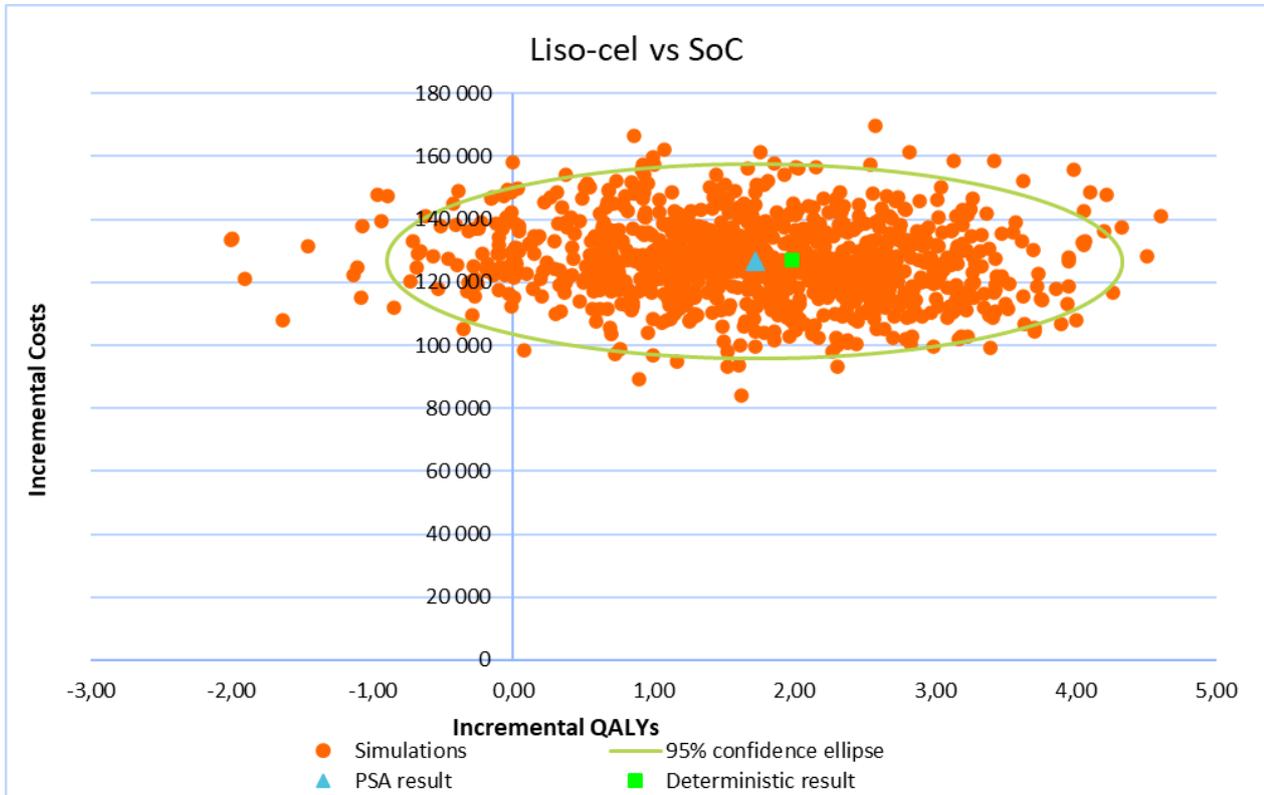


Figure 23. Courbes d'acceptabilité issues de l'analyse probabiliste (analyse complémentaire exploratoire) pour un RDCR exprimé en année de vie gagnée (A) ou QALY gagné (B) - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Septembre 2023

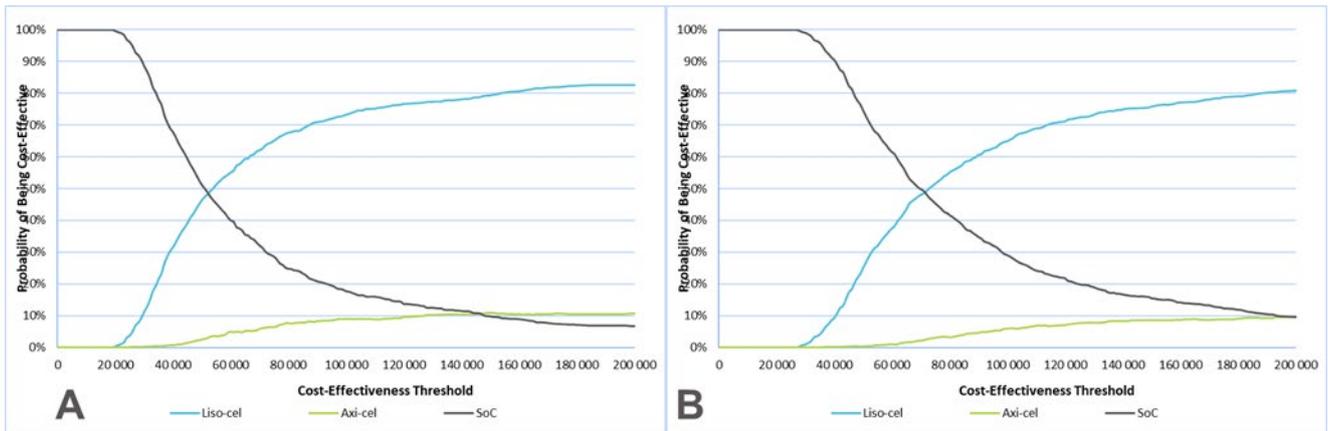
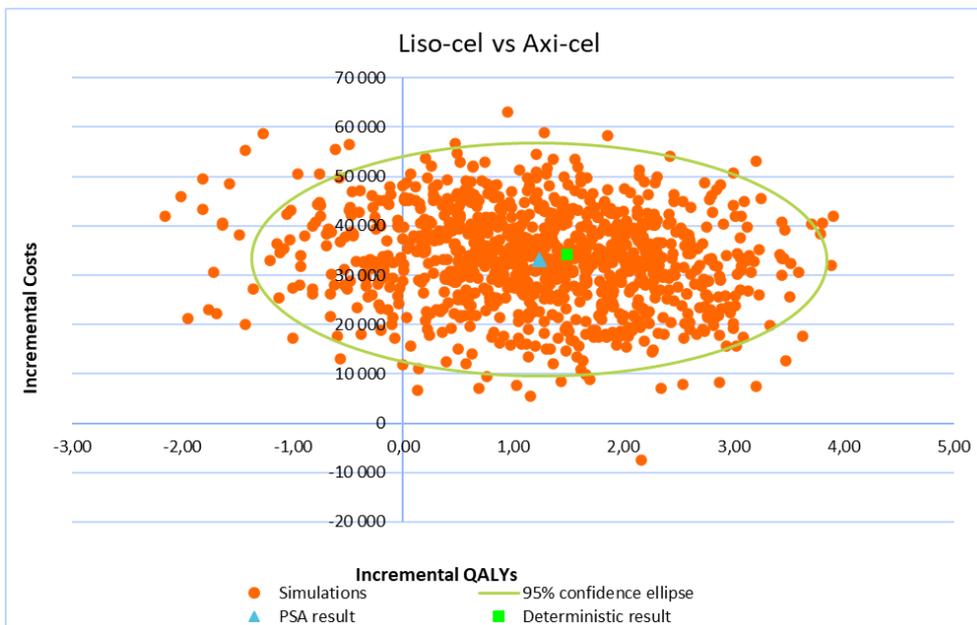


Figure 24. Nuage de points issu de l'analyse probabiliste - analyse complémentaire exploratoire, liso-cel vs axi-cel) - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Septembre 2023

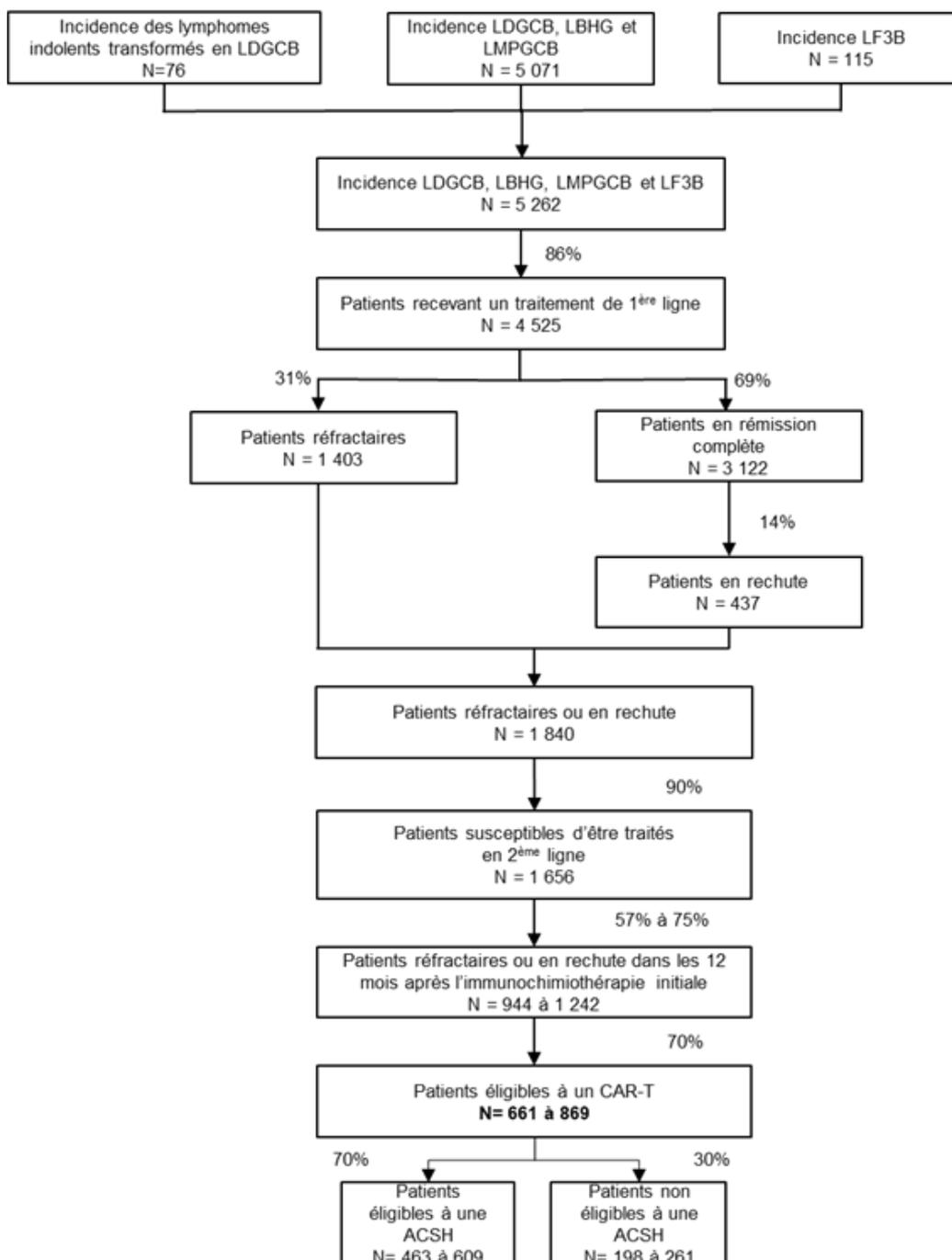


# 5. Complément D. Analyse et résultats de l'analyse d'impact budgétaire

## 5.1. Présentation et analyse de la méthodologie

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

Figure 25. Estimation de la population cible de liso-cel - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Septembre 2023



ACSH : autogreffe de cellules souches hématopoïétiques, CAR-T : chimeric antigen receptor-T (récepteur antigénique chimérique), LBHG : lymphome B de haut grade, LDGCB : lymphome diffus à grandes cellules B, LF3B : lymphome folliculaire grade 3B, LMPGCB : lymphome médiastinal primitif à grandes cellules B

Tableau 33. Population incidente en 2018 et modélisée sur l'horizon temporel de l'analyse - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Septembre 2023

Population incidente modélisée	2018	2023	2024	2025
LDGCB, LBHG, LMPGCB	5 071	5 621	5 722	5 824
Lymphome transformé, LF3B	191	191	191	191
<b>Total</b>	<b>5 262</b>	<b>5 812</b>	<b>5 913</b>	<b>6 015</b>

LBHG : lymphome B de haut grade, LDGCB : lymphome diffus à grandes cellules B, LF3B : lymphome folliculaire de grade 3B, LMPGCB : lymphome médiastinal à grandes cellules B

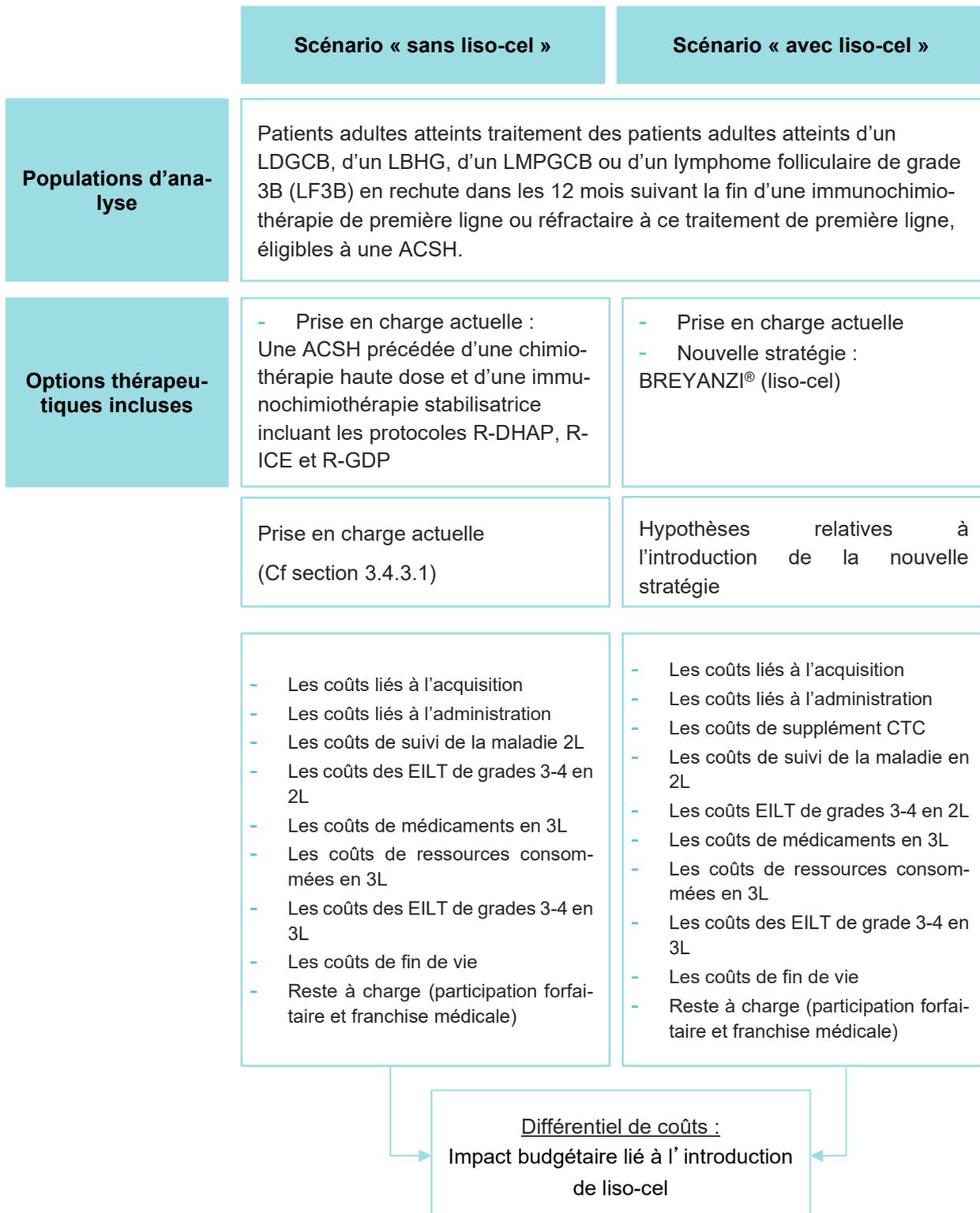
Tableau 34. Population cible incidente en 2018 et sur l'horizon temporel de l'analyse - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Septembre 2023

Population cible incidente	2018	2023	2024	2025
Liso-cel	536	591	602	612

## 5.1.2. Méthode et hypothèses

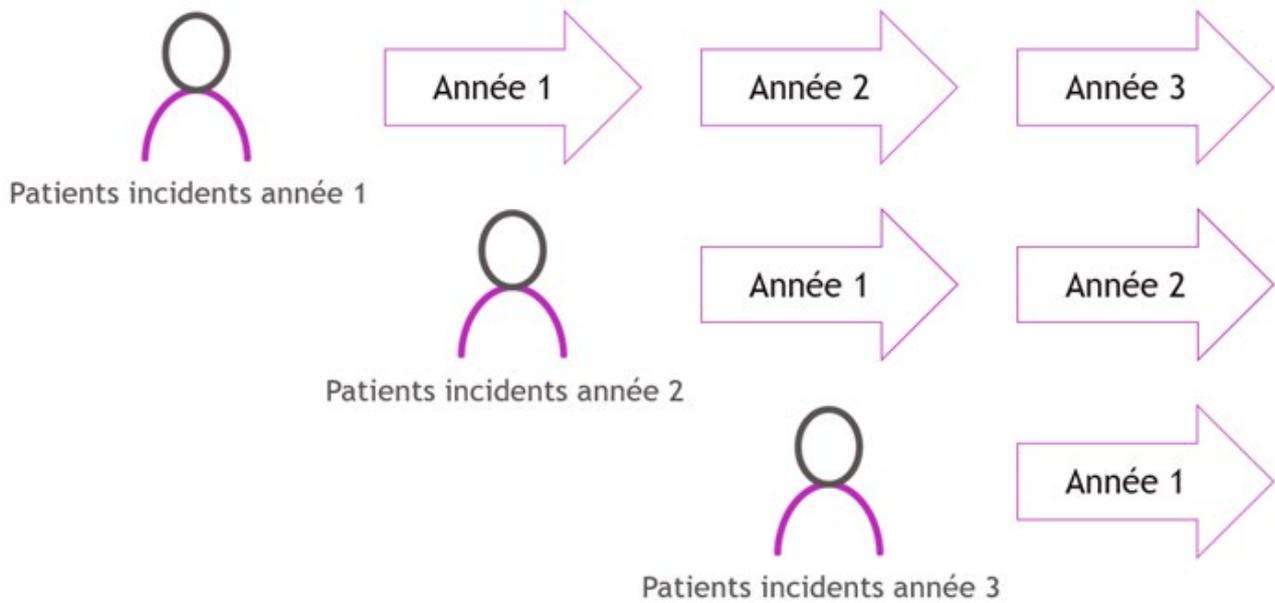
### Description générale du modèle

Figure 26. Structure du modèle d'analyse d'impact budgétaire de liso-cel - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Septembre 2023



2L : deuxième ligne, 3L : troisième ligne, ACSH : autogreffe de cellules souches hématopoïétiques, CAR-T : chimeric antigen receptor-T (récepteur antigénique chimérique), EILT : effets indésirables liés au traitement, LBHG : lymphome B de haut grade, LDGCB : lymphome diffus à grandes cellules B, LF3B : lymphome folliculaire grade 3B, LMPGCB : lymphome médiastinal primitif à grandes cellules B

Figure 27. Inclusion des patients dans le modèle - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Septembre 2023



## Parts de marché

### 5.1.2.1. Scénario « sans liso-cel »

Tableau 35. Distribution des parts de marché sans l'introduction de liso-cel – Analyse principale - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Septembre 2023

Traitement	2022 (référence)	2023	2024	2025
Liso-cel, %	0	0	0	0
Traitement standard, %	100	100	100	100

### 5.1.2.2. Scénario « avec liso-cel »

Tableau 36. Nombre de créneaux d'aphérèses alloués à la France sur l'horizon 2023-2025 - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Septembre 2023

	2022 (référence)	2023	2024	2025
Créneaux d'aphérèse alloués à la France, n	■	■	■	■

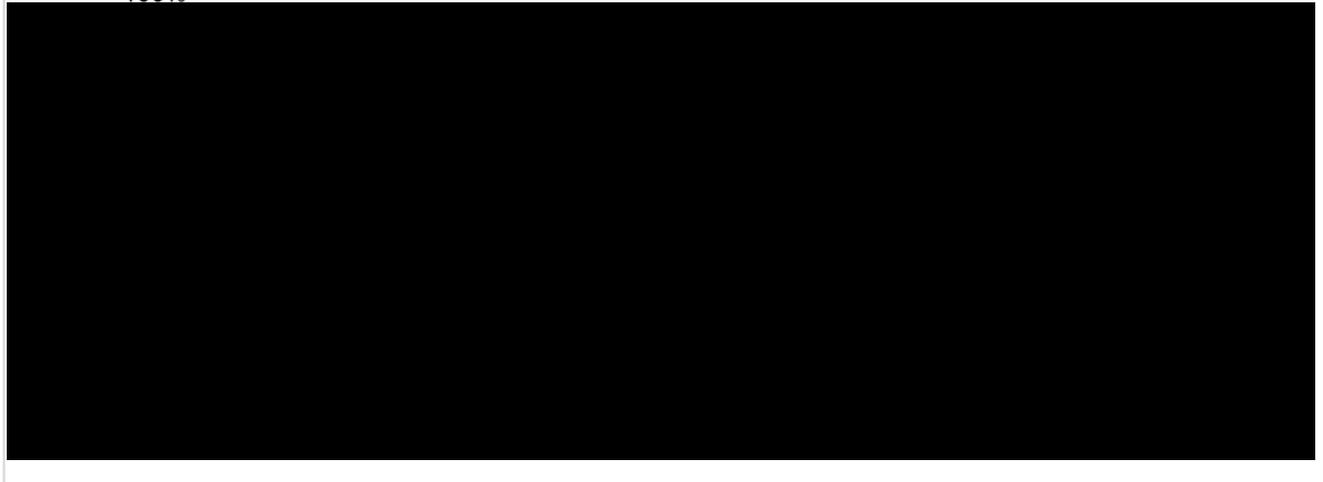
Tableau 37. Distribution des parts de marché à la suite de l'introduction de liso-cel dans le scénario « avec liso-cel » – Analyse de référence - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Septembre 2023

Traitement	2022 (référence)	2023	2024	2025
Liso-cel, %	■	■	■	■
Traitement standard, %	■	■	■	■

Figure 28. Evolution des parts de marché au cours du temps de liso-cel et du traitement standard (analyse de référence) - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Septembre 2023

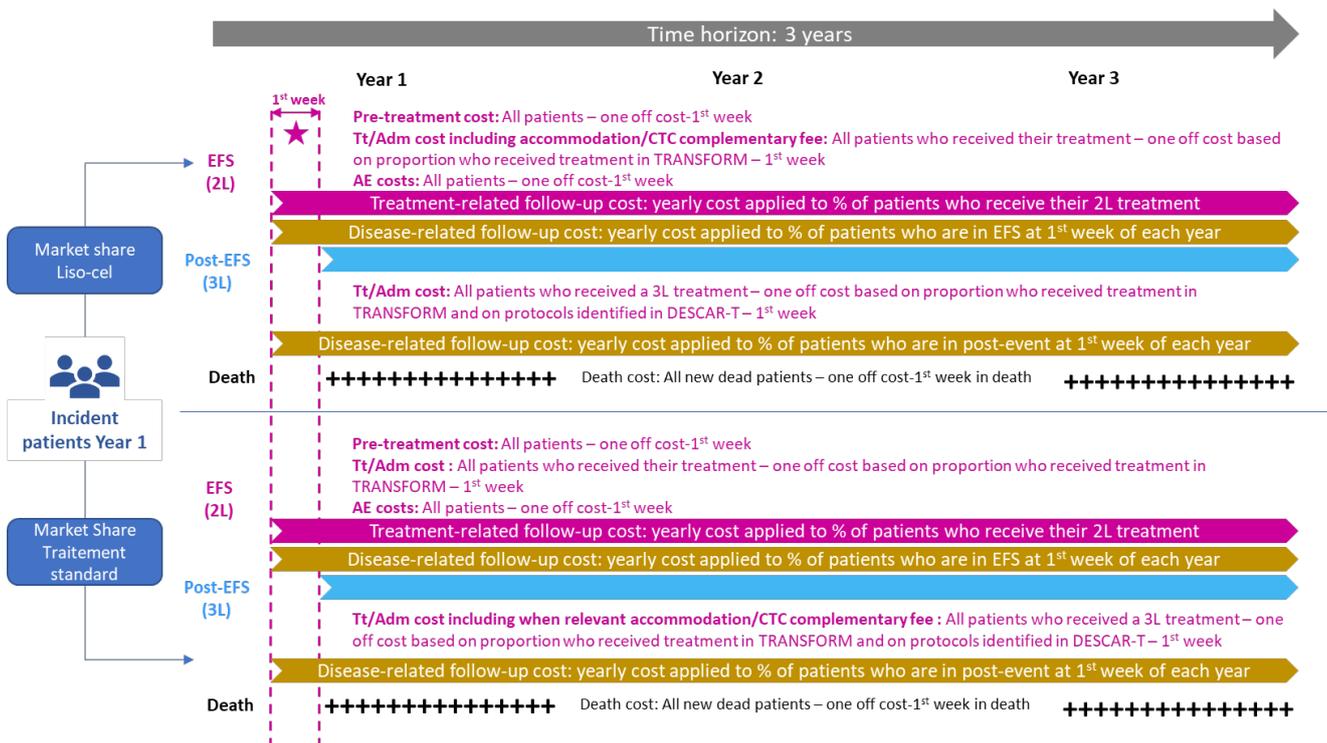
## Evolution des parts de marché au cours du temps de liso-cel et du traitement standard (analyse de référence)

100%



### Mesure et valorisation des données cliniques et des coûts

Figure 29. Estimation des données cliniques et des coûts dans le modèle - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Septembre 2023



2L : deuxième ligne, 3L : 3ème ligne, AE : effets indésirables, EFS : survie sans événement, Tt : traitement

Tableau 38. Description des coûts relatifs à chaque intervention considérée dans l'AIB - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Septembre 2023

	Intervention évaluée	
Poste de coût	Liso-cel	TS

Coûts liés à la phase de pré-traitement

Leucaphérèse/ Aphérèse

Coûts d'acquisition	Nul – acte unique financé intra-GHS	Nul – acte unique financé intra-GHS
Coûts d'administration	Tarif T2A du GHM 28Z16Z + Coût d'un trajet A/R de transport sanitaire Coût unitaire total (transport compris) : 1 552,11 €	Tarif T2A du GHM 28Z16Z + Coût d'un trajet A/R de transport sanitaire Coût unitaire total (transport compris) : 1 552,11 €
Immunochimiothérapie	...stabilisatrice	...de rattrapage
Coûts d'acquisition	1 cycle de chimiothérapie nécessitant du rituximab à raison de 375mg/m <sup>2</sup> Proportion de l'essai TRANSFORM ayant reçu son immunochimiothérapie stabilisatrice : 63,0% Coût par patient : Analyse de référence : 653,91 €	3 protocoles de chimiothérapie du TS nécessitant la même posologie de rituximab par cycle, c'est-à-dire 375mg/m <sup>2</sup> , à raison de 2,4 cycles en moyenne par patient Proportion de l'essai TRANSFORM ayant reçu son immunochimiothérapie de rattrapage : 93,5% Coût par patient, corrigé par les 93,5% : Analyse de référence : 2 307,19 €
Coûts d'administration	Coût d'administration d'un cycle considéré égal à celui d'un cycle d'immunochimiothérapie de rattrapage du bras TS sans application du facteur de correction  Multiplication par le nombre de cycles moyen et pondération par la répartition des protocoles (Le coût d'un cycle a été multiplié par le nombre moyen de cycles reçus tels qu'observés dans l'essai TRANSFORM (2,4) et le coût total pour chaque protocole d'immunochimiothérapie stabilisatrice est présenté en Tableaux 10 et 11 de l'annexe 5, ainsi que le coût total moyen par patient.)  Correction du coût par cycle par la proportion de patients ayant reçu cette immunochimiothérapie stabilisatrice dans TRANSFORM : 63,04%  Tarif estimé d'une immunochimiothérapie stabilisatrice + Coût d'un trajet A/R de transport sanitaire <ul style="list-style-type: none"> <li>– Coût unitaire total (transport compris) : 1 654,84 €</li> </ul>	Coût d'un cycle calculé en se basant sur les tarifs T2A des GHM identifiés dans l'étude CAR-T REAL pondérés par les effectifs associés identifiés dans la même étude  Correction du coût par cycle par la proportion de patients ayant reçu cette immunochimiothérapie de rattrapage dans TRANSFORM : 93,5%  Multiplication par le nombre de cycles moyen et pondération par la répartition des protocoles  Tarif estimé d'une immunochimiothérapie de rattrapage + Coût d'un trajet A/R de transport sanitaire <ul style="list-style-type: none"> <li>– Coût unitaire total (transport compris) : 5 687,61€</li> </ul>
Chimiothérapie	...de lymphodéplétion	...d'intensification à haute dose (CIHD)
Coûts d'acquisition	Nul –financé intra-GHS	Nul –financé intra-GHS
Coûts d'administration	Tarif T2A du GHM 28Z16Z + Coût d'un trajet A/R de transport sanitaire permettant d'estimer le coût d'une administration IV, multiplié par 3 administrations nécessaires	1 cycle de protocole BEAM administré Coût d'un cycle calculé en se basant sur les tarifs T2A des GHM identifiés dans l'étude CAR-T REAL pondérés par les effectifs associés identifiés dans la même étude

Coût unitaire total (transport compris) : 1 690,05 €.	Tarif estimé + Coût d'un trajet Aller de transport sanitaire  Dans l'essai TRANSFORM, 46,7% des patients ont reçu une CIHD  Coût unitaire total (transport compris) corrigé par la proportion de patients ayant reçu une CIHD : 3 042,77 €
---	--

#### Coûts d'acquisition des traitements évalués

Thérapie cellulaire CAR-T	Liso-cel : ████████ € PPTTC par perfusion	NA
---------------------------	---	----

#### Coûts d'administration des traitements évalués

ACSH	NA	Tarif T2A du GHM 27Z03Z+ Coût d'un trajet Retour de transport sanitaire  Coût unitaire total (transport compris) : 21 924,55€
------	----	---

Thérapie cellulaire CAR-T	<p>Somme des coûts liés à 2 étapes :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>— Etape 1 : administration du CAR-T</li> </ul> <p>Coût du coût d'administration en se basant sur les tarifs T2A des GHM identifiés dans l'étude CAR-T REAL pondérés par les effectifs associés identifiés dans la même étude.</p> <p>Tarif estimé + Coût d'un trajet Retour de transport sanitaire</p> <p>Coût unitaire total (transport compris) de l'étape 1 : 15 475,70 €.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>— Etape 2 : Hébergement post-hospitalisation liée à la perfusion du CAR-T</li> </ul> <p>Durée nécessaire de suivi de 28 jours, dont 14 nuitées en moyenne passées à l'hôpital selon CAR-T REAL → Hébergement en hôtel-patient pendant 13 nuitées avec un tarif unitaire de 80€ par nuitée pour 89,1% des patients + Prise en charge en SSR pendant 14 jours pour 10,9% des patients en utilisant le tarif du GME 1603A2 dans le calcul et le forfait journalier du SSR</p> <p>Coût unitaire total de l'étape 2 : Hôtel patient : 1 040 € par patient ; SSR : 4 174,08€ par patient → Coût pondéré par la répartition : 1 380,89 €</p> <p>Coût des 2 étapes : 16 856,56 € par patient</p>	NA
---------------------------	---	----

#### Coûts de suivi lié au traitement

Avant la leucaphérèse/l'aphé- rèse	Recommandations de la SFGM-TC Coût du suivi : 273,63 €	Recommandations de la SFGM-TC (Tableau 24 de l'Annexe 5) Coût du suivi : 644,90 €
Avant l'administration du trai- tement	Suivi avant l'administration du CAR-T de la SFGM-TC Coût du suivi : 321,99 €	NA
Après l'administration du trai- tement	Suivi après l'administration du CAR-T Recommandations de la SFGM-TC (Tableau 23 de l'Annexe 5) Coût du suivi : Année 1 : 1 755,58 € Année 2 : 243,90 € Année 3 et + : 162,60 € par an	Suivi après l'ACSH Recommandations de la SFGM-TC (Tableau 25 de l'Annexe 5) Coût du suivi : Intégrés dans l'analyse de référence (HT de 3 ans) Année 1 : 3 065,74 € Année 2 : 1262,33 € Année 3 : 1302,29 €

#### Coûts de suivi lié à la maladie

Suivi dans l'état SE	Recommandations de l'ESMO (1) Coût du suivi : Année 1 : 616,00 € Année 2 : 338,65 € Année 3 et + : 0 €	
Suivi dans l'état PE	Recommandations de l'ESMO (1) Coût du suivi : Intégrés dans l'analyse de référence (HT de 3 ans) Année 1 : 616,00 € Année 2 : 338,65 € Année 3 : 60,00 €	

#### Coûts liés aux événements indésirables

EILT	Tableau 33	NA
EI d'intérêt spécifique	CRS : 4 738,96 € Toxicités neurologiques : 3 089,94 € Hypogammaglobulinémies : 2 525,00 € Cytopénies prolongées : 4,598.94 € Infections sévères : 5 296,05 €	NA

#### Coûts des traitements ultérieurs

Coûts d'acquisition	Pour les patients initialement rando- misés dans le bras liso-cel : <ul style="list-style-type: none"> <li>- Lénalidomide en monothérapie : 2 234,47 €</li> <li>- Lénalidomide en association au rituximab : 6 074,88 €</li> </ul>	Pour les patients initialement randomisés dans le bras TS : <ul style="list-style-type: none"> <li>- CAR-T seul : axi-cel : 333 867 € PPTTC / tisa-cel : 303 917 € PPTTC</li> <li>- Immunochimiothérapie seule : 1 037,95 €</li> </ul>
---------------------	--	--

	<ul style="list-style-type: none"> <li>Immunochimiothérapies : 3 840,42 €</li> </ul>	CAR-T en combinaison avec une immunochimiothérapie : si axi-cel : 334 905 €/ si tisa-cel : 304 955 € → Coût moyen pondéré par la répartition : 323 524 €
Coûts d'administration	<p>Pour les patients initialement randomisés dans le bras liso-cel :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Lénalidomide en monothérapie : 0€ (per os)</li> <li>Lénalidomide en association au rituximab : 9 467,30 €</li> <li>Coût pondéré pour un traitement à base de lénalidomide : 6 371,25 €.</li> <li>Immunochimiothérapie : 9 467,30 €</li> <li>Allogreffe de CSH : 67 691,21 €</li> <li>Autogreffe de CSH : 21 924,55€</li> <li>Radiothérapie : 9 914,19€</li> </ul>	<p>Pour les patients initialement randomisés dans le bras TS :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>CAR-T seul : 30 038,97 €</li> <li>Immunochimiothérapie stabilisatrice seule : 2 558,73 €.</li> <li>CAR-T + immunochimiothérapie stabilisatrice : 32 597,70 €</li> <li>Correction du coût par la proportion de patients ayant reçu une immunochimiothérapie et un CAR-T (30,0%) et celle recevant un CAR-T seul : 30 535,45€.</li> <li>De plus 92,3% des patients reçoivent un traitement ultérieurs impliquant un CAR-T et 7,7% une immunochimiothérapie seule, le coût d'administration moyen est de 28 313,87 €.</li> <li>Allogreffe de CSH : 67 691,21 €</li> </ul>

Les coûts liés au reste à charge (participation forfaitaire et franchise médicale)

Reste à charge par patient	100 € par patient
----------------------------	-------------------

Coûts de soins de fin de vie

Fin de vie	<p>Appliqué au cycle précédant le décès</p> <p>Valorisé via le tarif T2A du GHM 23Z02 + Coût d'un trajet Aller de transport sanitaire</p> <p>Coût des soins de fin de vie : 6 109,63 €</p>
------------	--

Coûts directs non médicaux liés à l'introduction des CAR-T

Forfait complémentaire	Tarif du forfait appliqué = tarif T2A 2023 mis à jour = 9 940,23 € par patient
------------------------	--

Coût des transports médicaux

Transports médicaux	<p>Source : rapport d'information de l'Assemblée Nationale de 2022</p> <p>Tarif moyen d'un aller simple en euros 2023 : 57,84 €</p> <p>Tarif moyen d'un aller/retour en euros 2023 : 115,68 €</p>
---------------------	---

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

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

#### Populations rejointes simulées par le modèle

Tableau 39. Population rejointe – Analyse de référence - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Septembre 2023

Populations d'intérêt	Traitement	2023	2024	2025	Cumul
Population cible incidente		591	602	612	1 805

Scénario sans liso-cel					
Population rejointe	Liso-cel	0	0	0	0
	Traitement standard	591	602	612	1 805
Scénario avec liso-cel					
Population rejointe	Liso-cel	■	■	■	■
	Traitement standard	■	■	■	■

## Coûts totaux et désagrégés par poste

Tableau 40. Coût moyen total par patient pour chaque traitement - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Septembre 2023

	2023	2024	2025	Total par poste
Liso-cel				
Coûts d'acquisition (2L)	■	■	■	■
Coûts d'administration (2L)	21 644 €	- €	- €	21 644 €
Coûts spécifiques aux CAR-T (2L)	9 616 €	- €	- €	9 616 €
Coût de suivi (2L)	2 238 €	231 €	204 €	2 673 €
Coûts liés aux Els (2L)	29 636 €	- €	- €	29 636 €
Coûts d'acquisition des traitements (3L)	5 980 €	2 406 €	1 723 €	10 109 €
Coûts de suivi (3L)	95 €	44 €	- €	139 €
Coûts de fin de vie (2L + 3L)	1 422 €	999 €	552 €	2 973 €
Total	■	■	■	■
Traitement standard				
Coûts d'acquisition (2L)	■	■	■	■
Coûts d'administration (2L)	717 €	- €	- €	717 €
Coûts spécifiques aux CAR-T (2L)	- €	- €	- €	- €
Coût de suivi (2L)	907 €	82 €	65 €	1 054 €
Coûts liés aux Els (2L)	4 425 €	- €	- €	4 425 €
Coûts d'acquisition des traitements (3L)	153 515 €	38 855 €	26 655 €	219 025 €
Coûts de suivi (3L)	1 262 €	241 €	62 €	1 564 €
Coûts de fin de vie (2L + 3L)	1 675 €	1 187 €	680 €	3 542 €
Total	■	■	■	■

## Impact budgétaire

**Tableau 41. Coût total annuel et cumulé pour chaque traitement - analyse de référence - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Septembre 2023**

	2023	2024	2025	Total par poste de coûts
<b>Scénario sans liso-cel</b>				
<b>Traitement standard</b>				
Nombre de patients traités	591	602	612	1 805
Coûts d'acquisition (2L)	██████████	██████████	██████████	██████████
Coûts d'administration (2L)	423 581 €	431 464 €	438 632 €	1 293 677 €
Coûts spécifiques aux CAR-T (2L)	0 €	0 €	0 €	0 €
Coût de suivi (2L)	535 767 €	697 103 €	286 741 €	1 519 611 €
Coûts liés aux Els (2L)	2 614 977 €	2 663 648 €	2 707 895 €	7 986 521 €
Coûts d'acquisition des traitements (3L)	90 727 627 €	115 379 576 €	133 095 050 €	339 202 253 €
Coûts de suivi (3L)	745 741 €	901 979 €	953 735 €	2 601 455 €
Coûts de fin de vie (2L + 3L)	990 163 €	1 710 389 €	2 141 808 €	4 842 360 €
Total du scénario	██████████	██████████	██████████	██████████
<b>Scénario avec liso-cel</b>				
<b>Liso-cel</b>				
Nombre de patients traités	██	██	██	██
Coûts d'acquisition (2L)	██████████	██████████	██████████	██████████
Coûts d'administration (2L)	21 644 €	15 651 €	12 759 €	50 054 €
Coûts spécifiques aux CAR-T (2L)	9 616 €	6 953 €	5 668 €	22 238 €
Coût de suivi (2L)	2 238 €	1 682 €	1 391 €	5 311 €
Coûts liés aux Els (2L)	29 636 €	21 429 €	17 469 €	68 534 €
Coûts d'acquisition des traitements (3L)	5 980 €	4 990 €	4 435 €	15 405 €
Coûts de suivi (3L)	95 €	81 €	69 €	245 €
Coûts de fin de vie (2L + 3L)	1 422 €	1 305 €	1 197 €	3 924 €
Total	██████████	██████████	██████████	██████████
<b>Traitement standard</b>				
Nombre de patients traités	██	██	██	██
Coûts d'acquisition (2L)	██████████	██████████	██████████	██████████
Coûts d'administration (2L)	717 €	331 €	179 €	1 227 €
Coûts spécifiques aux CAR-T (2L)	-	-	-	-
Coût de suivi (2L)	907 €	557 €	381 €	1 844 €
Coûts liés aux Els (2L)	4 425 €	2,044 €	1 105 €	7 573 €

Coûts d'acquisition des traitements (3L)	153 515 €	91,819 €	62 551 €	307 886 €
Coûts de suivi (3L)	1 262 €	712 €	423 €	2 398 €
Coûts de fin de vie (2L + 3L)	1 675 €	1 413 €	1 104 €	4 192 €
Total	████████	████████	████████	████████
Total du scénario	████████	████████	████████	████████
Impact budgétaire	████████	████████	████████	████████

NB : chiffres arrondis à l'unité

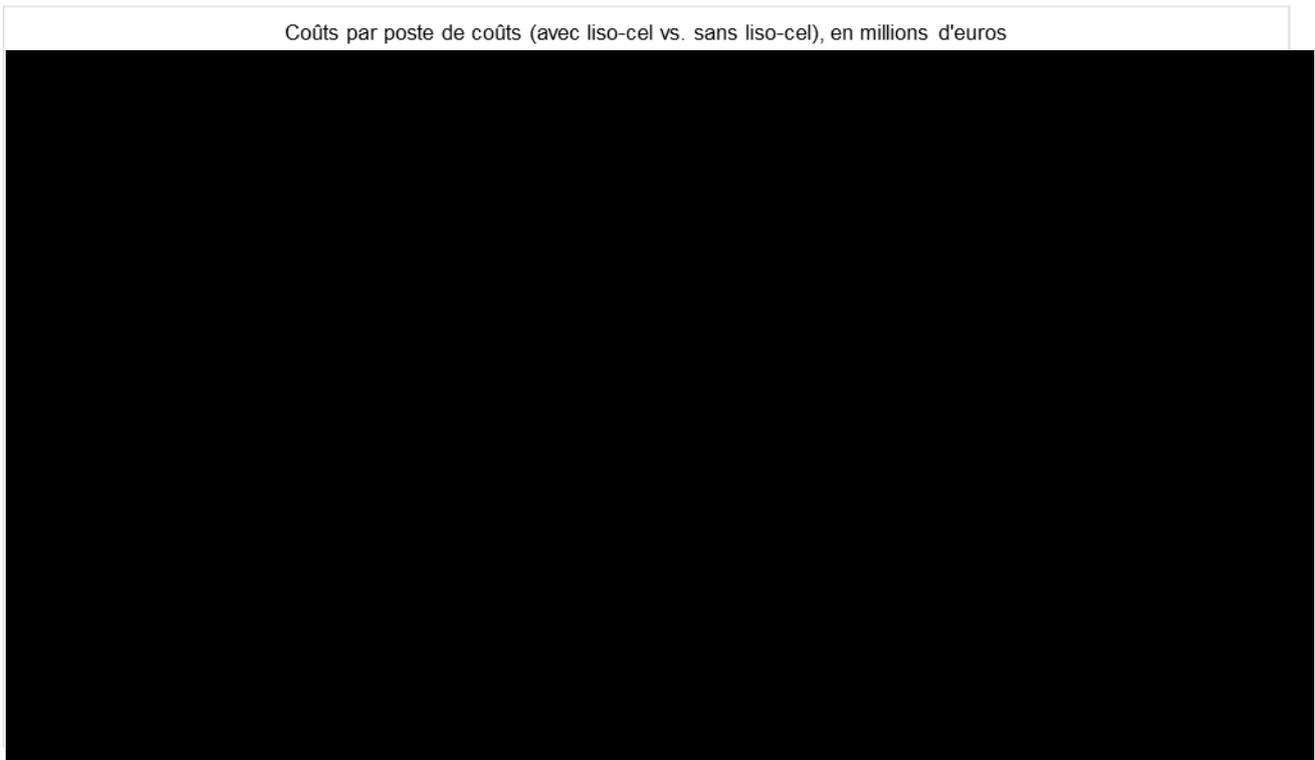
**Tableau 42. Impact budgétaire relatif à l'introduction de liso-cel dans la prise en charge de l'indication évaluée - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Septembre 2023**

Années	Coût total incrémental, scénario avec vs. sans liso-cel	Variation incrémentale scénario avec vs. sans liso-cel
Coûts d'acquisition (2L)	████████	875%
Coûts d'administration (2L)	9 940 608 €	768%
Coûts spécifiques aux CAR-T (2L)	4 567 685 €	--
Coût de suivi (2L)	1 138 718 €	75%
Coûts liés aux Els (2L)	11 975 258 €	150%
Coûts d'acquisition des traitements (3L)	-78 533 288 €	-23%
Coûts de suivi (3L)	-595 901 €	-23%
Coûts de fin de vie (2L + 3L)	-164 133 €	-3%
Impact budgétaire total	████████	28%

2L : deuxième ligne, 3L+ : troisième ligne et plus, IB : impact budgétaire

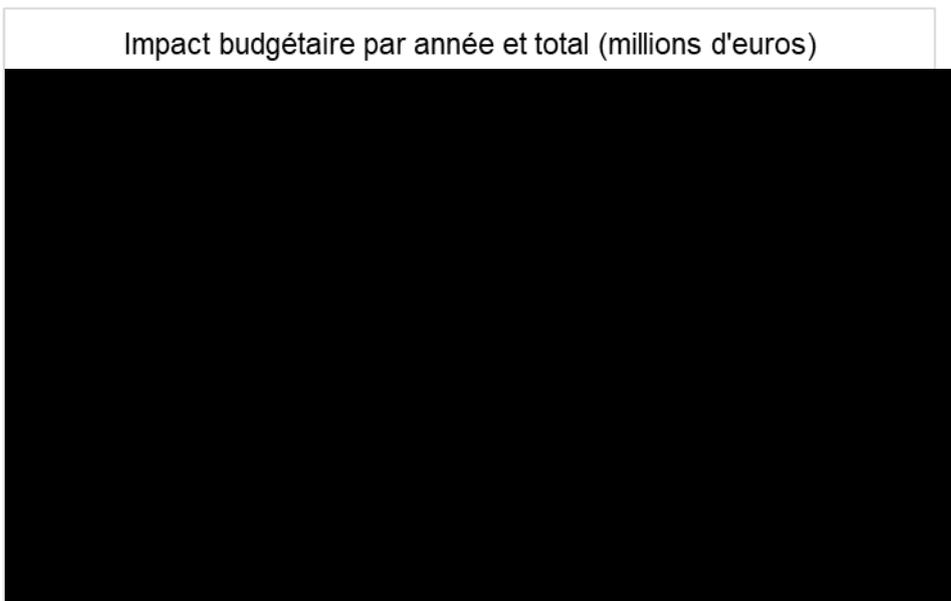
NB : chiffres arrondis à l'unité

Figure 30. Coûts incrémentaux par poste de dépense sur l'horizon temporel de 3 ans (scénario avec liso-cel vs scénario sans liso-cel), en millions d'euros - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Septembre 2023



\* : Comprend les postes d'acquisition, d'administration et les forfaits CTC, 2L : 2ème ligne, 3L : 3ème ligne

Figure 31. Coûts incrémentaux totaux par année (scénario avec liso-cel vs. scénario sans liso-cel) - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Septembre 2023



M€ : millions d'euros

## Analyses de sensibilité en scénario

Tableau 43. Synthèse des résultats cumulés des analyses de sensibilité sur un horizon temporel de 3 ans - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Septembre 2023

Analyse	Coût total (millions d'€)		Coût incrémental		Variation par rapport à l'analyse de référence (%)
	Sans liso-cel	Avec liso-cel	M€	En %	
Analyse de référence	██████	██████	██████ €	28%	0,0%
Scénario 1A : Borne basse de la population cible	██████	██████	██████ €	33%	-0,1%
Scénario 1B : Borne haute de la population cible	██████	██████	██████	25%	0,1%
Scénario 1C : Considération de la population TNE et de la population TE dans la population cible	██████	██████	██████	18%	0,3%
Scénario 2A : Diminution du nombre de slots disponibles (-10%)	██████	██████	██████	25%	-9,9%
Scénario 2B : Augmentation du nombre de slots disponibles (+10%)	██████	██████	██████	31%	9,9%
Scénario 2C : Diminution du nombre de slots disponibles (-20%)	██████	██████	██████	23%	-19,9%
Scénario 2D : Augmentation du nombre de slots disponibles (+20%)	██████	██████	██████	34%	19,9%
Scénario 2E : Augmentation du nombre de slots disponibles (+30%)	██████	██████	██████	37%	29,9%
Scénario 3 : Taux d'utilisation de la chimiothérapie de bridging en vraie vie en France 82%	██████	██████	██████	28%	0,3%
Scénario 4A : aucun CAR-T manufacturé hors spécification	██████	██████	██████	29%	4,0%
Scénario 4B : Doublement des CAR-T manufacturés hors spécification	██████	██████	██████	27%	-2,2%
Scénario 5A : Absence d'effet indésirable : 0%	██████	██████	██████	25%	-11,3%
Scénario 5B : Effets indésirables ajustés pour simuler 100% des EI : 31%	██████	██████	██████	34%	25,4%
Scénario 5C : Effets indésirables en 3L	██████	██████	██████	26%	-3,5%
Scénario 6 : Traitements ultérieurs de l'essai pour le bras liso-cel : présence de greffes	██████	██████	██████	47%	22,5%
Scénario 7A : Traitements ultérieurs pour le bras TS : 100% axi-cel	██████	██████	██████	23%	-9,0%
Scénario 7B : Traitements ultérieurs pour le bras TS : 100% tisa-cel	██████	██████	██████	27%	-2,0%
Scénario 7C : Traitements d'après ZUMA7	██████	██████	██████	5%	-69,2%
Scénario 7D : Traitements d'après SCHOLAR reflétant le cross-over	██████	██████	██████	76%	40,4%

Analyse	Coût total (millions d'€)		Coût incrémental		Variation par rapport à l'analyse de référence (%)
Scénario 8A : Diminution du prix de liso-cel de [REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	24%	-15,3%
Scénario 8B : Diminution du prix de liso-cel de [REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED] €	19%	-30,7%
Scénario 8C : Diminution du prix de liso-cel de [REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	11%	-61,3%
Scénario 9A : Perte d'effet traitement à 18 mois	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	28%	0,0%
Scénario 9B : Perte d'effet traitement à 30 mois	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	28%	0,0%
Scénario 10A : Nombre de cycle de chimiothérapie stabilisatrice diminuée	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	28%	0,0%
Scénario 10B : Nombre de cycle de chimiothérapie stabilisatrice augmentée	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	28%	0,0%
Scénario 11A : Distribution des événements annuelle à partir des données de TRANSFORM	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	28%	-0,5%
Scénario 11B : Distribution des événements annuelle à partir des données de TRANSCEND	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	31%	3,9%
<b>ACE : Axi-cel inclus en comparateur</b>					
Analyse de référence	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	3%	-
ACE-S1 : ACE avec diminution de la part de marché de liso-cel (-10%) en faveur de axi-cel	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	0%	-47%
ACE-S2 : ACE avec diminution de la part de marché de liso-cel (-20%) en faveur de TS	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	5%	-94%
ACE-S3 : ACE avec augmentation de la part de marché de liso-cel (+10%) en faveur de axi-cel	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	2%	-2%
ACE-S4 : ACE avec diminution de la part de marché de axi-cel (-10%) en faveur de TS	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	-1%	-67%
ACE-S5 : ACE avec diminution de la part de marché de axi-cel (-20%) en faveur de TS	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	3%	-127%

M : millions, NA : non applicable, TS : traitement standard

## Analyses de sensibilité déterministe

Tableau 44. Paramètres intégrés dans la DSA ayant le plus d'impact sur les résultats de l'analyse d'impact budgétaire - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Septembre 2023

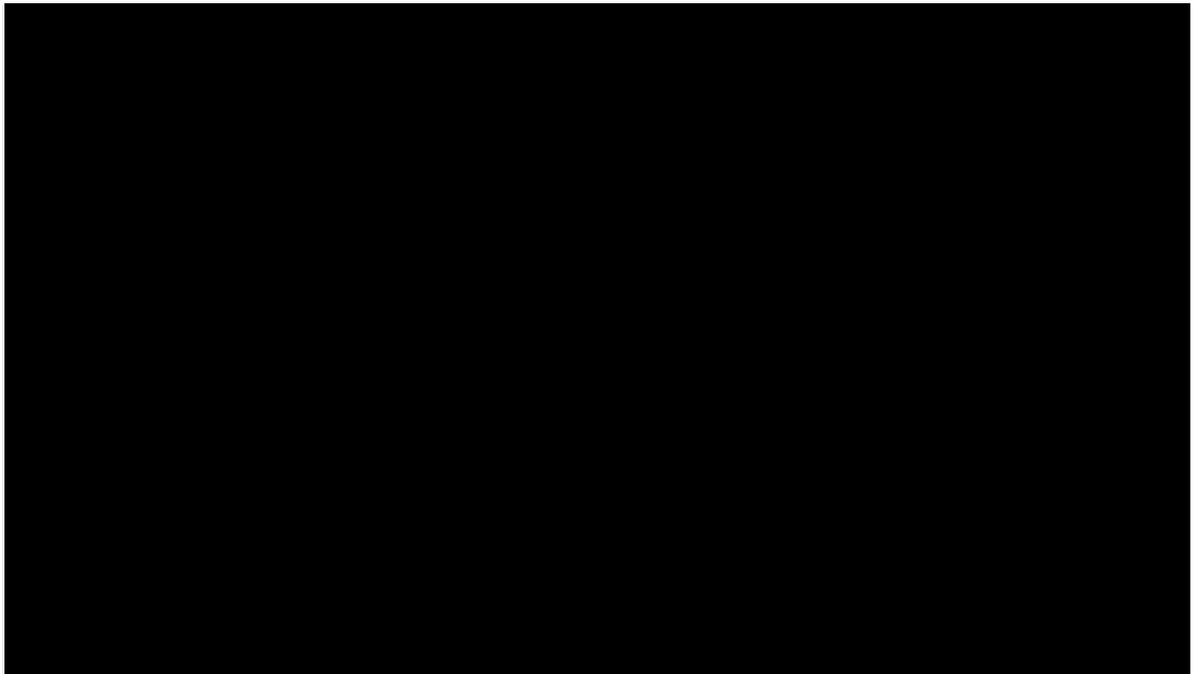
Paramètres ayant le plus d'impact	Valeur des paramètres			Impact budgétaire (millions d'€)		Intervalle de variation
	De référence	Borne basse	Borne haute	Borne basse	Borne haute	
Acquisition de liso-cel (PPTC) (€)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	±46,0%

Patients recevant axi-cel après le TS (%)	57,6%	40,3%	57,6%	██████████	██████████ €	±14,7%
Acquisition d'axi-cel (€ PPTTC)	333 867	233 707	333 867	██████████	██████████ €	±13,5%
Patients recevant tisa-cel après le TS (%)	34,8%	24,3%	34,8%	██████████	██████████ €	±8,2%
Coûts d'acquisition de tisa-cel (€ PPTTC)	303 917	212 742	303 917	██████████	██████████ €	±7,4%
Administration d'un CAR-T (€)	15 475	10 833	15 475	██████████	██████████ €	±2%
Neutropénies de grade ≥ 3 (€)	3 423 €	2 397 €	3 423 €	██████████	██████████ €	±1,4%
Nombre de cycle R-ICE en cas de progression	2,5	2	2,5	██████████	██████████ €	±1%
Proportion de patients recevant le cycle R-ICE (€)	0,7	0,5	0,7	██████████	██████████ €	±0,8%
Supplément CTC (€)	9 940 €	6 958 €	9 940 €	██████████	██████████ €	±0,8%
Thrombocytopénie de grade ≥ 3 (€)	2 183 €	1 528 €	2 183 €	██████████	██████████ €	±0,7%
Patients recevant le traitement standard après liso-cel	1,0	0,7	1,0	██████████	██████████ €	±0,5%
Anémie de grade ≥ 3 (€)	3 090 €	2 163 €	3 090 €	██████████	██████████ €	±0,5%
Coût de la bridging thérapie pour liso-cel	2 309 €	1 616 €	2 309 €	██████████	██████████ €	±0,5%

€ : euros, % : proportion, ≥ : supérieur ou égal, 3L+ : 3ème ligne et ultérieur, R-ICE : rituximab, ifosfamide, carboplatine, étoposide, PPTTC : prix public toutes taxes comprises, TS : traitement standard

Figure 32. Diagramme de Tornado lié aux analyses de sensibilité déterministes - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Septembre 2023

Market with liso-cel vs Market without liso-cel - Total Budget Impact



SoC : traitement standard

### 5.2.1.1. Analyse complémentaire exploratoire incluant axi-cel

Tableau 45. Coûts moyens par patient pour chaque traitement - analyse complémentaire exploratoire - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Septembre 2023

	2023	2024	2025	Total par poste
Liso-cel				
Coûts d'acquisition (2L)	████████	██	██	████████
Coûts d'administration (2L)	21 644 €	0 €	0 €	21 644 €
Coûts spécifiques aux CAR-T (2L)	9 616 €	0 €	0 €	9 616 €
Coût de suivi (2L)	2 255 €	237 €	211 €	2 704 €
Coûts liés aux EIs (2L)	29 636 €	0 €	0 €	29 636 €
Coûts d'acquisition des traitements (3L)	6 123 €	2 212 €	1 612 €	9 947 €
Coûts de suivi (3L)	92 €	43 €	0 €	135 €
Coûts de fin de vie (2L + 3L)	1 406 €	950 €	526 €	2 882 €
Total	████████	████████	████████	████████
Axi-cel				
Coûts d'acquisition (2L)	████████	██	██	████████

Coûts d'administration (2L)	22 577 €	0 €	0 €	22 577 €
Coûts spécifiques aux CAR-T (2L)	9 616 €	0 €	0 €	9 616 €
Coût de suivi (2L)	2 013 €	176 €	1 €	2 190 €
Coûts liés aux Els (2L)	18 632 €	0 €	0 €	18 632 €
Coûts d'acquisition des traitements (3L)	6 683 €	2 209 €	1 566 €	10 458 €
Coûts de suivi (3L)	111 €	51 €	0 €	162 €
Coûts de fin de vie (2L + 3L)	1 832 €	1 123 €	616 €	3 571 €
Total	████████	████████	████████	████████
<b>Traitement standard</b>				
Coûts d'acquisition (2L)	████████	██	██	████████
Coûts d'administration (2L)	717 €	0 €	0 €	717 €
Coûts spécifiques aux CAR-T (2L)	0 €	0 €	0 €	0 €
Coût de suivi (2L)	684 €	53 €	38 €	774 €
Coûts liés aux Els (2L)	4 425 €	0 €	0 €	4 425 €
Coûts d'acquisition des traitements (3L)	164 780 €	31 476 €	21 949 €	218 206 €
Coûts de suivi (3L)	1 354 €	259 €	66 €	1 679 €
Coûts de fin de vie (2L + 3L)	1 843 €	1 257 €	706 €	3 806 €
Total	████████	████████	████████	████████

### 5.2.1.2. L'impact budgétaire

**Tableau 46. Coût total annuel et cumulé pour chaque traitement - analyse complémentaire exploratoire - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Septembre 2023**

	2023	2024	2025	Total par poste de coûts
<b>Scénario sans liso-cel</b>				
<b>Patients traités par axi-cel</b>				
Nombre de patients traités	██	██	██	████
Coûts d'acquisition (2L)	████████	████████	████████	████████
Coûts d'administration (2L)	5 418 518 €	12 236 820 €	12 440 014 €	30 095 352 €
Coûts spécifiques aux CAR-T (2L)	2 307 883 €	5 211 969 €	5 298 514 €	12 818 366 €
Coût de suivi (2L)	483 154 €	1 133 906 €	1 201 752 €	2 818 813 €

Coûts liés aux Els (2L)	4 471 624 €	10 098 418 €	10 266 104 €	24 836 146 €
Coûts d'acquisition des traitements (3L)	1 603 813 €	4 152 190 €	5 255 457 €	11 011 459 €
Coûts de suivi (3L)	26 661 €	72 533 €	89 041 €	188 235 €
Coûts de fin de vie (2L + 3L)	439 696 €	1 262 429 €	1 765 915 €	3 468 040 €
Total	██████████	██████████	██████████	██████████

Patients traités par traitement standard

Nombre de patients traités	██	██	██	██
Coûts d'acquisition (2L)	██████████	██████████	██████████	██████████
Coûts d'administration (2L)	251 568 €	43 003 €	43 720 €	338 291 €
Coûts spécifiques aux CAR-T (2L)	0 €	0 €	0 €	0 €
Coût de suivi (2L)	240 148 €	98 674 €	97 757 €	436 579 €
Coûts liés aux Els (2L)	1 553 057 €	265 480 €	269 905 €	2 088 442 €
Coûts d'acquisition des traitements (3L)	57 837 920 €	20 934 987 €	19 644 339 €	98 417 246 €
Coûts de suivi (3L)	475 402 €	172 017 €	121 393 €	768 813 €
Coûts de fin de vie (2L + 3L)	646 819 €	551 814 €	435 757 €	1 634 390 €
Total	██████████	██████████	██████████	██████████
Total du scénario	██████████	██████████	██████████	██████████

Scénario avec liso-cel

Patients traités par liso-cel

Nombre de patients traités	██	██	██	██
Coûts d'acquisition (2L)	██████████	██████████	██████████	██████████
Coûts d'administration (2L)	1 168 793 €	3 051 848 €	6 060 408 €	10 281 050 €
Coûts spécifiques aux CAR-T (2L)	519 274 €	1 355 881 €	2 692 530 €	4 567 685 €
Coût de suivi (2L)	121 773 €	330 785 €	666 470 €	1 119 027 €
Coûts liés aux Els (2L)	1 600 330 €	4 178 639 €	8 298 006 €	14 076 974 €
Coûts d'acquisition des traitements (3L)	330 643 €	982 780 €	2 113 340 €	3 426 763 €
Coûts de suivi (3L)	4 974 €	15 286 €	31 792 €	52 051 €
Coûts de fin de vie (2L + 3L)	75 941 €	249 604 €	556 146 €	881 690 €
Total	██████████	██████████	██████████	██████████

Patients traités par axi-cel

Nombre de patients traités	██	██	██	██
Coûts d'acquisition (2L)	██████████	██████████	██████████	██████████
Coûts d'administration (2L)	5 418 518 €	9 730 755 €	6 818 302 €	21 967 575 €

Coûts spécifiques aux CAR-T (2L)	2 307 883 €	4 144 573 €	2 904 086 €	9 356 542 €
Coût de suivi (2L)	483 154 €	910 447 €	689 840 €	2 083 442 €
Coûts liés aux Els (2L)	4 471 624 €	8 030 292 €	5 626 794 €	18 128 710 €
Coûts d'acquisition des traitements (3L)	1 603 813 €	3 410 426 €	3 346 262 €	8 360 501 €
Coûts de suivi (3L)	26 661 €	60 203 €	55 681 €	142 544 €
Coûts de fin de vie (2L + 3L)	439 696 €	1 059 069 €	1 185 110 €	2 683 876 €
Total	██████████	██████████	██████████	██████████
Patients traités par traitement standard				
Nombre de patients traités	██	██	██	██
Coûts d'acquisition (2L)	██████████	██████████	██████████	██████████
Coûts d'administration (2L)	212 865 €	21 502 €	22 218 €	256 585 €
Coûts spécifiques aux CAR-T (2L)	0 €	0 €	0 €	0 €
Coût de suivi (2L)	203 202 €	69 283 €	53 901 €	326 386 €
Coûts liés aux Els (2L)	1 314 126 €	132 740 €	137 165 €	1 584 030 €
Coûts d'acquisition des traitements (3L)	48 939 778 €	14 291 858 €	12 571 384 €	75 803 020 €
Coûts de suivi (3L)	402 263 €	117 423 €	69 426 €	589 112 €
Coûts de fin de vie (2L + 3L)	547 308 €	428 647 €	304 618 €	1 280 573 €
Total	██████████	██████████	██████████	██████████
Total du scénario	██████████	██████████	██████████	██████████
Impact budgétaire	██████████	██████████	██████████	██████████

**Tableau 47. Impact budgétaire relatif à l'introduction de liso-cel dans la prise en charge de l'indication évaluée - analyse complémentaire exploratoire - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Septembre 2023**

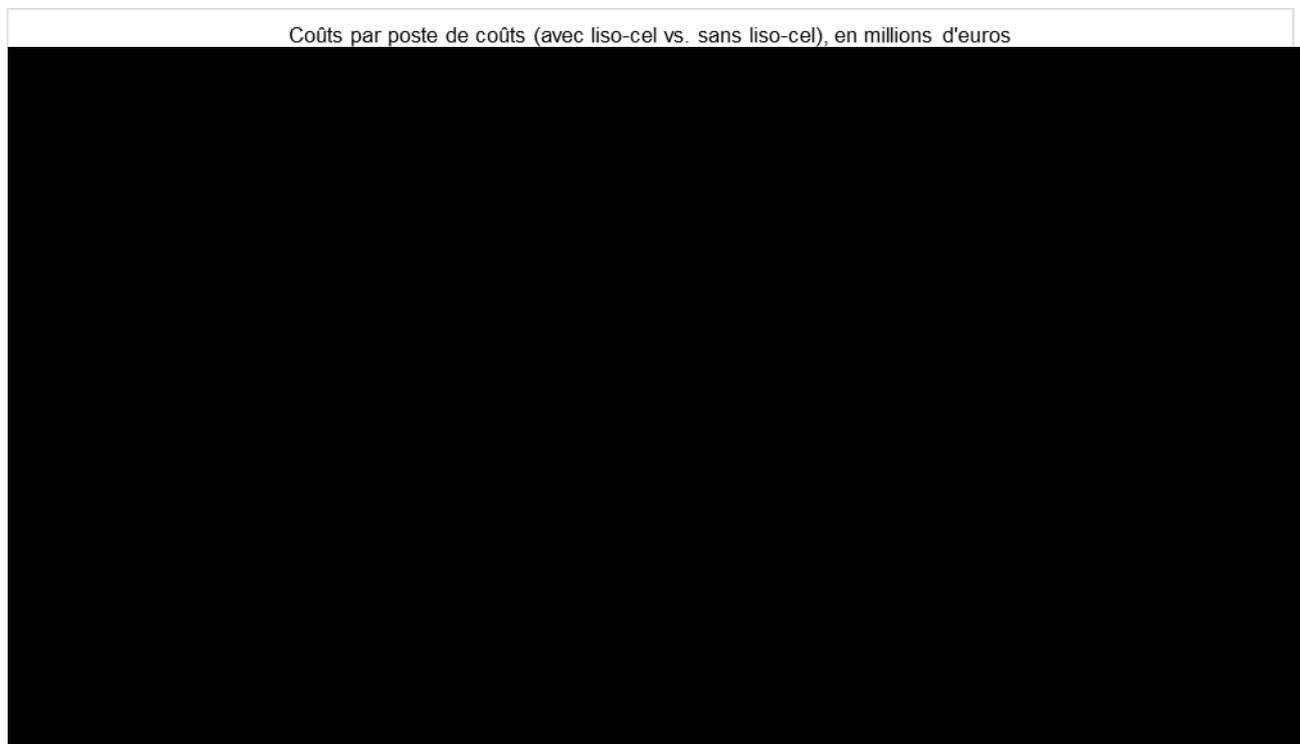
Années	Coût total incrémental scénario avec vs. sans liso-cel	Variation incrémentale scénario avec vs. sans liso-cel
Coûts d'acquisition (2L)	██████████	10%
Coûts d'administration (2L)	2 071 567 €	10%
Coûts spécifiques aux CAR-T (2L)	1 105 861 €	7%
Coût de suivi (2L)	273 463 €	9%
Coûts liés aux Els (2L)	6 865 126 €	8%
Coûts d'acquisition des traitements (3L)	-21 838 421 €	-25%
Coûts de suivi (3L)	-173 341 €	-20%
Coûts de fin de vie (2L + 3L)	-256 291 €	-18%
Coûts liés aux Els (3L)	-	-

Impact budgétaire total



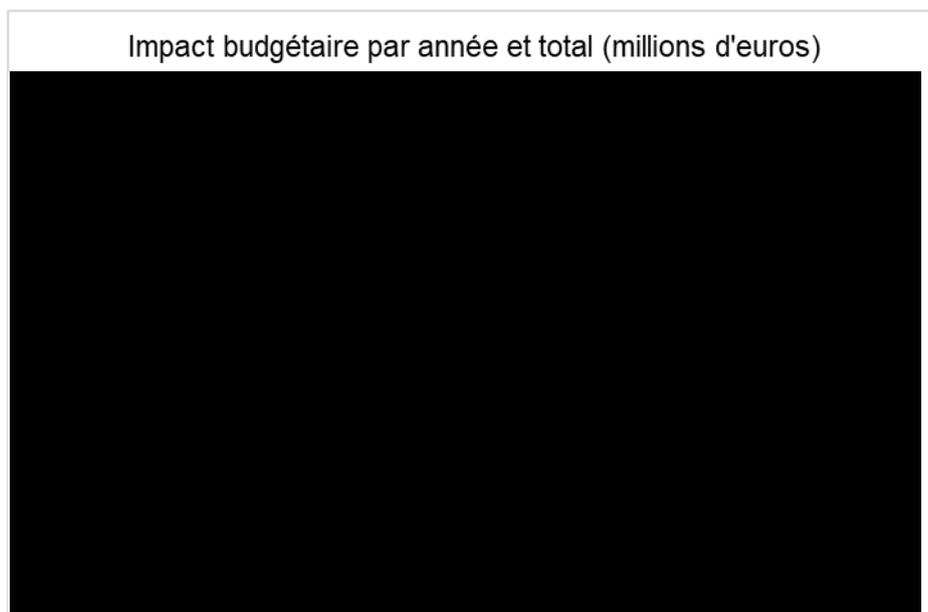
5%

**Figure 33. Coûts incrémentaux par poste de dépense sur l'horizon temporel de 3 ans (scénario avec liso-cel vs scénario sans liso-cel) – analyse complémentaire exploratoire - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Septembre 2023**



\* : Comprend les postes d'acquisition, d'administration et les forfaits CTC

**Figure 34. Coûts incrémentaux totaux par année (scénario avec liso-cel vs. scénario sans liso-cel) - analyse complémentaire exploratoire - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Septembre 2023**



### 5.2.1.3. Analyses de sensibilité en scénario

Tableau 48. Synthèse des résultats cumulés des analyses de sensibilité sur un horizon temporel de 3 ans (ACE) - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Septembre 2023

Analyse	Coût total (millions d'€)		Coût incrémental		Variation par rapport à l'analyse de référence (%)
	Sans liso-cel	Avec liso-cel	M€	En %	
Analyse de référence	██████	██████	█	5%	NA
ACE-S1 : ACE avec diminution de la part de marché de liso-cel (-10%) en faveur de axi-cel	██████	██████	██████	5%	-0,2%
ACE-S2 : ACE avec diminution de la part de marché de liso-cel (-20%) en faveur de TS	██████	██████	██████	2%	-3,1%
ACE-S3 : ACE avec augmentation de la part de marché de liso-cel (+10%) au détriment d'axi-cel	██████	██████	██████	5%	0,2%
ACE-S4 : ACE avec diminution de la part de marché de axi-cel (-10%) en faveur de TS	██████	██████	██████	2%	-2,8%
ACE-S5 : ACE avec diminution de la part de marché de axi-cel (-20%) en faveur de TS	██████	██████	██████	-1%	-5,5%

\*arrondi

# Table des annexes

---

Annexe 1.	Documents supports	96
Annexe 2.	Échange technique avec l'industriel	97

## 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 26/05/2023 puis actualisé le 29/09/2023) ;
- rapport technique de l'analyse économique (version du 23/05/2023 puis actualisée le 29/09/2023) ;
- version électronique du modèle économique au format Excel (version du 23/05/2023 puis actualisée le 29/09/2023) ;
- rapport technique de l'analyse d'impact budgétaire (version du 23/05/2023 puis actualisée le 29/09/2023) ;
- version électronique du modèle d'impact budgétaire au format Excel (version du 23/05/2023 puis actualisée le 29/09/2023) ;
- réponses aux questions techniques adressées le 29/09/2023

Des documents complémentaires ont également été fournis dans le dossier :

- bibliographies du rapport de présentation et des rapports techniques.

## Annexe 2. Échange technique avec l'industriel

La liste de questions techniques ci-dessous a été adressée à l'industriel. L'industriel a adressé des réponses écrites à la HAS.

À la suite du projet d'avis validé le 21/11/2023 l'industriel a souhaité présenter ses commentaires lors d'une audition qui a eu lieu le 19/12/2023.

### Avertissements

L'échange technique est à l'initiative du SEM 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 recommandées dans les modèles d'efficience et/ou 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). Les données brutes et les programmes statistiques (économétriques) relatifs à l'estimation à l'estimation des scores d'utilités doivent être fournies. Le rapport technique est mis à jour en identifiant clairement les éléments modifiés.

Tout dossier incomplet entraînera sa suspension.

---

## Analyse d'efficience

---

### Données cliniques

1. Concernant le « cross over » des patients du bras traitement standard vers le bras liso-cel, pouvez-vous :
  - préciser qu'elles étaient les conditions d'éligibilité des patients dans le bras traitement standard pour recevoir liso-cel ?
  - discuter l'impact de la proportion de patients concernés par le « cross over » sur les résultats spécifiques à chaque stratégie comparée en termes de survie sans évènement et de survie globale pour chaque stratégie comparée ?
  - présenter les résultats de l'analyse per protocole en « ajustement les données sur le cross over » et conduire une analyse de sensibilité en scénario intégrant ces données d'efficacité ?
2. Pouvez-vous présenter une synthèse détaillée (à titre indicatif et non exhaustif : le critère principal, les caractéristiques des patients [type de LNH, stade la maladie, etc.], la durée de suivi et les résultats principaux) des études mobilisées dans l'incrémentation du modèle, à savoir :
  - le registre DESCAR-T ;
  - l'essai clinique CORAL ;

- l'essai clinique ZUMA-7 ;
- l'étude CAR-T REAL ;
- l'essai clinique TRANSCEND NHL 001 ;
- l'étude JULIET ;
- l'essai clinique ZUMA-1 ;
- l'avis d'axi-cel en 3e ligne ;
- l'essai clinique TRANSCEND-PILOT ;
- l'essai clinique TRANSCEND-WORLD ?

## CHOIX STRUCTURANTS DE L'ÉVALUATION

### Objectif

3. Pouvez-vous justifier davantage le choix de restreindre l'objectif de l'analyse d'efficacité compte-tenu de la disponibilité des données pour les patients non éligibles à une stratégie intégrant l'auto-greffe de cellules souches hématopoïétiques dans les essais TRANSCEND-PILOT et TRANSCEND-WORLD et discuter l'impact de ce choix sur les résultats ?

### Comparateurs

4. Pouvez-vous clarifier le comparateur finalement retenu dans l'analyse principale, compte-tenu de la proportion de patients dans le bras traitement standard qui reçoit in fine liso-cel ?

*Explication : La modélisation des données d'efficacité sans ajustement sur le « cross over » réalisée au cours de l'essai TRANSFORM semblerait modéliser davantage la séquence de traitements composée du traitement standard en 2e ligne et du liso-cel en 3e ligne, que la pratique actuelle qui correspond au traitement standard en 2e ligne uniquement. Il est attendu une discussion sur la prise en considération du « cross over » dans les données intégrées dans le modèle.*

## CHOIX DE MODELISATION

### Population simulée

5. Concernant la transposabilité de la population simulée, pouvez-vous :
  - présenter un tableau comparatif comparant les caractéristiques de la population simulée avec les caractéristiques des patients issus des différentes études mobilisées (cf. question 2), en particulier les facteurs pronostics potentiels, à titre indicatif et non exhaustif, l'âge du patient, l'indice de performance ECOG, le taux de lactate déshydrogénase, le stade de la maladie et les atteintes extra-ganglionnaires ?
  - discuter les différences observées et l'impact sur les résultats en termes de survie sans événements et de survie globale ?

### Choix et structure du modèle

6. Pouvez-vous justifier davantage le choix de la structure du modèle, compte-tenu des avantages et des limites d'un modèle semi-markovien comparativement à des modèles de survie partitionnée ou de Markov ?

### Gestion de la dimension temporelle

7. Pouvez-vous justifier le recours à l'étude CORAL et ZUMA-1 pour établir le seuil de 5 ans à partir duquel est appliqué l'hypothèse de guérison ?

*Explication : Lorsque des sources de données externes sont mobilisées et sur la base des éléments de réponse développés à la question 5 portant sur la comparabilité des populations, il est attendu une discussion relative à la cohérence des données mobilisées et de l'éventuelle incertitude générée par leur utilisation.*

8. Pouvez-vous explorer davantage l'hypothèse de maintien de l'effet traitement à long terme, compte-tenu des données de survie globale immatures ?

*Explication : Il est attendu une exploration de l'incertitude quant à la perte d'effet à long terme, notamment au regard des recommandations du guide méthodologique de la HAS.*

### **Probabilités de transition**

9. Pouvez-vous préciser la source des données mobilisées pour estimer la mortalité de la population générale à partir de 5 ans ?
10. Pouvez-vous justifier et explorer en analyse de sensibilité l'hypothèse selon laquelle la distribution du 1er évènement observé entre la survenue d'un évènement et le décès est considérée constante sur les 5 premières années de l'horizon temporel ?
11. Concernant l'estimation des probabilités de transition dans l'état de santé post-évènements, pouvez-vous :
  - justifier et discuter l'impact du recours à l'étude DESCAR-T pour estimer ces probabilités de transition ?
  - clarifier la plausibilité clinique d'un recours à des données de survie globale ayant des définitions différentes entre le bras liso-cel et le bras traitement standard ?
  - justifier l'hypothèse qui sous-tend que l'ensemble des patients du bras traitement standard ont reçu un traitement par CAR-T en 3e ligne, compte-tenu du recours aux données de l'étude DESCAR-T pour la survie globale dans ce bras ?
12. De manière générale, il est attendu que les choix des méthodes d'extrapolation de l'efficacité soient dûment justifiés, notamment lors de recours à des modèles flexibles. La méthode doit être détaillée et le détail de l'ensemble des lois de distribution testées et des critères AIC/BIC est attendu ainsi que d'un graphique permettant la comparaison de l'ensemble des distributions testées. En particulier, pouvez-vous justifier davantage statistiquement et cliniquement :
  - le recours à des modèles flexibles au travers de fonctions spline pour les deux bras de traitement pour l'estimation de la survie sans évènement alors qu'un modèle flexible est d'ores et déjà proposé au travers une hypothèse de guérison ? Il est attendu une modification de ce surajustement, en privilégiant l'un ou l'autre des modèles flexibles proposés, conformément aux recommandations méthodologiques récentes (ex. DSU NICE (25,26)) ?
  - le recours à la fonction log normale pour la survie globale dans le bras traitement standard au vu de l'écart entre la courbe estimée et la courbe de Kaplan Meier montrant une sous-estimation à partir de 16 mois par rapport aux données du registre DESCAR-T ?
13. Pouvez-vous justifier le choix de considérer un surrisque de mortalité indépendant du traitement reçu ?

### **Evènements intercurrents**

14. Pouvez-vous justifier le choix, non fréquent et non conservateur, de modéliser les EI en post-évènements, compte-tenu notamment de l'absence de modélisation de l'efficacité des traitements ultérieurs ?

15. Pouvez-vous préciser si les événements indésirables ont un impact ou non sur la mortalité, compte-tenu de la gravité de certains d'entre eux ? Si oui, pouvez-vous présenter les modalités de l'intégration de ce risque de mortalité compétitif ?
  16. Concernant les arrêts de traitement du bras traitement standard, pouvez-vous :
    - présenter les sources de données permettant de définir les durées de traitement ainsi que les données finalement intégrées dans le modèle ?
    - explorer l'incertitude autour de ces durées de traitement en proposant des sources de données alternatives ?
    - clarifier la proportion de patients ayant une autogreffe de cellules souches hématopoïétique (ACSH), compte-tenu des arrêts de traitement avant l'ACSH observé chez plus de 50% des patients du bras traitement standard dans l'essai et préciser la méthode d'intégration de ces arrêts dans le modèle ?
  17. Concernant les traitements ultérieurs, pouvez-vous :
    - présenter les données relatives aux traitements ultérieurs intégrées dans le modèle en analyse de référence et en analyse complémentaire (source de données, proportion de patients concernés, distribution pour chaque bras de traitement, durées de traitements modélisées) ?
    - présenter les hypothèses de modélisation relatives aux traitements ultérieurs ? Ces hypothèses devront être dûment expliquées, justifiées et explorées en analyse de sensibilité.
    - justifier l'absence de retraitement par un CAR-T en 3e ligne pour les patients du bras liso-cel ?
- 

## IDENTIFICATION, MESURE ET VALORISATION DES UTILITES

18. Pouvez-vous présenter une analyse détaillée et structurée des scores d'utilités et des décrets d'utilité liés aux chimiothérapies pré-traitement, notamment le taux de complétion, les moments de recueil et les résultats par bras de traitement de l'étude TRANSFORM et TRANSCEND NHL 001 et discuter de l'impact des différences entre les patients sur l'estimation des scores d'utilité pré et post-événement ?
19. Pouvez-vous justifier, selon vos données, l'absence de recours à un modèle mixte à mesures répétées et discuter de l'impact de cette absence sur la robustesse des scores estimés et sur les résultats de la modélisation ?
20. Pouvez-vous justifier le choix de retenir des scores d'utilité indépendant du traitement reçu au regard de la plausibilité clinique (administration et mécanisme d'action des stratégies thérapeutiques différents) et des résultats observés dans l'essai clinique ?
21. Dans le cas où l'ajustement sur l'âge des scores d'utilité produit un score d'utilité en survie sans-événement supérieur au score d'utilité de la population générale : ne serait-il pas davantage pertinent et robuste de privilégier en analyse de référence :
  - une autre approche d'ajustement des scores d'utilité (issus de l'EQ-5D-5L) sur l'âge conservatrice et palliant cette limite ?
  - si non, une approche d'ajustement sur l'âge conservatrice et fondée sur un mapping de l'EQ-5D-5L vers l'EQ-5D-3L ?
22. Pouvez-vous justifier l'hypothèse selon laquelle un décrement d'utilité lié à une progression de la maladie en 2e est équivalent à une progression de la maladie en 3e ligne, compte-tenu notamment de la détérioration de l'état de santé des patients traités à un stade plus avancé de la

maladie ? Sauf argumentation convaincante, il est attendu un choix plus fréquent en modélisation économique (par exemple, un score d'utilité en post-événement en 2e ligne équivalent à un score d'utilité en survie sans événement en 3e ligne).

23. Pouvez-vous justifier le choix de la mobilisation de l'essai TRANSCEND NHL 001 pour déterminer la valeur d'utilité de l'état post événement et conduire des analyses de sensibilité pour estimer l'incertitude engendrée par ce choix ?

## IDENTIFICATION, MESURE ET VALORISATION DES COÛTS

24. De manière générale, il est attendu une simplification et une restructuration de cette partie (i.e. coûts d'acquisition), pour faciliter la lisibilité, ainsi qu'une mise à jour des références et notamment des tableaux.
25. Concernant l'estimation des coûts relatifs aux prises en charge hospitalières, pouvez-vous discuter la validité des coûts de séjours estimés à partir de l'étude nationale des coûts lorsque le taux de sondage est faible (cf. guide méthodologique) ? Le cas échéant, pouvez-vous estimer l'impact attendu sur les résultats d'une valorisation par les tarifs des séjours concernés ?
26. Pouvez-vous justifier l'utilisation des données de DESCAR-T pour définir les traitements ultérieurs, compte-tenu notamment de l'absence de retraitement par un CAR-T en 3e ligne après un traitement par CAR-T en 2e ligne dans cette étude, au regard des autres études présentées dans ce dossier et non utilisées dans ce paragraphe (i.e. essai clinique ZUMA 7) ? Il est attendu a minima des analyses de sensibilité en scénario sur la source de données mobilisée afin d'estimer l'incertitude autour de ce choix.
27. Pouvez-vous justifier l'utilisation du GHM 16M071 « Donneur de moelle » à la place du GHM 28Z16Z « Aphérèses sanguines, en séances » pour les séances d'aphérèse ?
28. Pouvez-vous justifier l'absence de différenciation, lors de la valorisation des chimiothérapies par GHM, entre les chimiothérapies réalisées en séances et celles réalisées en hospitalisation complète ?

*Explication : Les GHM retenus doivent prendre en considération les chimiothérapies réalisées en séance versus les hospitalisations complètes. Actuellement, l'identification des GHM ne reflète pas cette différenciation.*

29. Pouvez-vous justifier une valorisation du coût de transport identique entre les deux bras de traitement, compte-tenu du nombre limité de centres qualifiés CAR-T sur le territoire français ?
30. Pouvez-vous précisez ce que représente le poste de coût correspondant à l'activation d'un centre ?

## VALIDATION

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

## ANALYSES DE SENSIBILITE

32. Pouvez-vous présenter des analyses de sensibilité en scénario explorant l'incertitude autour de l'hypothèse de guérison proposée, notamment avec un scénario considérant une application de l'hypothèse de guérison plus tardive que 5 ans et un scénario extrême ne considérant pas d'hypothèse de guérison ?

33. Concernant les analyses de sensibilité déterministes univariées, il est attendu une variation plus importante des paramètres dont les bornes ont été fixées arbitrairement, et uniquement en cas d'indisponibilité des intervalles de confiance à 95 %.
34. Aucune description de l'analyse de sensibilité probabiliste n'a été présentée. Pouvez-vous présenter un tableau synthétique détaillant les paramètres inclus et leurs distributions (paramètres, distributions statistiques, paramètres des distributions statistiques, justification) ?

## PRESENTATION DES RESULTATS

35. Pouvez-vous présenter l'ensemble des résultats de l'analyse déterministe univariée sans restriction sur le nombre de variables ayant le plus d'impact sur les résultats ?
36. Pouvez-vous discuter de la différence des années de vie gagnées observées entre liso-cel et les traitements usuels ?
37. Pouvez-vous discuter le coût nul lié à la phase de prétraitement dans le bras standard (tableau 71) ?

---

## Analyses d'impact budgétaire

---

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

## CHOIX STRUCTURANT

### Objectif

38. Concernant la restriction de l'objectif de l'analyse d'impact budgétaire, pouvez-vous :
  - justifier ce choix, compte-tenu de la disponibilité des données pour les patients non éligibles à une stratégie intégrant l'auto-greffe dans les essais TRANSCEND-PILOT et TRANSCEND-WORLD ?
  - discuter l'impact de choix sur les résultats ?
  - proposer des analyses de sensibilité en scénario pour explorer l'incertitude autour de la taille de la population cible compte-tenu de la restriction de l'objectif, par rapport à l'AMM ?

### Parts de marché

39. Pouvez-vous fournir des analyses de sensibilité en scénario faisant varier les parts de marché selon les différentes hypothèses de pénétration du produit sur le marché (ex. une analyse en lien ou non avec le nombre de créneaux d'aphérèse alloués, de manière plus importante que celles présentées, afin d'explorer l'incertitude autour de ce paramètre) ?
40. Pouvez-vous conduire des analyses de scénario faisant varier les parts de marché de l'analyse complémentaire fondées sur différentes hypothèses de pénétration de liso-cel et axi-cel et discuter ces dernières, notamment au regard des déterminants de prescription d'un CAR-T plutôt qu'un autre ?

## ANALYSES DE SENSIBILITE

41. Concernant les analyses de sensibilité déterministes univariées, il est attendu une variation plus importante des paramètres dont les bornes ont été fixées arbitrairement, uniquement en cas d'indisponibilité des intervalles de confiance à 95 %.

# Table des illustrations et des tableaux

---

## Table des figures

Figure 1. Structure du modèle de semi-Markov à 3 états - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Septembre 2023	41
Figure 2. Survie sans évènement extrapolée par la distribution gamma-généralisée à partir des données de l'étude TRANSFORM - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Septembre 2023	42
Figure 3. Ajustement des distributions paramétriques à la courbe de Kaplan-Meier de la survie global des patients du registre DESCAR-T - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Septembre 2023	42
Figure 2. Courbes de KM de la SSE sur la population de l'analyse complémentaire exploratoire - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Septembre 2023	44
Figure 5. Proportion de patients dans chaque état de santé au cours du temps - bras liso-cel - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Septembre 2023	57
Figure 6. Proportion de patients dans chaque état de santé au cours du temps - bras traitement standard - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Septembre 2023	57
Figure 7. Diagramme en tornade de l'analyse de référence pour le RDCR en €/par année de vie gagnée et €/QALY gagné - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Septembre 2023	61
Figure 8. Diagramme en tornade de l'analyse de référence pour les coûts incrémentaux - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Septembre 2023	61
Figure 9. Diagramme en tornade de l'analyse de référence pour les années de vie et les QALYs incrémentaux - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Septembre 2023	61
Figure 10. Nuage de points issu de l'analyse probabiliste, critère de résultats en années de vie gagnées - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Septembre 2023	62
Figure 11. Nuage de points issu de l'analyse probabiliste, critère de résultats en QALY- Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Septembre 2023	62
Figure 12. Courbes d'acceptabilité issues de l'analyse probabiliste, critère de résultat en années de vie - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Septembre 2023	63
Figure 13. Courbes d'acceptabilité issues de l'analyse probabiliste, critère de résultat en QALY - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Septembre 2023	63
Figure 14. Convergence du RDCR en fonction du nombre de simulations réalisées en années de vie gagnées et en QALY gagnées - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Septembre 2023	64
Figure 7. Ratio différentiel coût résultat de liso-cel en euros par années de vie gagnées versus surveillance en fonction du prix de liso-cel - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Septembre 2023	65

Figure 8. Ratio différentiel coût résultat de liso-cel en euros par QALY gagnés versus surveillance en fonction du prix de liso-cel - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Septembre 2023	65
Figure 17. Frontière d'efficacité, analyse complémentaire exploratoire intégrant axi-cel - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Septembre 2023	67
Figure 18. Diagramme en tornade de l'analyse complémentaire exploratoire pour les RDCR - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Septembre 2023	69
Figure 19. Diagramme en tornade de l'analyse complémentaire exploratoire pour les coûts incrémentaux - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Septembre 2023	70
Figure 20. Diagramme en tornade de l'analyse complémentaire exploratoire pour les années de vie gagnées et les QALYs gagnés - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Septembre 2023	70
Figure 21. Nuage de points issu de l'analyse probabiliste (analyse complémentaire exploratoire), critère de résultat en années de vie - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Septembre 2023	71
Figure 22. Nuage de points issu de l'analyse probabiliste (analyse complémentaire exploratoire), critère de résultat en QALY - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Septembre 2023	71
Figure 23. Courbes d'acceptabilité issues de l'analyse probabiliste (analyse complémentaire exploratoire) pour un RDCR exprimé en année de vie gagnée (A) ou QALY gagné (B) - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Septembre 2023	72
Figure 24. Nuage de points issu de l'analyse probabiliste - analyse complémentaire exploratoire, liso-cel vs axi-cel) - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Septembre 2023	72
Figure 25. Estimation de la population cible de liso-cel - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Septembre 2023	73
Figure 26. Structure du modèle d'analyse d'impact budgétaire de liso-cel - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Septembre 2023	74
Figure 27. Inclusion des patients dans le modèle - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Septembre 2023	76
Figure 26. Evolution des parts de marché au cours du temps de liso-cel et du traitement standard (analyse de référence) - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Septembre 2023	76
Figure 29. Estimation des données cliniques et des coûts dans le modèle - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Septembre 2023	77
Figure 30. Coûts incrémentaux par poste de dépense sur l'horizon temporel de 3 ans (scénario avec liso-cel vs scénario sans liso-cel), en millions d'euros - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Septembre 2023	85
Figure 31. Coûts incrémentaux totaux par année (scénario avec liso-cel vs. scénario sans liso-cel) - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Septembre 2023	85

Figure 32. Diagramme de Tornado lié aux analyses de sensibilité déterministes - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Septembre 2023	89
Figure 33. Coûts incrémentaux par poste de dépense sur l'horizon temporel de 3 ans (scénario avec liso-cel vs scénario sans liso-cel) – analyse complémentaire exploratoire - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Septembre 2023	93
Figure 34. Coûts incrémentaux totaux par année (scénario avec liso-cel vs. scénario sans liso-cel) - analyse complémentaire exploratoire - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Septembre 2023	93

## 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	8
Tableau 3. Contexte administratif	9
Tableau 4. Contexte clinique	10
Tableau 5. Essais cliniques en cours	11
Tableau 6. Sélection des comparateurs - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Septembre 2023	39
Tableau 7. Caractéristiques de la population simulée - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Septembre 2023	39
Tableau 8. Caractéristiques des patients inclus dans l'étude TRANSFORM et la cohorte REALYSA (éligibles à une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques) - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Septembre 2023	40
Tableau 9. Répartition du premier évènement au cours du temps pour l'étude TRANSFORM - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Septembre 2023	42
Tableau 10. Résumé des données cliniques intégrées dans le modèle – analyse de référence - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Septembre 2023	43
Tableau 11. Els de grades 3-4 intégrés dans la modélisation incluant les EILT et les EIIP – analyse de référence – analyse de référence - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Septembre 2023	44
Tableau 12. Mise en perspective des caractéristiques à l'inclusion des patients inclus dans l'étude TRANSFORM et l'étude TRANSCEND (3ème ligne uniquement) - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Septembre 2023	46
Tableau 13. Nombre questionnaires de qualité de vie de l'étude TRANSCEND NHL 001 restreintes aux patients en 3ème ligne de traitement recueillis au cours du temps, par état de santé - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Septembre 2023	47
Tableau 14. Valeurs d'utilité moyennes par état de santé (analyse de référence) - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Septembre 2023	47
Tableau 15. Désutilités associées aux Els modélisés- Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Septembre 2023	47
Tableau 16. Ressources consommés, coûts unitaires et coûts par cycle - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Septembre 2023	49

Tableau 17. Résultats coût-utilité actualisés de l'analyse de référence (RDCR) - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Septembre 2023	55
Tableau 17. Coûts par poste pour liso-cel et le traitement standard, sur un horizon temporel de 20 ans (analyse de référence) - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Septembre 2023	55
Tableau 17. Résultats actualisés de l'analyse de référence en années de vie et en QALYs - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Septembre 2023	56
Tableau 18. Proportion de patients dans chaque état de santé et pour chaque bras (analyse de référence) - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Septembre 2023	56
Tableau 21. Analyses de sensibilité relatives aux choix structurants de l'évaluation - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Septembre 2023	57
Tableau 22. Analyses de sensibilité sur les choix de modélisation - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Septembre 2023	58
Tableau 23. Résultats de l'ASD sur les 10 paramètres influençant le plus les résultats - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Septembre 2023	59
Tableau 24. Comparaison des résultats moyens de l'ASP et des résultats sur l'analyse de référence - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Septembre 2023	61
Tableau 23. Analyses de sensibilité sur les prix de liso-cel - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Septembre 2023	64
Tableau 26. Résultats actualisés de l'analyse de référence en années de vie et en QALYs - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Septembre 2023	66
Tableau 27. Proportion de patients dans chaque état de santé et pour chaque bras (analyse complémentaire exploratoire) - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Septembre 2023	66
Tableau 28. Coûts par poste pour liso-cel, axi-cel et le traitement standard, sur un horizon temporel de 20 ans (analyse complémentaire exploratoire) - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Septembre 2023	66
Tableau 29. Résultats coût-utilité actualisés de l'analyse de référence (RDCR) - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Septembre 2023	67
Tableau 30. Résultats de l'ASD sur les 10 paramètres influençant le plus les résultats (ACE), RDCR en €/année de vie gagnée - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Septembre 2023	68
Tableau 31. Résultats de l'ASD sur les 10 paramètres influençant le plus les résultats (ACE), RDCR en €/QALY gagné - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Septembre 2023	68
Tableau 32. Comparaison des résultats moyens actualisés de l'ASP et des résultats sur l'analyse complémentaire exploratoire - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Septembre 2023	70
Tableau 4. Population incidente en 2018 et modélisée sur l'horizon temporel de l'analyse - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Septembre 2023	74

Tableau 5. Population cible incidente en 2018 et sur l'horizon temporel de l'analyse - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Septembre 2023	74
Tableau 10. Distribution des parts de marché sans l'introduction de liso-cel – Analyse principale - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Septembre 2023	76
Tableau 11. Nombre de créneaux d'aphérèses alloués à la France sur l'horizon 2023-2025 - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Septembre 2023	76
Tableau 12. Distribution des parts de marché à la suite de l'introduction de liso-cel dans le scénario « avec liso-cel » – Analyse de référence - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Septembre 2023	76
Tableau 38. Description des coûts relatifs à chaque intervention considérée dans l'AIB - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Septembre 2023	77
Tableau 39. Population rejointe – Analyse de référence - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Septembre 2023	81
Tableau 40. Coût moyen total par patient pour chaque traitement - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Septembre 2023	82
Tableau 41. Coût total annuel et cumulé pour chaque traitement - analyse de référence - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Septembre 2023	83
Tableau 42. Impact budgétaire relatif à l'introduction de liso-cel dans la prise en charge de l'indication évaluée - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Septembre 2023	84
Tableau 43. Synthèse des résultats cumulés des analyses de sensibilité sur un horizon temporel de 3 ans - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Septembre 2023	86
Tableau 44. Paramètres intégrés dans la DSA ayant le plus d'impact sur les résultats de l'analyse d'impact budgétaire - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Septembre 2023	87
Tableau 45. Coûts moyens par patient pour chaque traitement - analyse complémentaire exploratoire - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Septembre 2023	89
Tableau 46. Coût total annuel et cumulé pour chaque traitement - analyse complémentaire exploratoire - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Septembre 2023	90
Tableau 47. Impact budgétaire relatif à l'introduction de liso-cel dans la prise en charge de l'indication évaluée - analyse complémentaire exploratoire - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Septembre 2023	92
Tableau 48. Synthèse des résultats cumulés des analyses de sensibilité sur un horizon temporel de 3 ans (ACE) - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Septembre 2023	94

# Références bibliographiques

---

1. Tilly H, Gomes da Silva M, Vitolo U, Jack A, Meignan M, Lopez-Guillermo A, et al. Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Annals of Oncology*. 2015 Sep 1;26:v116–25.
2. NCCN [Internet]. [cited 2023 Nov 21]. NCCN Guidelines for B-Cell Lymphomas V.2.2023. Available from: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail>
3. Westin J, Sehn LH. CAR T cells as a second-line therapy for large B-cell lymphoma: a paradigm shift? *Blood*. 2022 May 5;139(18):2737–46.
4. NCCN [Internet]. 2022 [cited 2023 Nov 21]. NCCN Guidelines for B-Cell Lymphomas V.5.2022. Available from: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail>
5. Guidelines for B-Cell Lymphomas V.5.2022 – Interim. NCCN; 2022 Jun.
6. Vosuri V, Kaisreddy R, Bandi S. Comparison of salvage therapies for relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): Network meta-analysis. *JCO*. 2019 May 20;37(15\_suppl):e19037–e19037.
7. Assouline S, Li S, Gisselbrecht C, Fogarty P, Hay A, van den Neste E, et al. The conditional survival analysis of relapsed DLBCL after autologous transplant: a subgroup analysis of LY.12 and CORAL. *Blood Adv*. 2020 May 12;4(9):2011–7.
8. Kambhampati S, Saumoy M, Schneider Y, Serrao S, Solaimani P, Budde LE, et al. Cost-effectiveness of second-line axi-cabtagene ciloleucel in relapsed refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Blood*. 2022 Nov 10;140(19):2024–36.
9. van Hout BA, Shaw JW. Mapping EQ-5D-3L to EQ-5D-5L. *Value Health*. 2021 Sep;24(9):1285–93.
10. Indice des prix à la consommation - Base 2015 - Ensemble des ménages - France - Services de santé | Insee [Internet]. [cited 2023 Nov 15]. Available from: <https://www.insee.fr/fr/statistiques/serie/001763845>
11. Beauvais D, Andrienne C, Aubrun C, Berquier M, Bole S, Caulier A, et al. Le parcours de soins du patient dans le cadre des CAR T-cell : recommandations de la Société francophone de greffe de moelle et de thérapie cellulaire (SFGM-TC). *Bulletin du Cancer*. 2020 Dec 1;107(12, Supplément):S170–7.
12. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cited 2023 Nov 21]. Choix méthodologiques pour l'évaluation économique à la HAS. Available from: [https://www.has-sante.fr/jcms/r\\_1499251/fr/choix-methodologiques-pour-l-evaluation-economique-a-la-has](https://www.has-sante.fr/jcms/r_1499251/fr/choix-methodologiques-pour-l-evaluation-economique-a-la-has)
13. SPF. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018 : étude à partir des registres des cancers du réseau Francim. Résultats préliminaires. Synthèse. [Internet]. [cited 2023 Oct 23]. Available from: <https://www.santepubliquefrance.fr/notices/estimations-nationales-de-l-incidence-et-de-la-mortalite-par-cancer-en-france-metropolitaine-entre-1990-et-2018-etude-a-partir-des-registres-des>
14. Al-Tourah AJ, Gill KK, Chhanabhai M, Hoskins PJ, Klasa RJ, Savage KJ, et al. Population-based analysis of incidence and outcome of transformed non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol*. 2008 Nov 10;26(32):5165–9.
15. Scott DW, King RL, Staiger AM, Ben-Neriah S, Jiang A, Horn H, et al. High-grade B-cell lymphoma with MYC and BCL2 and/or BCL6 rearrangements with diffuse large B-cell lymphoma morphology. *Blood*. 2018 May 3;131(18):2060–4.
16. Salaverria I, Siebert R. Follicular lymphoma grade 3B. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2011 Jun;24(2):111–9.
17. Liu Y, Barta SK. Diffuse large B-cell lymphoma: 2019 update on diagnosis, risk stratification, and treatment. *Am J Hematol*. 2019 May;94(5):604–16.
18. HAS. Avis de la Commission de la transparence du 15 février 2023 relatif à YESCARTA. [Internet]. 2023. Available from: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-20056\\_YESCARTA\\_LDGCB\\_PIC\\_EI\\_AvisDef\\_CT20056\\_EPI767.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-20056_YESCARTA_LDGCB_PIC_EI_AvisDef_CT20056_EPI767.pdf)
19. Coiffier B, Sarkozy C. Diffuse large B-cell lymphoma: R-CHOP failure-what to do? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2016 Dec 2;2016(1):366–78.
20. Coiffier B, Thieblemont C, Van Den Neste E, Lepeu G, Plantier I, Castaigne S, et al. Long-term outcome of patients in the LNH-98.5 trial, the first randomized study comparing rituximab-CHOP to standard CHOP chemotherapy in DLBCL patients: a study by the Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte. *Blood*. 2010 Sep 23;116(12):2040–5.
21. Pfreundschuh M, Kuhnt E, Trümper L, Osterborg A, Trneny M, Shepherd L, et al. CHOP-like chemotherapy with or without rituximab in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma: 6-year results of an open-label randomised study of the MabThera International Trial (MInT) Group. *Lancet Oncol*. 2011 Oct;12(11):1013–22.

22. HAS. Avis de la Commission de la Transparence du 24 mars 2021 pour la réévaluation de YESCARTA dans le traitement des patients adultes atteints d'un lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) et de lymphome médiastinal primitif à grandes cellules B (LMPGCB) réfractaire ou en rechute, après au moins deux lignes de traitement systémique. [Internet]. Available from: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19018\\_YESCARTA\\_PIC\\_REEV\\_AvisDef\\_CT19018.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19018_YESCARTA_PIC_REEV_AvisDef_CT19018.pdf)
23. Westin J, Sehn LH. CAR T cells as a second-line therapy for large B-cell lymphoma: a paradigm shift? *Blood*. 2022 May 5;139(18):2737–46.
24. Onco-Occitanie. Référenciel régional 'Traitement des lymphomes de l'adulte' [Internet]. 2020. Available from: <https://www.onco-occitanie.fr/pro/article/referentiel-regional-2020-traitement-des-lymphomes-de-ladulte>
25. Latimer NR. Survival Analysis For Economic Evaluations Alongside Clinical Trials - Extrapolation with Patient-Level Data [Internet]. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2013 [cited 2023 Sep 12]. (NICE Decision Support Unit Technical Support Documents). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK395885/>
26. Flexible methods for survival analysis TSD [Internet]. 2022 [cited 2023 Sep 12]. Available from: <https://www.sheffield.ac.uk/nice-dsu/tsds/flexible-methods-survival-analysis>

# Abréviations et acronymes

Abréviation	Acronyme
<b>AAP</b>	Autorisation d'accès précoce
<b>ACE</b>	Analyse Coût Efficacité
<b>ACSH</b>	Autogreffe de Cellules Souches Hématopoïétiques
<b>ACU</b>	Analyse Coût Utilité
<b>AMM</b>	Autorisation de Mise sur le Marché
<b>ASMR</b>	Amélioration du Service Médical Rendu
<b>AVG</b>	Années de Vie Gagnées
<b>Axi-cel</b>	Axicabtagene ciloleucel
<b>CAR-T</b>	Chimeric Antigen Receptor-T (récepteur antigénique chimérique)
<b>CEESP</b>	Commission d'évaluation économique et de santé publique
<b>CNEDIMTS</b>	Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé
<b>CIHD</b>	Chimiothérapie d'Intensification à Haute Dose
<b>CSH</b>	Cellules Souches Hématopoïétiques
<b>ECOG</b>	Eastern Cooperative Oncology Group
<b>EIs</b>	Evénements Indésirables
<b>ET</b>	Ecart type estimé
<b>HAS</b>	Haute Autorité de santé
<b>HR</b>	Hazard Ratio
<b>HT</b>	Hors Taxe
<b>IB</b>	Impact budgétaire
<b>IC</b>	Intervalle de Confiance
<b>IPI</b>	International Prognostic Index
<b>LBHG</b>	Lymphome B de Haut Grade
<b>LDGCB</b>	Lymphome Diffus à Grandes Cellules B
<b>LF3B</b>	Lymphome Folliculaire de Grade 3B
<b>LHGCB</b>	Lymphome de Haut Grade à Cellules B
<b>Liso-cel</b>	Lisocabtagene maraleucel

<b>LMPGCB</b>	Lymphome Médiastinal Primitif à Grandes Cellules B
<b>LNH</b>	Lymphome Non Hodgkinien
<b>MAIC</b>	Matching Adjusted Indirect Comparison
<b>NCCN</b>	National Comprehensive Cancer Network
<b>PE</b>	Post-événement
<b>PPTTC</b>	Prix Public Toutes Taxes Comprises
<b>QALY</b>	Quality Adjusted Life Years
<b>RDCR</b>	Ratio Différentiel Coût Résultat
<b>R-DHAP</b>	Rituximab + Dexaméthasone + Cytarabine + Cisplatine
<b>R-GDP</b>	Rituximab + Gemcitabine + Dexaméthasone + Cisplatine
<b>R-ICE</b>	Rituximab + Ifosfamide + Carboplatine + Etoposide
<b>SE</b>	Sans événement
<b>SEM</b>	Service évaluation des médicaments
<b>SMR</b>	Standardized Mortality Ratio
<b>SSE</b>	Survie Sans Evènement
<b>TS</b>	Traitement Standard
<b>TTC</b>	Toutes Taxes Comprises

---

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

---

