



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

ÉVALUER

LES TECHNOLOGIES DE SANTÉ

AVIS ECONOMIQUE

CARVYKTI (ciltacabtagene autoleucel)

Traitement des patients adultes atteints d'un myélome multiple en rechute et réfractaire, ayant reçu au moins un traitement antérieur, incluant un agent immunomodulateur et un inhibiteur du protéasome, qui sont réfractaires au lénalidomide et dont la maladie a progressé pendant le dernier traitement

Validé par la CEESP le 9 septembre 2025

Sommaire

1. Avis de la CEESP relatif aux produits de santé	4
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	7
1.1.4. Conclusion de la commission	7
1.1.5. Données complémentaires	8
1.2. Synthèse des réserves émises par la CEESP	9
2. Complément A. Contexte de la demande	11
3. Complément B. Tableaux de synthèse	14
3.1. Étude d'efficience : synthèse de l'analyse critique	14
3.2. Étude d'efficience : synthèse des résultats et de l'analyse de l'incertitude	27
3.3. Analyse d'impact budgétaire : synthèse de l'analyse critique	30
3.4. Analyse d'impact budgétaire : synthèse des résultats et de l'analyse de l'incertitude	36
4. Complément C. de l'étude d'efficience	39
4.1. Synthèse des données cliniques	39
4.1.1. Synthèse des données d'efficacité	39
4.2. Choix structurants	43
4.2.1. Population d'analyse	43
4.2.2. Interventions comparées	45
4.3. Modélisation	46
4.3.1. Population simulée	46
4.3.2. Structure du modèle	47
4.3.3. Prise en compte de la dimension temporelle	47
4.3.4. Intégration des données cliniques	49
4.3.5. Estimation des probabilités d'occurrence associées aux événements intercurrents	55
4.4. Identification, mesure et valorisation des utilités (méthode)	58
4.4.1. Sources de données d'utilités liées aux états de santé	58
4.4.2. Intégration dans le modèle	58
4.5. Identification, mesure et valorisation des coûts (méthode)	61
4.5.1. Traitement par CARVYKTI	61
4.5.2. Traitements non-CAR-T (« traitements usuels »)	72
4.5.3. Coûts liés à la prise en charge des EI (CAR-T et traitements usuels)	74
4.5.4. Traitements post-progression	75
4.6. Validation du modèle	76

4.6.1. Validité interne	76
4.6.2. Validité externe	76
4.6.3. Validité croisée	78
4.7. Analyse de l'incertitude	81
4.7.1. Analyses de sensibilité sur les choix structurants de l'évaluation et sur les choix de modélisation	81
4.7.2. Incertitude relative aux données entrées dans le modèle	84
4.8. Résultats	85
4.8.1. Résultats désagrégés	85
4.8.2. Résultats de l'analyse coût-résultat	86
4.8.3. Exploration de l'incertitude	86
4.9. Analyse de référence : Résultats des analyses de sensibilité sur le prix	89
4.10. Analyse complémentaire (CARVYKTI vs. FLATIRON) : Résultats	94
4.11. Résultats des analyses de sensibilité sur les comparateurs	103
5. Complément D. de l'analyse d'impact budgétaire	105
5.1. Choix méthodologiques de l'analyse d'impact budgétaire	105
5.1.1. Estimation des populations	105
5.1.2. Scénarios de traitements à comparer	106
5.1.3. Le modèle de l'AIB	107
5.2. Les coûts	108
5.3. Choix des données cliniques nécessaires au calcul des coûts liés à la maladie et/ou au bénéfice clinique associé à l'intervention	109
5.4. Les analyses de sensibilité	109
5.5. Présentation des résultats	113
5.6. Analyses de sensibilité	117
Table des annexes	124
Table des illustrations et des tableaux	132
Références bibliographiques	138
Abréviations et acronymes	140

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 

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

Haute Autorité de santé – Service communication et information

5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – septembre 2025 – ISBN : 978-2-11-179597-6

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 JANSSEN-CILAG, soutient une demande de première inscription de CARVYKTI (ciltacabtagene autoleucel) 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 myélome multiple (MM) en rechute et réfractaire, ayant reçu au moins un traitement antérieur, incluant un agent immunomodulateur (IMiD) et un inhibiteur du protéasome (IP), qui sont réfractaires au lénalidomide et dont la maladie a progressé pendant le dernier traitement. La demande de remboursement est superposable à l'indication de l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) obtenue le 19/04/2024 en procédure centralisée.

Cette spécialité a déjà fait l'objet d'un avis économique¹ rendu par la Commission d'évaluation économique et de santé publique (CEESP) en décembre 2022, concernant la population des patients adultes atteints d'un MM en rechute et réfractaire, ayant reçu au moins trois traitements antérieurs, incluant un IMiD, un IP et un anticorps anti-CD38 et dont la maladie a progressé pendant le dernier traitement. La CEESP n'avait pas été en mesure de conclure sur le niveau d'efficacité et l'impact budgétaire du produit lors de cette première évaluation en raison d'une réserve majeure.

Le médicament est un médicament de thérapie innovante.

L'industriel estime la population cible à 1350 patients par an.

Le montant de l'indemnité maximale en autorisation d'accès précoce publié sur le site du Comité Economique des Produits de Santé (CEPS) au 15/04/2025 était de 420 000 € Hors taxe (HT) (1).

1.1.1.2. Revendications de l'industriel

L'industriel revendique :

- un service médical rendu important et une amélioration du service médical rendu modérée dans la stratégie thérapeutique (ASMR III) ;
- un RDCR de 41 545 €/QALY versus les traitements DPd/PVd au prix de [REDACTED] € Prix Public Toutes Taxes Comprises (PPTTC) par injection unique, retenu dans la modélisation ;
- un impact budgétaire de 419 millions d'€ sur trois ans au prix de [REDACTED] € PPTTC retenu dans la modélisation.

Le chiffre d'affaires prévisionnel de CARVYKTI (ciltacabtagene autoleucel) dans l'indication de la demande est estimé par l'industriel à [REDACTED] d'€ HT sur la période correspondant à la 2^e année pleine de commercialisation.

¹HAS. Avis économique de CARVYKTI (ciltacabtagene autoleucel). 13/12/2022. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2023-01/carvykti_13122022_avis_economique.pdf

L'industriel revendique une incidence sur l'organisation des soins, les pratiques professionnelles et les conditions de prise en charge des malades.

1.1.1.3. Autres indications et extensions à venir

L'industriel mentionne que plusieurs études sont en cours et sont susceptibles de donner lieu à des extensions d'indication dans le MM concernant les patients nouvellement diagnostiqués chez qui la greffe n'est pas prévue comme traitement de première intention et les patients nouvellement diagnostiqués éligibles à une autogreffe de cellules souches.

1.1.1.4. Contribution d'association de patients ou d'usagers

Dans le cadre de ce dossier, la contribution de l'Association Française des Malades du Myélome Multiple (AF3M) a été transmise à la HAS. Cette contribution met en avant l'impact du myélome multiple sur la qualité de vie des malades, en raison des symptômes liés à la maladie, notamment la fatigue ainsi que l'impact sur la qualité de vie des aidants. De plus, le manque d'efficacité des traitements standards actuels dans le myélome multiple sur un certain nombre de malades est évoqué.

1.1.2. Sur l'analyse de l'efficience

L'objectif, tel que défini par l'industriel, est d'évaluer l'efficience de ciltacabtagene autoleucel (cilta-cel) comparativement aux traitements DPd et PVd chez les patients adultes atteints d'un myélome multiple (MM) en rechute et réfractaire, ayant reçu au moins un traitement antérieur, incluant un agent immunomodulateur (IMiD) et un inhibiteur du protéasome (IP), qui sont réfractaires au lénalidomide et dont la maladie a progressé pendant le dernier traitement.

En raison de la restriction aux traitements DPd et PVd, correspondant aux bras comparateurs de l'essai CARTITUDE-4 (essai pivot de l'industriel), cet objectif est limité par rapport à la demande de remboursement soutenue par l'industriel et ne permet pas d'évaluer l'efficience de cilta-cel par rapport à l'ensemble des stratégies thérapeutiques dans l'indication.

1.1.2.1. En ce qui concerne la conformité méthodologique

La méthode sur laquelle repose l'analyse coût-résultat du produit dans la population de l'indication est acceptable, bien qu'elle soulève 2 réserves importantes et 2 réserves mineures.

Les réserves importantes portent sur :

- le maintien de la dynamique de l'effet du traitement par cilta-cel observée sur les données de l'essai pivot sur toute la durée de l'horizon temporel, qui est incertain au regard des données disponibles et notamment du peu de maturité des données de survie globale ;
- le report de la part associée au talquetamab (traitement non disponible en France) aux autres traitements post-progression augmentant, notamment, la proportion de patients traités par CAR-T dans le bras DPd/PVd. Ce choix entraîne une décorrélation des coûts associés à ce bras avec l'efficacité modélisée en post-progression, en faveur de cilta-cel.

Les réserves importantes et mineures sont détaillées dans le tableau 1 de synthèse des réserves et dans l'analyse critique de l'analyse d'efficience.

1.1.2.2. En ce qui concerne l'efficience

Il est rappelé que les résultats de l'évaluation économique doivent être lus avec précaution car ils reposent sur une comparaison limitée aux traitements du bras comparateur de l'essai

CARTITUDE-4 (essai pivot de l'industriel), qui représentent environ 10%² de la prise en charge dans l'indication.

Au prix revendiqué de [REDACTED] € TTC par injection unique, sur un horizon temporel de 15 ans et selon les choix structurants et hypothèses retenus par l'industriel dans la modélisation, l'évaluation économique de cilta-cel vs. DPd/PVd aboutit à :

- un surcoût actualisé de 169 721 € par patient, égal à la différence entre les coûts totaux actualisés s'élevant à 692 110 € pour le bras cilta-cel et à 522 389 € pour le bras DPd/PVd ;
- un différentiel de bénéfices de santé actualisés de 4,08 années de vie ajustées sur la qualité de vie (QALY) et de 4,65 années de vie gagnées (AVG), égal à la différence entre les bénéfices de 8,03 QALY et 9,18 AVG gagnées pour le bras cilta-cel et de 3,95 QALY et 4,53 AVG pour le DPd/PVd ;
- un RDCR de 41 545 €/QALY et de 36 480 €/AVG versus les traitements DPd/PVd.

La disposition à payer pour laquelle cilta-cel a une probabilité d'être « coût-efficace » par rapport aux traitements DPd/PVd de 80% est de 49 000 €/QALY.

Les principaux éléments qui génèrent de l'incertitude sur les résultats sont en lien avec l'absence de données à long terme et le peu de maturité des données de survie globale disponibles, ce qui ne permet pas de démontrer :

- le maintien de la dynamique de l'effet du traitement par cilta-cel observée sur les données de survie sans progression et survie globale de l'essai pivot tout au long de l'horizon temporel ;
- l'efficacité des traitements en post-progression, notamment dans le bras comparateur où environ 25% des patients ont reçu un CAR-T en post-progression. Une analyse de sensibilité en scénario ne prenant pas en compte les traitements ultérieurs aboutit à une augmentation du RDCR de 69% (70 101 €/QALY), en raison des coûts élevés associés aux traitements post-progression du bras comparateur.

L'analyse de sensibilité en scénario où l'horizon temporel est fixé à 10 ans, permettant de limiter l'incertitude liée à l'absence de données à long terme, montre une augmentation du RDCR de +38% (57 411 €/QALY).

Afin d'explorer l'incertitude liée aux comparateurs inclus dans l'analyse de référence, l'industriel a mené :

- une analyse complémentaire comparant cilta-cel à un bras plus représentatif de la pratique courante, en mobilisant l'étude FLATIRON³. Cette analyse complémentaire montre une augmentation du RDCR de 9% (45 398 €/QALY) par rapport à l'analyse de référence ;
- une analyse de sensibilité en scénario comparant cilta-cel à ide-cel. Cette analyse montre une augmentation du RDCR de 11% (46 226 €/QALY) par rapport à l'analyse de référence.

Ces résultats sont uniquement présentés à titre indicatif, puisqu'ils n'ont pas fait l'objet d'analyse critique par la HAS. Toutefois, ils suggèrent que la restriction sur les comparateurs sous-estime les résultats de l'évaluation économique dans des proportions contenues.

² Selon les données de l'étude observationnelle EMMY fournies par l'industriel.

³ Etude de cohorte de patients américains présentant les mêmes critères d'éligibilité que les patients de l'essai CARTITUDE-4.

1.1.3. Sur l'analyse d'impact budgétaire

L'objectif est d'évaluer l'impact sur les dépenses de l'Assurance Maladie de l'introduction de cilta-cel chez les patients adultes atteints d'un MM en rechute et réfractaire, ayant reçu au moins un traitement antérieur, incluant un IMiD et un IP, qui sont réfractaires au lénalidomide et dont la maladie a progressé pendant le dernier traitement.

1.1.3.1. En ce qui concerne la conformité méthodologique

La méthode sur laquelle repose l'évaluation de l'impact budgétaire de cilta-cel est acceptable, bien qu'elle soulève une réserve importante et deux réserves mineures.

La réserve importante porte sur l'exploration de l'incertitude liée aux choix structurants et paramètres de l'analyse d'impact budgétaire, qui est insuffisante.

Les réserves de l'analyse de l'impact budgétaire sont détaillées dans le tableau 2 de synthèse des réserves et l'analyse critique de l'analyse d'impact budgétaire.

1.1.3.2. En ce qui concerne l'impact budgétaire

Comme pour l'analyse de l'efficacité, les résultats de l'analyse budgétaire doivent être lus avec précaution car ils reposent sur une comparaison limitée aux traitements du bras comparateur de l'essai CARTITUDE-4 (essai pivot de l'industriel), qui représentent environ 10%² de la prise en charge dans l'indication.

Au prix revendiqué de ████████ € TTC par injection unique et selon les choix structurants et hypothèses retenus par l'industriel dans la modélisation, l'introduction de cilta-cel dans le panier de soins remboursables génère une augmentation des dépenses d'environ 419 millions d'€ cumulés sur 3 ans pour le traitement de ████████ patients au sein d'une population traitée totale de 3 865 patients.

Cet impact budgétaire correspond à une dépense totale sur 3 ans de 1 056 778 266 € dans le scénario sans cilta-cel versus 1 475 931 901 € dans le scénario où cilta-cel serait disponible, soit une hausse d'environ 40% des dépenses de l'Assurance Maladie dans cette indication.

Afin d'explorer l'incertitude liée aux comparateurs inclus dans l'analyse de référence, une analyse complémentaire a été menée par l'industriel avec un bras plus représentatif de la pratique courante, issu de l'étude FLATIRON, qui montre un impact limité sur les résultats de l'impact budgétaire (+4%). **Ce résultat est présenté uniquement à titre indicatif puisqu'il n'a pas fait l'objet d'analyse critique par la HAS.**

1.1.4. Conclusion de la commission

Compte tenu de ce qui précède, la Commission évaluation économique et de santé publique conclut que la portée des résultats de l'évaluation économique et de l'impact budgétaire est limitée dans la mesure où l'ensemble des options thérapeutiques cliniquement pertinentes n'est pas considéré. Les comparateurs retenus (DPd et PVd) représentent seulement 10%² de la prise en charge.

Pour autant, l'industriel a mené une analyse complémentaire avec un bras plus représentatif de la pratique courante, issu de l'étude FLATIRON ainsi qu'une analyse en scénario incluant le bras idéal⁴. Ces analyses suggèrent que la restriction sur les comparateurs sous-estime les résultats de l'évaluation économique et de l'impact budgétaire dans des proportions toutefois contenues.

⁴ Ces analyses n'ont pas fait l'objet d'une analyse critique par les services de la HAS.

Ainsi, la commission considère que les résultats des deux analyses de référence sont informatifs pour le décideur public :

- Sous les hypothèses retenues par l'industriel, au prix revendiqué de [REDACTED] € TTC et après actualisation, le cilta-cel se traduit par un surcoût de 169 721 € par patient et un gain de 4,08 QALY et de 4,65 AVG sur 15 ans. Le rapport associé est estimé à 41 545 €/QALY par rapport au bras DPd/PVd sur 15 ans.
- Ces résultats sont à interpréter également avec précaution en raison de l'incertitude liée aux données cliniques à disposition, au regard du peu de maturité des données de survie globale, qui impacte notamment :
 - l'hypothèse d'un maintien de la dynamique de l'effet du traitement par cilta-cel observée sur les données de l'essai pivot tout au long de l'horizon temporel ;
 - l'efficacité des traitements en post-progression, d'autant qu'environ 25% des patients du bras comparateur ont reçu un CAR-T en post-progression.
- La mise à disposition de cilta-cel dans le panier de soins remboursables génère une augmentation des dépenses d'environ 419 millions d'€ cumulés sur 3 ans, soit une augmentation de 40% des dépenses de l'Assurance maladie dans cette indication, pour le traitement de [REDACTED] patients.

1.1.5. Données complémentaires

Considérant les sources d'incertitude identifiées, les résultats de l'analyse d'efficience ont besoin d'être corroborés par des données comparatives ou en pratique courante, visant notamment à documenter :

- le maintien de l'efficacité du cilta-cel dans le temps ;
- la survie globale des patients ;
- l'efficacité comparative du cilta-cel versus les traitements utilisés en pratique courante ;
- les traitements post-progression reçus par les patients ainsi que leurs efficacités.

1.2. Synthèse des réserves émises par la CEESP

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

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

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

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

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

Libellé de la réserve	-	+	++
Modélisation			
Population simulée La transposabilité de la population simulée n'est pas assurée au regard des différences observées avec la population susceptible d'être traitée en pratique courante, notamment en termes d'âge, de score ECOG, de profil cytogénique ou de nombre de lignes de traitements antérieures, d'autant que ces variables sont identifiées comme étant des variables pronostiques dans la pathologie.	-		
Gestion de la dimension temporelle Le maintien de la dynamique de l'effet du traitement par ciltacel observée sur les données de survie sans progression et survie globale de l'essai pivot tout au long de l'horizon temporel n'est pas justifié au regard des données disponibles.		+	
Événements intercurrents Le report de la part associée au talquetamab (traitement non disponible en France) aux autres traitements post-progression augmente, notamment, la proportion de patients traités par CAR-T dans le bras DPd/PVd. Ce choix entraîne une décorrélation des coûts associés à ce bras avec l'efficacité modélisée en post-progression, en faveur de ciltacel.		+	
Mesure et valorisation des coûts			
L'estimation des coûts liés aux bras ciltacel est empreinte d'incertitude, principalement dû à une description incomplète de la valorisation des coûts de la prise en charge post-administration de ciltacel et le suivi post-progression. L'impact sur les résultats est attendu faible.	-		

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

Libellé de la réserve	-	+	++
Données cliniques mobilisées La transposabilité de la population d'analyse n'est pas assurée au regard des différences observées avec la population susceptible d'être traitée en pratique courante, notamment en termes d'âge, de score ECOG, de profil cytogénique ou de nombre de lignes de traitements antérieures, d'autant que ces variables sont identifiées comme étant des variables pronostiques dans la pathologie (en cohérence avec l'analyse d'efficacité).	-		
Coûts pris en compte L'estimation des coûts liés aux bras ciltacel est empreinte d'incertitude, principalement dû à une description incomplète de la valorisation des coûts de la prise en charge post-administration de ciltacel et le suivi post-progression. L'impact sur les résultats est attendu faible (en cohérence avec l'analyse d'efficacité).	-		

Libellé de la réserve	-	+	++
Analyses de sensibilité L'exploration de l'incertitude liée aux choix et paramètres de l'analyse d'impact budgétaire est insuffisante : – les analyses de sensibilité univariées ne couvrent pas l'ensemble des paramètres du modèle ; – certains choix à l'instar des parts de marché, auraient nécessité davantage d'analyses de sensibilité en scénario.		+	

2. Complément A. Contexte de la demande

Tableau 3. Contexte administratif*

Objet	Description
Traitement	CARVYKTI (ciltacabtagene autoleucel – cilta-cel) $3,2 \times 10^6$ - $1,0 \times 10^8$ cellules dispersion pour perfusion.
Laboratoire	JANSSEN-CILAG
Domaine thérapeutique	Onco-hématologie.
Motif de l'examen	Primo-inscription.
Listes concernées	Collectivités et divers services publics (CSP L.5123-2).
Indication de l'AMM	AMM centralisée en date du 19/04/2024 : « Traitement des patients adultes atteints d'un myélome multiple (MM) en rechute et réfractaire, ayant reçu au moins un traitement antérieur, incluant un agent immunomodulateur et un inhibiteur du protéasome, qui sont réfractaires au lénalidomide et dont la maladie a progressé pendant le dernier traitement. »
Indication demandée au remboursement	Identique au libellé de l'AMM.
SMR revendiqué	Important.
ASMR revendiquée	III.
Statut particulier	Médicament orphelin, 19/04/2024. Médicament de thérapie innovante.
Revendication d'incidence	Revendication d'une incidence sur l'organisation des soins, les pratiques professionnelles et les conditions de prise en charge des malades.
Accès dérogatoire	Non applicable.
Indemnité maximale d'AAP	Coût pour une dose (conditionnement : $3,2 \times 10^6$ - $1,0 \times 10^8$ cellules) : 420 000 € par UCD.
Prévisions par année sur 3 ans dans l'indication de la demande	– Chiffre d'affaires (HT) : [REDACTED] € en année 1, [REDACTED] € en année 2, [REDACTED] € en année 3. – Population rejointe : [REDACTED] patients en année 1, [REDACTED] patients en année 2, [REDACTED] patients en année 3.
Population cible revendiquée	Population cible : 1350.
CA annuel toutes indications confondues	CA toutes indications confondues : [REDACTED] d'€ HT en 2 ^e année pleine de commercialisation de l'indication évaluée.
Commercialisation et prise en charge à l'étranger dans l'indication, telle que déclarée par l'industriel	Allemagne : 285 000 € HT par dose. 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)
Mécanisme d'action du produit évalué	Le principe actif de CARVYKTI est ciltacabtagene autoleucel. CARVYKTI est une immunothérapie par lymphocytes T autologues, génétiquement modifiés, dirigés contre le BCMA (antigène de maturation des lymphocytes B), qui implique la reprogrammation des propres lymphocytes T d'un patient avec un transgène codant un récepteur antigénique chimérique (CAR) qui identifie et élimine les cellules qui expriment le BCMA. Le BCMA est principalement exprimé à la surface des cellules de la lignée B du myélome multiple malin, ainsi que des lymphocytes B et des plasmocytes à un stade avancé de leur développement. La protéine CAR de CARVYKTI présente deux anticorps à domaine unique ciblant le BCMA conçus pour conférer une grande spécificité contre le BCMA humain, un domaine de costimulation 4-1BB et un domaine cytoplasmique de signalisation CD3-zeta (CD3ζ). En se liant aux cellules exprimant le BCMA, le CAR favorise l'activation des lymphocytes T, leur expansion et l'élimination des cellules cibles.
Pathologie concernée	Myélome multiple.
Prise en charge thérapeutique	La classification actuelle du myélome élaborée selon les critères de l'<i>International Myeloma Working Group</i> (IMWG) distingue deux catégories de patients : les patients asymptomatiques pour lesquels il est recommandé généralement une simple surveillance, et les patients symptomatiques (atteinte osseuse, insuffisance rénale, hypercalcémie, anémie, infections intercurrentes, amylose) nécessitant une prise en charge adaptée à l'âge et aux comorbidités (2). En 1^{re} ligne de traitement, il est recommandé d'utiliser un anticorps anti-CD38 associé à un immunomodulateur +/- inhibiteur du protéasome : – chez les patients non éligibles à l'autogreffe de cellules souches : daratumumab + lénalidomide + dexaméthasone ou daratumumab + bortézomib + melphalan + prednisone ou lénalidomide + dexaméthasone ; – chez les patients éligibles à l'autogreffe de cellules souches : daratumumab + bortézomib + thalidomide + dexaméthasone puis melphalan + autogreffe. Un traitement d'entretien par lénalidomide peut ensuite être proposé. En cas de rechute ou de progression après la 1^{re} ligne, la décision thérapeutique dépend de l'âge, des traitements antérieurs, de la durée de la première rémission et des circonstances de la rechute, de la disponibilité de cellules souches périphériques (CSP), de l'état général et des comorbidités du patient. Les traitements de deuxième ligne et plus reposent sur des protocoles associant IMiD +/- IP +/- anticorps anti-CD38 et dexaméthasone en fonction des médicaments reçus au cours des lignes de traitements antérieurs et de la durée de la réponse. Chez les patients en rechute et réfractaires au lénalidomide, les traitements recommandés en première intention sont les protocoles suivants : – le protocole PVd (pomalidomide, bortézomib, dexaméthasone) ; – le protocole DPd (daratumumab, pomalidomide, dexaméthasone) ; – le protocole DKd (daratumumab, carfilzomib, dexaméthasone) ; – le protocole DVd (daratumumab, bortézomib, dexaméthasone) ; – le protocole Kd (carfilzomib, dexaméthasone) ; – le protocole IsaKd (isatuximab, carfilzomib, dexaméthasone) ; – le protocole SVd (sélinexor, bortézomib, dexaméthasone). Chez les patients ayant reçu au moins trois traitements antérieurs, incluant un IMiD, un IP et un anticorps anti-CD38, le choix se fera selon l'état général du patient, les traitements antérieurement reçus, les toxicités antérieures et les caractéristiques de la maladie. Plusieurs classes thérapeutiques peuvent être utilisées, selon le nombre de traitements antérieurs reçus : – différentes associations d'IMiD, IP et anticorps anti-CD38 disposent d'une AMM ; – les CAR-T : ABECMA (idecabtagene vicleucel) et CARVYKTI (ciltacabtagene autoleucel) ; – les anticorps bispécifiques : ELREXFIO (elranatamab), TECVAYLI (teclistamab) et TALVEY (talquetamab) ;

	chez les patients ayant reçu au moins quatre traitements antérieurs et dont la maladie est réfractaire à au moins deux inhibiteurs du protéasome, deux immunomodulateurs et un anticorps monoclonal anti-CD38 : NEXPOVIO (sélinexor).
Place revendiquée dans la stratégie thérapeutique	CARVYKTI représente une nouvelle option de traitement en une administration unique chez des patients adultes atteints d'un myélome multiple ayant reçu au moins un traitement antérieur, incluant un agent immunomodulateur et un inhibiteur du protéasome, qui sont réfractaire au lénelidomide et dont la maladie a progressé pendant le dernier traitement.

Tableau 5. Essais cliniques en cours

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
Indication 1 Patients atteints de MM nouvellement diagnostiqué chez qui la greffe n'est pas prévu comme traitement de première intention		
CARTITUDE-5 (NCT04923893)	Etude de phase III, contrôlée, randomisée, en ouvert comparant l'efficacité de CARVYKTI par rapport à un traitement standard VRd (suivi de Rd en traitement d'entretien) en termes de survie sans progression (critère de jugement principal).	<i>Primary completion date</i> estimée 2026
Indication 2 Patients atteints de MM nouvellement diagnostiqué éligibles à une autogreffe de cellules souches		
CARTITUDE 6 (NCT05257083)	Etude de phase III, contrôlée, randomisée, en ouvert comparant l'efficacité de DVRd suivi de CARVYKTI par rapport à DVRd suivi d'une autogreffe de cellules souches en termes de survie sans progression et de maintien de la maladie résiduelle négative (critères de jugement principaux).	<i>Primary completion date</i> estimée Q2 2026

3. Complément B. Tableaux de synthèse

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

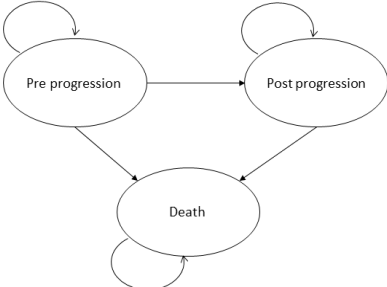
Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
Objectif		
L'objectif est d'évaluer l'efficacité de ciltacabtagene autoleucel (cilta-cel) comparativement aux traitements DPd (daratumumab, pomalidomide, dexaméthasone) et PVd (pomalidomide, bortézomib, dexaméthasone) chez les patients adultes atteints de myélome multiple (MM) en rechute ou réfractaire, ayant reçu au moins un traitement antérieur incluant un agent immunomodulateur (IMiD) et un inhibiteur du protéasome (IP), qui sont réfractaires au lénalidomide, et dont la maladie a progressé pendant le dernier traitement.	L'objectif proposé par l'industriel est restreint par rapport à l'indication de l'AMM et la demande de remboursement soutenue par l'industriel, puisqu'il ne permet pas d'évaluer l'efficacité de cilta-cel par rapport à l'ensemble des stratégies thérapeutiques recommandées dans la population de l'AMM, à savoir les patients adultes atteints de MM en rechute ou réfractaire, ayant reçu au moins un traitement antérieur incluant un IMiD et un IP, qui sont réfractaires au lénalidomide, et dont la maladie a progressé pendant le dernier traitement. Ainsi, les résultats de l'analyse doivent être interprétés en tenant compte de la restriction des comparateurs à ceux constituant le bras comparateur de l'essai pivot CARTITUDE-4 à savoir DPd et PVd [cf. la partie Options comparées].	Aucune
Choix structurants		
Type d'analyse : ACE + ACU.	Les types d'analyses sont conformes aux recommandations méthodologiques.	Aucune
Perspective : système de santé.	La perspective est conforme aux recommandations méthodologiques.	Aucune
Horizon temporel : 15 ans. Le choix de cet horizon temporel repose notamment sur : – l'histoire naturelle de la maladie et sa prise en charge ; – l'âge moyen de la population de l'essai CARTITUDE-4 à l'inclusion (61 ans) ; – la proportion de patients encore en vie dans le modèle (63,2% dans le bras cilta-cel et 17,4% dans le bras comparateur) ; – l'impact de cilta-cel sur la progression de la maladie (coût, morbi-mortalité, et qualité de vie) ; – le suivi médian des patients dans l'essai CARTITUDE-4 (33,6 mois).	La durée de l'horizon temporel paraît cohérente avec l'histoire naturelle de la maladie et les impacts attendus de la pathologie sur les coûts et la qualité de vie à long terme. Toutefois, au regard de la durée de suivi médian des patients dans l'essai CARTITUDE-4 (33,6 mois), dans l'essai CARTITUDE-1 (61,3 mois), des données de survie globale (SG) peu matures, et des hypothèses d'extrapolation de l'effet traitement retenu, il était à minima attendu une analyse de sensibilité avec un horizon temporel court (< 10 ans). L'analyse de sensibilité en scénario réalisée par l'industriel avec un horizon temporel à 10 ans montre un impact important sur le RDCR +38%.	[cf. gestion de la dimension temporelle]

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
Analyses de sensibilité : 13 ans (RDCR +8,15%) ; 10 ans (RDCR +38,2%) ; 20 ans (RDCR -6,3%).		
Actualisation : 2,5%. Analyses de sensibilité : 0% (RDCR -22,8%), 4,5% (RDCR +22,2%).	Le taux d'actualisation est conforme aux recommandations méthodologiques.	Aucune
Population d'analyse : patients adultes atteints de MM en rechute ou réfractaire, ayant reçu au moins un traitement antérieur incluant un IMiD et un IP, qui sont réfractaires au lénalidomide, et dont la maladie a progressé pendant le dernier traitement. La population d'analyse est également limitée aux patients dont l'état général permet la production et l'administration d'un CAR-T. Sous-population d'analyse : aucune.	La population d'analyse est cohérente avec l'objectif et la population de la demande de remboursement. L'industriel a fourni les <i>forest-plots</i> des analyses en sous-groupes de la survie sans progression (SSP) et de la survie globale (SG). Même si ces analyses restent exploratoires, leurs résultats auraient pu être discutés, en particulier concernant ceux de la SG où plusieurs caractéristiques suggèrent des différences dans les résultats (sexe, score ECOG, strate de randomisation sur le comparateur, stratification ISS, présence de plasmocytomes dans les tissus mous, type de MM, ethnie). Ainsi, l'absence de sous-population d'analyse aurait pu être davantage étayée, d'autant que certaines de ces caractéristiques sont identifiées comme étant des facteurs pronostiques dans la pathologie.	[cf. population simulée]
Options comparées L'identification et la sélection des options comparées retenus reposent sur les recommandations de l' <i>International Myeloma Working Group</i> (IMWG) publiée en 2021 (2), et des études en vie réelle (étude EMMY - étude observationnelle française rétrospective et étude FLATIRON – étude sur une cohorte américaine). Intervention évaluée : CARVYKTI (ciltacabtagene autoleucel - cilta-cel). Comparateurs : issus du bras comparateur de l'essai CARTITUDE-4 : – DPd (daratumumab, pomalidomide, dexaméthasone) ; – PVd (pomalidomide, bortézomib, dexaméthasone). Comparateurs exclus : – DKd (daratumumab, carfilzomib dexaméthasone), Isa-Kd (isatuximab, carfilzomib, dexaméthasone), DVd (daratumumab, bortézomib, dexaméthasone), Kd (carfilzomib, dexaméthasone), KPd (carfilzomib, pomalidomide, dexaméthasone), Isa-Pd (isatuximab, carfilzomib, dexaméthasone) ; – CAR-T : ABECMA (idecabtagene vicleucel – ide-cel).	Les seules stratégies thérapeutiques prises en compte dans l'analyse de référence sont les stratégies constituant le bras comparateur de l'essai CARTITUDE-4 (DPd et PVd). Ce choix est cohérent avec l'objectif de l'analyse qui est, pour rappel, restreint par rapport à la demande de remboursement et de l'AMM [cf. objectif] et permet également de mobiliser les données de l'essai pivot CARTITUDE-4, pour l'ensemble des deux bras de traitements. L'absence d'intégration des autres traitements disponibles dans l'indication a été documentée et justifiée par l'industriel après avoir analysé la faisabilité de différentes méthodes de comparaison indirecte : <i>Inverse Probability Treatment Weighting (IPTW)</i> , <i>Matching Adjusted Indirect Comparison (MAIC)</i> et méta-analyse en réseau. Aucune des trois méthodes ne permettaient de fournir des estimations robustes associées aux traitements disponibles. Par ailleurs, l'étude EMMY, étude observationnelle sur les données du Système national des données de santé (SNDS) entre 2017 et 2022, montre une forte hétérogénéité dans les stratégies thérapeutiques administrées aux patients atteints de MM précédemment traités par un IMiD et un IP, qui sont réfractaires au lénalidomide et dont la	Aucune

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
<i>Analyse complémentaire : comparaison versus les traitements de l'étude FLATIRON (RDCR +9,3%).</i> <i>Analyse de sensibilité : comparaison versus ide-cel (RDCR +11,3%).</i>	maladie a progressé pendant le dernier traitement. Cette étude met toutefois en évidence que la stratégie DPd constitue 9,6% de la prise en charge des patients de l'indication et la stratégie PVd est exclu des traitements présents dans cette étude. Ainsi, le bras DPd/PVd ne représente que 10% de la prise en charge dans l'indication de demande de remboursement. Afin d'explorer l'incertitude associée aux comparateurs inclus dans l'analyse de référence, l'industriel a mené une analyse complémentaire comparant le bras ciltacab au bras de l'étude FLATIRON, regroupant l'ensemble des traitements usuels. Il s'agit d'une étude de cohorte de patients américains présentant les mêmes critères d'éligibilité que les patients de l'essai CARTITUDE-4. L'étude FLATIRON, comme l'étude EMMY, met en avant l'hétérogénéité des traitements utilisés en pratique courante même si des différences concernant la part associée à chaque traitement sont observées entre les deux sources. Cette étude a été privilégiée pour l'analyse complémentaire à l'étude EMMY en raison des critères de jugement et des caractéristiques des patients similaires à ceux de l'essai CARTITUDE-4. Cette analyse complémentaire montre un impact sur le RDCR de +9,27% par rapport à l'analyse de référence. Enfin concernant l'exclusion de ide-cel, celle-ci est acceptable compte-tenu des éléments suivants : – le retrait de l'accès précoce chez les patients en 3^e ligne réduit la part de patient éligible à ce traitement ; – ce médicament ne présente pas de prix au J.O en France ; – une MAIC non ancrée a été réalisée par l'industriel, mais n'a pas été retenue en analyse de référence en raison de ses limites. Cependant, elle est présentée en analyse de sensibilité en scénario et montre un impact limité sur le RDCR (+11,27%).	

Modélisation

Population simulée : la population simulée correspond à la population en intention de traiter (<i>Intention-to-Treat</i> ; ITT) des patients inclus dans l'essai CARTITUDE-4. Analyse de la représentativité : comparaison des caractéristiques des patients simulées aux caractéristiques des patients de l'étude EMMY (cohorte rétrospective française de patients atteints de MM en 2L et +).	L'analyse de la représentativité suggère des différences entre les patients de la population simulée et les patients de la cohorte EMMY, notamment en termes : – d'âge : les patients de la population simulée sont plus jeunes que ceux de la cohorte EMMY (61 ans <i>versus</i> 71 ans respectivement) ; – de score ECOG : les patients de la population simulée sont dans un meilleur état de santé que ceux de la cohorte EMMY (99,5% ont un score ECOG 0-1 <i>versus</i> 71% respectivement), ce qui s'explique par les critères d'inclusion sur le score	Mineure
--	--	---------

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
<i>Analyses de sensibilité : poids des patients 70 kg (RDCR +1%) ; surface corporelle 1,7 m² (RDCR +0,9%).</i>	ECOG de l'essai CARTITUDE-4, communément observés dans les essais en oncologie ; – de profil cytogénétique : 61,2% de la population simulée est à haut risque cytogénétique <i>versus</i> 53,7% de la cohorte EMMY ; – de lignes de traitements antérieures : les patients de la population simulée ont reçu moins de lignes de traitement que ceux de la cohorte EMMY (33%, 41% et 27% des patients sont respectivement en 1^{re}, 2^e et 3^e ligne dans l'essai CARTITUDE-4, <i>versus</i> 13,8%, 45% et 41% dans l'étude EMMY). Selon l'industriel, ces différences ne sont pas susceptibles d'avoir un impact sur les résultats du modèle puisque les analyses en sous-groupes ne suggèrent pas de différence significative d'efficacité associée aux variables ci-dessus. Toutefois, ces variables sont identifiées dans la littérature et par les experts comme étant des facteurs pronostiques dans la pathologie. Ainsi, il ne peut pas être exclu que les différences observées entre les patients simulés et ceux de l'étude EMMY aient un impact sur l'efficacité du cilta-cel et donc sur le RDCR. Par ailleurs, les analyses de sensibilité en scénario fournies par l'industriel ne permettent pas d'explorer convenablement l'incertitude liée à ces différences, puisqu'elle ne fait varier que le poids et la surface corporelle.	
Modèle : Modèle de survie partitionnée. Etats du modèle : 3 états de santé, à savoir : – « survie sans progression » (SSP) ; – « survie post-progression » (SPP) ; – « décès ». Structure du modèle  <pre> graph TD A([Pre progression]) --> A A --> B([Post progression]) B --> B B --> C([Death]) C --> C </pre>	La structure du modèle retenue est cohérente avec l'histoire naturelle de la maladie. Compte-tenu des données de SG peu matures dans l'essai CARTITUDE-4, le recours à un modèle de Markov aurait pu être envisagé. L'industriel justifie cependant le choix du modèle de survie partitionnée par l'absence de données externes permettant d'estimer les probabilités de transition. A noter que le modèle soumis dans ce dossier est différent de celui déposé dans le cadre de l'avis d'efficacité validé par la CEESP en décembre 2022. Le modèle précédent (modèle de survie partitionnée précédé d'un arbre de décision) permettait de modéliser plus finement la trajectoire des patients du bras cilta-cel qui ne recevaient pas, in fine, l'injection de CAR-T.	Aucune

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
Événements intercurrents Événements indésirables (EI) – EI de grade ≥ 3 de chaque bras observés en pré-progression dans l'essai CARTITUDE-4. – EI spécifiques aux CAR-T pour le bras cilta-cel : syndrome de relargage des cytokines (SRC) et la neurotoxicité de tous grades. – Impact sur la qualité de vie et les coûts. L'ensemble des EI pris en compte est présenté dans la partie Complément C. Durée de traitement – Bras cilta-cel : • administration unique ; • les patients ayant initié la stratégie thérapeutique par cilta-cel mais n'étant pas allé jusqu'à l'administration sont pris en compte. – Bras DPd/PVd : durée des traitements observée dans l'essai CARTITUDE-4. – Impact sur la qualité de vie et les coûts. Traitements post-progression – Traitements post-progression observés dans l'essai CARTITUDE-4 par bras de traitement. – Impact sur les coûts uniquement. <i>Analyse complémentaire versus le bras traitements usuels (FLATIRON) : hypothèse d'équivalence réalisée avec le bras DPd/PVd de l'essai CARTITUDE-4 sur les EI et les traitements post-progression.</i>	Événements indésirables Le choix de retenir les EI de grade ≥ 3 ainsi que les EI spécifiques aux CAR-T est acceptable, compte-tenu de leur impact sur la qualité de vie et les coûts. Durée de traitement Les choix concernant les durées de traitement est acceptable. Les patients ayant initié la stratégie thérapeutique par cilta-cel mais n'étant pas allé jusqu'à l'administration sont modélisés à travers l'analyse en ITT. Traitements post-progression Le choix de considérer les traitements post-progression observés dans l'essai CARTITUDE-4 par bras de traitement est acceptable, puisqu'il est attendu que le traitement précédemment reçu impact le choix du traitement post-progression.	Aucune
Gestion de la dimension temporelle Durée de simulation : 15 ans. Cycles : 1 semaine, avec correction de demi-cycle. Hypothèses d'extrapolation :	La durée de simulation et des cycles sont acceptables compte-tenu de l'histoire naturelle de la pathologie et des données cliniques disponibles. La correction de demi-cycle n'était pas une nécessité au regard de la durée des cycles. Le maintien de l'effet du traitement par cilta-cel sur toute la durée de l'horizon temporel n'est pas justifié au regard du suivi médian des patients dans l'essai CARTITUDE-4 (33 mois) et des données sur la SG peu matures, d'autant qu'un horizon temporel long (15 ans) a été retenu en analyse de référence. En absence de données disponibles	

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
- Les données de l'essai CARTITUDE-4 sont extrapolées par l'approche basée sur le « <i>best-fit</i> » au-delà du suivi de l'essai par des fonctions paramétriques pour la SSP et la SG. - L'effet traitement de cilta-cel est supposé maintenu sur tout l'horizon temporel pour la SSP et la SG. - Les scores d'utilité sont identiques entre les deux groupes de traitement et dépendent uniquement de l'état de santé des patients. Aucune hypothèse d'extrapolation des données d'utilités n'a été réalisée. <i>Analyse de sensibilité : effet traitement relatif décroissant dans le temps (RDCR -7,3%).</i>	permettant de soutenir l'hypothèse d'un maintien de l'effet traitement tout au long de l'horizon temporel, un choix moins en faveur de cilta-cel aurait dû être fait. Une analyse de sensibilité en scénario qui teste une perte progressive de l'effet traitement à partir de la fin de l'essai clinique (45 mois) a été réalisé par l'industriel. Cette analyse montre un faible impact sur le RDCR (-7,25%). Toutefois, l'interprétation de cette analyse est limitée puisqu'aucune information sur la dynamique de cette perte est présentée dans le dossier.	Importante
Méthodes d'estimation des courbes de survie Sources de données - Essai CARTITUDE-4 : étude de phase III randomisée en ouvert multicentrique ayant pour objectif d'évaluer le traitement cilta-cel aux traitements DPd ou PVd chez les patients adultes ayant reçu 1 à 3 lignes de traitements antérieurs, comprenant un IP et IMID et réfractaire au lénalidomide. <i>Analyse complémentaire versus le bras traitements usuels (FLATIRON) :</i> - Etude FLATIRON : étude de cohorte basée sur les données anonymisées des dossiers de santé électroniques américains entre janvier 2016 et avril 2022. Intégration des courbes de survie dans le modèle Vérification de l'hypothèse des risques proportionnels L'hypothèse des risques proportionnels est non vérifiée (courbes de risques cumulés logarithmiques, tests de Schoenfeld et tests de Grambsch et Therneau) pour la SSP et la SG. La SSP et la SG des deux bras de traitements ont été extrapolées de façon indépendante à partir des courbes de Kaplan-Meier de l'essai CARTITUDE-4. Méthode d'ajustement par une fonction paramétrique La sélection des distributions paramétriques repose sur : - l'inspection visuelle effectuée en superposant les extrapolations paramétriques aux courbes de survies Kaplan-Meier ; - les valeurs des critères AIC et BIC ;	Vérification de l'hypothèse des risques proportionnels Le rejet de l'hypothèse des risques proportionnels entre les deux bras de traitements pour la SSP et la SG est justifié par la présentation des courbes de risques cumulés logarithmiques et des tests de Schoenfeld. Méthode d'ajustement par une fonction paramétrique La méthode pour la sélection des lois de distribution pour la SSP et la SG pour l'ensemble des bras de traitement est justifiée et acceptable. Il est toutefois souligné que : - la loi Gompertz pour la SG du bras cilta-cel est la distribution qui présente les taux de survie à 5, 10 et 30 ans les plus élevés. Cependant une loi moins en faveur de cilta-cel a été testée en analyse de sensibilité en scénario (loi exponentielle) et montre un impact sur le RDCR faible (1%). - concernant la SG du bras DPd/PVd, il aurait pu être intéressant de tester en analyse de sensibilité la loi dont les extrapolations sont en faveur de ce bras, à savoir la loi log-normale, notamment compte-tenu de l'incertitude associée à l'efficacité des traitements ultérieurs [cf. méthode d'estimation des événements intercurrents].	Aucune

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
– la plausibilité clinique, évaluée par des avis d'experts. Les distributions paramétriques sélectionnées en analyse de référence sont : – la loi Gompertz pour l'extrapolation de la SG du bras cilta-cel ; – la loi Gompertz pour l'extrapolation de la SG du bras DPd/PVd ; – la loi Log-normale pour l'extrapolation de la SSP du bras cilta-cel ; – la loi Log-normale pour l'extrapolation de la SSP du bras DPd/PVd. La courbe de SSP du bras cilta-cel intègre les patients ayant initié une stratégie par CAR-T mais n'allant pas jusqu'à l'administration de cilta-cel (5,8% des patients de l'essai CARTITUDE-4). <i>Analyse complémentaire versus le bras traitements usuels (FLATIRON) :</i> L'hypothèse des risques proportionnels est non vérifiée (courbes de risques cumulés logarithmiques et tests de Schoenfeld) pour la SSP et la SG. La SSP et la SG du bras comparateur ont été extrapolés à partir des données de l'étude FLATIRON. La loi log-normale a été sélectionnée pour la SG du bras comparateur et la fonction Gompertz pour l'extrapolation de la SSP. <i>Analyses de sensibilité : loi Log-logistique pour la SG du bras DPd/PVd (RDCR -11,9%) ; loi exponentielle pour la SG du bras DPd/PVd (RDCR -4,0%) ; loi exponentielle pour la SSP du bras DPd/PVd (RDCR +2,6%) ; loi Log-normale pour la SG du bras cilta-cel (RDCR -9,2%) ; loi exponentielle pour la SG du bras cilta-cel (RDCR +1,4%) ; loi Weibull pour la SSP du bras cilta-cel (RDCR +29,8%).</i>		
Méthodes d'estimation des événements intercurrents Événements indésirables (EI) – pour les deux bras de traitements : sélection sur la sévérité (EI de grade 3 et 4) et sur la fréquence (au moins 7 événements dans l'un des deux bras en prenant en compte la récurrence) de l'essai CARTITUDE-4 ; – pour le bras cilta-cel : prise en compte des deux EI spécifiques aux CAR-T, le syndrome de relargage des cytokines (SRC) et la neurotoxicité de tous grades. – l'ensemble des EI est intégré en une seule fois au 1^{er} cycle.	Événements indésirables La méthode d'estimation des EI est acceptable et permet de modéliser respectivement 90% et 83% de l'ensemble des EI de grade ≥ 3 pour les bras cilta-cel et DPd/PVd. Durée de traitement Le choix d'approximer la durée de traitement par la SSP pour le bras DPd/PVd est acceptable, compte-tenu du RCP de ces protocoles précisant qu'ils doivent être utilisés jusqu'à progression. De plus, les courbes de durée de traitement et de survie sans progression semblent superposables et le recours à la courbe de durée de traitement a un impact faible sur le RDCR (+3%). Traitements post-progression	

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
<i>Analyses de sensibilité : absence de prise en compte du coût des EI (RDCR - 3,6%) ; absence de prise en compte des désutilités des EI (RDCR - 0,9%) ; absence de prise en compte du coût et des désutilités des EI (RDCR -4,5%).</i> Durée de traitement - Bras cilta-cel : la proportion de patients ayant initié la stratégie thérapeutique par cilta-cel mais n'étant pas allé jusqu'à l'administration modélisée est celle observée dans l'essai CARTITUDE-4. - Bras DPd/PVd : la durée de traitement est supposée équivalente à la SSP. <i>Analyse de sensibilité : durée de traitement approximée par la courbe de temps jusqu'à arrêt de traitement (TTD) (RDCR +3,3%).</i> Traitements post-progression - Proportion de patients recevant un traitement post-progression et répartition des traitements observées dans l'essai CARTITUDE-4 ; - Exclusion du belamaf et du talquetamab justifiées par l'absence d'AMM et d'accès dérogatoire en France de ces traitements : - la proportion de patients traités par belamaf a été redistribuée entre le teclistamab et l'elratamab sur avis d'experts des patients ; - la proportion de patients traités par talquetamab a été redistribuée parmi les autres traitements. <i>Analyses de sensibilité : prise en compte des traitements post-progression pour 100% des patients qui ont progressé (RDCR +7,5%) ; absence de prise en compte des traitements post-progression (RDCR + 68,8%).</i>	Dans l'essai CARTITUDE-4, le traitement ultérieur le plus reçu dans les deux bras était le talquetamab (11,8% et 19,6% dans les bras cilta-cel et DPd/PVd respectivement), qui a été exclu de la modélisation car non disponible en France. De ce fait, les parts associées à ce traitement ont été réparties entre tous les autres traitements, ce qui pose certaines limites. En effet, cela implique implicitement une hypothèse d'équivalence entre le talquetamab et les autres traitements ultérieurs, tels que les CAR-T (cilta-cel et ide-cel) qui n'est pas démontrée, d'autant que l'homogénéité des profils des patients éligibles à ces thérapies n'est pas discutée. Cette répartition vient augmenter la proportion de patients dans le bras DPd/PVd recevant des CAR-T, et donc les coûts associés à ce bras, ce qui est en faveur du bras cilta-cel, et entraîne une décorrélation avec l'efficacité modélisée en post-progression. De plus, au regard des données de SG peu matures dans l'essai CARTITUDE-4, la prise en compte de l'efficacité des traitements ultérieurs sur la SG est limitée. Ce choix est susceptible d'avoir un impact important sur les résultats, compte-tenu de l'analyse de sensibilité en scénario excluant les traitements ultérieurs qui augmente le RDCR de 69%.	Importante
Validation		
Le détail des données en lien avec les exercices de validation est présenté dans le complément C, section 0. Vérification technique du modèle Contrôle et vérification des formules et des codes <i>Visual Basic Application</i> (VBA). Validation interne	Validation interne Les taux de SSP et SG modélisés jusqu'à 36 mois sont cohérents avec les taux observés dans l'essai CARTITUDE-4. Validation externe L'exercice de validation externe suggère une surestimation de la SSP modélisée du bras DPd/PVd en comparaison avec les données issues des études externes : à 6 mois, le taux de SSP modélisé est de 70% vs. 59% dans l'étude FLATIRON, 52% dans l'étude EMMY et 55%/62% (TTD/TTNT) dans l'étude MYLORD ;	Aucune

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
Comparaison des taux de SSP et la SG modélisés à 6 mois, 12 mois, 24 mois et 36 mois avec les données observées dans l'essai CARTITUDE-4 pour les deux bras de traitement et dans l'étude FLATIRON pour le bras DPd/PVd. Validation externe – Comparaison de la SSP et la SG modélisées pour le bras DPd/PVd : • à 6, 12, 18, 24 et 48 mois avec les données dans l'étude EMMY ; • à 6, 12, 18 mois pour la SSP et à 6, 12, 18 et 24 mois pour la SG avec les données de l'étude MYLORD (approximation de la SSP par les courbes de TTD (<i>Time to Treatment Discontinuation</i>) et TTNT (<i>Time to Next Treatment</i>) ; • à 6, 12, 18 et 24 mois pour la SSP et à 6, 12, 18, 24 et 48 mois pour la SG avec les données de la cohorte FLATIRON. – Comparaison des taux de SSP et la SG modélisés dans le bras cilta-cel à 6, 12, 24, 36, 48 et 60 mois avec les données observées dans l'étude CARTITUDE-1. Validation croisée Comparaison des choix structurants et des résultats modélisés avec les évaluations économiques de cilta-cel émises auprès du <i>Canada's Drug Agency</i> (CDA) (2025) et du <i>Swedish Health Economic Assessment</i> (2025).	– cette surestimation est observée pour l'ensemble des points temporels : à 48 mois, la SSP modélisée est de 15% vs. 8% dans l'étude EMMY. Cette différence peut en partie être expliquée par des stratégies thérapeutiques différentes entre les sources et des profils de patients qui ne sont pas transposables. Concernant la SG modélisée du bras DPd/PVd : – une surestimation est observée en comparaison avec la SG de l'étude EMMY tout au long des points d'observation (91% vs. 77% à 6 mois et 48% à 26% à 48 mois) ; – des taux cohérents sont observés en comparaison avec la SG de l'étude FLATIRON et l'étude MYLORD. Pour le bras cilta-cel, une surestimation, en comparaison avec les données de l'essai CARTITUDE-1, est suggérée : – à partir de 36 mois pour la SSP modélisée (56% vs. 50% à 36 mois et 47% vs. 34% à 60 mois) ; – à partir de 24 mois pour la SG modélisée (79% vs. 70% à 24 mois et 73% vs. 50% à 60 mois). L'exercice de validation externe reste limité, surtout pour le bras DPd/PVd, au regard du recul des données externes mobilisées. Validation croisée L'exercice de validation croisée avec les évaluations économiques publiées est bien décrit. Les choix structurants et les hypothèses de modélisation sont comparés et l'impact sur les résultats des analyses est expliqué le cas échéant. Le modèle publié par le CDA paraît plus informatif sur la trajectoire des patients du bras cilta-cel ne recevant pas cilta-cel en raison du recours à un arbre de décision avant le modèle d'aire sous la courbe (AUC). La comparaison des données cliniques modélisées a été possible uniquement pour la SSP et la SG du bras cilta-cel avec les données de l'avis du CDA. Les différences soulevées par l'industriel concernant la SG peuvent s'expliquer du fait de la mobilisation des données de la première extraction de l'essai CARTITUDE-4 dans le modèle de l'avis du CDA et un choix de la loi d'extrapolation différente.	

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve						
Estimation de l'utilité								
Sources de données - Recueil de données au cours de l'essai CARTITUDE-4 via le questionnaire EQ-5D-5L. Valorisation sur matrice de pondération française (Andrade et al. 2020 (3)). - Fréquence du recueil : - pré-progression : à l'inclusion puis aux mois 3,6,9,12,18,24 et 30 ; - post progression : au moment de la progression. - Taux de complétion supérieurs à 70% jusqu'au mois 24 pour l'état pré-progression et de 70% pour l'état post-progression. Méthode d'estimation - Estimation à l'aide d'un modèle mixte à mesures répétées (MMMR). - Inclusion des variables temps et état de santé. - Aucune imputation des données manquantes. - Recours à une structure de corrélation « autorégressive » pour l'estimation des scores d'utilité. Scores d'utilité introduits dans le modèle<table><tr><th>Etat de santé</th><th>Utilité (erreur type)</th></tr><tr><td>Survie pré-progression</td><td>0,8909 (0,006)</td></tr><tr><td>Survie post-progression</td><td>0,8635 (0,011)</td></tr></table> Analyses de sensibilité : recours aux scores d'utilité issus de l'essai APOLLO (RDCR +0,3%) ; estimation des scores d'utilité à partir de modèles différents pour les états pré-progression et post-progression (RDCR -2,2%). Décréments d'utilité associés aux EI - Source de données : issues de la littérature. - Appliquée au premier cycle sur la durée de résolution de chaque EI par bras de traitement, issue de l'essai CARTITUDE-4. Analyses de sensibilité : pas de prise en compte des désutilités liées aux EI (RDCR -0,9%) ; durées de résolution des EI identiques entre les bras de traitement (RDCR-0,3%).	Etat de santé	Utilité (erreur type)	Survie pré-progression	0,8909 (0,006)	Survie post-progression	0,8635 (0,011)	Sources de données La source et le recueil des données sont présentés. En revanche, concernant la gestion des données manquantes, une description quantitative de ces données aurait pu être fournie par l'industriel. Méthode d'estimation Un modèle mixte à mesures répétées (MMMR) a été retenu afin de considérer l'aspect longitudinal des données individuelles. Ce choix est acceptable, et la documentation associée au modèle a été fournie. Le choix de ne pas inclure d'autres variables que le temps et l'état de santé dans le MMMR est justifié par l'industriel par les caractéristiques initiales des patients équilibrées entre les deux groupes dans l'essai CARTITUDE-4, ne nécessitant de ce fait aucun ajustement. Décréments d'utilité associés aux EI Le choix de modéliser une durée de résolution des EI spécifique à chaque bras de traitement interroge compte-tenu des différences importantes de durée pour un même EI entre le bras cilta-cel et DPd/PVd [cf. complément C]. Cependant ce choix n'a pas d'impact sur les résultats comme le montre l'analyse de sensibilité en scénario considérant une durée identique entre les bras de traitement (RDCR -0,3%).	Aucune
Etat de santé	Utilité (erreur type)							
Survie pré-progression	0,8909 (0,006)							
Survie post-progression	0,8635 (0,011)							

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
Estimation des coûts Actualisation des coûts en Euros2024 selon l'indice des prix à la consommation de l'INSEE. Coûts liés au bras par cilta-cel - Coûts liés à l'aphérèse : identification à partir de l'étude AplusA ; - Coût du prélèvement : mesure à partir des codes CIM-10, consultations, actes de biologie et examens cliniques et valorisation à partir des tarifs de l'ATIH ; - Coût du suivi : mesure à partir de l'étude AplusA et valorisation des consultations à partir des données Améli et de la Classification commune des actes médicaux (CCAM) pour les actes biologiques et techniques. - Coûts liés au traitement d'attente (<i>Brindging Therapy</i>) : - Coûts d'acquisition des traitements constituant le traitement d'attente : identification et mesure dans l'essai CARTITUDE-4 et valorisation par la Base des médicaments et informations tarifaires (Bdm_IT). - Coûts d'administration : valorisation par le tarif de l'ATIH. - Coûts liés au suivi : mesure à partir de l'étude AplusA et valorisation des consultations à partir des données Améli et de la CCAM pour les actes biologiques et techniques. - Coûts liés à la lymphodéplétion : - Coûts d'acquisition et d'administration des traitements : le coût des traitements est intra GHS. Identification et mesure à partir de l'étude AplusA et valorisation à partir des tarifs de l'ATIH. - Coûts de suivi : identification et mesure à partir de l'étude AplusA, valorisation des consultations à partir des données Améli et de la CCAM pour les actes biologiques et techniques. - Coûts liés à la prophylaxie par immunoglobulines. - Coûts d'acquisitions de cilta-cel : hypothèses de l'industriel. - Coûts liés à l'administration des CAR-T : - Coût d'administration : mesure dans l'essai CARTITUDE-4 et valorisation par le tarif de l'ATIH. - Coût de stockage : valorisation à partir du référentiel des actes de biologie hors nomenclature (BHN). - Forfait CAR-T : valorisation à partir de Légifrance.		
Pour l'ensemble des actes techniques valorisés, le choix des codes n'est pas précisé, entraînant de l'incertitude quant à la valorisation de ces actes. Toutefois, l'impact est attendu négligeable sur les résultats de l'analyse d'efficience au regard du poids du coût entre les différentes possibilités de codage pour un acte donné. De même, l'identification de certains GHM concernant la valorisation du coût d'administration des traitements n'est pas justifiée (i.e. traitements d'attente et lymphodéplétion). Par ailleurs, seuls les tarifs des établissements publics ont été pris en compte. L'industriel justifie ce choix en mobilisant les données de l'accès précoce où l'ensemble des patients sont suivis dans des centres certifiés publics. Pour autant, certains soins pourraient être faits dans des établissements privés, comme cela est d'ailleurs précisé par l'industriel, tel que l'administration du traitement d'attente et/ou administration des traitements usuels. Concernant l'estimation des coûts liés aux bras cilta-cel, des incertitudes demeurent concernant : - les données ou hypothèses retenues pour mesurer et valoriser les coûts liés à la prophylaxie par immunoglobulines, qui ne sont pas présentées ; - la méthode de mesure des hébergements post-injection de cilta-cel à proximité des centres, qui n'est pas suffisamment décrite, notamment l'hypothèse selon laquelle l'ensemble des patients bénéficie de cette ressource. A noter que le coût rapporté n'a pas été retrouvé dans le rapport de la HAS ; - la méthode de valorisation des coûts liés à la prise en charge post administration de cilta-cel et le suivi post-progression, qui ne sont pas suffisamment décrits. La transposabilité des données de l'étude MYLORD à la population simulée ne peut être assurée en absence de comparaison des caractéristiques des deux populations. Ces incertitudes ne sont pas explorées, l'impact attendu sur les résultats n'est pas attendu important sur les résultats au regard de la part du poids liés à ces incertitudes sur le coût total du bras cilta-cel. Enfin, concernant la valorisation des coûts de transport, elle est menée selon une perspective assurance maladie, ce qui peut sous-estimer le coût. Néanmoins, il n'est pas attendu d'impact important de ce choix sur le résultat.		Mineure

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
• Prise en charge post injection : rapport de la HAS « Critères d'éligibilité des patients à un hébergement à proximité d'un établissement de santé. » (4) pour la valorisation du séjour. Identification, mesure et valorisation à partir de l'étude MYLORD. • Suivi en post-progression ; identification, mesure et valorisation à partir de l'étude MYLORD. Coûts liés aux bras DPd/PVd : – Coûts d'acquisition des traitements DPd/PVd : mesure issue des RCP, valorisation à partir de la BdM_IT. – Coûts d'administration des traitements usuels : valorisation par le tarif de l'ATIH. – Coûts liés au suivi des patients : à partir de l'étude MYLORD. Coûts liés aux EI : identification et mesure à partir de l'essai CARTITUDE-4. Valorisation à partir d'avis d'experts et données de l'ATIH. Coûts liés au transport sanitaire : le coût de transport lié à des postes se faisant dans un centre qualifié a été identifié et mesuré par l'article de Huguet et al. (5) pour la distance kilométrique et par l'étude AplusA pour la répartition entre les différents types de transports, valorisation par les tarifs kilométriques issus d'Améli. Coûts liés aux traitements post-progression : issu de l'essai CARTITUDE-4. Coûts liés aux soins de fin de vie : mesure sur hypothèse de l'industriel et valorisation par le tarif de l'ATIH. <i>Analyses de sensibilité : coûts des traitements observés dans EMMY (RDCR <1%) ; pas de prise en compte des désutilités liées aux EI (RDCR -0.9%) ; pas de prise en compte des coûts de fin de vie (RDCR +2,0%) ; pas de prise en compte des coûts des EI (RDCR -3,6%).</i>		

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
Exploration de l'incertitude		
Analyse de sensibilité déterministe sur les paramètres (liste complète dans le complément C) : - bornes des IC95% lorsqu'elles étaient disponibles sinon variations arbitraires de $\pm 10\%$. - Variables incluses : population simulée, paramètres d'utilité et paramètres de coûts. Analyse de sensibilité en scénario (liste complète dans le complément C) : - Choix structurants : comparateurs, horizon temporel, taux d'actualisation. - Choix de modélisation : caractéristiques de la population simulée, effet traitement, extrapolation SG, extrapolation SSP, durée de traitement (bras DPd/PVd), traitements d'attente, traitements post-progression, EI. - Paramètres d'utilité : utilités liées aux états de santé, désutilité des EI. - Paramètres de coûts : perte de reliquat des flacons, coût d'acquisition de cilta-cel, coût des EI, coût de fin de vie. Analyse de sensibilité probabiliste (liste complète dans le complément C) : - Analyse fondée sur 1000 itérations de Monte-Carlo. - Caractéristiques de la population simulée : - âge moyen, surface corporelle, poids : distribution normale ; - proportion de femme : distribution beta. - Paramètres d'efficacité : décomposition de Choleksy. - Paramètres d'utilité : distribution beta. - Paramètres de coûts : - tous les postes de coûts : distribution gamma ; - durée moyenne des traitements d'attente et du traitement par fludarabine et par cyclophosphamide : distribution normale.	Analyse de sensibilité déterministe sur les paramètres La description des analyses de sensibilité déterministes est présentée. Le résultat des 10 premiers paramètres ayant le plus d'impact sur le RDCR est présenté dans le rapport de l'industriel. Analyse de sensibilité en scénario Les analyses de sensibilité en scénario auraient pu être détaillées davantage, notamment celle concernant la perte d'effet traitement. Analyse de sensibilité probabiliste Les analyses de sensibilité probabilistes, le résultat des itérations et la courbes d'acceptabilité sont décrites. Les distributions attribuées pour chaque paramètre sont justifiées. Des précisions sur la décomposition Cholesky auraient pu être fournies. Le résultat des analyses de sensibilité probabiliste pour 1 000 itérations suggère une incertitude plus importante sur les QALY que sur les coûts. La quasi-totalité des points se situe dans le cadran où le bras cilta-cel est plus cher et plus efficace que le bras DPd/PVd [cf. complément C].	Aucune

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

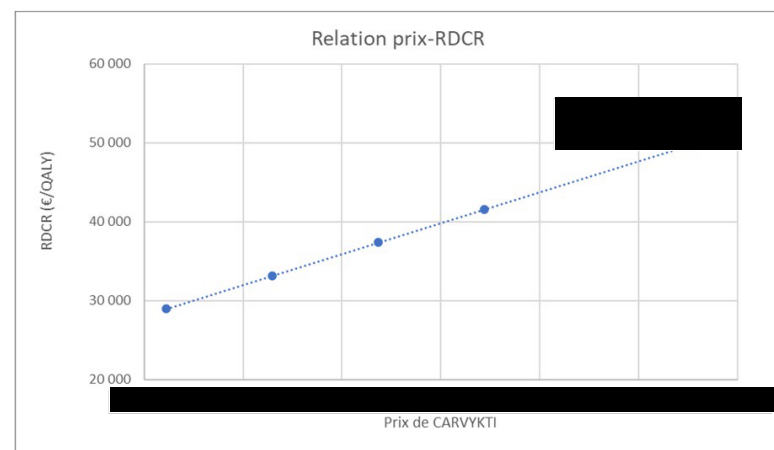
Résultats

Stratégie	Coûts (€)	AV	QALY	RDCR (€/AV)	RDCR (€/QALY)
DPd/PVd	522 389	4,53	3,95		
Cilta-cel	692 110	9,18	8,03	36 480	41 545

Variation du RDCR en fonction du prix de cilta-cel

	RDCR (€/QALY)	
Prix [REDACTED] %	37 351	-10,09%
Prix [REDACTED] %	33 157	-20,19%
Prix [REDACTED] %	28 963	-30,28%

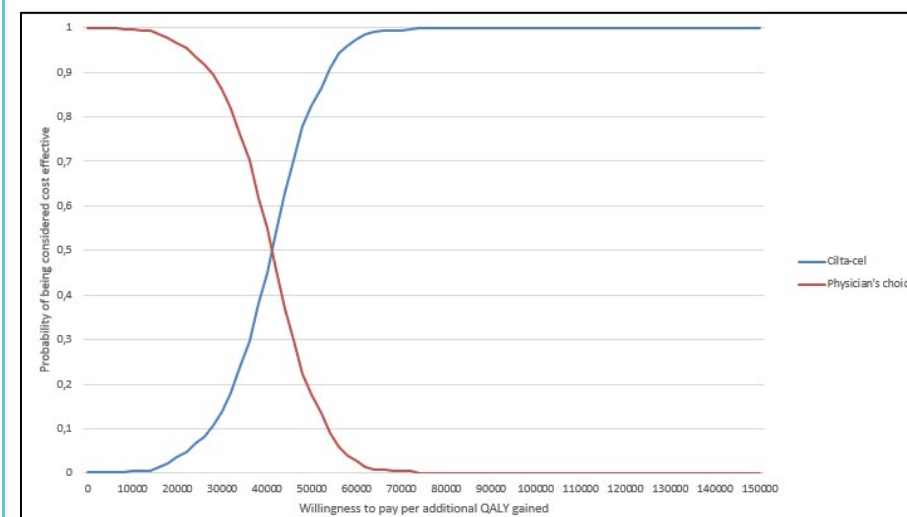
Relation prix-RDCR



Analyse probabiliste associée

La probabilité de 80% pour cilta-cel d'être « coût-efficace » est atteinte pour une disposition à payer de 49 000 €/QALY.

Courbe d'acceptabilité

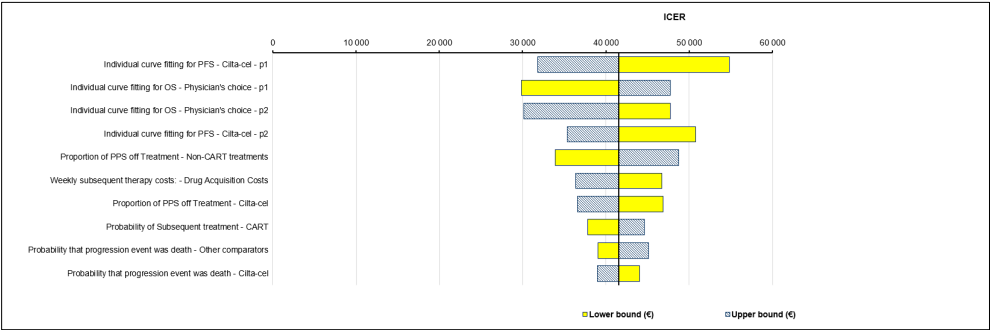


Analyses déterministes (variabilité des bornes des paramètres)

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

- l'ajustement individuel de courbe pour la SSP du bras cilta-cel, (paramètre 1) associé à un RDCR de 54 810 €/QALY (+32%) pour la borne basse et 31 808 €/QALY (-23%) pour la borne haute ;
- l'ajustement individuel de courbe pour la SG du bras DPd/PVd, (paramètre 1) associé à un RDCR de 29 896 €/QALY (-28%) pour la borne basse et 47 711 €/QALY (+15%) pour la borne haute ;
- l'ajustement individuel de la courbe pour la SG du bras DPd/PVd, (paramètre 2) associé à un RDCR de 47 733 €/QALY (+15%) pour la borne basse et 30 135 €/QALY (-27%) pour la borne haute.

Diagramme de Tornade



Analyses de sensibilité en scénario (variation de +15%)

	RDCR (€/QALY)	
Non prise en compte des traitements ultérieurs	70 102	+68,74%
HT à 10 ans	57 411,07	+38,18%
Extrapolation SSP de cilta-cel par une loi Weibull	53 933,97	+29,82%
Taux d'actualisation à 0%	32 095,50	-22,75%
Taux d'actualisation à 4,5%	50 768,37	+22,20%

Résultats de l'analyse de l'analyse complémentaire versus le bras traitements usuels (FLATIRON)

Stratégie	Coûts (€)	AV	QALY	RDCR (€/AV)	RDCR (€/QALY)
Traitements usuels (FLATIRON)	539 997	5,39	4,68		
Cilta-cel	692 110	9,18	8,03	40 131	45 398

Variation du RDCR en fonction du prix de cilta-cel

	RDCR (€/QALY)	
Prix █████ %	40 287	- 11,25%
Prix █████ %	35 177	- 22,5%
Prix █████ %	30 067	- 33,8%
Prix █████ %	55 618	+ 22,2%

Analyse probabiliste associée

La probabilité de 80% que le produit maximise le bénéfice net est atteinte pour une disposition à payer de 58 000 €/QALY.

Courbe d'acceptabilité

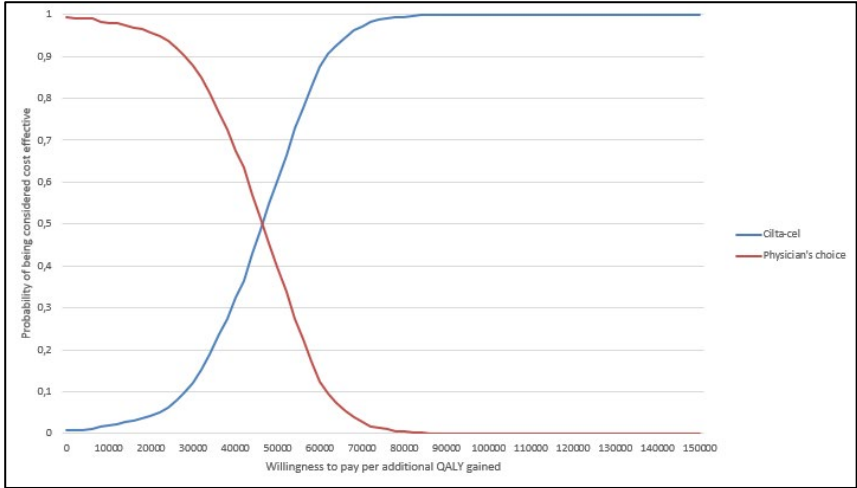
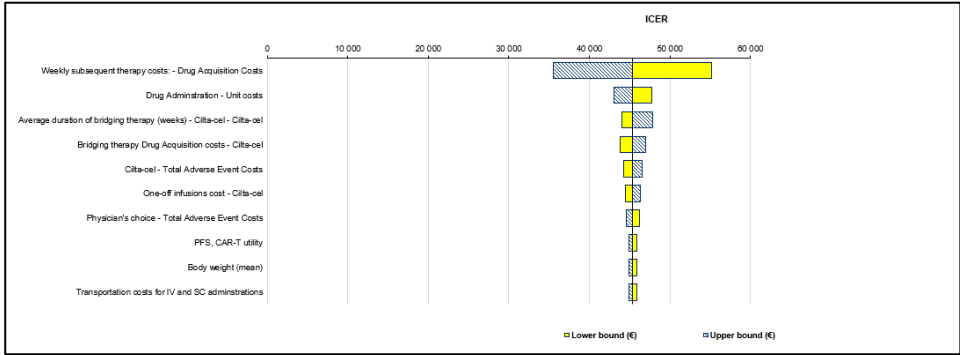


Diagramme de Tornado



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

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
Objectif		
Estimer les conséquences financières liées à l'introduction sur le marché du cilta-cel, dans son indication d'AMM « en monothérapie pour traitement des patients adultes atteints de myélome multiple en rechute ou réfractaire, ayant reçu au moins un traitement antérieur incluant un agent immunomodulateur et un inhibiteur du protéasome, qui sont réfractaires au lénalidomide, et dont la maladie a progressé pendant le dernier traitement ».	L'objectif de l'analyse est cohérent avec l'indication de la demande de remboursement et de l'AMM. Cependant, comme pour l'analyse de l'efficacité, l'impact budgétaire doit être interprété en tenant compte de la restriction des comparateurs à ceux constituant le bras comparateur de l'essai pivot CARTITUDE-4 à savoir DPd et PVd.	Aucune
Choix structurants		
Perspective : Assurance Maladie obligatoire.	La perspective est conforme aux recommandations méthodologiques.	Aucune
Horizon temporel : 3 ans. <i>Analyse de sensibilité : 5 ans (IB +63,7%).</i>	Le choix d'un horizon temporel de 3 ans est conforme aux recommandations méthodologiques et est justifié par l'incertitude liée à l'arrivée potentielle sur le marché de traitements alternatifs.	Aucune
Population d'analyse : correspond à la population de l'indication de demande au remboursement.	Ce choix est conforme aux recommandations méthodologiques.	Aucune
Population cible La population cible de cilta-cel est constituée de l'ensemble des patients atteints de myélome multiple en rechute ou réfractaire, ayant reçu au moins un traitement antérieur incluant un agent immunomodulateur et un inhibiteur du protéasome, qui sont réfractaires au lénalidomide, et dont la maladie a progressé pendant le dernier traitement. Sources de données – Avis économique de DARZALEX validé par la CEESP (2017) (6). – SNDS avec l'étude MYLORD. – Etude EMMY. Estimation – l'incidence nationale du myélome multiple en 2018 était de 5 442 patients ;	Les étapes d'estimation de la population cible sont clairement détaillées et la population cible est cohérente avec l'avis de CT du cilta-cel du 16 juillet 2025 (7).	Aucune

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve								
– le pourcentage de patients asymptomatiques relevant d’une simple surveillance est estimé entre 15% et 20%, soit entre 4 354 et 4 626 patients ; – le recours à un traitement de 2^e ligne concerne 60 à 70% des patients traités, soit entre 2 612 et 3 238 patients ; – le nombre de patients en 2^e ligne et plus ont reçu un IP, un IMiD et sont réfractaires au lénalidomide en 2021 est de 1 238 patients ; – en extrapolant entre 2022 et 2024 et avec une utilisation croissante et précoce du daratumumab dès la 1^{re} ligne de traitement, 1926 nouveaux patients sont attendus ; – le pourcentage de patients avec un score ECOG 0 à 1 est d’environ 70%. Ainsi, en appliquant un taux de croissance de la population française de 1,5%, la population cible de cilta-cel s’élève à 1389 patients en 2026. Population éligible au traitement par an <table><tr><th></th><th>Année 1</th><th>Année 2</th><th>Année 3</th></tr><tr><td>Patients incidents</td><td>1 389</td><td>1 410</td><td>1 431</td></tr></table> Analyse de sensibilité : augmentation annuelle du nombre de patients de 5% (IB + 12,8%).		Année 1	Année 2	Année 3	Patients incidents	1 389	1 410	1 431		
	Année 1	Année 2	Année 3							
Patients incidents	1 389	1 410	1 431							
Scénarios comparés : Scénario sans cilta-cel : seuls les traitements DPd/PVd sont disponibles. Scénario avec cilta-cel : le cilta-cel est disponible au côté des traitements DPd/PVd. Analyses de sensibilité : bras poolé issu de l’étude FLATIRON (IB +4%) ; bras poolé issu de l’étude FLATIRON + ide-cel (IB -13%) ; bras poolé issu de l’étude FLATIRON avec répartition des traitements de l’étude EMMY (IB +3%) ; bras DPd/PVd + ide-cel (IB -16%).	Les options thérapeutiques considérées sont similaires à celles retenues comme comparateurs de l'analyse de l'efficience. A l'instar de l'analyse d'efficience, les traitements intégrés dans l'AIB (autre que cilta-cel) ne sont pas représentatifs des traitements en pratique courante et attendus dans l'indication de demande de remboursement (environ 10% de la prise en charge actuelle). Ainsi le résultat de l'IB est limité à la comparaison de cilta-cel vs. bras DPd/PVd. L'industriel a fourni une analyse complémentaire avec le bras de l’étude FLATIRON, plus représentatif de la pratique courante, qui montre un impact limité sur les résultats de l'impact budgétaire (+4%).	Aucune								

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
Modélisation de l'AIB et hypothèses		
La structure du modèle repose sur une approche de multi-cohortes incidentes ouvertes. Cette approche dynamique permet de modéliser l'entrée et la sortie des patients tout au long de l'horizon temporel défini (3 ans).	L'approche retenue de multi-cohortes ouvertes est adaptée à l'histoire naturelle de la pathologie et sa prise en charge. La structure du modèle est décrite par l'industriel.	Aucune

Parts de marché et population rejointe

L'estimation des parts de marché par l'industriel repose sur les éléments et hypothèses suivants :

- l'estimation du nombre de patients traités par un autre CAR-T (ide-cel) en 2022 et 2023 ;
- les capacités de production et les capacités des centres qualifiés dans l'administration des CAR-T ;
- l'efficacité démontrée de cilta-cel dans l'essai CARTITUDE-4 ;
- les recommandations des sociétés savantes.

Distribution des parts de marché dans le scénario « sans cilta-cel »

	Année 1	Année 2	Année 3
Cilta-cel	0%	0%	0%
PVd/DPd	100%	100%	100%

Distribution des parts de marché dans le scénario « avec cilta-cel »

	Année 1	Année 2	Année 3
Cilta-cel	■	■	■
PVd/DPd	■	■	■

Analyses de sensibilité : [cf. scénarios comparés].

La forte augmentation des parts de marché en 2^e année pour le cilta-cel se fonde, d'après l'industriel, sur une augmentation de la capacité de production, du nombre de centres qualifiés et de l'acceptation du cilta-cel par la communauté médicale. Ces arguments sont entendables.

Toutefois, comme cela a été demandé lors de l'échange technique et conformément aux recommandations, il était attendu des analyses de sensibilité en scénario avec différentes hypothèses de pénétration sur le marché de cilta-cel afin d'explorer l'incertitude entourant les parts de marché intégrées dans l'analyse de référence [cf. la partie Analyses de sensibilité].

Par ailleurs, les parts de marché modélisées dans l'analyse de sensibilité en scénario intégrant ide-cel ne sont pas suffisamment justifiées, en particulier l'hypothèse selon laquelle les parts de marché de l'ide-cel restent stables tout au long de l'horizon temporel malgré l'introduction du cilta-cel.

(cf. Analyses de sensibilité pour les parts de marché)

Données cliniques mobilisées

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
Les données cliniques nécessaires au calcul des coûts de l'impact budgétaire en analyse de référence sont similaires à celles utilisées dans l'analyse de l'efficacité et concernent : – la durée passée dans les états de santé pré- et post-progression, estimées sur la base des courbes de SSP et de SG des traitements, issues de l'analyse de l'efficacité (choix d'extrapolation de l'analyse de référence) ; – les durées des traitements post-progression, fondées sur les durées moyennes observées dans CARTITUDE-4 (les mêmes que celles considérées dans l'analyse de l'efficacité) ; – les données d'incidence des EI. <i>Analyses de sensibilité : poids des patients 70kg (IB +0,3%) ; effet traitement relatif décroissant de la fin de la période d'observation jusqu'à la fin de l'HT (IB -0,3%) ; extrapolation SG fonction Lognormale dans le bras cilta-cel (IB -0,2%) ; extrapolation SG fonction exponentielle dans le bras cilta-cel (IB -1,0%) ; extrapolation SG fonction exponentielle bras DPd/PVd (IB -0,1%) ; extrapolation SSP fonction Weibull bras cilta-cel (IB -0,4%) ; extrapolation fonction exponentielle bras DPd/PVd (IB +0,7%) ; durée de traitement approximée par la courbe de temps jusqu'à arrêt de traitement (TTD) (IB 0,0%) ; répartition des traitements d'attente issus de l'étude AplusA (IB -5,9%) ; prise en compte des traitements post-progression pour 100% des patients qui ont progressé (IB +0,1%).</i>	Les limites inhérentes à l'utilisation des données d'efficacité identifiées dans le cadre de l'analyse économique sont retrouvées dans l'analyse de l'IB, à savoir : – les différences entre les patients de l'essai CARTITUDE-4 et les patients susceptibles d'être traités en pratique courante ; – l'incertitude relative au maintien de l'effet traitement du cilta-cel. Toutefois, au regard de l'horizon temporel réduit de l'impact budgétaire par rapport à l'analyse de l'efficacité, l'impact est attendu moindre.	Mineure

Coûts pris en compte

Les postes de coûts considérés sont identiques à ceux inclus dans l'analyse d'efficacité. Dans le bras cilta-cel, les postes de coûts suivants sont considérés : – le coût de l'aphérèse ; – le coût du traitement d'attente ; – le coût de la lymphodéplétion ; – le coût d'acquisition ; – le coût d'administration du CAR-T ; – le coût des traitements concomitants ;	L'estimation des coûts fait l'objet d'une analyse critique transposable à celle de l'analyse de l'efficacité, en particulier concernant l'estimation des coûts liés aux bras cilta-cel où des incertitudes demeurent dont l'impact est inconnu sur les résultats : – les données ou hypothèses retenues pour la mesure et valorisation des coûts liés à la prophylaxie par immunoglobulines, qui ne sont pas présentées ; – la méthode de valorisation des hébergements post-injection de cilta-cel, qui n'est pas suffisamment décrite, notamment l'hypothèse selon laquelle l'ensemble des patients en bénéficie. A noter que le coût rapporté n'a pas été retrouvé dans le rapport de la HAS ;	Mineure
--	---	---------

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
– le coût de suivi post-administration du CAR-T ; – le coût de suivi (pré-progression et post-progression) ; – les coûts de transport. Les coûts des traitements du bras DPd/PVd prennent en compte : – les coûts d'acquisition ; – le coût d'administration des traitements ; – les coûts de suivi (pré-progression et post-progression) des patients ; – les coûts de transport. Les coûts liés à la prise en charge des EI, aux traitements post-progression et aux décès sont également pris en compte pour l'ensemble des traitements. L'ensemble des coûts est exprimé en Euros 2024. Lorsque les coûts identifiés nécessitaient d'être actualisés, l'IPC pour les biens et services de santé, publié par l'INSEE a été utilisé (24,25). En cohérence avec le choix de la perspective, l'ensemble des coûts est valorisé par le tarif <i>Analyses de sensibilité : prise en compte du partage des flacons (IB 0,0%) ; non prise en compte du coût des EI (IB -1,9%) ; non prise en compte des coûts de fin de vie (IB +0,1%).</i>	– la méthode de valorisation des coûts liés à la prise en charge post administration de cilta-cel et le suivi post-progression, qui ne sont pas suffisamment décrits. La transposabilité des données de l'étude MYLORD à la population simulée ne peut être assurée en absence de comparaison des caractéristiques des deux populations.	

Analyses de sensibilité

Analyses de sensibilité sur la variabilité des bornes des paramètres du modèle. – Paramètres (liste complète dans le Complément D) : caractéristiques de la population simulée, paramètres de coûts et paramètres d'efficacité. – Choix des bornes : IC95% et, lorsque les IC95% n'étaient pas disponibles ou estimables, variations de $\pm 10\%$ de la valeur moyenne. Analyses de sensibilité en scénario (liste complète dans le Complément D) – Baisse du prix d'acquisition de cilta-cel ■ %, ■ % et ■ %. – Autres analyses :	Analyses de sensibilité sur la variabilité des bornes des paramètres du modèle. Les analyses de sensibilité sur la variabilité des bornes des paramètres du modèle sont décrites. Cependant, l'ensemble des paramètres du modèle n'a pas été inclus dans ces analyses, en particulier ceux en lien avec les populations (population cible et population rejointe) et les parts de marché. Analyses de sensibilité en scénario Les analyses de sensibilité en scénario sont décrites mais certains choix auraient nécessité davantage d'analyses de sensibilité, à l'instar des parts de marché [cf. partie Parts de marché].	Importante
--	---	------------

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
• choix structurants : population cible, parts de marché, comparateurs, HT ; • choix de modélisation : caractéristiques de la population simulée, effet traitement, extrapolation SG, extrapolation SSP, durée de traitement pour le bras DPd/PVd, traitements d'attente, traitements post-progression ; • paramètres de coûts : coût d'acquisition de CARVYKTI, prise en compte du reliquat, coût des EI, coût de fin de vie.		

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.

Résultats de l'analyse de référence de l'impact budgétaire

Population rejointe

Dans le scénario avec cilta-cel, le nombre de patients traités en cumulé sur 3 ans est de 3 865, avec une majorité de patients recevant le traitement du bras comparateur DPd/PVd.

Populations d'intérêt	Produit	Année 1	Année 2	Année 3	Cumul
Population incidente		1 389	1 410	1 431	4 229
Scénario SANS cilta-cel					
Population rejointe	DPd/PVd	1 389	1 410	1 431	4 229
Scénario AVEC cilta-cel					
Population rejointe	cilta-cel				
	DPd/PVd				

Impact budgétaire

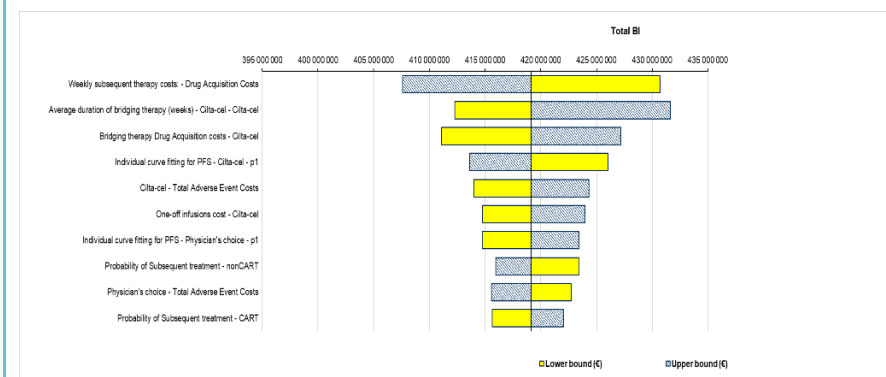
L'impact budgétaire cumulé à 3 ans lié à l'introduction de cilta-cel, entraîne une augmentation des dépenses de 419 M€. En termes d'impact budgétaire annuel net, l'introduction de cilta-cel entraîne une hausse des dépenses de 53 M€ en année 1, de 178 M€ en année 2, de 188 M€ en année 3.

Années	Année 1	Année 2	Année 3	Cumul
IB lié à l'acquisition des CAR-T				
IB lié à l'administration des CAR-T				
IB lié aux traitements d'attente	5 124 139	18 723 605	24 811 376	48 659 120
IB lié à la lymphodéplétion	102 699	375 264	497 277	975 240

Analyse de l'incertitude

Analyse de sensibilité déterministe

Toutes choses égales par ailleurs, le paramètre ayant le plus d'impact sur les résultats est le coût d'acquisition des traitements ultérieurs, associé à un IB de 430 714 787 € (+3,35%) pour la borne basse et 407 592 482 € (-3,35%) pour la borne haute.



Principales analyses de sensibilité en scénario

Paramètre	Analyse de sensibilité	Variation de l'IB
Horizon temporel	5 ans	+63,7%
Comparateurs	PVd/DPd (bras comparateur CARTITUDE-4) + ABECMA	-16,2%
	Traitement usuels utilisés en France (via bras de traitements poolés issus de l'étude FLATIRON) + ABECMA	-12,9%
Population cible	Augmentation de 5% : – Année 1 : 1 486 patients – Année 2 : 1 560 patients – Année 3 : 1 639 patients	+12,8%

IB lié à la prophylaxie par immunoglobuline	1 322 744	4 833 305	6 404 800	12 560 849
IB lié à l'aphérèse	296 484	1 083 353	1 435 593	2 815 430
IB lié à l'acquisition des traitements non CAR-T	-9 769 074	-42 372 506	-75 183 821	-127 325 402
IB lié à l'administration des traitements non CAR-T	-1 059 535	-4 505 821	-7 762 761	-13 328 118
IB lié au suivi de la maladie	-600 097	-2 459 473	-3 886 140	-6 945 710
IB lié aux événements indésirables	847 756	3 097 701	4 104 884	8 050 341
IB lié aux traitements post-progression				
IB lié au décès	-483	-46 618	-237 980	- 285 081
IB total	53 126 716	177 747 704	188 279 214	419 153 634

Variation du prix d'acquisition de cilta-cel

	Variation de l'impact budgétaire	
Diminution de 10 %	393 705 981 €	10 %
Diminution de 15 %	369 258 328 €	15 %
Diminution de 20 %	342 810 675 €	20 %

Résultats de l'analyse complémentaire de l'impact budgétaire versus le bras traitements usuels (FLATIRON)

Impact budgétaire

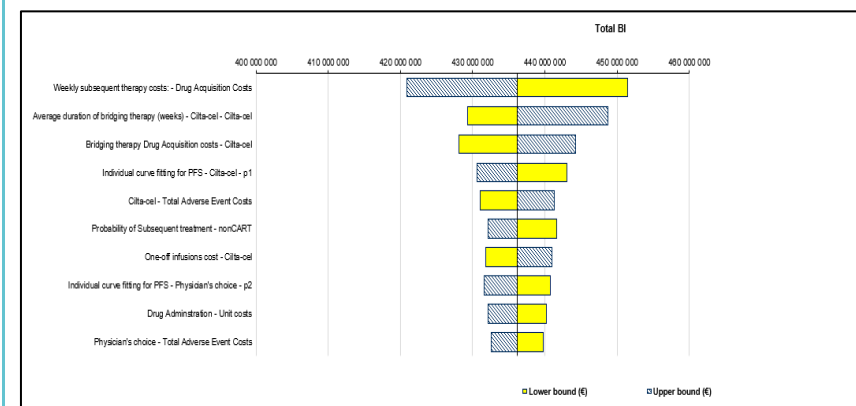
L'impact budgétaire cumulé à 3 ans lié à l'introduction de cilta-cel, entraîne une augmentation des dépenses de 436 M€. En termes d'impact budgétaire annuel net, l'introduction de cilta-cel entraîne une hausse des dépenses de 55 M€ en année 1, de 186 M€ en année 2, de 195 M€ en année 3.

Années	Année 1	Année 2	Année 3	Cumul
IB lié à l'acquisition des CAR-T				
IB lié à l'administration des CAR-T				
IB lié aux traitements d'attente	5 124 139	18 723 605	24 811 376	48 659 120
IB lié à la lymphodéplétion	102 699	375 264	497 277	975 240
IB lié à la prophylaxie par immunoglobuline	1 322 744	4 833 305	6 404 800	12 560 849
IB lié à l'aphérèse	296 484	1 083 353	1 435 593	2 815 430
IB lié à l'acquisition des traitements non CAR-T	-6 283 304	-27 242 841	-48 045 023	-81 571 168
IB lié à l'administration des traitements non CAR-T	-1 300 317	-5 564 667	-9 608 035	-16 473 019
IB lié au suivi de la maladie	-857 681	-3 559 441	-5 737 306	-10 154 429
IB lié aux événements indésirables	847 756	3 097 701	4 104 884	8 050 341
IB lié aux traitements post-progression				
IB lié au décès	12 899	-11 929	- 224 446	- 223 475
IB total	55 306 889	185 881 414	195 004 133	436 192 436

Analyse de l'incertitude

Analyse de sensibilité déterministe

Toutes choses égales par ailleurs, le paramètre ayant le plus d'impact sur les résultats est le coût d'acquisition des traitements ultérieurs, associé à un IB de 451 495 819 € (+4%) pour la borne basse et 420 889 054 € (-4%) pour la borne haute.



Principales analyses de sensibilité en scénario

Paramètre	Analyse de sensibilité	Variation de l'IB
Horizon temporel	5 ans	+56,7%
Comparateurs	PVd/DPd + ABECMA	-19,6%
Population cible	Diminution de 5% de la population cible : – Année 1 : 1 486 patients – Année 2 : 1 560 patients – Année 3 : 1 639 patients	+4,2%

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

4.1. Synthèse des données cliniques

4.1.1. Synthèse des données d'efficacité

Essai CARTITUDE-4

Tableau 6. Schéma de l'étude CARTITUDE-4

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – juin 2025

Référence	Cilta-cel or Standard Care in Lenalidomide-Refractory Multiple Myeloma (8)
Clinicaltrials.gov	N° d'enregistrement : NCT04181827 (9)
Objectif principal de l'étude	Démontrer la supériorité du ciltacabtagene autoleucel (CARVYKTI) par rapport à des traitements standards, le PVd (pomalidomide, bortézomib et dexaméthasone) ou le DPd (daratumumab, pomalidomide et dexaméthasone) selon le choix de l'investigateur, chez les patients adultes ayant reçu 1 à 3 lignes (2 ^e à 4 ^e lignes) de traitements antérieurs, comprenant un IP et IMiD et réfractaire au légalidomide.
Type de l'étude	Etude de phase III, randomisée (1:1), en ouvert, multicentrique (Europe et Amérique du Nord majoritairement), comparative versus traitements standards (PVd ou DPd). La randomisation a été stratifiée en fonction du choix de l'investigateur entre PVd et DPd, du stade (I, II ou III) ISS (<i>International Staging System</i>) et du nombre de lignes de traitements antérieures (1, 2 ou 3).
Principaux critères d'inclusion	Les principaux critères d'inclusion étaient : – Patients présentant un diagnostic de MM selon les critères de diagnostic de l'<i>International Myeloma Working Group</i> (IMWG). – Patients présentant une maladie mesurable à la sélection et définie par : – Taux de paraprotéine monoclonale sérique (protéine M) $\geq 0,5$ g/dL ou taux de protéine M urinaire ≥ 200 mg/24 heures ou – MM à chaînes légères sans protéine M mesurable dans le sérum ou l'urine : Chaînes légères libres sériques ≥ 10 mg/dL et rapport anormal des chaînes légères libres sériques. – Patients ayant reçu 1 à 3 lignes de traitement antérieures, incluant un inhibiteur du protéasome et un médicament immunomodulateur. Le patient devait avoir reçu au moins 1 cycle complet de chaque ligne de traitement (sauf si la progression de la maladie était la meilleure réponse à la ligne de traitement). – Patients ayant une progression documentée de la maladie selon les critères de l'IMWG selon l'investigateur dans les 6 mois suivant le dernier traitement. – Patients n'ayant reçu qu'une seule ligne de traitement devaient avoir progressé dans les 36 mois suivant une greffe de cellules souches ou, s'ils n'avaient pas reçu de greffe, dans les 42 mois suivant le début du traitement initial. – Patients réfractaires au légalidomide selon les recommandations de l'IMWG (Rajkumar 2011(10)) (absence de réponse minimale ou progression dans les 60 jours suivant la fin du traitement par légalidomide). – Pour les patients ayant reçu plus d'une ligne de traitement antérieure, il n'était pas nécessaire d'être réfractaire au légalidomide pour la ligne de traitement antérieure la plus récente. Cependant, les patients devaient être réfractaires au légalidomide dans au moins une ligne de traitement antérieure. – Patients présentant un score de performance ECOG (<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>) de 0 ou 1.
Principaux critères de non-inclusion	Les principaux critères de non-inclusion étaient : – Patients ayant reçu un traitement antérieur avec une thérapie CAR-T quelle qu'en soit la cible. – Patients ayant reçu toute thérapie antérieure ciblant le BCMA (B-cell maturation antigen).

	– Patients présentant une toxicité persistante résultant d'une thérapie anticancéreuse antérieure qui n'est pas résolue ou à un grade 1 ou moins, à l'exception de l'alopécie. – Patients présentant une neuropathie périphérique douloureuse de grade 1 ou une neuropathie périphérique de grade 2 ou plus n'étaient pas autorisés à recevoir le PVD dans le cadre d'un traitement standard ou d'un traitement d'attente ; toutefois, les patients pouvaient recevoir le DPd. – Patients ayant reçu une dose cumulative de corticostéroïdes équivalente à ≥ 70 mg de prednisonne dans les 7 jours précédant la randomisation. – Patients vaccinés avec des vaccins vivants atténués dans les 6 semaines précédant la randomisation. – Patients ayant reçu une thérapie antitumorale comme suit, avant la randomisation : • Thérapie ciblée, thérapie épigénétique ou traitement par un médicament expérimental ou utilisation d'un dispositif médical expérimental invasif dans les 14 jours ou au moins 5 demi-vies, selon ce qui est le moins important • Vaccin expérimental dans les 4 semaines • Traitement par anticorps monoclonal dans les 21 jours • Traitement cytotoxique dans les 14 jours • Traitement par inhibiteur du protéasome dans les 14 jours • Traitement par agent immunomodulateur dans les 7 jours • Radiothérapie dans les 14 jours (si la radiothérapie était palliative et que sa portée couvrait $\leq 5\%$ de la réserve de moelle osseuse, le patient est éligible quelle que soit la date de fin de la radiothérapie).
Schéma de l'étude	L'étude s'est déroulée en 3 phases : Sélection, Traitement et Suivi. Figure 1 : Etude CARTITUDE-4 - Schéma de l'étude * Stratification selon le stade ISS, le choix de l'investigateur entre PVD et DPd et le nombre de lignes antérieures Source : CSR de l'étude CARTITUDE-4 – Figure 1 p 36
Critère de jugement principal	Le critère de jugement principal de l'étude était : – La survie sans progression de la maladie, définie comme le temps écoulé entre la date de la randomisation et la date de la progression documentée de la maladie, telle que définie dans les critères de l'IMWG, ou le décès, quelle qu'en soit la cause, selon ce qui survient en premier. Pour les patients qui n'ont pas progressé et qui étaient en vie, les données ont été censurées lors de la dernière évaluation de la maladie avant le début de tout traitement anti-myélome ultérieur. L'évaluation de la SSP est réalisée selon les critères de l'IMWG(11),(12) par un algorithme informatisé validé et, par l'investigateur (en vue d'une analyse de sensibilité). Notes : L'analyse pondérée correspond à l'estimation du critère de jugement principal via un test log-rank avec une pondération par morceaux constants, où la pondération est de 0 pour les 8 premières semaines suivant la randomisation, et de 1 par la suite. Une analyse de sensibilité (non pondérée) du critère de jugement principal a été effectuée en utilisant un test log-rank stratifié pour la comparaison de la distribution de la SSP entre les deux bras de traitement, dès la randomisation et sans pondération. Les données de SSP non pondérée ont été implémentées dans l'analyse économique détaillée dans le présent dossier, afin d'intégrer l'efficacité de CARVYKTI dans l'entièreté de la population de l'étude (ITT), ce qui correspond à un choix plus conservateur.

Critères de jugement secondaires	Les critères de jugement secondaires hiérarchisés dans l'ordre suivant, étaient :
	– 1. Le taux de réponse complète stringente (sCR), de réponse complète (CR), défini comme la proportion de patients qui ont obtenu une réponse CR ou sCR selon les critères de l'IMWG – 2. Le taux de réponse globale (ORR), défini comme la proportion de patients qui ont obtenu une réponse partielle ou mieux selon les critères de l'IMWG. La réponse au traitement a été analysée à l'aide d'un algorithme informatisé validé. – 3. Le taux global de maladie résiduelle minimale (MRD) négative (seuil de sensibilité de 10⁻⁵), défini comme la proportion de patients qui ont atteint une MRD négative à tout moment après la date de randomisation, avant l'initiation d'un traitement ultérieur. – 4. La survie globale est mesurée à partir de la date de randomisation jusqu'à la date du décès du patient. Si le patient était vivant ou si son statut vital était inconnu, ses données ont été censurées à la date à laquelle le patient a été connu vivant pour la dernière fois. – 5. Le délai d'aggravation des symptômes selon le score MySIm-Q, mesuré comme l'intervalle entre la date de la randomisation et la date de début de l'aggravation du score total des symptômes MySIm-Q. Les patients qui ne répondaient pas à la définition de l'aggravation seront censurés à partir de la dernière date d'évaluation du MySIm-Q. La qualité de vie a également été étudiée sur la base des échelles, autres que MySIm-Q, telles que EQ-5D-5L, EORTC et QLQC30, PGIS et PRO-CTCAE et HRQoL.

Tableau 7 : Etude CARTITUDE-4 - Résumé de la survie sans progression (population ITT, analyse IA#2)

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – juin 2025

	Bras contrôle (n = 211)	Bras CARVYKTI (n = 208)
Survie sans progression (SSP), test de log-rank à pondération constante par morceau		
Nombre d'événements (%)	153 (72,5%)	89 (42,8%)
Nombre de censures (%)	58 (27,5%)	119 (57,2%)
Estimation de Kaplan-Meier (mois)		
Quantile 25% [IC95%]	4,11 [3,38 ; 5,32]	12,91 [7,29 ; 18,07]
Médiane [IC95%]	11,79 [9,66 ; 14,00]	NE [34,50 ; NE]
Quantile 75% [IC95%]	33,02 [24,28 ; NE]	NE [NE ; NE]
p ^a	<0,0001	
HR [IC95%] ^b	0,29 [0,22 ; 0,39]	
Taux de SSP à 6 mois, % [IC95%]	66,5 [59,5 ; 72,5]	82,7 [76,8 ; 87,2]
Taux de SSP à 12 mois, % [IC95%]	48,7 [41,7 ; 55,5]	75,9 [69,5 ; 81,2]
Taux de SSP à 18 mois, % [IC95%]	37,6 [30,9 ; 44,3]	70,1 [63,4 ; 75,9]
Taux de SSP à 24 mois, % [IC95%]	31,4 [25,1 ; 38,0]	64,3 [57,4 ; 70,4]
Taux de SSP à 30 mois, % [IC95%]	25,7 [19,8 ; 31,9]	59,4 [52,3 ; 65,7]
Taux de SSP à 36 mois, % [IC95%]	22,9 [16,9 ; 29,4]	56,0 [48,6 ; 62,9]
Survie sans progression (SSP), test de log-rank stratifié standard « non pondéré »		
Nombre d'événements (%)	153 (72,5%)	89 (42,8%)
Nombre d'événements censurés (%)	58 (27,5%)	119 (57,2%)
Estimation de Kaplan-Meier (mois)		
Quantile 25% [IC95%]	4,11 [3,38 ; 5,32]	12,91 [7,29 ; 18,07]
Médiane [IC95%]	11,79 [9,66 ; 14,00]	NE [34,50 ; NE]
Quantile 75% [IC95%]	33,02 [24,28 ; NE]	NE [NE ; NE]
p ^c	<0,0001	
HR [IC95%] ^b	0,39 [0,30 ; 0,51]	
Taux de SSP à 6 mois, % [IC95%]	66,5 [59,5 ; 72,5]	82,7 [76,8 ; 87,2]
Taux de SSP à 12 mois, % [IC95%]	48,7 [41,7 ; 55,5]	75,9 [69,5 ; 81,2]
Taux de SSP à 18 mois, % [IC95%]	37,6 [30,9 ; 44,3]	70,1 [63,4 ; 75,9]
Taux de SSP à 24 mois, % [IC95%]	31,4 [25,1 ; 38,0]	64,3 [57,4 ; 70,4]
Taux de SSP à 30 mois, % [IC95%]	25,7 [19,8 ; 31,9]	59,4 [52,3 ; 65,7]
Taux de SSP à 36 mois, % [IC95%]	22,9 [16,9 ; 29,4]	56,0 [48,6 ; 62,9]

Source : CSR de l'étude CARTITUDE-4 IA#2 – Tableau 4 p 31 et TEFSSP01 p 188

NE = Non estimable

a La valeur p était basée sur le test de log-rank à pondération constante par morceaux (poids=0 dans la statistique log-rank pour les 8 premières semaines suivant la randomisation, et 1 par la suite) stratifié avec le choix de l'investigateur (PVd ou DPd), la stadification ISS (I, II, III) et le nombre de lignes antérieures (1 vs. 2 ou 3) comme randomisé.

b HR et IC95% d'un modèle à risques proportionnels de Cox avec le traitement comme seule variable explicative et stratifié sur le choix de l'investigateur (PVd ou DPd), la stadification ISS (I, II, III) et le nombre de lignes antérieures (1 vs. 2 ou 3) selon la randomisation, incluant uniquement les événements de SSP survenus plus de 8 semaines après la randomisation. Un HR <1 indique un avantage pour le bras CARVYKTI.

c La valeur p était basée sur un test log-rank stratifié sur le choix de l'investigateur (PVd ou DPd), le stade ISS (I, II, III) et le nombre de lignes antérieures (1 vs. 2 ou 3) comme randomisé.

Tableau 8 : Etude CARTITUDE-4 - Résumé de la survie globale (population ITT, analyse IA#2)

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – juin 2025

	Bras contrôle (n = 211)	Bras CARVYKTI (n = 208)
Survie globale (SG)		
Nombre d'événements (%)	83 (39,3%)	50 (24,0%)
Nombre de censures (%)	128 (60,7%)	158 (76,0%)
Estimation de Kaplan-Meier (mois)		
Quantile 25% [IC95%]	17,54 [14,69 ; 21,98]	NE [19,75 ; NE]
Médiane [IC95%]	NE [37,75 ; NE]	NE [NE ; NE]
Quantile 75% [IC95%]	NE [NE ; NE]	NE [NE ; NE]
p ^a		0,0009
HR [IC95%] ^b		0,55 [0,39 ; 0,79]
Taux de survie à 6 mois% [IC95%]	94,2 [90,1 ; 96,7]	91,3 [86,6 ; 94,5]
Taux de survie à 12 mois% [IC95%]	83,6 [77,9 ; 88,0]	84,1 [78,4 ; 88,4]
Taux de survie à 18 mois% [IC95%]	74,4 [67,9 ; 79,8]	82,2 [76,3 ; 86,8]
Taux de survie à 24 mois% [IC95%]	66,2 [59,3 ; 72,2]	78,8 [72,6 ; 83,8]
Taux de survie à 30 mois% [IC95%]	63,8 [56,9 ; 69,9]	76,4 [70,0 ; 81,6]
Taux de survie à 36 mois% [IC95%]	58,7 [51,0 ; 65,6]	75,7 [69,2 ; 81,0]

Source : CSR de l'étude CARTITUDE-4 IA#2 – Tableau 9 p 44

a La valeur p était basée sur le test log-rank stratifié sur le choix de l'investigateur (PVd ou DPd), la stadification ISS (I, II, III) et le nombre de lignes antérieures (1 vs. 2 ou 3) comme randomisé.

b HR et IC95% d'un modèle de Cox à risques proportionnels avec le traitement comme seule variable explicative et stratifié sur le choix de l'investigateur (PVd ou DPd), la stadification ISS (I, II, III) et le nombre de lignes antérieures (1 vs. 2 ou 3) s fonction de la randomisation. Un hazard ratio <1 indique un avantage pour le bras CARVYKTI.

4.2. Choix structurants

4.2.1. Population d'analyse

Figure 2. Etude CARTITUDE-4 - Forest plot des analyses en sous-groupes de la SSP basée sur l'algorithme informatisé utilisant la pondération constante par morceaux (CPW) dans le modèle de Cox (population ITT, analyse IA#2)

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – juin 2025

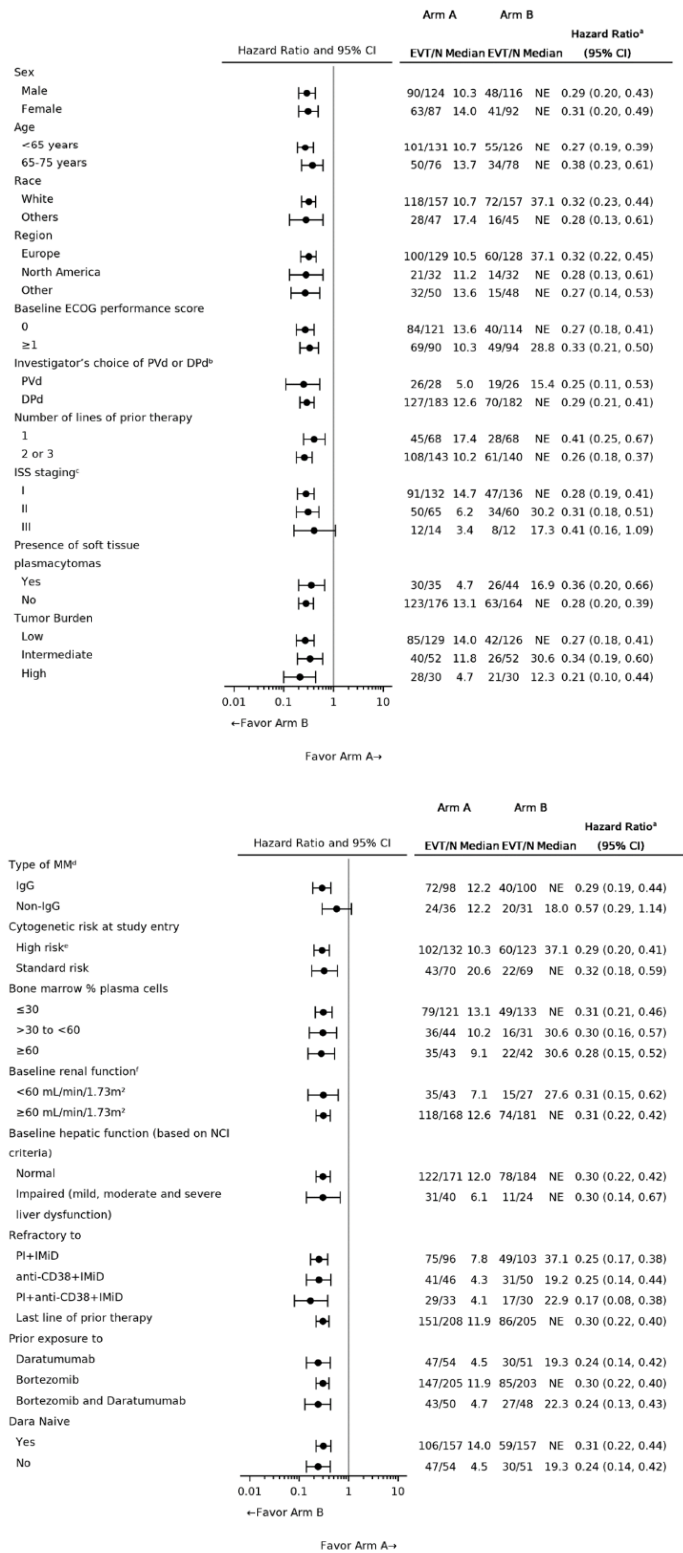
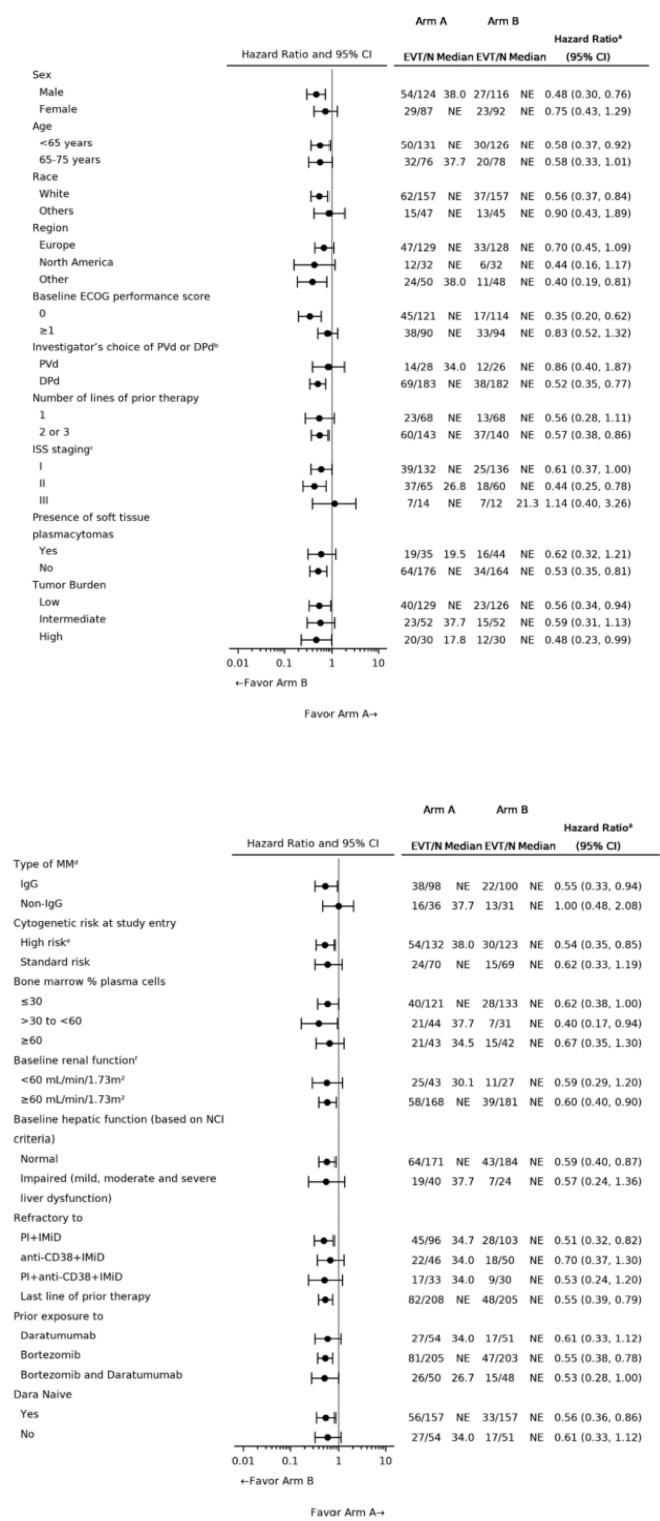


Figure 3. Etude CARTITUDE-4 - Forest plot des analyses en sous-groupes de la SG (population ITT, analyse IA#2)

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – juin 2025



4.2.2. Interventions comparées

Tableau 9. Description de la prise en charge des patients de l'étude EMMY et de la cohorte FLATIRON (utilisés à une fréquence de 2% ou plus)

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – juin 2025

Traitements		FLATIRON (n=1 445) % patients	EMMY (n=1 263) % patients	Recommandations
DPd	daratumumab; pomalidomide +/- cortico	13,2%	9,6%	Patients R1 (Grade 1C) Patients R2
D+cortico	daratumumab +/- cortico	8,3%	3,7%	Non
Pd	pomalidomide +/- cortico	7,7%	7,7%	Patients R2
KPd	carfilzomib; pomalidomide +/- cortico	7,1%	6,5%	Patients R1 (Grade 1C) Patients R2
Kd	carfilzomib +/- cortico	7,0%	6,8%	Patients R1 (Grade 1B)
Vd	bortezomib +/- cortico	6,7%	2,1%	Non
DVd	bortezomib; daratumumab +/- cortico	6,5%	7,4%	Patients R1 (Grade 1B)
VCd	bortezomib; cyclophosphamide +/- cortico	3,9%	1%	Non
DKd	carfilzomib; daratumumab +/- cortico	3,8%	4,1%	Patients R1 (Grade 1A) Patients R2
KCd	carfilzomib; cyclophosphamide +/- cortico	1,8%	2,5%	Non
IsaPd	isatuximab; pomalidomide +/- cortico	0,2%	7,5%	Patients R1 (Grade 1C) Patients R2
PCd	cyclophosphamide; pomalidomide +/- cortico	0,3%	6,3%	Patients R2
DRd	daratumumab; lenalidomide +/- cortico	0%	3,5%	Non
Anti-BCMA +/- autres	teclistamab +/- cortico	0%	3,1%	Non
Autres protocoles utilisés à <2%		33%	30%	NA

Traitements cités dans les recommandations (et non présentés dans ce tableau) :

Patients R1 : PVd et IsaKd (Grade 1A) (A noter : selon les experts, les combinaisons de traitements à base de isatuximab sont équivalentes aux mêmes combinaisons que celles à base de daratumumab. Ainsi IsaKd est équivalent à DKd qui est bien présent dans la prise en charge décrite dans le tableau ci-dessus.

Patients R2 : Elo-Pd, traitement non disponible en France

4.3. Modélisation

4.3.1. Population simulée

Tableau 10. Caractéristiques des patients à l'inclusion issues de l'essai CARTITUDE-4 (population ITT)

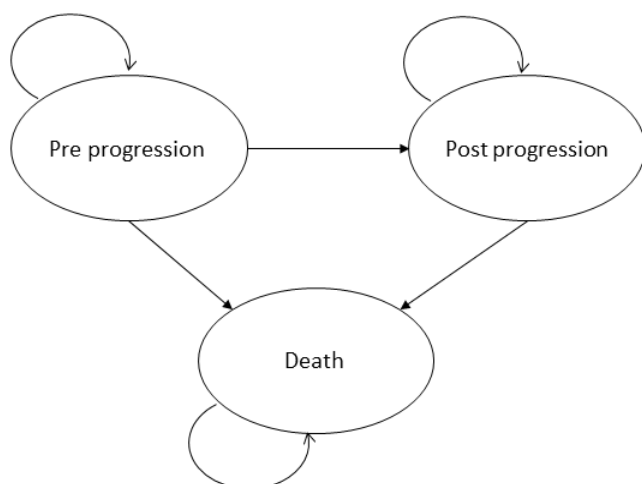
Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – juin 2025

Caractéristiques		CARTITUDE-4 Bras PC	CARTITUDE-4 Bras CARVYKTI	EMMY (L2+)
Age à l'initiation de la ligne d'intérêt	Médiane	61	61,5	70,9
	Q1-Q3	53.0; 68.0	52.0; 68.0	64,8 – 77,8
Sexe	Homme	58,8%	55,8%	51,3%
	Femme	41,2%	44,2%	48,7%
ECOG	ECOG 0 - 1	99,5%	99,5%	71,1%
	ECOG > ou = 2	0,5%	0,5%	28,9%
Délai entre le diagnostic initial et l'initiation de la ligne de traitement (mois)	Médiane	41,28	36,24	34,2
	Q1-Q3	25,2 – 68,3	23,8 – 59,9	20,7 – 58,4
Classification ISS au diagnostic	Stade I	62,6%	65,4%	25,5%
	Stade II	30,8%	28,8%	29,4%
	Stade III	6,6%	5,8%	39,0%
	Manquant	0%	0%	6,1%
Haut-risque cytogénétique	Oui	62,9%	59,4%	53,7%
IP	Bortezomib	97%	97%	96,6%
	Ixazomib	8,1%	2,2%	13,8%
	Carfilzomib	31%	37%	21,9%
Ienalidomide réfractaire	Oui	100%	100%	100%
Préexposition au daratumumab	Oui	74%	75%	100%*
Lignes de traitements antérieures	1L	32%	33%	13,8%
	2L	41%	40%	44,9%
	3L	27%	27%	41,2%

4.3.2. Structure du modèle

Figure 4. Modèle de survie partitionnée à 3 états de santé

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – juin 2025



4.3.3. Prise en compte de la dimension temporelle

4.3.3.1. Vérification de l'hypothèse des risques proportionnels

Figure 5. Vérification de l'hypothèse des risques proportionnels entre CARVYKTI et les traitements usuels (FLATIRON) pour la SSP (courbes des risques cumulés logarithmiques)

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – juin 2025

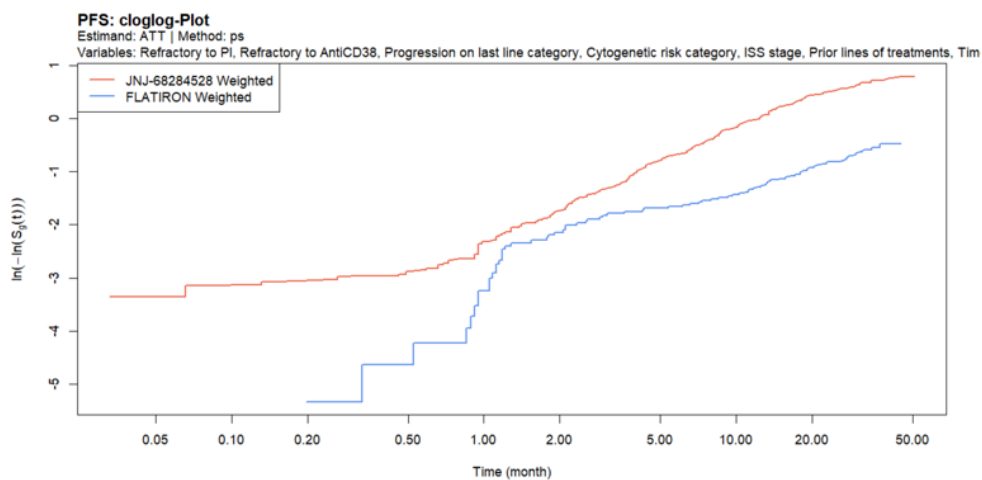


Figure 6. Vérification de l'hypothèse des risques proportionnels entre CARVYKTI et les traitements usuels (FLATIRON) pour la SG (courbes des risques cumulés logarithmiques)

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – juin 2025

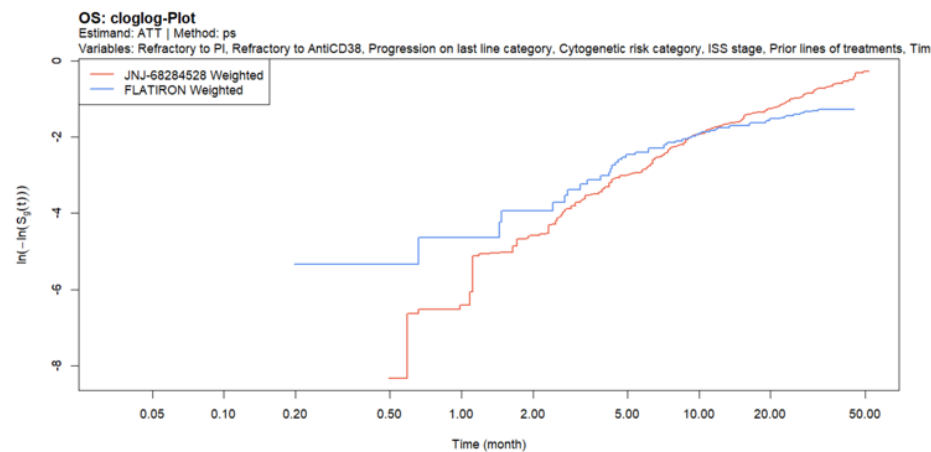


Figure 7. Vérification de l'hypothèse des risques proportionnels pour la SSP et la SG de CARVYKTI vs. DPd/PVd

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – juin 2025

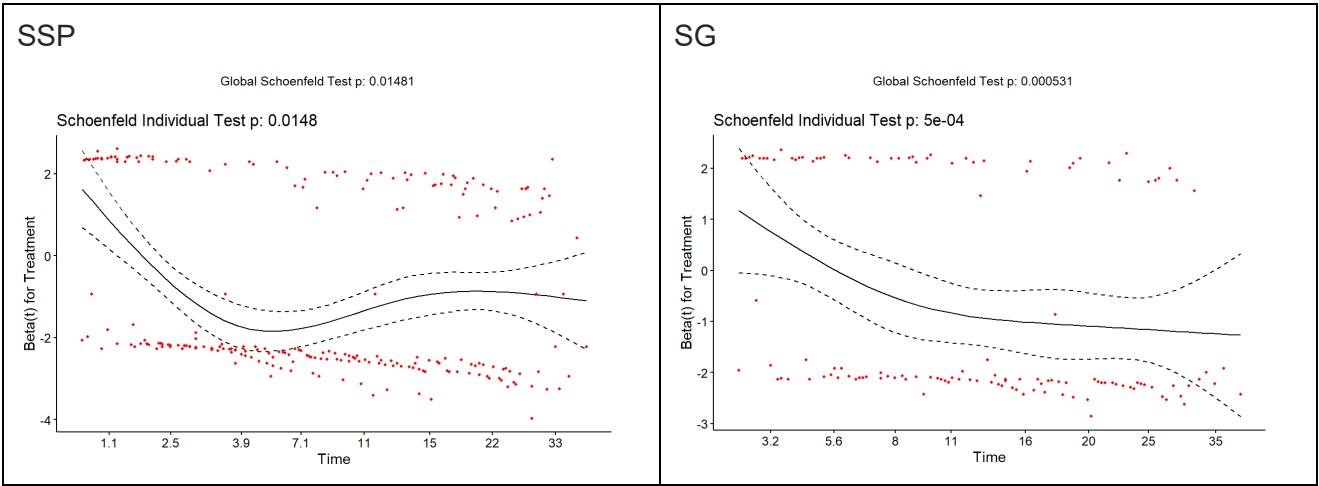
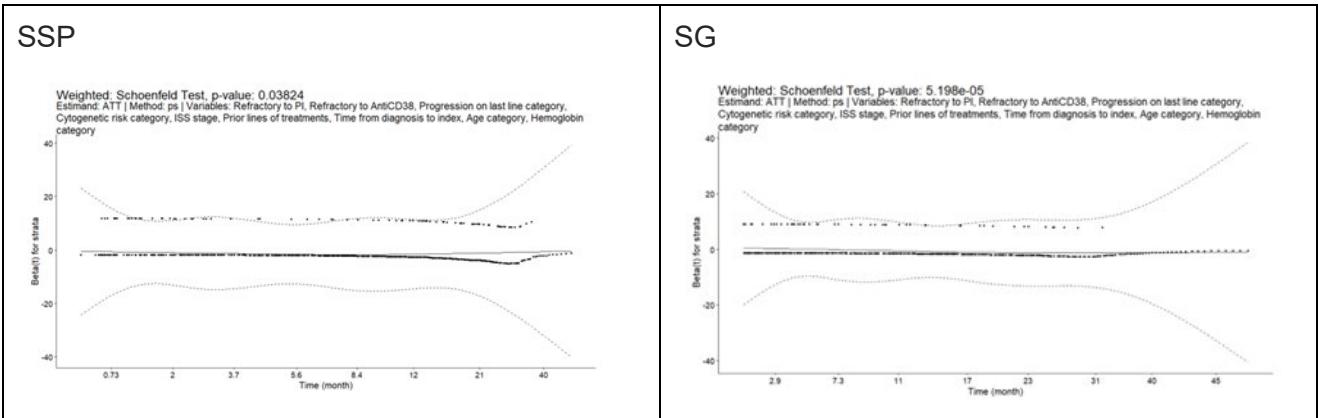


Figure 8. Vérification de l'hypothèse des risques proportionnels pour la SSP et la SG de CARVYKTI vs. FLATIRON

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – juin 2025



4.3.3.2. Synthèse des approches pour les comparateurs

Tableau 11. Méthodes d'extrapolation utilisées pour l'estimation de la SSP et de la SG pour chacun des bras comparateurs

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – juin 2025

Comparateur	Méthodes d'extrapolation utilisées pour le SSP et la SG
CARVYKTI	« Best fit »
PVd/ DPd	« Best fit »
ABECMA (analyse de sensibilité - AS 1)	SSP et SG : HR de la MAIC appliqués aux courbes de SSP et SG de CARVYKTI
Traitements usuels via FLATIRON (analyse complémentaire)	« Best fit »

4.3.4. Intégration des données cliniques

4.3.4.1. Méthode d'estimation de la survie globale

Figure 9. Fonctions d'extrapolation pour la Survie Globale (SG) – CARVYKTI

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – juin 2025

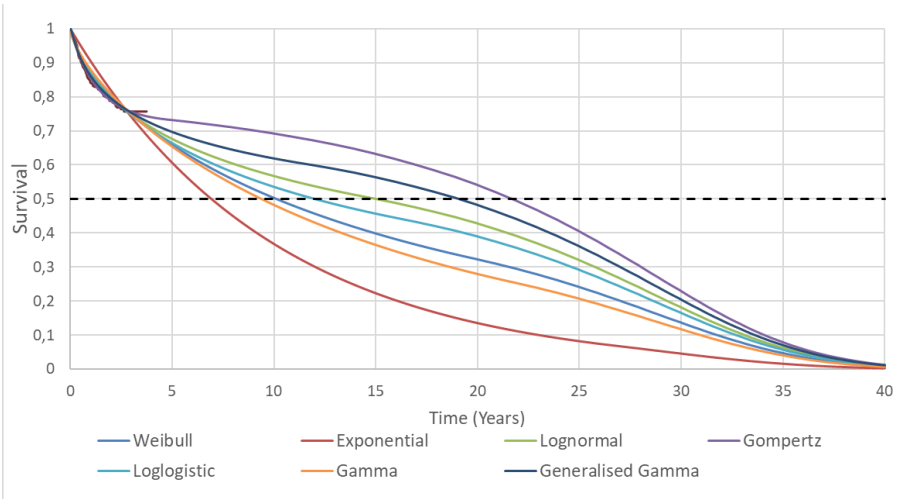


Tableau 12. Critères AIC/BIC pour l'extrapolation de la Survie Globale (SG) des patients traités par CARVYKTI

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – juin 2025

Modèle	AIC	BIC	Médiane de survie	Survie à 5 ans	Survie à 10 ans	Survie 30 ans
Exponential	922,3	925,6	6,94	60,6%	36,8%	4,6%
Weibull	917,6	924,3	10,12	65,9%	50,3%	13,6%
Lognormal	912,9	919,6	15,03	67,6%	56,7%	18,1%
Loglogistic	916,2	922,8	12,02	66,4%	53,6%	16,5%
Gompertz	910,1	916,8	21,69	73,2%	69,2%	22,9%
Gamma	918,4	925,1	9,39	65,4%	48,2%	11,7%
Generalised Gamma	913,2	923,2	19,07	69,7%	61,9%	20,4%

AIC : Akaike Information Criterion; BIC : Bayesian Information Criterion

Figure 10. Fonctions d'extrapolation pour la Survie Globale (SG) – DPd/PVd

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – juin 2025

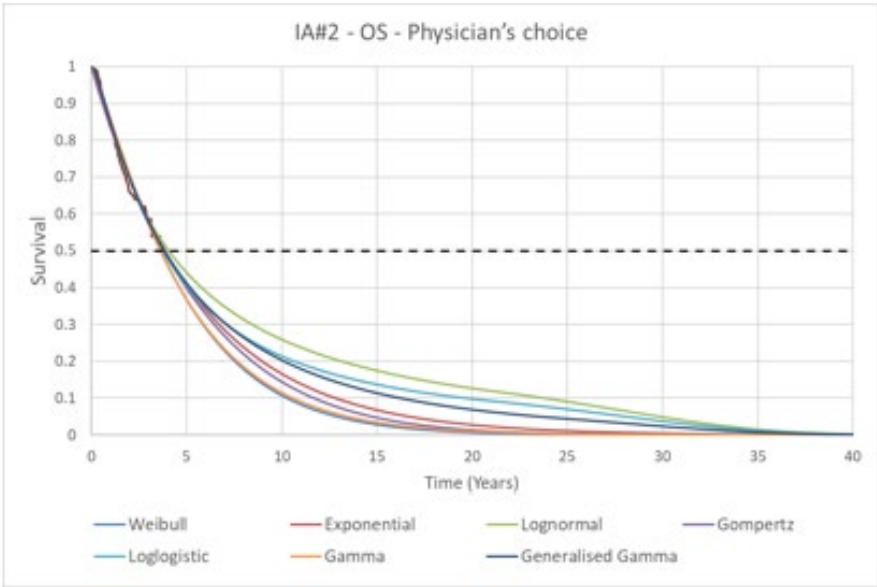


Tableau 13. Critères AIC/BIC pour l'extrapolation de la Survie Globale (SG) des patients traités par DPd/PVd

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – juin 2025

Modèle	AIC	BIC	Médiane de survie	Survie à 5 ans	Survie à 10 ans	Survie 30 ans
Exponential	1 432,6	1 426,0	3,85	40,7%	16,6%	0,5%
Weibull	1 432,7	1 439,4	3,64	36,7%	10,7%	0,0%
Lognormal	1 431,1	1 437,0	4,06	44,1%	25,9%	4,9%
Loglogistic	1 429,8	1 436,5	3,74	40,5%	21,4%	3,8%
Gompertz	1 434,6	1 441,3	3,81	39,9%	14,4	0,1%
Gamma	1 432,0	1 438,7	3,62	36,8%	11,5%	0,1%
Generalised Gamma	1 431,8	1 441,9	3,83	41,2%	20,3%	2,4%

Figure 11. Fonctions d'extrapolation pour la Survie Globale (SG) – Traitements usuels (FLATIRON)

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – juin 2025

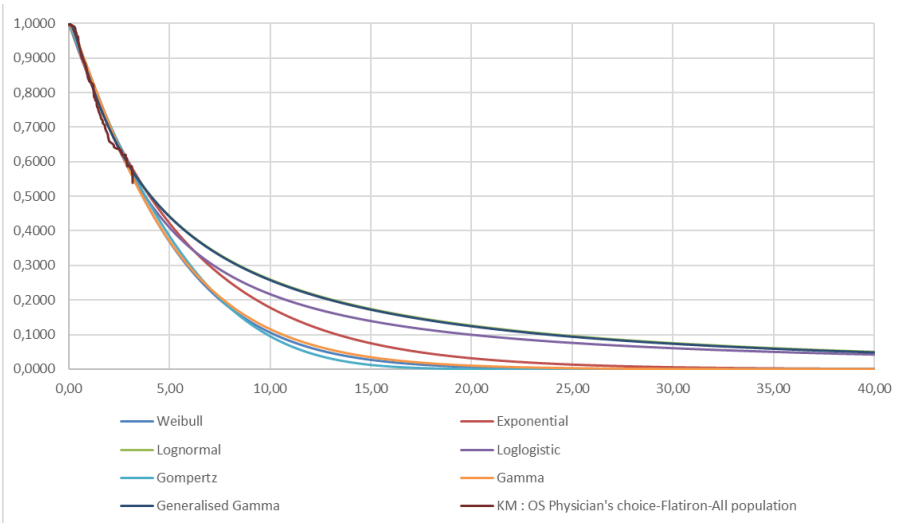


Tableau 14. Critères AIC/BIC pour l'extrapolation de la Survie Globale (SG) des traitements usuels (FLATIRON)

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – juin 2025

Modèle	AIC	BIC	Médiane de survie	Survie à 5 ans	Survie à 10 ans	Survie 15 ans
Weibull	568,44	578,99	3,7 ans	36,8%	10,6%	2,7%
Exponentielle	568,22	573,50	4,0 ans	42,2%	17,8%	7,5%
Lognormal	565,78	576,33	4,1 ans	44,2%	25,9%	1,7%
Loglogistic	567,18	577,73	3,8 ans	40,9%	21,7%	1,4%
Gompertz	569,95	580,50	3,8 ans	38,4%	9,5%	1,2%
Gamma	568,02	578,57	3,6 ans	37,0%	11,6%	3,5%
Generalised Gamma	567,78	583,60	4,1 ans	44,1%	25,7%	1,7%

4.3.4.2. Méthode d'estimation de la survie sans progression

Figure 12. Fonctions d'extrapolation pour la Survie Sans Progression (SSP) – CARVYKTI

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – juin 2025

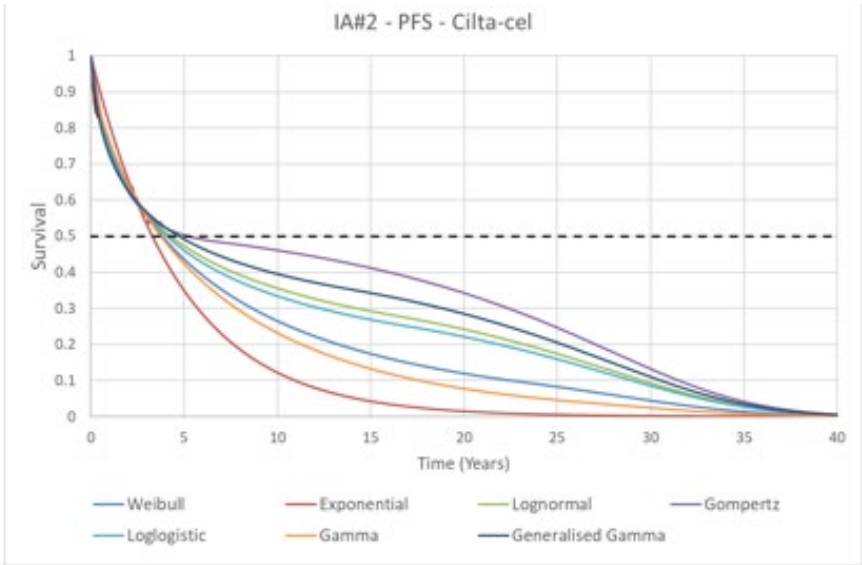


Tableau 15. Critères AIC/BIC pour l'extrapolation de la Survie Sans Progression (SSP) des patients traités par CARVYKTI

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – juin 2025

Modèle	AIC	Rang	BIC	Rang
Exponentielle	1 507,8	7	1 511,1	7
Gamma	1 492,8	5	1 499 ,5	5
Gamma Généralisée	1 488,5	2	1 498,5	3
Gompertz	1 495,9	6	1 502,6	6
Log-Logistique	1 490,9	3	1 497,6	2
Log-Normale	1 487,3	1	1 494,0	1
Weibull	1 491,9	4	1 498,5	3

Figure 13. Fonctions d'extrapolation pour la Survie Sans Progression (SSP) – DPd/PVd

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – juin 2025

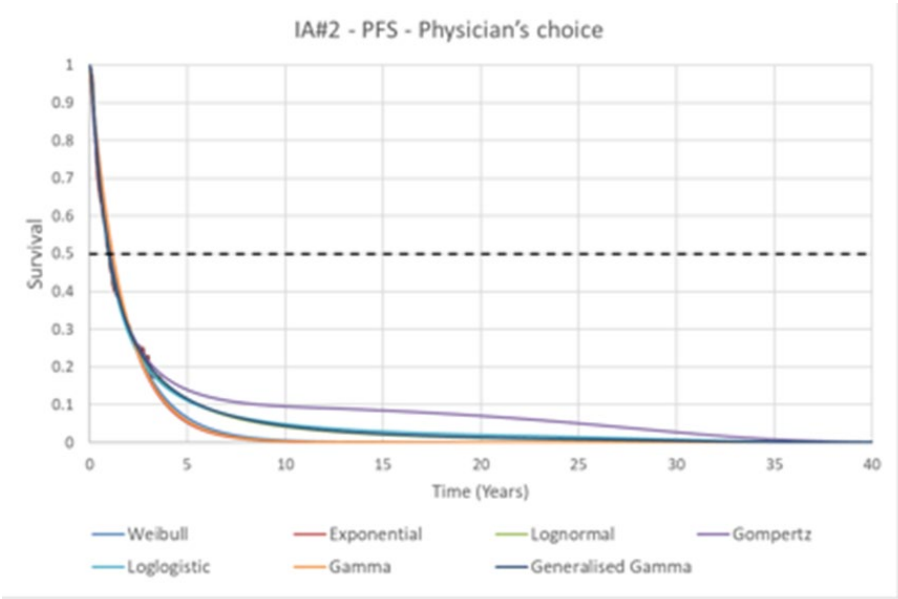


Tableau 16. Critères AIC/BIC pour l'extrapolation de la SSP des patients traités par DPd/PVd

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – juin 2025

Modèle	AIC	Rang	BIC	Rang
Exponentielle	2 275,8	5	2 279,2	5
Gamma	2 261,0	3	2 271,1	3
Gamma Généralisée	2 277,6	7	2 284,3	7
Gompertz	2 268,3	4	2 275,0	4
Log-Logistique	2 260,7	2	2 267,4	2
Log-Normale	2 259,1	1	2 265,8	1
Weibull	2 276,5	6	2 283,2	6

Figure 14. Fonctions d'extrapolation pour la Survie Sans Progression (SSP) – Traitements usuels (FLATIRON)

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – juin 2025

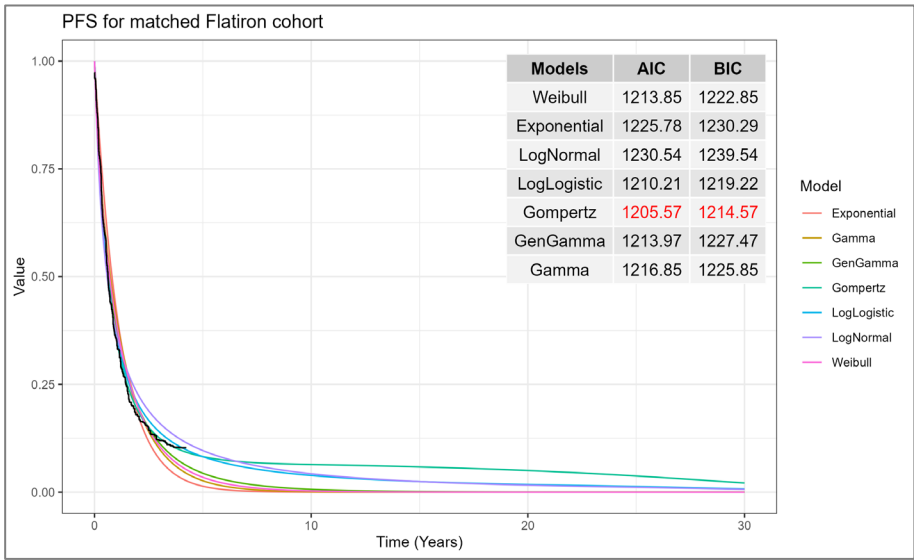


Tableau 17. Critères AIC/BIC pour l'extrapolation de la Survie Sans Progression (SSP) des traitements usuels (FLATIRON)

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – juin 2025

Modèle	AIC	Rang	BIC	Rang
Exponentielle	1 255,8	7	1 230,3	6
Gamma	1 216,8	5	1 225,8	4
Gamma Généralisée	1 214,0	4	1 227,5	5
Gompertz	1 205,6	1	1 214,6	1
Log-Logistique	1 210,2	2	1 219,2	2
Log-Normal	1 230,5	6	1 239,5	7
Weibull	1 213,8	3	1 222,8	3

4.3.4.3. Données intégrées dans le modèle

Tableau 18. Courbes d'extrapolation retenues pour l'analyse de référence (CARVYKTI vs. DPd/PVd)

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – juin 2025

Paramètres	Analyse principale	Analyse de sensibilité	Source/justification de l'option alternative testée
Extrapolation SG	CARVYKTI : extrapolation fonction Gompertz DPd/PVd : Extrapolation fonction Gompertz Traitements usuels : extrapolation fonction Lognormale	CARVYKTI : extrapolation fonction Lognormale (AS 10) PVd/DPd : Extrapolation fonction Log-logistique et Exponentielle Traitements usuels : extrapolation fonction Gamma généralisée	Avis d'experts + AIC/BIC
Extrapolation SSP	CARVYKTI : extrapolation fonction Lognormale DPd/PVd : Extrapolation fonction Lognormale	CARVYKTI : extrapolation fonction Weibull (AS 12) DPd/PVd : Extrapolation fonction Exponentielle (AS 25)	Avis d'experts + AIC/BIC

Tableau 19. Courbes d'extrapolation retenues pour l'analyse en scénario vs. ABECMA (AS 1)

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – juin 2025

Paramètres	Analyse principale	Analyse de sensibilité	Source/justification de l'option alternative testée
Extrapolation SG	CARVYKTI : extrapolation fonction Gompertz ABECMA : Application du HR de la comparaison indirecte à la courbe de SG extrapolée de CARVYKTI	Pas d'autre analyse	Avis d'experts + AIC/BIC
Extrapolation SSP	CARVYKTI : extrapolation fonction Lognormale ABECMA : Application du HR de la comparaison indirecte à la courbe de SSP extrapolée de CARVYKTI	Pas d'autre analyse	Avis d'experts + AIC/BIC

Tableau 20. Courbes d'extrapolation retenues pour l'analyse en scénario vs. Traitements usuels (FLATIRON) (Analyse complémentaire)

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – juin 2025

Paramètres	Analyse principale	Analyse de sensibilité	Source/justification de l'option alternative testée
Extrapolation SG	CARVYKTI : extrapolation fonction Gompertz Traitements usuels : extrapolation fonction Lognormale	CARVYKTI : extrapolation fonction Lognormale Traitements usuels : extrapolation fonction Gamma généralisée	Avis d'experts + AIC/BIC
Extrapolation SSP	CARVYKTI : extrapolation fonction Lognormale Traitements usuels : extrapolation fonction Gompertz	CARVYKTI : extrapolation fonction Weibull Traitements usuels : extrapolation fonction Gamma généralisée	Avis d'experts + AIC/BIC

Figure 15. Courbes de SG et de SSP modélisées dans l'analyse de référence pour CARVYKTI et le bras DPd/PVd de l'essai CARTITUDE-4

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – juin 2025

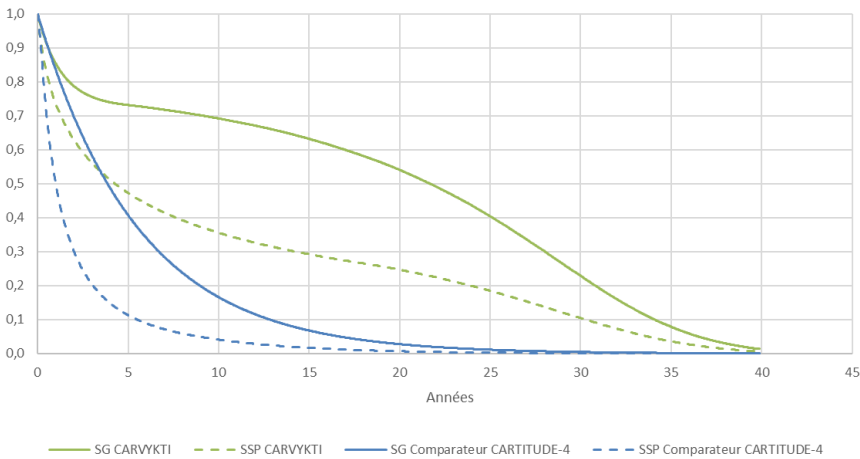


Figure 16 ; Courbes de SG et de SSP modélisées dans l'analyse complémentaire pour CARVYKTI et pour les traitements usuels

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – juin 2025

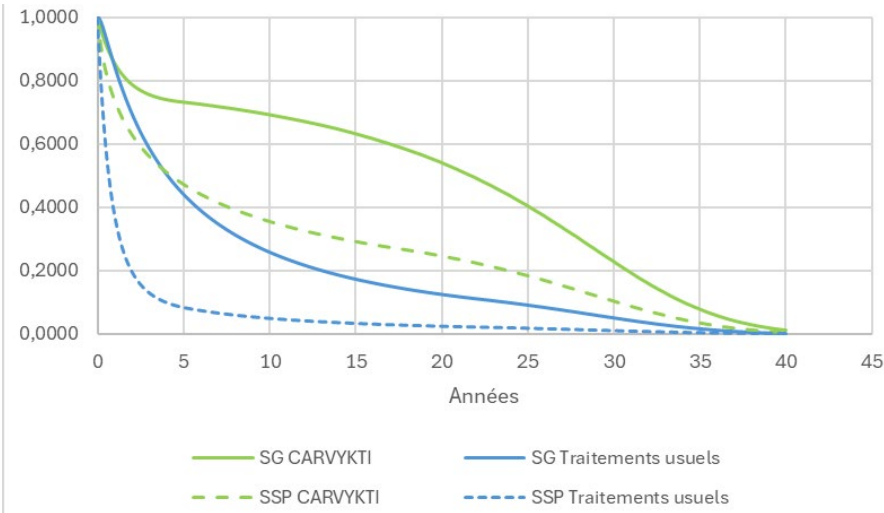
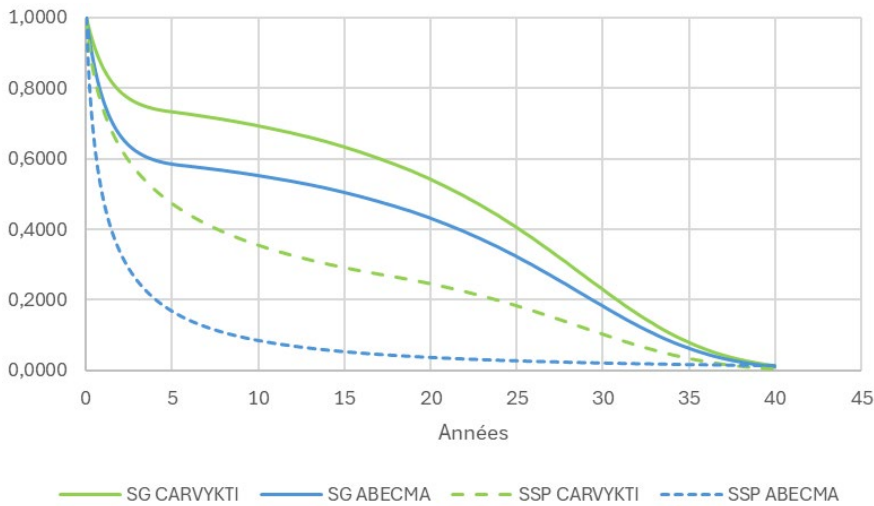


Figure 17. Courbes de SG et de SSP modélisées dans l'AS 1 pour CARVYKTI et ABECMA

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – juin 2025



4.3.5. Estimation des probabilités d'occurrence associées aux événements intercurrents

4.3.5.1. Événements indésirables

Tableau 21. Probabilité d'occurrence des événements indésirables (EI) de grade 3/4 pour les traitements de l'essai CARTITUDE-4 – en tenant compte de la récurrence

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – juin 2025

	Proportion de patients présentant un EI		Fréquence par patient (récurrence)	
Evènement indésirable	CARVYKTI	Physician Choice	CARVYKTI	Physician Choice
Nombre de patients	208	208	208	208
Total EI grade 3-4	2 032	1 151		
Anémie	35,6%	14,9%	2,27	1,71
Fibrillation auriculaire	1,0%	1,9%	1,50	1,75
COVID-19	1,4%	2,9%	1,00	1,00
Pneumonie COVID-19	4,8%	6,7%	1,00	1,00
Diarrhée	3,8%	2,9%	1,00	1,17
Neutropénie fébrile	5,3%	4,3%	1,00	1,11
Augmentation de la gamma-glutamyl transférase	3,4%	0,5%	1,00	1,00
Hypercalcémie	2,4%	1,0%	2,00	1,50
Hypertension	3,8%	3,8%	1,25	1,00
Hypogammaglobulinémie	7,7%	1,0%	1,06	1,00
Hypokaliémie	3,8%	1,9%	1,00	1,50

	Proportion de patients présentant un EI		Fréquence par patient (récurrence)	
Evènement indésirable	CARVYKTI	Physician Choice	CARVYKTI	Physician Choice
Insomnie	1,0%	3,4%	1,00	1,00
Leucopénie	12,0%	4,8%	2,52	2,50
Lymphopénie	21,2%	12,0%	2,43	1,84
Neutropénie	89,9%	82,2%	3,42	3,32
Pneumonie	4,3%	5,8%	1,33	1,08
Pyrexie	4,8%	1,0%	1,00	1,50
Syncope	1,9%	3,8%	1,25	1,13
Thrombocytopénie	41,8%	19,7%	2,03	1,78

Tableau 22. Probabilité d'occurrence des syndromes de relargage des cytokines (SRC) et la neurotoxicité tous grades pour les traitements de l'essai CARTITUDE-4 – sans tenir compte de la récurrence (Analyse de référence)

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – juin 2025

	Proportion de patients présentant un EI		Fréquence par patient (récurrence)	
Grade 1-2	CARVYKTI	Physician Choice	CARVYKTI	Physician Choice
SRC	63,5%	0,5%	1,01	1,00
Neurotoxicité	14,9%	0,0%	1,16	0,00
Grade 3-4				
SRC	1,0%	0,0%	1,00	0,00
Neurotoxicité	2,4%	0,0%	1,00	0,00

4.3.5.2. Traitements post-progression

Tableau 23. Répartition des traitements post-progression (essai CARTITUDE-4)

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – juin 2025

CARTITUDE-4	CARVYKTI	Physician Choice
Proportion de patient recevant un traitement post-progression (parmi les patients ayant progressé)	80,6%	93,9%
IsaPd	13,50%	0,00%
Talquetamab	11,80%	19,60%
D	10,60%	0,00%
Teclistamab	9,60%	19,10%
Pd	9,30%	2,80%
DKd	8,90%	0,00%
DPd	6,20%	0,00%
PCd	5,80%	2,80%

CARTITUDE-4	CARVYKTI	Physician Choice
DRd	4,00%	0,00%
KRd	4,00%	0,00%
PVd	3,90%	0,00%
Kd	3,90%	20,70%
Belamaf	2,60%	8,40%
IsaKd	2,50%	0,00%
Ide-cel (ABECMA)	2,00%	5,07%
Cilta-cel (CARVYKTI)	0,00%	15,94%
Vd	0,00%	8,30%
Elranatamab	0,00%	3,30%

Tableau 24. Répartition des traitements post-progression considéré dans le modèle

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – juin 2025

CARTITUDE-4	CARVYKTI	Physician Choice
Proportion de patient recevant un traitement post-progression (parmi les patients ayant progressé)	80,6%	93,9%
IsaPd	14,6%	0,00%
Talquetamab (exclus sur avis d'experts)	-	-
D	11,7%	0,00%
Teclistamab	10,7%	25,8%
Pd	10,4%	5,3%
DKd	10,0%	0,00%
DPd	7,3%	0,00%
PCd	6,9%	5,3%
DRd	5,1%	0,00%
KRd	5,1%	0,00%
PVd	5,0%	0,00%
Kd	5,0%	23,2%
Belamaf (exclus sur avis d'experts)	-	-
IsaKd	3,6%	0,00%
Ide-cel (ABECMA)	3,1%	7,5%
Cilta-cel (CARVYKTI)	0,00%	18,4%
Vd	0,0%	10,8%
Elranatamab	0,0%	10,0%

4.4. Identification, mesure et valorisation des utilités (méthode)

4.4.1. Sources de données d'utilités liées aux états de santé

Tableau 25. Taux de réponse au questionnaire EQ-5D des patients en pré-progression de l'essai CARTITUDE-4

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – juin 2025

Temps en mois	Patients à risque (en pré-progression)	Nombre de questionnaires EQ-5D-5L	Taux de complétion
0	419	372	88, 8%
3	354	269	76,0%
6	304	245	80,6%
9	284	226	79,6%
12	261	192	73, 6%
18	224	160	71,4%
24	197	145	73,6%
30	179	112	62,6%

Tableau 26. Valeurs d'utilité pour l'état pré-progression

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – juin 2025

	Valeur d'utilité	Standard Error
Survie sans progression (SSP)	0,8909	0,006
Survie post progression (SPP)	0,8635	0,011

Tableau 27. Valeurs d'utilité des états pré- et post-progression dans l'analyse de référence (deux modèles)

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – juin 2025

	Valeur d'utilité	Standard Error
Survie sans progression (SSP)	0,914	0,003
Survie post progression (SPP)	0,865	0,012

4.4.2. Intégration dans le modèle

Utilités liées aux états de santé SSP et SPP

Tableau 28. Données d'utilité utilisées dans le modèle

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – juin 2025

Etats de santé	Scores poolées
Survie sans progression	0,8909
Progression	0,8635

Tableau 29. Données d'utilité utilisées dans le modèle

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – juin 2025

Etats de santé	Scores poolées
Survie sans progression	0,914
Progression	0,865

Désutilités liées aux EI

Tableau 30. Sources de données utilisées pour les désutilités liées aux événements indésirables

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – juin 2025

Source	Pathologie
Bacelar 2014 (Brown 2013/ TA171)	Myélome multiple
Howell 2022	Lymphome diffus à grandes cellules B
Lloyd 2006*	Cancer du sein métastatique
Sullivan 2011**	Echantillon représentatif de la population générale en Angleterre (<i>Medical Expenditure Panel Survey – MEPS</i>)
Avis NICE Daratumumab (DVd) - TA 573(13)	Myélome multiple

Tableau 31. Désutilités liées aux effets indésirables (identifiés à partir de la littérature) et durées de résolution (issues de CARTITUDE-4)

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – juin 2025

Effets indésirable	Désutilités		Durée (en jours)	
	Valeur	Source, année	CARVYKTI	Traitements usuels
Anémie	-0,3100	Brown 2013/ TA171 (Bacelar 2014)(14)	6,82	11,64
Fibrillation atriale	-0,1034	Hypothèse : similaire à la désutilité liée à la défaillance cardiaque Sullivan 2011(15)	5,00	6,86
COVID-19	-0,1900	Hypothèse : similaire à la désutilité liée à la pneumonie	8,67	12,50
COVID-19 pneumonie		Brown 2013/ TA171 (Bacelar 2014)(14)	33,10	16,21
Diarrhée	-0,1000	Lloyd 2006	34,13	7,14
Neutropénie fébrile	-0,3900	Brown 2013/ TA171 (Bacelar 2014)	5,64	7,60
Augmentation de la gamma-glutamyl transférase	-0,0700		11,00	175,00

Effets indésirable	Désutilités		Durée (en jours)	
	Valeur	Source, année	CARVYKTI	Traitements usuels
Hypercalcémie	-0,0650	Hypothèse : similaire à la désutilité liée à l'hypokaliémie Bacelar 2014	5,70	11,33
Hypertension	0	TA 573 (Hyp. : pas d'impact sur la QdV contrôlé par des médicaments)	12,90	51,88
Hypogammaglobulinémie	0,1450	Lloyd 2006	135,35	79,00
Hypokaliémie	-0,0650	Bacelar 2014	5,88	6,17
Insomnie	-0,1200	Hypothèse : similaire à la désutilité liée à la fatigue	13,50	45,57
Leucopénie	-0,0650	Brown 2013/ TA171 (Bacelar 2014)	18,02	6,84
Lymphopénie	-0,0650		33,27	20,50
Neutropénie	-0,1500		15,79	10,95
Pneumonie	-0,1900		13,92	13,23
Pyrexie	-0,0700		1,60	8,33
Syncope	-0,0039	Sullivan 2011	7,00	7,00
Thrombocytopénie	-0,3100	Brown 2013/ TA171 (Bacelar 2014)	31,75	13,08
SRC Grade 1-2	-0,0500	Howell 2022	3,52	3,00
SRC, Grade 3+	-0,7639		1,50	
Neurotoxicité Grade 1-2	-0,0400		112,69	
Neurotoxicité Grade 3+	-0,1800		16,40	

4.5. Identification, mesure et valorisation des coûts (méthode)

Tableau 32. Indice annuel des prix à la consommation - Base 2015 - Ensemble des ménages - France métropolitaine - Services de santé

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – juin 2025

Année	IPC
2024	102,46
2023	101,88
2022	102,11
2021	102,20
2020	102,74
2019	102,38
2018	102,44
2017	101,49
2016	100,23
2015	100

4.5.1. Traitement par CARVYKTI

Tableau 33. Coût d'administration lors de l'aphérèse

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – juin 2025

GHM	Nombre de séjours 2023 - PUBLIC	Tarif 2025	Coût moyen (€2024)	Sources
23M061	13 228	1 701,10 €	1 645,18 €	Tarifs 2025
23M062	7 661	3 198,54 €		
23M063	6 304	5 213,64 €		
23M064	6 034	6 610,02 €		
23M06T	65 681	654,13 €		
28Z16Z (ambulatoire)	43 589	1 483,05 €	1 483,05 €	
Total (16% HC et 84% HDJ)			1 508,99 €	

Tableau 34. Consultations médicales issues de l'étude AplusA « Parcours patients CAR-T » lors de l'aphérèse

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – juin 2025

	Nombre de médecins citant cette ressource (n=15)	% des patients concernés (en moyenne)	Coût unitaire (Ameli)	Coût multiplié par % de patients concernés
Hématologue	10	57%	48,33 €	27,73 €
Infirmier	11	73%	7,00 €	5,21 €
Médecin EFS	9	60%	48,33 €	29,19 €
Total				67,42 €

Tableau 35. Examens de biologie issus de l'étude AplusA « Parcours patients CAR-T » lors de l'aphérèse

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – juin 2025

	Nombre de médecins citant cette ressource (n=15)	% des patients concernés (en moyenne)	Coût unitaire (NABM)	Coût multiplié par % de patients concernés
Albuminémie	7	47%	1,50 €	0,71 €
Bilan hépatique	8	53%	2,25 €	1,19 €
Calcémie	9	60%	1,50 €	0,90 €
Créatininémie	10	67%	1,50 €	1,01 €
C-réactive protéine (CRP)	7	47%	2,00 €	0,94 €
Dosage de la TSH	2	13%	18,75 €	2,44 €
Dosage des chaînes légères	2	7%	45,00 €	3,15 €
Dosage protéines totales	4	27%	1,50 €	0,41 €
Electrophorèse protéines sériques	4	27%	11,75 €	3,17 €
Electrophorèse protéines urinaires	2	13%	13,75 €	1,79 €
Hémogramme	14	93%	5,00 €	4,65 €
Immunofixation des protéines sériques	3	20%	1,50 €	0,30 €
Immunofixation des protéines urinaires	2	7%	13,75 €	0,96 €
PCR COVID	8	53%	11,25 €	5,96 €
Protéinurie	4	27%	1,50 €	0,41 €
Recherche d'agglutinines irrégulières (test de Coombs)	7	47%	53,75 €	25,26 €
Sérologie hépatite B	6	40%	35,00 €	14,00 €
VIH	1	7%	10,50 €	0,74 €
Bilan Hémostase	1	1%	10,50 €	0,11 €
Hémocultures	2	13%	20,00 €	2,60 €
Syphilis	1	7%	5,00 €	0,35 €
Total				71,03 €

Tableau 36. Actes techniques issus de l'étude AplusA « Parcours patients CAR-T » lors de l'aphérèse

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – juin 2025

	Nombre de médecins citant cette ressource (n=15)	% des patients concernés (en moyenne)	Coût unitaire (CCAM)	Coût multiplié par % de patients concernés
EEG (Bilan neurologique)	1	7%	84,67 €	5,93 €
IRM cérébral	1	7%	69,00 €	4,83 €
Tomographie par Émission de Positrons (TEP scan)	1	7%	89,54 €	6,27 €
ECG	1	7%	14,26 €	1,00 €
Total				18,02 €

Tableau 37. Distribution des véhicules utilisés pour le transport des patients lors de l'aphérèse

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – juin 2025

Véhicules	Distribution des véhicules (AplusA)	Tarif pour 1 kilomètre Ameli(16)	Forfait agglomération Ameli(16)	Distance en km (Huguet et al(5))	Total
Ambulance	10%	2,32 €	58,12 €	137,13	37,63 €
VSL	51%	1,02 €	13,85 €		78,40 €
Taxi	31%	2,32 €	58,12 €		116,64 €
Véhicule personnel	8%	0,30 €	/		3,29 €
Total pour un trajet					235,96 €
Total Aller-retour					471,92 €

4.5.1.1. Coûts liés au traitement d'attente

Tableau 38. Coûts d'acquisition des traitements constituant le traitement d'attente dans l'analyse de référence

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – juin 2025

Traitements	Prix Public Toutes Taxes Comprises
NEOFORDEX (dexaméthasone)	8,27 € (marge rétrocession 22 € pour 1 mois)
IMNOVID (pomalidomide)	113,92 € (marge rétrocession 22 €)
DARZALEX (daratumumab)	371,64 € (100 mg) 1 486,58 € (400 mg) 4 459,73 € (1 800 mg)
VELCADE (bortézomib)	175,85 € (3,5 mg, Base de remboursement (tarif unifié à l'hôpital) applicable à VELCADE et à tous ses génériques) : Radiation sus T2A marge rétrocession 22 € appliquée sur 1 mois

Tableau 39. Stratégies thérapeutiques du traitement d'attente à partir de l'étude AplusA « Parcours patients CAR-T »

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – juin 2025

Traitements	Nombre de médecins citant la ressource (N=14)	% des patients concernés	% implémentés dans le modèle après pondération pour atteindre 100% de la prise en charge
Kd (KYPROLIS et NEOFORDEX)	6	11%	15%
ENDOXAN	6	22%	31%
IsaPd (SARCLISA, IMNOVID et NEOFORDEX)	4	8%	11%
IxaPomDex (NINLARO, IMNOVID et NEOFORDEX)	4	10%	14%
LEVACT	4	6%	8%
DPd (DARZALEX, IMNOVID et NEOFORDEX)	3	5%	7%
PomDex (IMNOVID et NEOFORDEX)	3	5%	7%
DVd (DARZALEX, VELCADE et NEOFORDEX)	2	2%	3%
KPomDex (KYPROLIS, IMNOVID et NEOFORDEX)	2	3%	4%

Tableau 40. Stratégies thérapeutiques du traitement d'attente à partir de l'étude AplusA « Parcours patients CAR-T » après répartition de LEVACT entre les différents traitements – Répartition prise en compte dans le modèle pour l'AS 15

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – juin 2025

Traitements	Nombre de médecins citant la ressource (N=14)	% implémentés dans le modèle après pondération pour atteindre 100% de la prise en charge	% implémentés dans le modèle (sans LEVACT)
Kd (KYPROLIS et NEOFORDEX)	6	15%	16%
ENDOXAN	6	31%	32%
IsaPd (SARCLISA, IMNOVID et NEOFORDEX)	4	11%	12%
IxaPomDex (NINLARO, IMNOVID et NEOFORDEX)	4	14%	15%
LEVACT	4	8%	0%
DPd (DARZALEX, IMNOVID et NEOFORDEX)	3	7%	8%
PomDex (IMNOVID et NEOFORDEX)	3	7%	8%

Traitements	Nombre de médecins citant la ressource (N=14)	% implémentés dans le modèle après pondération pour atteindre 100% de la prise en charge	% implémentés dans le modèle (sans LEVACT)
DVd (DARZALEX, VELCADE et NEOFORDEX)	2	3%	4%
KPomDex (KYPROLIS, IMNOVID et NEOFORDEX)	2	4%	5%

Tableau 41. Coûts d'acquisition des traitements constituant le traitement d'attente dans l'analyse de sensibilité

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – juin 2025

Traitements	Prix Public Toutes Taxes Comprises (PPTTC)
KYPROLIS (carfilzomib)	160,63 € (10 mg)/ 481,91 € (30 mg)/963,82 € (60 mg)
NEOFORDEX (dexaméthasone)	8,27 € (marge rétrocession 22 € pour 1 mois)
ENDOXAN (cyclophosphamide)	13,77 € (honoraires de dispensation 5,60 € médicament dit spécifique)
SARCLISA (isatuximab)	3 140,60 € (500 mg)/628,12 (100 mg)
IMNOVID (pomalidomide)	113,92 € (marge rétrocession 22 €)
NINLARO (ixazomib)	3 563,44 € (honoraires de dispensation 5,60 € médicament dit spécifique)
DARZALEX (daratumumab)	371,64 € (100 mg)/1 486,58 € (400 mg)/4 459,73 € (1 800 mg)
VELCADE (bortézomib)	175,85 € (3,5 mg, Base de remboursement (tarif unifié à l'hôpital) applicable à VELCADE et à tous ses génériques) : Radiation sus T2A Marge rétrocession 22 € appliquée sur 1 mois

Tableau 42. Posologies des traitements d'attente (analyse de référence et analyse de sensibilité)

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – juin 2025

Traitements		Posologie
Kd	KYPROLIS	20mg/m2 (dose initiale) puis 56mg/m2 une fois par semaine pendant 3 semaines, suivi d'une semaine de pause
	NEOFORDEX	40 mg par semaine
ENDOXAN		300 mg par semaine
IsaPd	SARCLISA	10 mg/kg par semaine pendant 4 semaines, puis 10 mg/kg toutes les deux semaines
	IMNOVID	4 mg par jour pendant 3 semaines, puis 1 semaine de pause
	NEOFORDEX	40 mg par semaine
IxaPd	NINLARO	4 mg par semaine pendant 3 semaines, puis 1 semaine de pause
	IMNOVID	4 mg par jour pendant 3 semaines, puis 1 semaine de pause
	NEOFORDEX	40 mg par semaine
DPd	DARZALEX	1 800 mg par semaine pendant 8 semaines, puis toutes les 2 semaines pendant 16 semaines, puis toutes les 4 semaines
	IMNOVID	4 mg par jour pendant 3 semaines, puis 1 semaine de pause
	NEOFORDEX	40 mg par semaine

Traitements		Posologie
PVd	IMNOVID	4 mg par jour pendant 3 semaines, puis 1 semaine de pause
	VELCADE	1,3 mg/m ² deux fois par semaine pendant 2 semaines, puis 1 semaine de pause (24 semaines au total)
	NEOFORDEX	40 mg par semaine
Pd	IMNOVID	4 mg par jour pendant 3 semaines, puis 1 semaine de pause
	NEOFORDEX	40 mg par semaine
DVd	DARZALEX	1 800 mg par semaine pendant 8 semaines, puis toutes les 2 semaines pendant 16 semaines, puis toutes les 4 semaines
	VELCADE	1,3 mg/m ² deux fois par semaine pendant 2 semaines, puis 1 semaine de pause (24 semaines au total)
	NEOFORDEX	40 mg par semaine
KPd	KYPROLIS	20mg/m ² (dose initiale) puis 27mg/m ² une fois par semaine pendant 3 semaines, suivi d'une semaine de pause
	IMNOVID	4 mg par jour pendant 3 semaines, puis 1 semaine de pause
	NEOFORDEX	40 mg par semaine

Tableau 43. Coûts d'administration liés au traitement d'attente

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – juin 2025

GHM	Tarifs 2025
28Z07Z	462,20 €

Tableau 44. Consultations médicales issues de l'étude AplusA « Parcours patients CAR-T » lors du traitement d'attente

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – juin 2025

	Nombre de médecins citant cette ressource (n=15)	% des patients concernés (en moyenne)	Coût unitaire (Ameli)	Coût multiplié par % de patients concernés
Hématologue	15	100%	48,64 €	48,64 €
Infirmier	10	67%	7,25 €	4,86 €
Réanimateur (anesthésiste)	2	1%	103,28 €	1,03 €
Médecin EFS	2	13%	48,64€	6,32 €
Total				66,07 €

Tableau 45. Examens de biologie issus de l'étude AplusA lors du traitement d'attente

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – juin 2025

	Nombre de médecins citant cette ressource (n=15)	% des patients concernés (en moyenne)	Coût unitaire (NABM)	Coût multiplié par % de patients concernés
Albuminémie	10	67%	1,50 €	1,01 €
Bilan hépatique	13	87%	2,25 €	1,96 €
Calcémie	13	87%	1,50 €	1,31 €
Créatininémie	13	87%	1,50 €	1,31 €
C-réactive protéine (CRP)	13	87%	2,00 €	1,74 €
Dosage de la TSH	3	17%	18,75 €	3,19 €
Dosage des chaînes légères	10	60%	45,00 €	27,00 €
Dosage protéines totales	10	67%	1,50 €	1,01 €
Electrophorèse protéines sériques	14	93%	11,75 €	10,93 €
Electrophorèse protéines urinaires	10	63%	13,75 €	8,66 €
Hémogramme	14	93%	5,00 €	4,65 €
Immunofixation des protéines sériques	10	67%	1,50 €	1,01 €
Immunofixation des protéines urinaires	7	47%	13,75 €	6,46 €
PCR COVID	9	60%	11,25 €	6,75 €
Protéinurie	6	40%	1,50 €	0,60 €
Recherche d'agglutinines irrégulières (test de Coombs)	8	50%	53,75 €	26,88 €
Sérologie hépatite B	1	7%	35,00 €	2,45 €
Hémocultures	1	7%	20,00 €	1,40 €
Total				108,29 €

Tableau 46. Examens de biologie issus de l'étude AplusA lors du traitement d'attente

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – juin 2025

	Nombre de médecins citant cette ressource (n=15)	% des patients concernés (en moyenne)	Coût unitaire (NABM)	Coût multiplié par % de patients concernés
Albuminémie	10	67%	1,50 €	1,01 €
Bilan hépatique	13	87%	2,25 €	1,96 €
Calcémie	13	87%	1,50 €	1,31 €
Créatininémie	13	87%	1,50 €	1,31 €

	Nombre de médecins citant cette ressource (n=15)	% des patients concernés (en moyenne)	Coût unitaire (NABM)	Coût multiplié par % de patients concernés
C-réactive protéine (CRP)	13	87%	2,00 €	1,74 €
Dosage de la TSH	3	17%	18,75 €	3,19 €
Dosage des chaînes légères	10	60%	45,00 €	27,00 €
Dosage protéines totales	10	67%	1,50 €	1,01 €
Electrophorèse protéines sériques	14	93%	11,75 €	10,93 €
Electrophorèse protéines urinaires	10	63%	13,75 €	8,66 €
Hémogramme	14	93%	5,00 €	4,65 €
Immunofixation des protéines sériques	10	67%	1,50 €	1,01 €
Immunofixation des protéines urinaires	7	47%	13,75 €	6,46 €
PCR COVID	9	60%	11,25 €	6,75 €
Protéinurie	6	40%	1,50 €	0,60 €
Recherche d'agglutinines irrégulières (test de Coombs)	8	50%	53,75 €	26,88 €
Sérologie hépatite B	1	7%	35,00 €	2,45 €
Hémocultures	1	7%	20,00 €	1,40 €
Total				108,29 €

Tableau 47. Actes techniques issus de l'étude AplusA « Parcours patients CAR-T » lors du traitement d'attente

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – juin 2025

	Nombre de médecins citant cette ressource (n=15)	% des patients concernés (en moyenne)	Coût unitaire (CCAM)	Coût multiplié par % de patients concernés
EEG (Bilan neurologique)	1	7%	84,67 €	5,93 €
IRM cérébrale	1	7%	69,00 €	4,83 €
Myélogramme par ponction sternale ou iliaque avec étude cytogénétique médullaire	2	13%	67,50 €	8,78 €
TDM corps entier	1	1%	75,81 €	0,76 €
Total				20,29 €

4.5.1.2. Coûts liés à la lymphodéplétion

Tableau 48. Coût d'administration des traitements lymphodéplétifs

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – juin 2025

GHM	Nombre de séjours 2023 – PUBLIC	Tarif Public 2025
28Z07Z	2 536 636	462,60 €
17M06T	70 590	1 062,73 €
Total agrégé		478,46 €

Tableau 49. Consultations médicales issues de l'étude AplusA « Parcours patients CAR-T » lors de la lymphodéplétion

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – juin 2025

	Nombre de médecins citant cette ressource (n=15)	% des patients concernés (en moyenne)	Coût (Ameli) unitaire	Coût multiplié par % de patients concernés
Hématologue	14	93%	48,33 €	48,64 €
Neurologue	2	9%	74,44 €	5,21 €
Infirmier	11	73%	7,25 €	4,86 €
Réanimateur (anesthésiste)	1	1%	103,28 €	1,03 €
Total				59,75 €

Tableau 50. Examens de biologie issus de l'étude AplusA « Parcours patients CAR-T » lors de la lymphodéplétion

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – juin 2025

	Nombre de médecins citant cette ressource (n=15)	% des patients concernés (en moyenne)	Coût (NABM) unitaire	Coût multiplié par % de patients concernés
Albuminémie	13	87%	1,50 €	1,31 €
Bilan hépatique	14	93%	2,25 €	2,09 €
Calcémie	14	93%	1,50 €	1,40 €
Créatininémie	14	93%	1,50 €	1,40 €
C-réactive protéine (CRP)	13	87%	2,00 €	1,74 €
Dosage de la TSH	1	7%	18,75 €	1,31 €
Dosage des chaînes légères	6	34%	45,00 €	15,30 €
Dosage protéines totales	5	33%	1,50 €	0,50 €
Electrophorèse protéines sériques	9	60%	11,75 €	7,05 €
Electrophorèse protéines urinaires	7	47%	13,75 €	6,46 €
Hémogramme	14	93%	5,00 €	4,65 €

	Nombre de médecins citant cette ressource (n=15)	% des patients concernés (en moyenne)	Coût unitaire (NABM)	Coût multiplié par % de patients concernés
Immunofixation des protéines sériques	5	33%	1,50 €	0,50 €
Immunofixation des protéines urinaires	4	27%	13,75 €	3,71 €
PCR COVID	10	55%	11,25 €	6,19 €
Protéinurie	7	47%	1,50 €	0,71 €
Recherche d'agglutinines irrégulières (test de Coombs)	6	37%	53,75 €	19,89 €
Sérologie hépatite B	1	7%	35,00 €	2,45 €
Hémocultures	2	13%	20,00 €	2,60 €
Total				79,24 €

Tableau 51. Actes techniques issus de l'étude AplusA « Parcours patients CAR-T » lors de la lymphodéplétion

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – juin 2025

	Nombre de médecins citant cette ressource (n=15)	% des patients concernés (en moyenne)	Coût unitaire (CCAM)	Coût multiplié par % de patients concernés
EEG (Bilan neurologique)	5	30%	84,67 €	25,40 €
IRM cérébral	1	2%	69,00 €	1,38 €
Myélogramme par ponction sternale ou iliaque avec étude cytogénétique médullaire	2	8%	67,50 €	5,40 €
TDM corps entier	2	12%	75,81 €	9,10 €
Tomographie par émission de positrons (TEP scan)	3	15%	89,54 €	13,43 €
Total				54,71 €

4.5.1.3. Coûts liés à la prophylaxie par immunoglobulines

D'après les experts interrogés en novembre 2024, 100% des patients présentant un traitement par CARVYKTI (ou par ABECMA dans l'AS1) reçoivent des immunoglobulines en traitement concomitants afin de prévenir le risque d'hypogammaglobulinémie en IV (FLEBOGAMMA) pendant 9 mois.

Le coût total lié à la prise d'immunoglobulines pendant 9 mois est donc de 10 107,90 € (9 mois de traitement pour 100% des patients).

4.5.1.4. Coûts d'acquisition des traitements

Tableau 52. Coûts d'acquisition des traitements CAR-T

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – juin 2025

Nom commercial	DCI	Conditionnement	PPTTC par boîte
CARVYTKI	Ciltacabtagene autoleucel (Cilta-cel)	0,75 x 106 cellules T viables CAR-positives/kg	██████ € (Hypothèse de prix de JANSSEN)
ABECMA (Analyse de sensibilité – AS 1)	Idecabtagel cilo-leucel (Ide-cel)	Une ou plusieurs poches de perfusion contenant une dispersion de 260 à 500 x 106 lymphocytes T viables CAR-positif	245 040 €

4.5.1.5. Coûts liés à l'administration des CAR-T

Tableau 53. Coût d'administration des CAR-T

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – juin 2025

GHM	Nombre de séjours 2023 - PUBLIC	Tarifs publics 2025	Coût moyen (2024)	Coût moyen agrégé (€2024)	Coût moyen agrégé + transport (€2024)
17M163	1 292	7 919,71 €	7 919,71 €	6 503,63 €	6 882,04 €
17M162	1 030	4 727,35 €	4 727,35 €		

Tableau 54. Coût lié à la fin de vie

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – juin 2025

GHM	Nombre de séjours 2023 - PUBLIC	Nombre de séjours 2023 - PRIVE	Tarif PUBLIC 2025	TARIF PRIVE 2025	Coût moyen (€2024)
23Z02T	8 024	2 256	671,96 €	492,29 €	632,53 €
23Z02Z	68 324	20 813	7 535,10 €	5 248,64 €	7 001,22 €
Total agrégé					6 342,68 €
Total agrégé avec transport					6 412,98 €

Tableau 55. Tarif kilométrique par type de transport

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – juin 2025

Véhicules	Tarif pour 1 kilomètre	Forfait départementale	Source
Ambulance	2,32 €	58,12 €	Tarifs conventionnels Assurance maladie(16)
VSL	1,02 €	13,85 €	Tarifs conventionnels Assurance maladie(16)
Taxi	2,32 €	58,12 €	Hypothèse d'équivalence avec Ambulance
Véhicule personnel	0,30 €	/	Arrêté du 30 mars 2015(17)

Tableau 56. Coût de transport lié à l'injection d'un CAR-T

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – juin 2025

Véhicules	Distribution des véhicules (AplusA)	Tarif pour 1 kilomètre	Forfait	Distance en km (Huguet et al(5))	Total
Ambulance	9%	2,32 €	58,12 €	137,13	33,86 €
VSL	69%	1,02 €	13,85 €		106,07 €
Taxi	12%	2,32 €	58,12 €		45,15 €
Véhicule personnel	10%	0,30 €	/		4,11 €
Total pour un trajet					189,20 €
Total Aller-retour					378,40 €

4.5.2. Traitements non-CAR-T (« traitements usuels »)

4.5.2.1. Coûts d'acquisition des traitements usuels

Tableau 57. Répartition des traitements usuels après repondération des traitements retenus

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – juin 2025

Traitements		FLATIRON (n=1 445) % patients	FLATIRON repondéré
DPd	daratumumab; pomalidomide +/- cortico	13,2%	16,0%
D+cortico	daratumumab +/- cortico	8,3%	11,1%
Pd	pomalidomide +/- cortico	7,7%	10,5%
KPd	carfilzomib; pomalidomide +/- cortico	7,1%	9,9%
Kd	carfilzomib +/- cortico	7,0%	9,8%
Vd	bortezomib +/- cortico	6,7%	9,5%
DVd	bortezomib; daratumumab +/- cortico	6,5%	9,3%
VCd	bortezomib; cyclophosphamide +/- cortico	3,9%	6,7%
DKd	carfilzomib; daratumumab +/- cortico	3,8%	6,6%
KCd	carfilzomib; cyclophosphamide +/- cortico	1,8%	4,6%
IsaPd	isatuximab; pomalidomide +/- cortico	0,2%	3,0%
PCd	cyclophosphamide; pomalidomide +/- cortico	0,3%	3,1%
Autres protocoles utilisés à <2%		33%	0%

Tableau 58. Coûts d'acquisition des traitements usuels

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – juin 2025

Traitements	Prix Public Toutes Taxes Comprises
KYPROLIS (carfilzomib)	160,63 € (10 mg)/ 481,91 € (30 mg)/963,82 € (60 mg)
NEOFORDEX (dexamethasone)	8,27 € (40 mg, marge rétrocession 22 € appliquée sur 1 mois)
ENDOXAN (cyclophosphamide)	13,77 € (50 mg, honoraires de dispensation 5,60 € médicament dit spécifique)
SARCLISA (isatuximab)	3 140,60 € (500 mg)/628,12 (100 mg)
IMNOVID (pomalidomide)	113,92 € (4 mg, marge rétrocession 22 € appliquée sur 1 mois)
NINLARO (ixazomib)	3 563,44 € (4 mg, honoraires de dispensation 5,60 € médicament dit spécifique)
DARZALEX (daratumumab)	371,64 € (100 mg)/1 486,58 € (400 mg)/4 459,73 € (1 800 mg)
VELCADE (bortézomib)	175,85 € (3,5 mg, Base de remboursement (tarif unifié à l'hôpital) applicable à VELCADE et à tous ses génériques) : Radiation sus T2A marge rétrocession 22 € appliquée sur 1 mois
REVLIMID (lénalidomide)	27,71 € (25 mg, tarif unifié, marge rétrocession 22 € appliquée sur 1 mois)
VENCLYXTO (venetoclax)	67,32 € (10 mg 14 comprimés, honoraires de dispensation 5,60 € médicament dit spécifique) 167,67 € (50 mg 7 comprimés, honoraires de dispensation 5,60 € médicament dit spécifique) 659,21 € (100 mg 14 comprimés, honoraires de dispensation 5,60 € médicament dit spécifique)

Tableau 59. Posologies des traitements usuels

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – juin 2025

Traitements	Posologie
Kd	
KYPROLIS	20mg/m2 (dose initiale) puis 56mg/m2 une fois par semaine pendant 3 semaines, suivi d'une semaine de pause
NEOFORDEX	40 mg par semaine
KPd	
KYPROLIS	20mg/m2 (dose initiale) puis 27mg/m2 une fois par semaine pendant 3 semaines, suivi d'une semaine de pause
IMNOVID	4 mg par jour pendant 3 semaines, puis 1 semaine de pause
NEOFORDEX	40 mg par semaine
KRd	
KYPROLIS	20mg/m2 (dose initiale) puis 27mg/m2 une fois par semaine 3 semaines, suivi d'une semaine de pause
REVLIMID	25 mg par jour pendant 3 semaines, puis 1 semaine de pause
NEOFORDEX	40 mg par semaine
IsaPd	
SARCLISA	10 mg/kg par semaine pendant 4 semaines, puis 10 mg/kg toutes les deux semaines
IMNOVID	4 mg par jour pendant 3 semaines, puis 1 semaine de pause
NEOFORDEX	40 mg par semaine
Pd	
IMNOVID	4 mg par jour pendant 3 semaines, puis 1 semaine de pause
NEOFORDEX	40 mg par semaine

Traitements		Posologie
VCd	VELCADE	1,3 mg/m2 deux fois par semaine pendant 2 semaines, puis 1 semaine de pause (24 semaines au total)
	ENDOXAN	300 mg par semaine
	NEOFORDEX	40 mg par semaine

4.5.2.2. Coûts d'administration des traitements usuels

Tableau 60. Coûts d'administration liés au traitement d'attente

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – juin 2025

GHM	Tarif public 2025
28Z07Z	462,20 €

4.5.3. Coûts liés à la prise en charge des EI (CAR-T et traitements usuels)

Tableau 61. Proportion de patients ayant un SRC ou une neurotoxicité recevant un traitement de la liste en sus

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – juin 2025

EI	Traitements liste en sus
SRC grade 1-2	ROACTEMRA 47% des patients
SRC grade 3+	ROACTEMRA 73% des patients
Neurotoxicité grade 1-2	ROACTEMRA 7% des patients
Neurotoxicité grade 3+	ROACTEMRA 33% des patients SYLVANT 7% des patients

Tableau 62. Coût des EI inclus dans le modèle

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – juin 2025

Evénements indésirable	GHM	Coût moyen pondéré avec tarifs publics 2025
Anémie	16M11	2 942,43 €
Fibrillation atriale	05M08 et 05K191	2854,86 €
COVID-19	04M071 à 3 et 04M061	5 936,51 €
Pneumonie COVID-19	04M072 à 4 et 04M064	7 411,45 €
Diarrhée	06M03, 06K04J et 06K05J	1 301,43 €
Neutropénie fébrile	16M09	3 422,97 €
Augmentation de la gamma-glutamyl transférase	23M20 et 23K03J	1 275,28 €
Hypercalcémie	01M16	2 548,01 €
Hypertension	05M15	1 965,37 €
Hypogammaglobulinémie	16M08	1 489,36 €
Hypokaliémie	10M16	2 769,90 €
Insomnie	01M33	2 217,55 €

Evénements indésirable	GHM	Coût moyen pondéré avec tarifs publics 2025
Leucopénie	16M11	2 942,43 €
Lymphopénie	16M09	3 422,97 €
Neutropénie	16M09	3 422,97 €
Pneumonie	04M05	3 754,46 €
Pyrexie	18M04 et 18M021	1 348,52 €
Syncope	05M05	1 975,88 €
Thrombocytopénie	16M13	3 090,66 €
SRC Grade 1-2	NA	NA
SRC, Grade 3+	NA	NA
Neurotoxicité Grade 1-2	NA	NA
Neurotoxicité Grade 3+	NA	NA

4.5.4. Traitements post-progression

4.5.4.1. Coûts liés à la fin de vie (CAR-T et traitements usuels)

Tableau 63. Coût lié à la fin de vie

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – juin 2025

GHM	Nombre de séjours 2023 - PUBLIC	Nombre de séjours 2023 - PRIVE	Tarif 2025 PUBLIC	TARIF 2025 PRIVE	Coût moyen (€2024)
23Z02T	8 024	2 256	671,96 €	492,29 €	632,53 €
23Z02Z	68 324	20 813	7 535,10 €	5 248,64 €	7 001,22 €
Total agrégé					6 342,68 €
Total agrégé avec transport					6 412,98 €

4.6. Validation du modèle

4.6.1. Validité interne

Tableau 64. Validité interne, comparaisons des résultats du modèle à ceux de l'essai CARTITUDE-4

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – juin 2025

Intervention	Source des données	6 mois	12 mois	24 mois	36 mois
SSP					
CARVYKTI	SSP prédite dans le modèle (Médiane : 51,3 mois)	82%	74%	63%	56%
	SSP dans CARTITUDE-4 (Médiane : non atteinte)	82%	74%	63%	56%
Traitements usuels	SSP prédite dans le modèle (Médiane : 12 mois)	69%	50%	30%	20%
	SSP du Physician Choice de CARTITUDE-4 (Médiane : 12 mois)	66%	48%	31%	23%
SG					
CARVYKTI	SG prédite dans le modèle (Médiane : 21,7 ans)	91%	85%	79%	75%
	SG dans CARTITUDE-4 (Médiane : non atteinte)	91%	84%	79%	75%
Traitements usuels	SG prédite dans le modèle (Médiane : 3,9 ans)	91%	84%	70%	58%
	SG du Physician Choice de CARTITUDE-4 (Médiane : non atteinte)	94%	84%	66%	59%

4.6.2. Validité externe

4.6.2.1. Validité externe du bras comparateur DPd/PVd

Tableau 65. Comparaison des données de la SSP et de la SG pour le bras DPd/PVd

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – juin 2025

Intervention	Source des données	6 mois	12 mois	18 mois	24 mois	48 mois
SSP						
Traitements usuels	SSP prédite dans le modèle (DPd/PVd) (Médiane : 12 mois)	70%	50%	38%	30%	15%
	SSP dans FLATIRON (Médiane : 8,1 mois)	59%	38%	25%	19%	NA
	SSP dans EMMY	52%	33%	24%	19%	8%

Intervention	Source des données	6 mois	12 mois	18 mois	24 mois	48 mois
	(Médiane : 6,5 mois)					
	SSP dans MYLORD (TTD et TTNT)	55%	32%	NA	NA	NA
	(Médiane : resp. 8 et 11 mois)	62%	40%	30%	NA	NA
SG						
Traitements usuels	SG prédite dans le modèle (DPd/PVd)	91%	84%	70%	58%	48%
	(Médiane : 3,8 ans)					
	SG dans FLATIRON	94%	83%	77%	65%	48%
	(Médiane : 3,8 ans)					
	SG dans EMMY	77%	62%	51%	44%	26%
	(Médiane : 19 mois)					
	SG dans MYLORD	87%	72%	64%	57%	NA
	(Médiane : NA)					

4.6.2.2. Validité externe CARVYKTI

Tableau 66. Comparaison des données de la SSP et de la SG pour le bras CARVYKTI modélisé et le bras CARVYKTI de CARTITUDE-1

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – juin 2025

Intervention	Source des données	6 mois	12 mois	18 mois	24 mois	36 mois	48 mois	60 mois
SSP								
Bras CARVYKTI	SSP prédite dans le modèle	82%	74%	68%	63%	56%	51%	47%
	(Médiane : 51,3 mois)							
	SSP CARTITUDE-1	80%	75%	68%	60%	50%	41%	34%
	(Médiane : 34,9 mois)							
SG								
Bras CARVYKTI	SG prédite dans le modèle	91%	85%	81%	79%	75%	73%	73%
	(Médiane : 21,7 ans)							
	SG CARTITUDE-1	90%	82%	78%	70%	60%	58%	50 %
	(Médiane : 60,7 mois)							

4.6.2.3. Validité externe FLATIRON

Tableau 67. Comparaison des données de la SSP et de la SG pour le bras FLATIRON

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – juin 2025

Intervention	Source des données	6 mois	12 mois	18 mois	24 mois	48 mois
SSP						
Traitements usuels	SSP prédite dans le modèle (Médiane : 8 mois)	56%	37%	26%	20%	13%
	SSP dans EMMY (Médiane : 6,5 mois)	52%	33%	24%	19%	8%
	SSP prédite dans MYLORD (TTD et TTNT) (Médiane : resp. 8 et 11 mois)	55% 62%	32% 40%	NA 30%	NA NA	NA NA
SG						
Traitements usuels	SG prédite dans le modèle (Médiane : 4,1 ans)	93%	84%	76%	69%	59%
	SG dans EMMY (Médiane : 19 mois)	77%	62%	51%	44%	26%
	SG prédite dans MYLORD (Médiane : 4,8 ans)	87%	72%	64%	57%	NA

4.6.3. Validité croisée

Tableau 68. Validité croisée du modèle : comparaison des principaux choix structurants, de sources et de modélisation

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – juin 2025

	Avis Ciltacabtagene Auto-leucel (CADTH)	Avis Ciltacabtagene Auto-leucel (Swedish Health Economic assessment)	Présent dossier
Date	Mars 2025	Mai 2025	Janvier 2025
Horizon temporel	Vie entière, 40 ans	Vie entière	15 ans (analyses de sensibilité à 9, 13 et 20 ans réalisées)
Structure modèle	Arbre de décision suivi d'un modèle d'aire sous la courbe (AUC)	Modèle d'aire sous la courbe (AUC)	Modèle de survie partitionnée à 3 états : « survie sans progression », « survie post-progression », « décès »
Durée cycle	1 mois	1 semaine	1 semaine
Actualisation	3 %	3%	2,5 %
Compareurs	Kd,Pd,Vd,DVd,IsaPd,SVd	DPd,PVd,Kd,PCd,KCd,KPd	DPd,PVd, traitements usuels (bras FLATIRON)

	Avis Ciltacabtagene Auto-leucel (CADTH)	Avis Ciltacabtagene Auto-leucel (Swedish Health Economic assessment)	Présent dossier
Date	Mars 2025	Mai 2025	Janvier 2025
Sous-populations	Pas de sous-groupes explicites dans les résultats principaux	Population ciblée : patients (<70 ans), ECOG 0–1, prétraités par daratumumab, bonne espérance de vie attendue	Pas de sous-groupes spécifiques ; correspond à l'indication AMM
Traitements de SPP (post-progression)	Pris en compte (coûts)	Pris en compte (coûts)	Pris en compte (coûts)
Extrapolation des données cliniques	Extrapolation indépendante Kaplan-Meier ajustée avec modèles paramétriques	Extrapolation des données Kaplan-Meier avec une distribution gamma pour la PFS	Méthodes paramétriques indépendantes pour SSP et SG
Sources des données de survie	CARTITUDE-4	CARTITUDE-4	CARTITUDE-4 (Données FLATIRON dans l'analyse de scénario)
Effets indésirables (EI)	EI graves (grade ≥3) similaires entre groupes (~96%), principaux EI liés aux infections, CRS, toxicités neurologiques avec suivi intensif requis	EI rapportés : infections (64 % CARVYKTI vs 76 % comparateurs), CRS et neurotoxicités majeures spécifiques à CARVYKTI	EI graves fréquents avec prise en compte de la récurrence, CRS et toxicités neurologiques
Utilités	EQ-5D-5L de CARTITUDE-4	EQ-5D-5L de CARTITUDE-4	EQ-5D-5L de CARTITUDE-4

Tableau 69. Validation croisée des résultats de SG et SSP

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – juin 2025

	Avis Ciltacabtagene Auto-leucel (Canadian Journal of Health Technologies)		Avis Ciltacabtagene Auto-leucel (Swedish Health Economic assessment)		Présent dossier		
	CARVYKTI	Comparateur	CARVYKTI	Comparateur	CARVYKTI	PVd/DPd	FLATIRON
Survie globale							
SG % 6 mois	97,5%	ND	ND	ND	91,26%	91,61%	93,50%
SG % 1 an	89,1%	ND	ND	ND	85,46%	83,86%	84,49%
SG % 5 ans	60%	ND	ND	ND	73,19%	39,86%	44,18%
SG % 9 ans	49,9%	ND	ND	ND	70,15%	17,81%	28,44%
SG % 10 ans	47,9%	ND	ND	ND	69,22%	14,43%	25,94%

	Avis Ciltacabtagene Autoleucel (Canadian Journal of Health Technologies)	Avis Ciltacabtagene Autoleucel (Swedish Health Economic assessment)	Présent dossier				
SG % 15 ans	39,5%	ND	ND	ND	63,22%	4,69%	17,43%
Survie sans progression							
SSP % 6 mois	85,7%	ND	ND	ND	82,54%	70,24%	57,95%
SSP % 1 an	75,5%	ND	ND	ND	73,71%	50,32%	37,33%
SSP % 5 ans	48,3%	ND	ND	ND	47,38%	11,32%	8,30%
SPP % 9 ans	37,9%	ND	ND	ND	37,28%	4,91%	6,37%
SPP % 10 ans	35,9%	ND	ND	ND	35,57%	4,16%	6,24%
SPP % 15 ans	29,5%	ND	ND	ND	29,23%	2,07%	6,04%

Tableau 70. Validité croisée des résultats

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – juin 2025

	Coûts totaux	AVs	QALYs	RDCR
Canada (CADTH)				
CARVYKTI	814 889 \$	-	7,947	35 101 \$/QALY
Pd	397 911 \$	-	1,587	Référence
Vd	425 573 \$	-	2,375	69 861 \$/QALY
Suède (TLV)				
CARVYKTI	682 736 €	13,78	7,64	64 227,32 €
« standard treatment »	489 538,93 €	7,98	4,63	Référence
Présent dossier (France)				
CARVYKTI	692 110 €	9,18	8,03	41 545€/QALY Vs. DPd/PVd
	692 110 €	9,18	8,03	45 398 €/QALY Vs. Traitements usuels
DPd/PVd	522 389 €	4,53	3,95	Référence
Traitements usuels	539 997 €	5,39	4,68	Référence

4.7. Analyse de l'incertitude

4.7.1. Analyses de sensibilité sur les choix structurants de l'évaluation et sur les choix de modélisation

Tableau 71. Analyses de sensibilité déterministes sur les choix structurants et les choix de modélisation

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – juin 2025

Paramètres	Analyse principale	Analyse de sensibilité	Source/justification de l'option alternative testée
Choix structurants			
Comparateurs	PVd/DPd (bras comparateur de CARVYKTI dans CARTITUDE-4)	Traitements usuels utilisés en France (via un bras de traitements poolés issus de l'étude FLATIRON) (analyse complémentaire) ABECMA seul (AS 1)	
Horizon temporel	15 ans	10 ans (AS 4)	Guide méthodologique
		13 ans (AS 3)	Impacts attendus du produit mais incertains
		20 ans (AS 5)	
Taux d'actualisation	2,5%	0% (AS 6)	Guide méthodologique HAS
		4,5% (AS 7)	
Choix de modélisation			
Caractéristiques de la population simulée	Caractéristiques à l'inclusion des patients de l'essai CARTITUDE-4 Poids : 77,5 kg Surface corporelle : 1,90 m2	Poids : 70 kg (AS 8)	Poids et surface corporelle retenus par le CEPS pour qualifier un patient moyen en l'absence de données supplémentaires et lorsque le traitement est destiné à un adulte
		Surface corporelle : 1,7 m2 (AS 9)	
Effet traitement	Maintien de l'effet traitement dans le temps	Effet traitement relatif décroissant dans le temps à partir de la fin de la période d'observation et jusqu'à la fin de l'horizon temporel (AS 10)	Tester l'hypothèse de maintien d'effet traitement dans le temps Recommandations de la HAS
Extrapolation SG	CARVYKTI : extrapolation fonction Gompertz PVd/DPd : Extrapolation fonction Gompertz Traitements usuels (FLATIRON) : extrapolation fonction Lognormale	CARVYKTI : extrapolation fonction Lognormale (AS 26) et exponentielle (AS 27) PVd/DPd : Extrapolation fonction Log-logistique (AS 23) Traitements usuels (FLATIRON) :	Avis d'experts + AIC/BIC

Paramètres	Analyse principale	Analyse de sensibilité	Source/justification de l'option alternative testée
		extrapolation fonction Gamma généralisée	
Extrapolation SSP	CARVYKTI : extrapolation fonction Lognormale PVd/DPd : Extrapolation fonction Lognormale Traitements usuels (FLATIRON) : extrapolation fonction Gompertz	CARVYKTI : extrapolation fonction Weibull (AS 12) PVd/DPd : Extrapolation fonction Exponentielle (AS 25) Traitements usuels (FLATIRON) : extrapolation fonction Gamma généralisée	Avis d'experts + AIC/BIC
Durée de traitement (bras DPd/PVd)	Approximée par la survie sans progression (SSP)	Approximée par la courbe de temps jusqu'à arrêt de traitement (TTD) (AS 32)	
Traitements d'attente	Répartition des traitements issue de CARTITUDE-4 : PVd (12,5%) et DPd (87,5%)	Analyse de sensibilité : Répartition des traitements issus de l'étude AplusA : Kd (16%), Endoxan (32%), IsaPd (12%), IxaPomDex (15%), DPd (8%), PomDex (8%), DVd (4%) et KPomDex (5%) (AS 15)	Tester l'impact d'une liste de traitement d'attente différentes sur les résultats de coûts
Traitements post-progression	Données de CARTITUDE-4 : 80,6% des patients qui ont progressé après un traitement par CARVYKTI et 93,9% de ceux qui ont progressé dans le bras Physician Choice	100% des patients qui ont progressé (AS 16) - Pas de prise en compte des traitements ultérieurs (AS 28)	Tester l'impact des traitements post-progression
Evénements indésirables	- Sélection des événements : Evénements dont la récurrence est > 6 dans CARTITUDE-4 - Intégration dans le modèle : avec prise en compte de la récurrence Hypothèse. Pour les traitements usuels, les EI pris en compte sont ceux du bras DPd/PVd de CARTITUDE-4 Durées de résolution des Els différentes selon le bras de traitement	Non prise en compte des EI (AS 30) Durées de résolution des Els identiques pour les deux bras de traitement (données CARTITUDE-4 poolées) (AS 31)	Tester l'impact des EI

Paramètres	Analyse principale	Analyse de sensibilité	Source/justification de l'option alternative testée
	(données CARTITUDE-4 par bras de traitement)		
Paramètres d'utilité			
Utilités liées aux états de santé – Progression	CARTITUDE-4 valorisé pour la France à l'aide de la matrice de Andrade et al. (Données poolées des deux bras de traitement + modèle unique) : 0,8909 en SSP et 0,8635 en SPP	CARTITUDE-4 valorisé pour la France à l'aide de la matrice de Andrade et al. (Données poolées des deux bras de traitement + modèles distincts pour la SSP et la SG) : 0,914 en SSP et 0,865 en SPP (AS 29) Essai APOLLO valorisées pour la France (AS 18)	Tester l'impact de cette hypothèse
Désutilité des EI	Prise en compte	Non prise en compte (AS 19 et 30)	Tester l'impact de cette hypothèse
Paramètres de coût			
Perte de reliquat	Oui	Prise en compte du partage de flacons (AS 21)	Tester l'impact du partage de flacons sur le résultat
Coût d'acquisition de CARVYKTI	Hypothèse de prix JANSSEN	3 hypothèses de prix à la baisse avec analyse probabiliste : ■ % (analyse de scénario) ■ % (analyse de scénario) ■ % (analyse de scénario) ■ % (analyse de scénario)	Hypothèse de JANSSEN répondant aux recommandations de la HAS
Coût des EI	Pris en compte	Non pris en compte (AS 22 et 30)	Tester l'impact des coûts des EI sur le résultat
Coût de fin de vie	Pris en compte	Non pris en compte (AS 20)	Tester l'impact des coûts de fin de vie

4.7.2. Incertitude relative aux données entrées dans le modèle

Tableau 72. Paramètres considérés dans les analyses de sensibilité déterministes et probabilistes

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – juin 2025

Paramètres	Valeur de référence	Analyses déterministes			Analyses probabilistes	
		Variation	Borne basse	Borne haute	Distribution, paramètres	Justification
Population simulée						
Age moyen	60,1	IC	58,8	61,4	Normale	Supérieur à 0
Proportion de femme	43%	IC	38%	47%	Beta	Permet de maintenir les valeurs dans l'intervalle [0 ; 1]
Surface corporelle	1,90	IC	1,87	1,93	Normale	Supérieur à 0
Poids	77,5	IC	75,2	79,8	Normale	Supérieur à 0
Paramètres de coûts						
Tous les postes de coûts		IC recalculé avec un standard error de 10%	Coût – Coût*10%	Coût + Coût*10%	Gamma	Supérieur à 0
Durée moyenne des traitements d'attente	7,75 semaines	IC recalculé avec un standard error de 10%	6,23	9,27	Normale	Supérieur à 0
Durée du traitement par fludara-bine et par cyclophosphamide	3 jours	IC recalculé avec un standard error de 10%	2,41	3,59	Normale	Supérieur à 0
Paramètres d'efficacité						
Paramètre des courbes d'extrapolation					Chelosky	
Paramètres d'utilité						
Utilité – Survie sans progression	0,914	IC	0,908	0,920	Beta	Permet de maintenir les valeurs dans l'intervalle [0 ; 1]
Utilité – Survie post progression	0,876		0,840	0,888	Beta	
Désutilités liées aux Els		IC recalculé avec un standard error de 10%	Désutilité – Désutilité *10%	Désutilité + Désutilité *10%	Beta	Permet de maintenir les valeurs dans l'intervalle [0 ; 1]

4.8. Résultats

4.8.1. Résultats désagrégés

4.8.1.1. Critères principaux de santé

Tableau 73. Résultats actualisés de l'analyse de référence en année de vie (AVs) et en QALYs

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – juin 2025

	CARVYKTI	DPd/PVd
Années de vie gagnées (AVs)	9,18	4,53
Survie Sans Progression (SSP)	5,87	1,99
Survie Post-Progression (SPP)	3,32	2,54
QALYs	8,03	3,95
Survie Sans Progression (SSP)	5,23	1,77
Survie Post-Progression (SPP)	2,86	2,19
Désutilités	-0,06	-0,02

4.8.1.2. Résultats sur les coûts

Tableau 74. Coûts par poste pour chaque intervention comparée, sur la durée totale de la simulation – actualisés

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – juin 2025

	CARVYKTI	DPd/PVd
COÛT TOTAL	692 110 €	522 389 €
Pré-progression		
Coûts CAR-T		
– Coût d'acquisition CAR-T	██████ €	-
– Coût d'administration CAR-T	██████ €	-
– Coût thérapie d'attente et lymphodéplétion	47 162 €	-
– Coût de l'aphérèse	2 291 €	-
Coûts non CAR-T		
– Coût d'acquisition des traitements	-	204 296 €
– Coût d'administration des traitements	-	23 957 €
Coût de suivi	49 615 €	17 619 €
Coût des EI	19 983 €	13 879 €
Post-progression		
Coût de suivi	31 515 €	24 213 €
Coût traitement post-progression	116 281 €	232 939 €
Coût de fin de vie	2 158 €	5 486 €

4.8.2. Résultats de l'analyse coût-résultat

Tableau 75. Résultats de l'analyse principale (RDCR) – actualisés

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – juin 2025

Interventions	Coûts totaux	AVs	QALYs	RDCR Coût/AVG	RDCR Coût/QALY
DPd/PVd	522 389 €	4,53	3,95	Référence	Référence
CARVYKTI	692 110 €	9,18	8,03	36 480 €/AVG	41 545 €/QALY

4.8.3. Exploration de l'incertitude

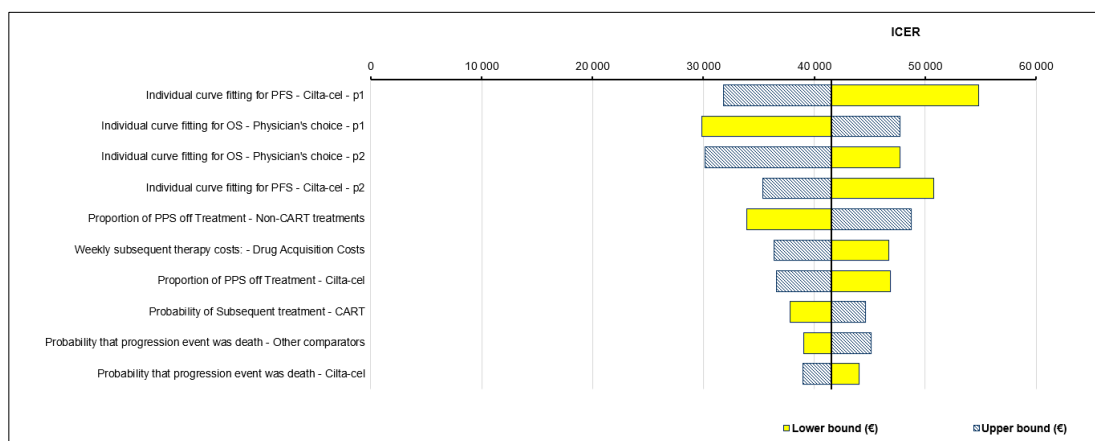
Tableau 76. Résultats de l'analyse de sensibilité déterministe sur les variables du modèle

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – juin 2025

Paramètres	Valeur de la variable		RDCR (€/QALY)		RDCR variation (%)	
	Borne basse	Borne haute	Borne basse	Borne haute	Borne basse	Borne haute
Ajustement individuel de courbe pour la SSP – CARVYKTI – paramètre 1	6,61846	8,089229	54 810 €/QALY	31 808 €/QALY	32%	-23%
Ajustement individuel de courbe pour la SG – PDd/PVd – paramètre 1	0,000049	0,000060	29 896 €/QALY	47 711 €/QALY	-28%	15%
Ajustement individuel de courbe pour la SG – PDd/PVd – paramètre 2	-6,879754	-8,408588	47 733 €/QALY	30 135 €/QALY	15%	-27%
Ajustement individuel de courbe pour la SSP – CARVYKTI – paramètre 2	0,748259	0,914539	50 745 €/QALY	35 335 €/QALY	22%	-15%
Proportion de patients ne recevant pas de traitement en post-progression – DPd/PVd	0,43	0,64	33 894 €/QALY	48 721 €/QALY	-18%	17%
Coûts hebdomadaires des traitements ultérieurs : coûts d'acquisition des médicaments	1 801,92 €	2 680,45 €	46 747 €/QALY	36 344 €/QALY	13%	-13%
Proportion de patients ne recevant pas de traitement en post-progression – CARVYKTI	0,41	0,61	46 894 €/QALY	36 601 €/QALY	13%	-12%
Probabilité de patients recevant des traitements ultérieurs – CARVYKTI	0,70	0,89	37 795 €/QALY	44 635 €/QALY	-9%	7%
Probabilité que l'événement de progression soit un décès – DPd/PVd	0,03	0,14	39 054 €/QALY	45 108 €/QALY	-6%	9%
Probabilité que l'événement de progression soit un décès – CARVYKTI	0,29	0,56	44 012 €/QALY	38 965 €/QALY	6%	-6%

Figure 18. Diagramme de Tornado

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – juin 2025



4.8.3.1. Analyse de sensibilité probabiliste

Figure 19. Nuage de points sur le plan coût-efficacité de l'analyse de sensibilité probabiliste multi-options (1 000 itérations) – Analyse de référence

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – juin 2025

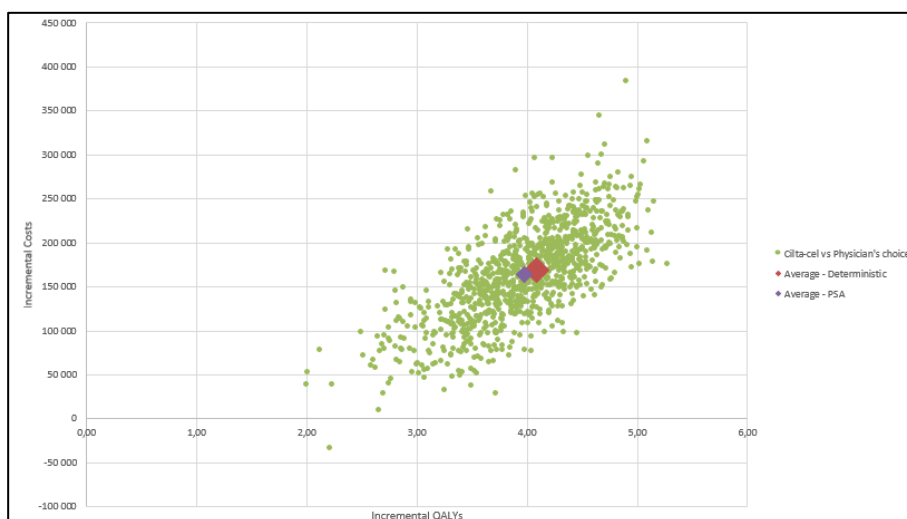
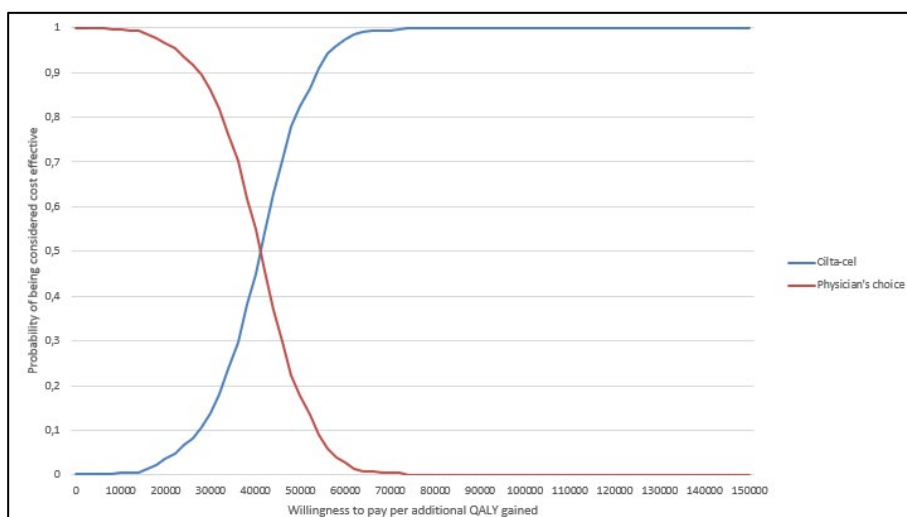


Figure 20. Courbe d'acceptabilité de l'analyse de référence

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – juin 2025



4.8.3.2. Incertitude associée aux choix structurants et aux choix de modélisation

Tableau 77. Résultats des analyses de sensibilité sur les choix et hypothèses de modélisation

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – juin 2025

Traitement	Différentiel coûts €	Différentiel QALYs	RDCR (€/QALY)	RDCR : variation absolue €	RDCR : variation proportionnelle %
Analyse de référence	69 720,52 €	4,09	41 545,20 €	/	
AS 1 Comparaison vs. ABECMA	69 981,94 €	1,51	46 225,56 €	4 680,36 €	11,27%
AS 2 Comparaison vs. Flatrion	152 113,20 €	3,35	45 397,80 €	3 852,60 €	9,27%
AS 3 horizon temporel 13 ans	150 950,29 €	3,36	44 930,87 €	3 385,67 €	8,15%
AS 4 horizon temporel 10 ans	127 766,66 €	2,23	57 411,07 €	5 865,87 €	38,19%
AS 5 horizon temporel 20 ans	221 359,36 €	5,69	38 914,68 €	- 2 630,52 €	-6,33%
AS 6 taux d'actualisation 0%	165 654,54 €	5,16	32 095,50 €	-9 449,70 €	-22,75%
AS 7 Taux d'actualisation 4,5%	173 563,81 €	3,42	50 768,37 €	9 223,17 €	22,20%
AS 8 Poids 70 kg	171 347,32 €	4,09	41 943,42 €	398,22 €	0,96%
AS 9 Surface corporelle 1,7m²	171 246,36 €	4,09	41 918,70 €	373,50 €	0,90%
AS 10 Effet traitement relatif décroissant dans le temps	129 770,50 €	3,37	38 534,25 €	-3 010,95 €	-7,25%
AS 15 Répartition des traitements usuels selon l'étude AplusA	153 637,32 €	4,09	37 608,26 €	-3 936,94 €	-9,48%
AS 16 Prise en compte de traitements post-progression pour 100% des patients qui ont progressé	182 436,30 €	4,09	44 657,84 €	3 112,64 €	7,49%
AS 18 Utilités APOLLO	169 720,52 €	4,07	41 676,55 €	131,35 €	0,32%
AS 19 Pas de prise en compte des désutilités liées aux EI	169 720,52 €	4,12	41 157,88 €	-387,32 €	-0,93%
AS 20 Pas de prise en compte des coûts de fin de vie	173 048,59 €	4,09	42 359,86 €	814,66 €	1,96%
AS 21 Partage de façon	155 995,14 €	4,09	38 185,42 €	-3 359,78 €	-8,09%
AS 22 Pas de prise en compte des coûts des EI	163 616,04 €	4,09	40 050,91 €	-1 494,29 €	-3,60%
AS 23 : SG DPd/PVd : Log-logistique	134 461 €	3,67	36 588 €	- 4 957 €	-11,93%
AS 24 : SG DPd/PVd : Exponentielle	157 677,03 €	3,95	39 903,47 €	-1 641,73 €	-3,95%

Traitement	Différentiel coûts €	Différentiel QALYs	RDCR (€/QALY)	RDCR : variation absolue €	RDCR : variation proportionnelle %
Analyse de référence	69 720,52 €	4,09	41 545,20 €	/	
AS 25 : SSP DPd/PVd : Exponentielle	174 442,30 €	4,09	42 603,69 €	1 058,49 €	2,55%
AS 26 : SG CARVYKTI : Log-Normal	124 236,11 €	3,29	37 708,19 €	-3 837,01 €	-9,24%
AS 27 SG CARVYKTI : Exponentielle	84 677,70 €	2,01	42 124,77 €	579,57 €	1,40%
AS 12 : SSP CARVYKTI : Weibull	219 338,82 €	4,07	53 933,97 €	12 388,77 €	29,82%
AS 28 Non prise en compte des traitements ultérieurs	286 378,78 €	4,09	70 101,50 €	28 556,30 €	68,74%
AS 29 Utilités issues de deux modèles MMRM distincts	169 720,52 €	4,18	40 644,16 €	-901,04 €	-2,17%
AS 30 Aucun coût ni perte d'utilité associés aux effets indésirables	163 616,04 €	4,12	39 677,52 €	-1 867,68 €	-4,50%
AS 31 Durées de résolution des effets indésirables identiques entre les bras de traitement	169 720,52 €	4,10	41 407,26 €	-137,94 €	-0,33%
AS 32 Modélisation des durées de traitement par la courbe TTD pour le bras DPd/PVd	175 340,18 €	4,09	42 920,81 €	1 375,61 €	3,31%
AS 33 : Coûts des traitements observés dans EMMY	€ 168 756,65	4,09	€ 41 309,26	-€ 235,94	-0,57%

4.9. Analyse de référence : Résultats des analyses de sensibilité sur le prix

Analyse n°1 : Diminution du prix de CARVYKTI de ■ %

Tableau 78. Résultats de l'analyse où le prix de CARVYKTI est diminué de ■ %

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – juin 2025

Interventions	Coûts totaux	AVs	QALYs	RDCR Coût/AVG	RDCR Coût/QALY
DPd/PVd	522 389 €	4,53	3,95	Référence	Référence
CARVYKTI	671 906 €	9,18	8,03	32 797 €/AVG	37 351 €/QALY

Figure 21. Nuage de points sur le plan coût-efficacité de l'analyse de sensibilité probabiliste (Prix CARVYKTI ■ %) (1 000 itérations)

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – juin 2025

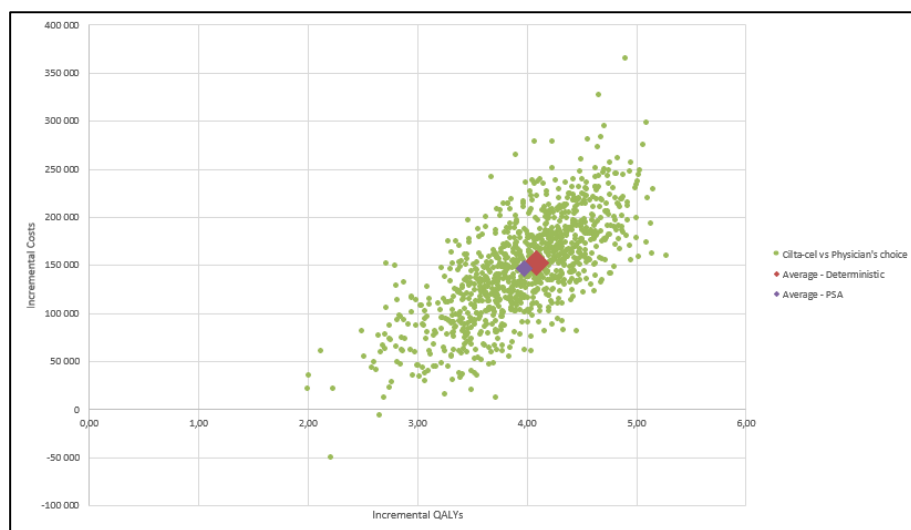
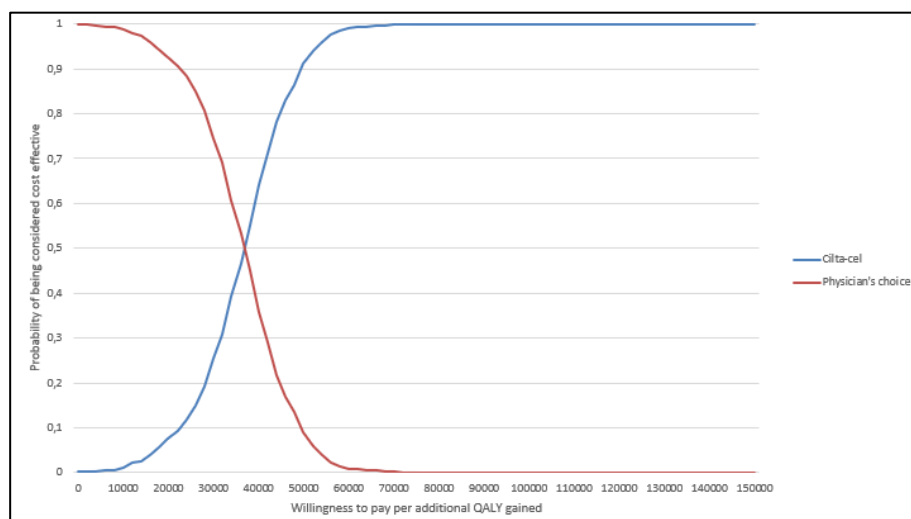


Figure 22. Courbe d'acceptabilité (Prix CARVYKTI ■ %)

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – juin 2025



Analyse n°2 : Diminution du prix de CARVYKTI de 10%

Tableau 79. Résultats de l'analyse où le prix de CARVYKTI est diminué de 10%

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – juin 2025

Interventions	Coûts totaux	AVs	QALYs	RDCR Coût/AVG	RDCR Coût/QALY
DPd/PVd	516 247 €	4,53	3,95	Référence	Référence
CARVYKTI	651 702 €	9,18	8,03	29 114 €/AVG	33 157 €/QALY

Figure 23. Nuage de points sur le plan coût-efficacité de l'analyse de sensibilité probabiliste (Prix CARVYKTI 10%) (1 000 itérations)

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – juin 2025

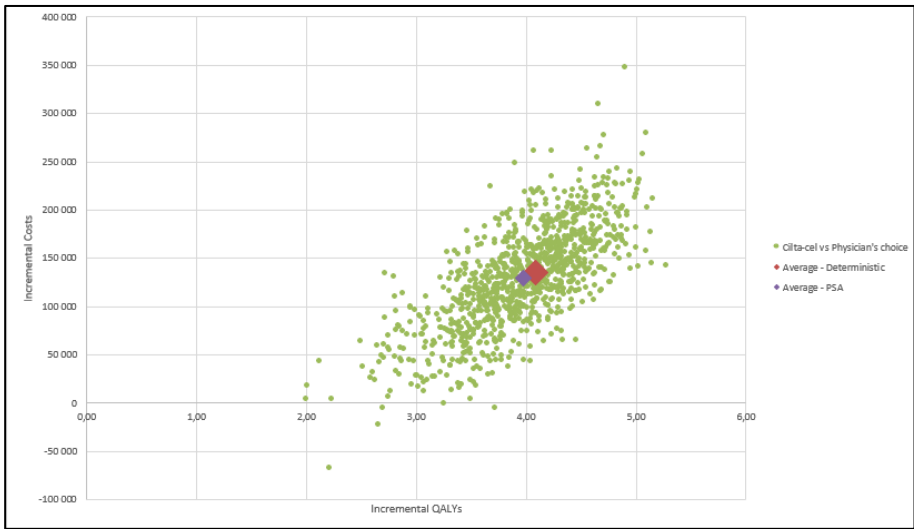
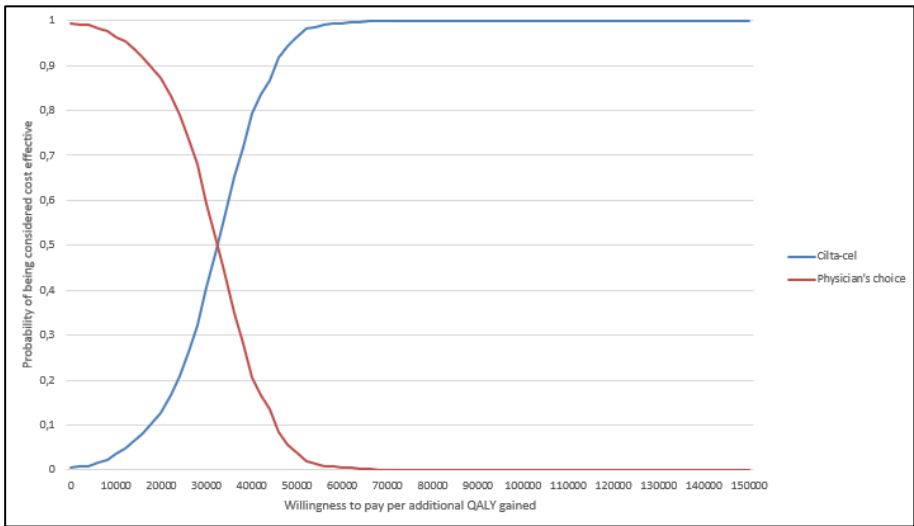


Figure 24. Courbe d'acceptabilité (Prix CARVYKTI 10%)

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – juin 2025



Analyse n°3 : Diminution du prix de CARVYKTI de 10%

Tableau 80. Résultats de l'analyse où le prix de CARVYKTI est diminué de 10%

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – juin 2025

Interventions	Coûts totaux	AVs	QALYs	RDCR Coût/AVG	RDCR Coût/QALY
DPd/PVd	513 176 €	4,53	3,95	Référence	Référence
CARVYKTI	631 498 €	9,18	8,03	25 432 €/AVG	28 963 €/QALY

Figure 25. Nuage de points sur le plan coût-efficacité de l'analyse de sensibilité probabiliste (Prix CARVYKTI 10%) (1 000 itérations)

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – juin 2025

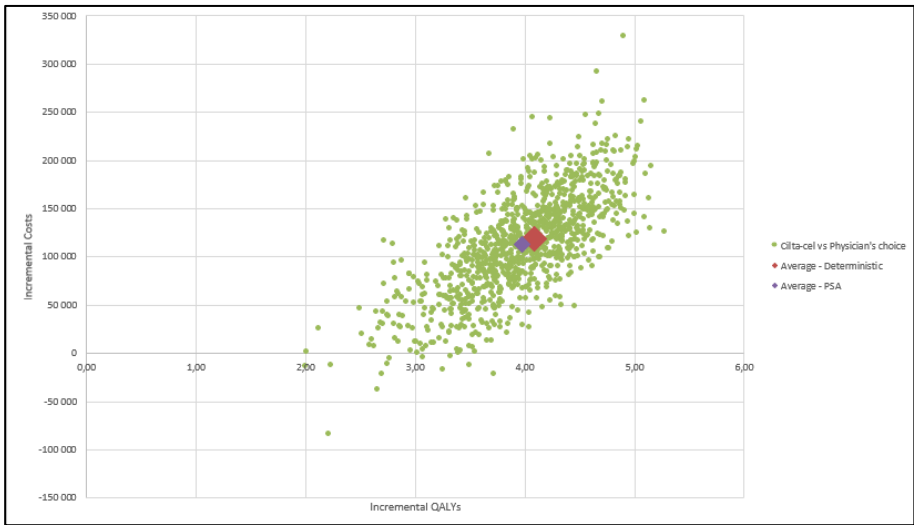
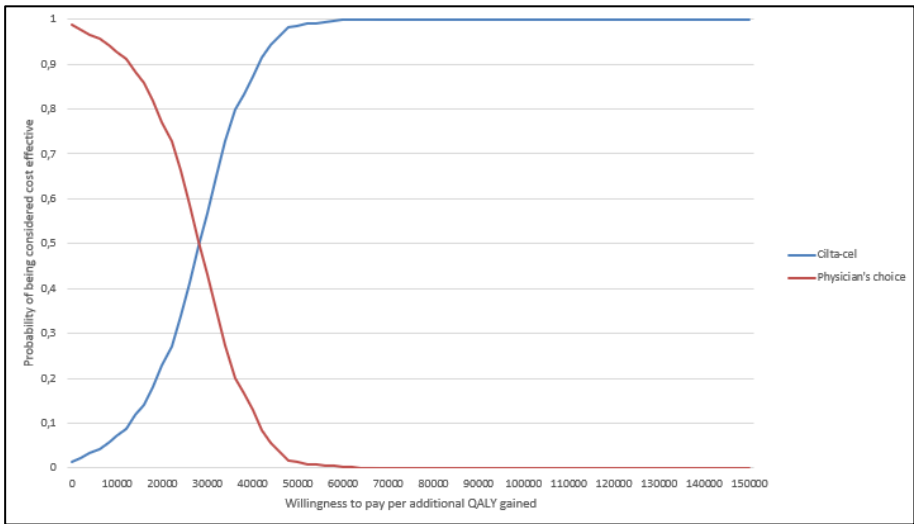


Figure 26. Courbe d'acceptabilité (Prix CARVYKTI 10%)

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – juin 2025



Analyse n°4 : Augmentation du prix de CARVYKTI de 100 %

Tableau 81. Résultats de l'analyse où le prix de CARVYKTI est augmenté de 100 %

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – juin 2025

Interventions	Coûts totaux	AVs	QALYs	RDCR Coût/AVG	RDCR Coût/QALY
DPd/PVd	543 781 €	5,39	4,72	Référence	Référence
CARVYKTI	732 518 €	9,18	8,17	49 845 €/AVG	49 933 €/QALY

Figure 27. Nuage de points sur le plan coût-efficacité de l'analyse de sensibilité probabiliste (Prix CARVYKTI 100 %) (1 000 itérations)

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – juin 2025

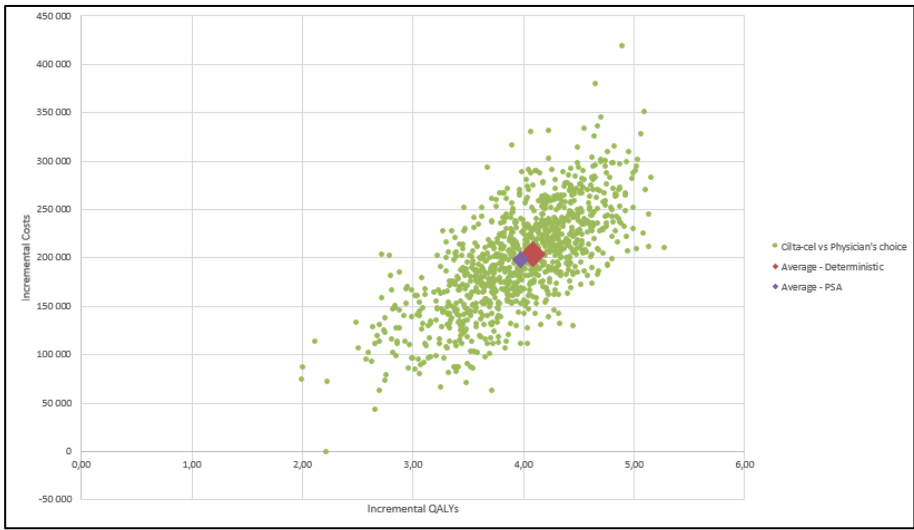
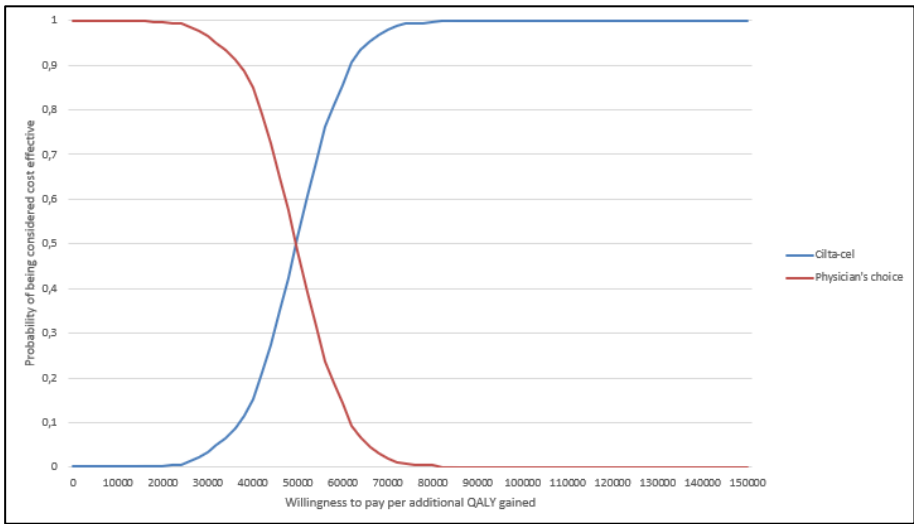


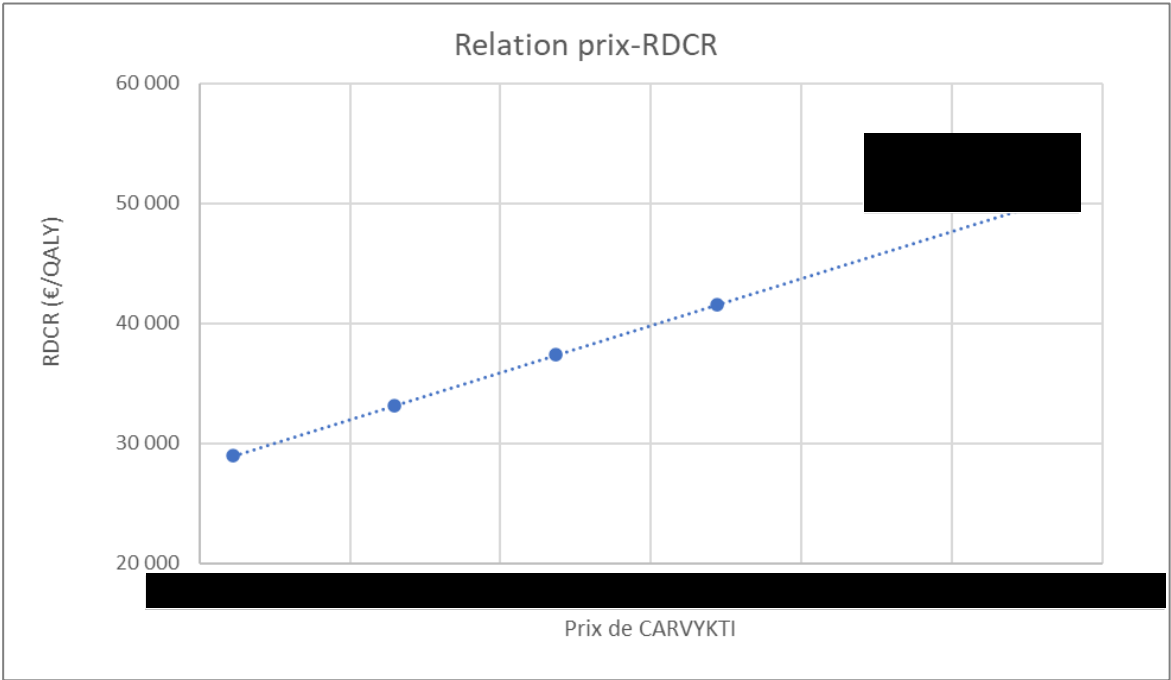
Figure 28. Courbe d'acceptabilité (Prix CARVYKTI 100 %)

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – juin 2025



Relation prix de CARVYKTI versus RDCR

Figure 29. Relation prix-RDCR
Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – juin 2025



4.10. Analyse complémentaire (CARVYKTI vs. FLATIRON) : Résultats

Tableau 82. Résultats actualisés de l'analyse de référence en année de vie (AVs) et en QALYs
Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – juin 2025

	CARVYKTI	Traitements usuels
Années de vie gagnées (AVs)	9,18	4,53
Survie Sans Progression (SSP)	5,87	1,63
Survie Post-Progression (SPP)	3,32	3,76
QALYs	8,03	3,95
Survie Sans Progression (SSP)	5,23	1,45
Survie Post-Progression (SPP)	2,86	3,25
Désutilités	-0,06	-0,02

Tableau 83. Coûts par poste pour chaque intervention comparée, sur la durée totale de la simulation – actualisés

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – juin 2025

	CARVYKTI	Traitements usuels
COÛT TOTAL	692 109,98 €	539 996,78 €
Pré-progression		
Coûts CAR-T		
– Coût d'acquisition CAR-T	██████ €	-
– Coût d'administration CAR-T	██████ €	-
– Coût thérapie d'attente et lymphodéplétion	47 161,94 €	-
– Coût de l'aphérèse	2 291,27 €	-
Coûts non CAR-T		
– Coût d'acquisition des traitements	-	136 139,00 €
– Coût d'administration des traitements	-	30 652,40 €
Coût de suivi	49 614,81 €	14 422,42 €
Coût des EI	19 983,26 €	13 878,77 €
Post-progression		
Coût de suivi	31 514,94 €	35 867,13 €
Coût traitement post-progression	116 281,16 €	304 251,30 €
Coût de fin de vie	2 158,29 €	4 785,76 €

Tableau 84. Résultats de l'analyse principale (RDCR) – actualisés

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – juin 2025

Interventions	Coûts totaux	AVs	QALYs	RDCR Coût/AVG	RDCR Coût/QALY
Traitements usuels	539 997 €	5,39	4,68	Référence	Référence
CARVYKTI	692 110 €	9,18	8,03	40 131 €/AVG	45 398 €/QALY

Analyse de sensibilité déterministe

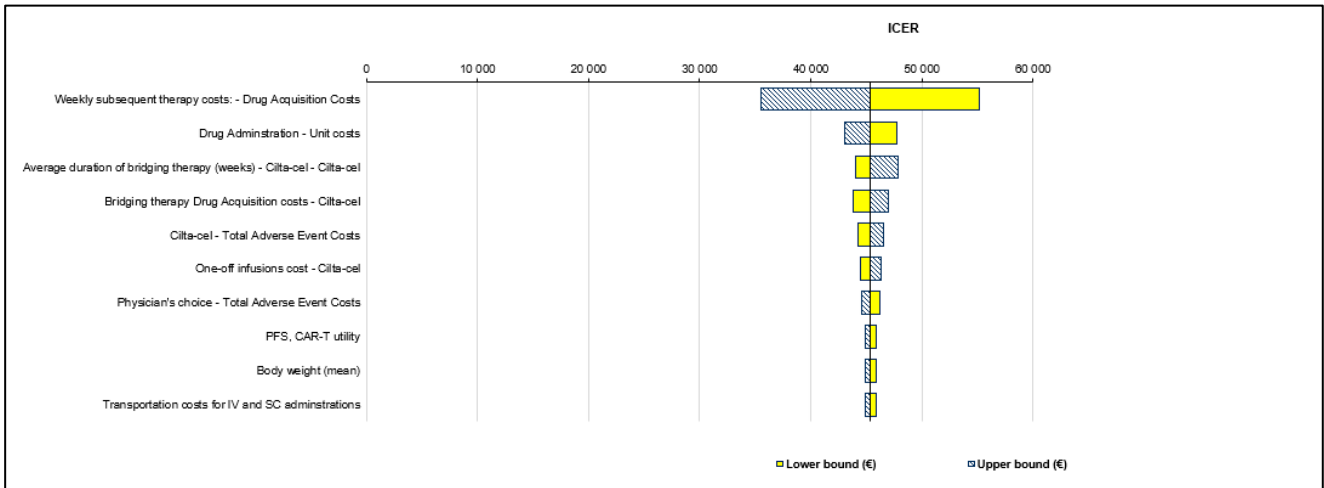
Tableau 85. Résultats de l'analyse de sensibilité déterministe sur les variables du modèle

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – juin 2025

Paramètres	Valeur de la variable		RDCR (€/QALY)		RDCR variation (%)	
	Borne basse	Borne haute	Borne basse	Borne haute	Borne basse	Borne haute
Coûts hebdomadaires des traitements ultérieurs : coûts d'acquisition des médicaments	1 952,12 €	2 903,87	55 227 €	35 569 €	-22%	22%
Administration des médicaments – Coût unitaire	384,68€	572,24	47 709 €	43 087 €	-5%	5%
Durée moyenne du traitement relais (semaines) – CARVYKTI	6,23	9,27	44 019 €	47 907 €	3%	-6%
Coûts d'acquisition des médicaments – Traitement d'attente – CARVYKTI	26 267,22	39 073,83	43 778 €	47 017 €	4%	-4%
CARVYKTI – Coût total des effets indésirables	16 066,61	23 899,90	44 229 €	46 567 €	3%	-3%
Coût d'administration de CARVYKTI			44 519 €	46 366 €	2%	-2%
Coût total des EI – bras FLATIRON	11 158,58	16 598,96	46 210 €	44 586 €	-2%	2%
Utilité en SSP – CAR-T	0,89	0,90	45 867 €	44 948 €	-1%	1%
Poids corporel moyen	75,23	79,85	45 857 €	44 938 €	-1%	1%
Coûts de transport pour administrations IV et SC	77,09	114,67	45 849 €	44 947 €	-1%	1%

Figure 30. Diagramme de Tornado

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – juin 2025



Analyse de sensibilité probabiliste

Figure 31. Nuage de points sur le plan coût-efficacité de l'analyse de sensibilité probabiliste multi-options (1 000 itérations)

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – juin 2025

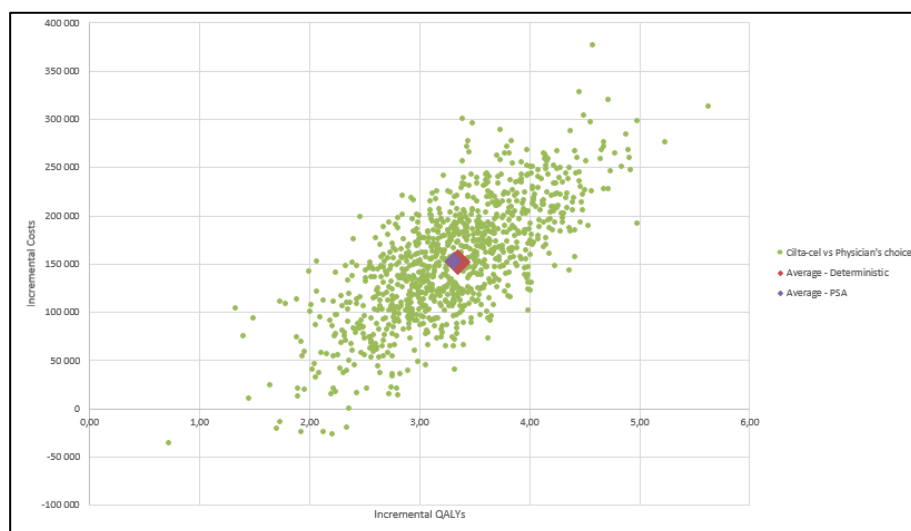


Figure 32. Courbe d'acceptabilité

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – juin 2025

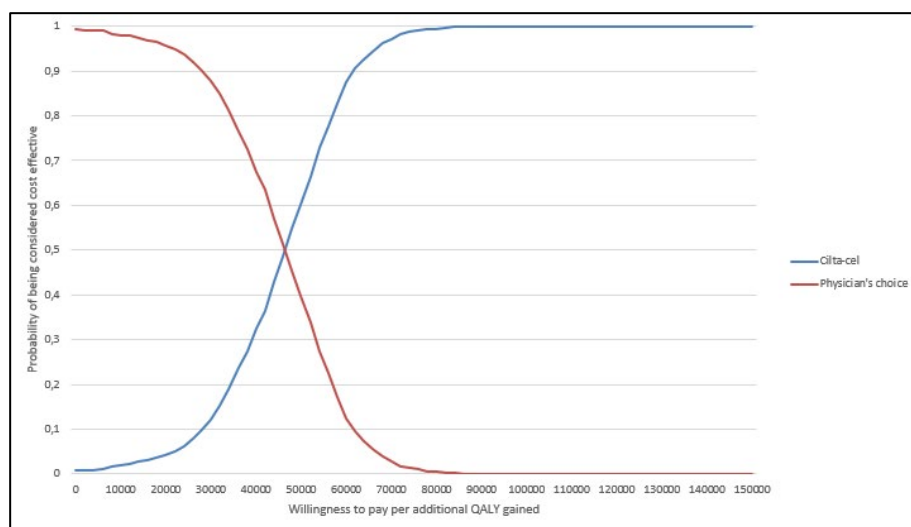


Tableau 86. Résultats des analyses de sensibilité sur les choix et hypothèses de modélisation

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – juin 2025

Traitement	Différentiel coûts €	Différentiel QALYs	RDCR (€/QALY)	RDCR : variation absolue €	RDCR : variation proportionnelle %
Analyse de référence	€ 152 113,20	3,35	€ 45 397,80	/	
Comparaison vs. ABECMA	€ 69 981,94	1,51	€ 46 225,56	€ 827,76	1,82%
Horizon temporel 10 ans	€ 145 717,18	1,89	€ 77 161,78	€ 31 763,98	69,97%
Horizon temporel : 13 ans	€ 147 334,89	2,78	€ 52 967,30	€ 7 569,50	16,67%
Horizon temporel : 20 ans	€ 170 601,30	4,61	€ 36 994,07	-€ 8 403,73	-18,51%
Taux d'actualisation : 0%	€ 148 642,08	4,22	€ 35 262,90	-€ 10 134,90	-22,32%

Traitement	Différentiel coûts €	Différen- tiel QALYs	RDCR (€/QALY)	RDCR : variation absolue €	RDCR : variation proportionnelle %
Analyse de référence	€ 152 113,20	3,35	€ 45 397,80	/	
Taux d'actualisation : 4,5%"	€ 155 185,91	2,81	€ 55 151,74	€ 9 753,94	21,49%
Poids : 70 kg	€ 157 142,70	3,35	€ 46 898,84	€ 1 501,04	3,31%
Surface corporelle : 1,7 m²	€ 160 580,54	3,35	€ 47 924,85	€ 2 527,05	5,57%
Effet décroissant du traitement (waning)	€ 112 163,18	2,63	€ 42 596,77	-€ 2 801,03	-6,17%
SG CARVYKTI : loi Log-nor- male	€ 106 628,79	2,56	€ 41 649,53	-€ 3 748,27	-8,26%
SG FLATIRON : loi Generalized Gamma	€ 152 336,10	3,36	€ 45 290,38	-€ 107,42	-0,24%
SSP CARVYKTI : loi Weibull	€ 201 731,50	3,33	€ 60 538,69	€ 15 140,89	33,35%
SSP FLATIRON : loi General- ized Gamma	€ 150 419,69	3,36	€ 44 746,09	-€ 651,71	-1,44%
AplusA pour le traitement d'at- tente	€ 136 044,02	3,35	€ 40 601,99	-€ 4 795,81	-10,56%
100 % des patients traités après progression	€ 160 178,21	3,35	€ 47 804,78	€ 2 406,98	5,30%
Utilités issues de l'étude APOLLO	€ 152 113,20	3,36	€ 45 297,36	-€ 100,44	-0,22%
Aucune désutilité liée aux ef- fets indésirables	€ 152 113,20	3,39	€ 44 882,83	-€ 514,97	-1,13%
Aucun coût lié aux EI	€ 146 008,72	3,35	€ 43 575,93	-€ 1 821,87	-4,01%
Aucun coût de fin de vie	€ 154 740,68	3,35	€ 46 181,96	€ 784,16	1,73%
Pas de gaspillage	€ 124 723,52	3,35	€ 37 223,42	-€ 8 160,59	-17,98%
Scénario SG #1 : CARVYKTI : exponentielle ; FLATIRON : log-normale	€ 67 070,38	1,28	€ 52 578,01	€ 7 180,21	15,82%
Scénario Flatiron avec 13 va- riables	€ 82 226,31	2,49	€ 33 070,07	-€ 12 327,73	-27,15%
Scénario Flatiron avec distri- bution EMMY	€ 128 736,44	3,35	€ 38 421,06	-€ 6 976,74	-15,37%
Aucun coût de traitement ulté- rieur	€ 340 083,34	3,35	€ 101 497,01	€ 56 099,21	123,57%
Utilités issues de deux MMRM distincts	€ 152 113,20	3,45	€ 44 116,51	-€ 1 281,29	-2,82%
Aucun coût ni désutilité liés aux EI	€ 146 008,72	3,39	€ 43 081,63	-€ 2 316,17	-5,10%
Durées des EI regroupées	€ 152 113,20	3,36	€ 45 214,16	-€ 183,64	-0,40%

Résultats des analyses de sensibilité au prix

Analyse n°1 : Diminution du prix de CARVYKTI de 10 %

Tableau 87. Résultats de l'analyse où le prix de CARVYKTI est diminué de 10 %

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – juin 2025

Interventions	Coûts totaux	AVs	QALYs	RDCR Coût/AVG	RDCR Coût/QALY
Traitements usuels	536 916 €	5,39	4,68	Référence	Référence
CARVYKTI	671 906 €	9,18	8,03	35 614 €/AVG	40 287 €/QALY

Figure 33. Nuage de points sur le plan coût-efficacité de l'analyse de sensibilité probabiliste (CARVYKTI 10 %) (1 000 itérations)

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – juin 2025

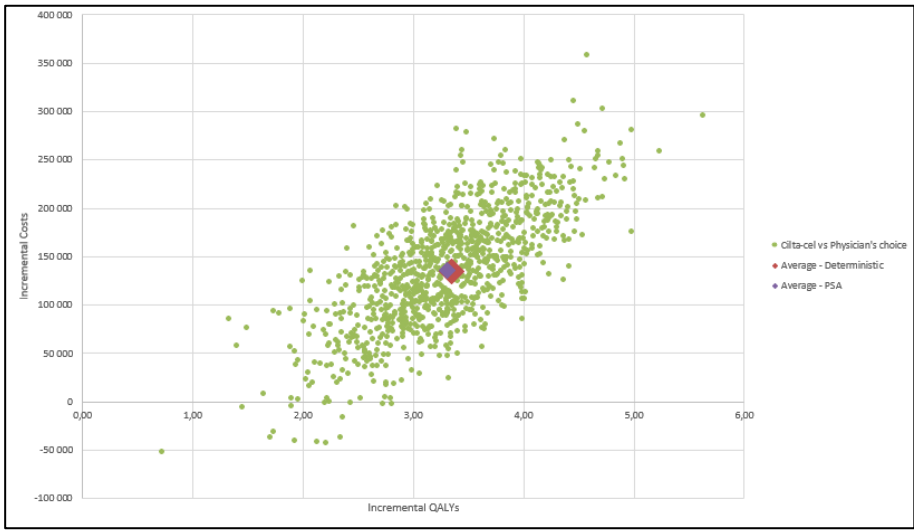
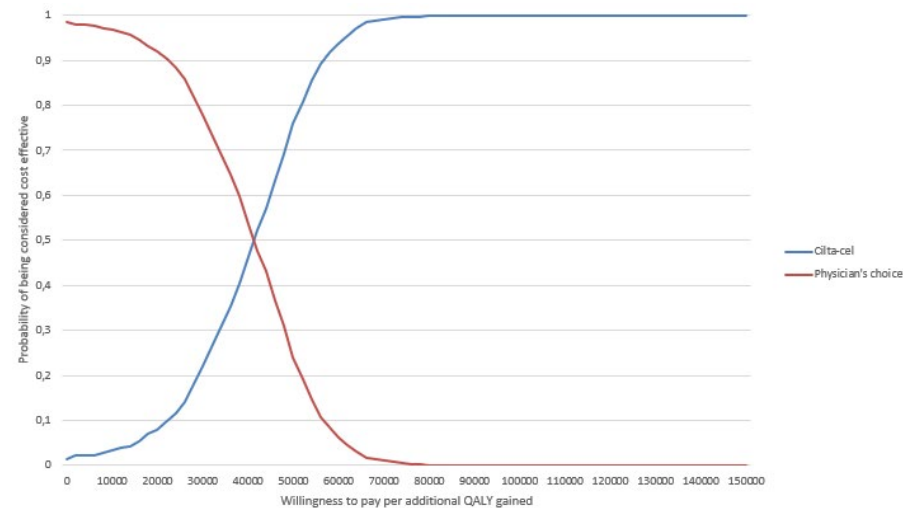


Figure 34. Courbe d'acceptabilité (CARVYKTI 10 %)

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – juin 2025



Analyse n°2 : Diminution du prix de CARVYKTI de 10%

Tableau 88. Résultats de l'analyse où le prix de CARVYKTI est diminué de 10%

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – juin 2025

Interventions	Coûts totaux	AVs	QALYs	RDCR Coût/AVG	RDCR Coût/QALY
Traitements usuels	533 835 €	5,39	4,68	Référence	Référence
CARVYKTI	651 702 €	9,18	8,03	29 114 €/AVG	33 157 €/QALY

Figure 35. Nuage de points sur le plan coût-efficacité de l'analyse de sensibilité probabiliste (CARVYKTI 10%) (1 000 itérations)

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – juin 2025

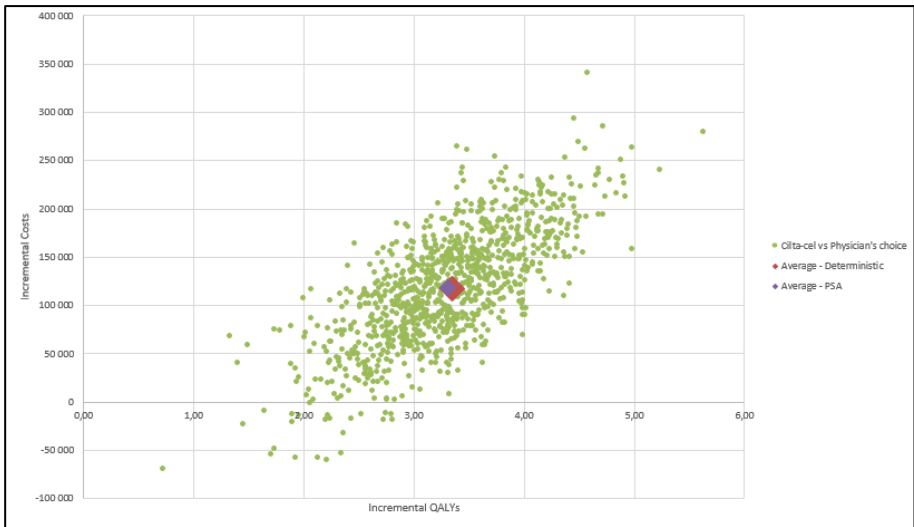
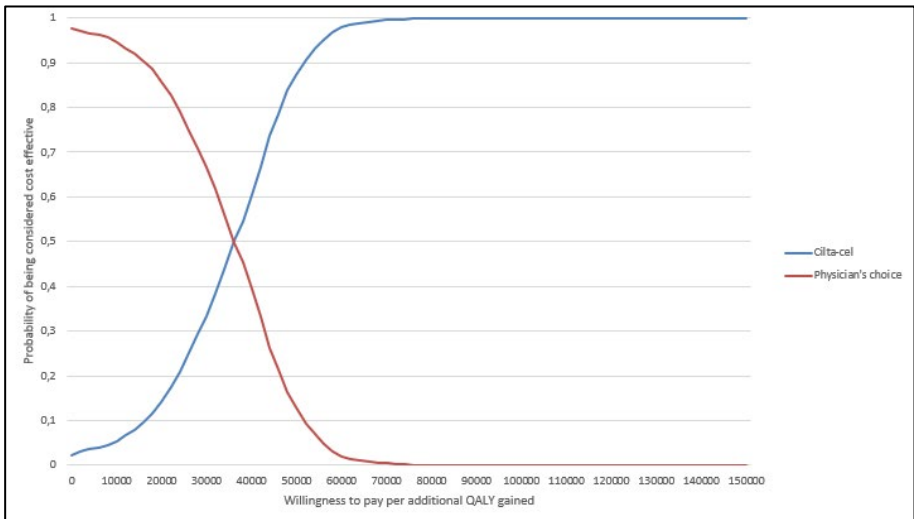


Figure 36. Courbe d'acceptabilité (CARVYKTI 10%)

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – juin 2025



Analyse n°3 : Diminution du prix de CARVYKTI de 10%

Tableau 89. Résultats de l'analyse où le prix de CARVYKTI est diminué de 10%

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – juin 2025

Interventions	Coûts totaux	AVs	QALYs	RDCR Coût/AVG	RDCR Coût/QALY
Traitements usuels	530 754 €	5,39	4,68	Référence	Référence
CARVYKTI	631 498 €	9,18	8,03	25 432 €/AVG	28 963 €/QALY

Figure 37. Nuage de points sur le plan coût-efficacité de l'analyse de sensibilité probabiliste (CARVYKTI 10%) (1 000 itérations)

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – juin 2025

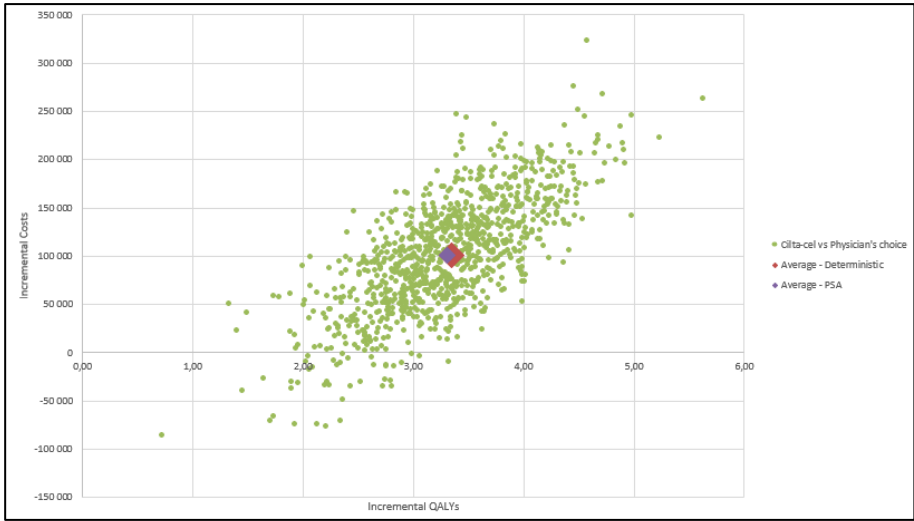
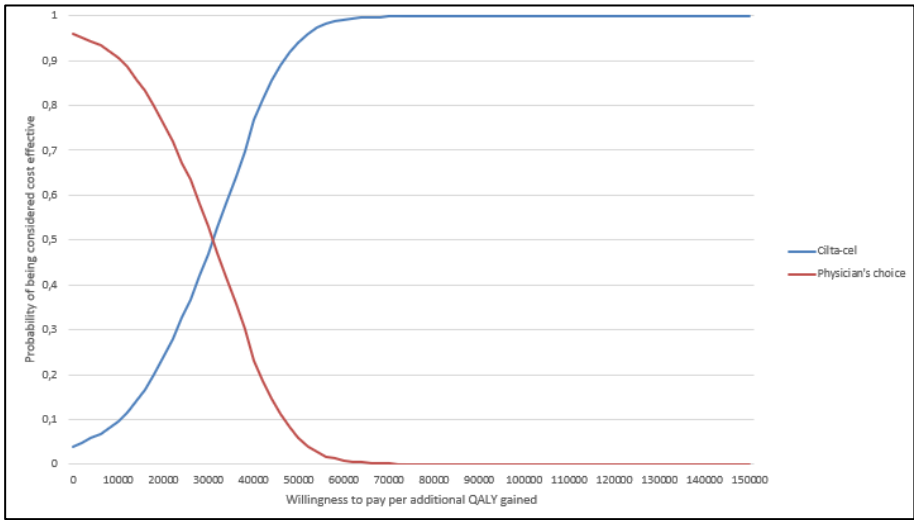


Figure 38. Courbe d'acceptabilité (CARVYKTI 10%)

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – juin 2025



Analyse n°4 : Augmentation du prix de CARVYKTI de █ %

Tableau 90. Résultats de l'analyse où le prix de CARVYKTI est augmenté de █ %

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – juin 2025

Interventions	Coûts totaux	AVs	QALYs	RDCR Coût/AVG	RDCR Coût/QALY
Traitements usuels	546 159 €	5,39	4,68	Référence	Référence
CARVYKTI	732 518 €	9,18	8,17	49 845 €/AVG	49 933 €/QALY

Figure 39. Nuage de points sur le plan coût-efficacité de l'analyse de sensibilité probabiliste (CARVYKTI █ %) (1 000 itérations)

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – juin 2025

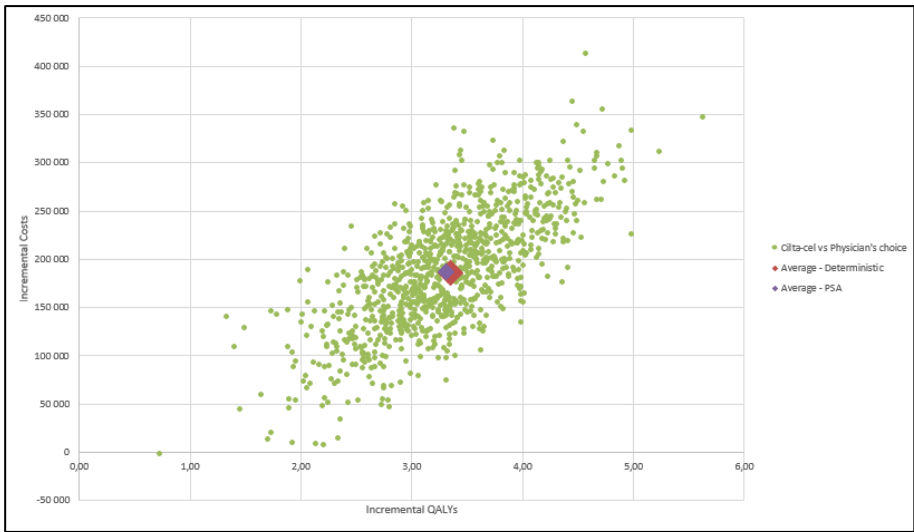
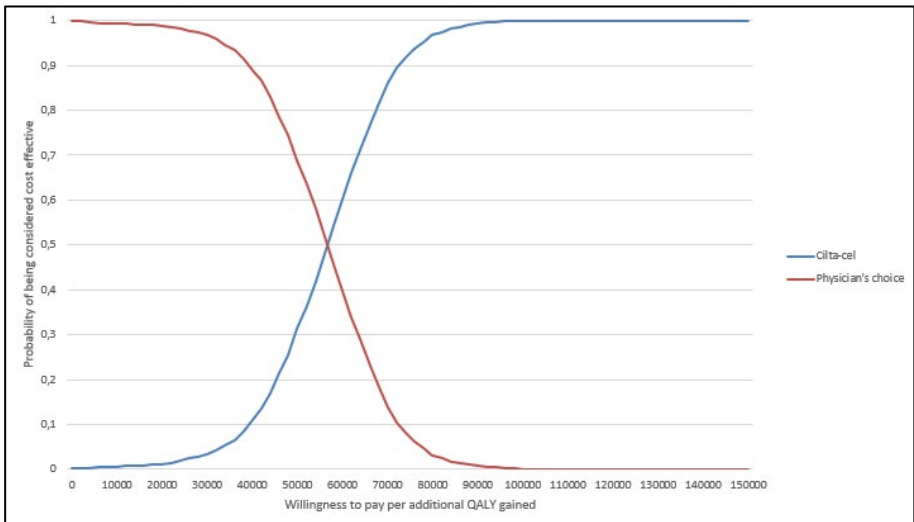


Figure 40. Courbe d'acceptabilité (CARVYKTI █ %)

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – juin 2025



4.11. Résultats des analyses de sensibilité sur les comparateurs

AS 1 : Comparaison versus ABECMA

Tableau 91. Résultats de l'analyse de sensibilité AS 1 (Comparaison vs. ABECMA)

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – juin 2025

Interventions	Coûts totaux	AVs	QALYs	RDCR Coût/AVG	RDCR Coût/QALY
ABECMA	622 128 €	7,54	6,52	Référence	Référence
CARVYKTI	692 110 €	9,18	8,03	42 554 €/AVG	46 226 €/QALY

Tableau 92. Résultats de l'analyse de sensibilité déterministe sur les variables du modèle (AS 1 – Comparaison vs. ABECMA)

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – juin 2025

Paramètres	Valeur de la variable		RDCR (€/QALY)		RDCR variation (%)	
	Borne basse	Borne haute	Borne basse	Borne haute	Borne basse	Borne haute
Proportion de patients en phase post-progression sans traitement – Cilta-cel	0,41	0,61	31 489	62 084	32%	-34%
Coûts hebdomadaires des traitements ultérieurs : coûts d'acquisition des médicaments			59 503	32 948	-29%	29%
Probabilité de traitement ultérieur – CAR-T	0,70	0,89	56 651	37 633	-23%	19%
Probabilité que l'événement de progression soit un décès – CARVYKTI	0,29	0,56	39 377	53 119	15%	-15%
Durée moyenne du traitement d'attente (semaines) – ABECMA	6,23	9,27	49 844	39 640	-8%	14%
Durée moyenne du traitement d'attente (semaines) – CARVYKTI	6,23	9,27	42 625	52 778	8%	-14%
Ajustement individuel de courbe pour la SG – Cilta-cel – paramètre 1	-0,001642	-0,002007	46 224	55 413	0%	-20%
Ajustement individuel de courbe pour la SSP – Cilta-cel – paramètre 2	6,61846	8,089229	53 901	45 286	-17%	2%
Coûts d'acquisition des médicaments – Traitement d'attente – ABECMA	26 267,22	39 073,83	50 477	41 975	-9%	9%
Coûts d'acquisition des médicaments – Traitement d'attente – CARVYKTI	26 267,22	39 073,83	41 996	50 455	9%	-9%

Figure 41. Diagramme de Tornado (AS 1 – Comparaison vs. ABECMA)

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – juin 2025

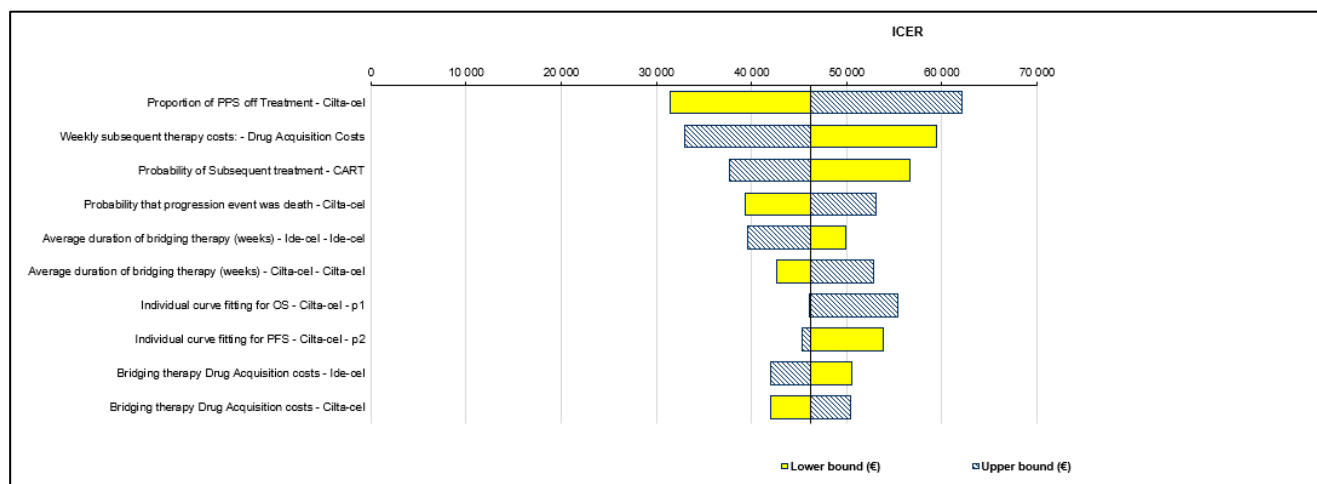


Figure 42. Nuage de points sur le plan coût-efficacité de l'analyse de sensibilité probabiliste (AS 1 – Comparaison vs. ABECMA) (1 000 itérations)

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – juin 2025

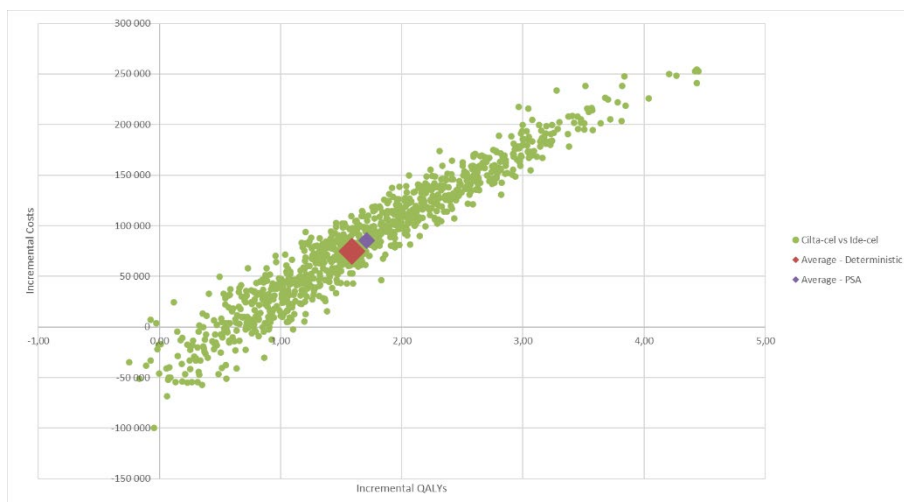
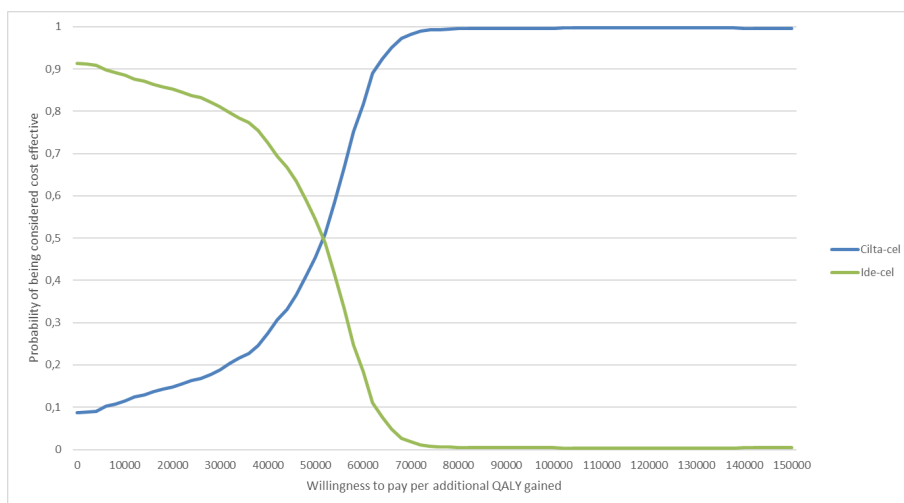


Figure 43. Courbe d'acceptabilité (AS 1 – Comparaison vs. ABECMA)

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – juin 2025



5. Complément D. de l'analyse d'impact budgétaire

5.1. Choix méthodologiques de l'analyse d'impact budgétaire

5.1.1. Estimation des populations

Taille de la population cible

Selon une étude réalisée à partir des registres de cancers du réseau Francim, l'incidence nationale du myélome multiple est estimée à 5 442 patients en 2018 (18). Le pourcentage de patients asymptomatiques relevant d'une simple surveillance est estimé entre 15% et 20%(19). Par conséquent, l'incidence des patients nécessitant un traitement est estimée entre 4 354 et 4 626 patients.

En considérant d'après une étude européenne(20) que le recours à un traitement de 2^e ligne concerne 60 à 70% des patients traités, la population cible de cilta-cel en 2^e ligne de traitement en France peut être estimée entre 2 612 et 3 238 patients.

Estimation du nombre de patients en L2+ ayant reçu un IP, un IMiD et réfractaires au lénalidomide

Le laboratoire a mis en place une étude sur les données issues du SNDS, l'étude MYLORD pour estimer le nombre de patients traités pour leur MM par année et par ligne de traitement.

Données 2021 : les chiffres extrapolés à la France entière indiquent que 1238 nouveaux patients en 2^e ligne et plus ont reçu un IP, un IMiD et sont réfractaires au lénalidomide.

Projections 2022 – 2024 : compte tenu de l'évolution de l'utilisation du daratumumab dans les lignes plus précoces, une projection du nombre de patients en 2^e ligne et plus ayant reçu un IP, un IMiD et réfractaires au lénalidomide a été estimée sur les années 2022 à 2024.

Tableau 93. Projection nouveaux patients en 2^eme ligne et plus ayant reçu un IP, un IMiD et réfractaires au lénalidomide

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – juin 2025

	Projection nouveaux patients
2022	1375
2023	1615
2024	1926

Estimation de la proportion de patients susceptible de recevoir des cellules CAR-T

Afin de prendre en compte les critères cliniques permettant d'estimer la population des patients susceptibles de recevoir cilta-cel, une autre étude (l'étude EMMY) a été utilisée.

Estimation du nombre de patients en 2^e ligne et plus ayant reçu un IP, un IMiD et réfractaires au lénalidomide et susceptibles de recevoir un CAR-T

Le résultat, en appliquant la proportion de patients correspondant aux critères d'inclusion de CARTITUDE 4 chez les patients ayant été prétraités par IP, IMiD et réfractaires au lénalidomide de l'étude EMMY aux projections de l'étude MYLORD en 2024, permet d'estimer la projection des patients

dont l'état général serait compatible avec la procédure de production et d'administration d'un CAR-T est de 1348 patients en 2024.

En appliquant un taux de croissance annuel de la population de 1,5%(21), la population cible de CARVYKTI chez les patients atteints d'un myélome multiple en 2ème ligne de traitement et plus et ayant reçu un IP, un IMiD et réfractaires au lenalidomide est estimée à 1389 patients en 2026 (année 1 dans le tableau ci-dessous).

Tableau 94. Estimation de la population cible en analyse de référence

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – juin 2025

	Année 1	Année 2	Année 3
Patients incidents susceptibles de recevoir un CAR-T cell	1 389	1 410	1 431

5.1.2. Scénarios de traitements à comparer

Estimation des parts de marché du traitement évalué

Ces parts de marché représentent la proportion de patient traités par an.

Le scenario « sans CARVYKTI » correspond à la prise en charge dans un scénario où CARVYKTI n'est pas disponible dans l'indication étudiée dans le présent dossier. Il correspond à un scénario dans lequel les patients reçoivent les traitements usuels utilisés en vie réelle en France, regroupés dans le bras « traitements usuels » (ou ABECMA le cas échéant).

Le scenario « avec CARVYKTI » correspond à la prise en charge attendue lorsque CARVYKTI sera disponible dans le cadre de sa prise en charge de droit commun.

Tableau 95. Parts de marché des scénarios comparés en analyse de référence et en analyses de sensibilité

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – juin 2025

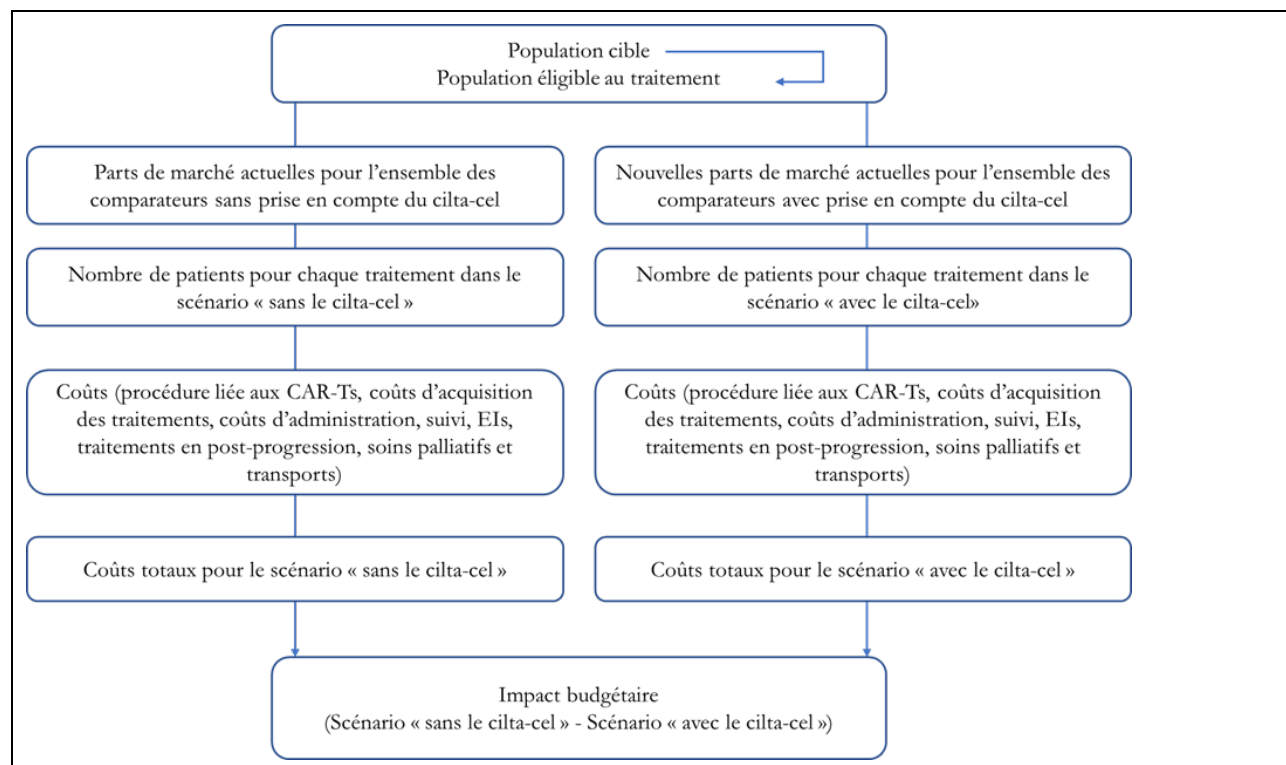
Analyse de référence, et analyses de sensibilité n'intégrant pas ABECMA			
Traitement	Année 1	Année 2	Année 3
Scenariio « sans CARVYKTI » (Analyse de référence, AS 2 et AS 22)			
CARVYKTI	0%	0%	0%
Traitements usuels	100%	100%	100%
Scenariio « avec CARVYKTI »			
CARVYKTI			%
Traitements usuels			%
Analyse de sensibilité intégrant ABECMA (AS 3 et 23)			
Scenariio « sans CARVYKTI »			
CARVYKTI	0%	0%	0%
Traitements usuels			
ABECMA			
Scenariio « avec CARVYKTI »			

CARVYKTI	■	■	■
Traitements usuels	■	■	■
ABECMA	■	■	■

5.1.3. Le modèle de l'AIB

Figure 44. Structure du modèle d'impact budgétaire.

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – juin 2025



5.2. Les coûts

Tableau 96. Synthèse des ressources consommées (non actualisés)

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – juin 2025

Ressource	Coût unitaire
Traitement CAR-T (CARVYKTI et ABECMA)	
Coûts liés à l'aphérèse	1 665,46 € (sans transport)
Coûts liés au traitement d'attente	32 670,5 €
Coûts liés à la lymphodéplétion	670,51 € (sans transports)
Coûts liés à la prophylaxie par immunoglobulines	
Coûts d'acquisition des traitements	10 107,90 € (9 mois de traitement pour 100% des patients)
	CARVYKTI : ████████ €
Coûts liés à l'administration des CAR-T	(Hypothèse de prix de JANSSEN)
Coûts liés au suivi des patients	ABECMA 357 350 €
Traitements non CAR-T ("traitements usuels")	
Coûts d'acquisition des traitements usuels	Dépend du traitement reçu
Coûts d'administration des traitements usuels	478,46 €
Coûts liés au suivi des patients	Pré-progression : 741,95 €
	Post-progression : 798,52 €
Coûts liés à prise en charge des EI	
Anémie	2 942,43 €
Fibrillation auriculaire	2854,86 €
COVID-19	5 936,51 €
Pneumonie COVID-19	7 411,45 €
Diarrhée	1 301,43 €
Neutropénie fébrile	3 422,97 €
Augmentation de la gamma-glutamyl transférase	1 275,28 €
Hypercalcémie	2 548,01 €
Hypertension	1 965,37 €
Hypogammaglobulinémie	1 489,36 €
Hypokaliémie	2 769,90 €
Insomnie	2 217,55 €
Leucopénie	2 942,43 €
Lymphopénie	3 422,97 €
Neutropénie	3 422,97 €
Pneumonie	3 754,46 €

Ressource	Coût unitaire
Pyrexie	1 348,52 €
Syncope	1 975,88 €
Thrombocytopénie	3090,66 €
Traitements post-progression	
Patients ayant reçu un CAR-T (coût hebdomadaire)	2 314,11 €
Patients ayant reçu un traitement usuel (coût hebdomadaire)	3 604,14 €
Coûts liés à la fin de vie	
Fin de vie	6 412, 98 € (avec transports)

5.3. Choix des données cliniques nécessaires au calcul des coûts liés à la maladie et/ou au bénéfice clinique associé à l'intervention

Les données cliniques nécessaires au calcul des coûts de l'impact budgétaire en analyse de référence sont similaires à celles utilisées dans l'analyse de l'efficacité et concernent :

- La durée passée dans les états de santé pré- et post-progression : elles sont estimées sur la base des courbes de SSP et de SG des traitements, issues de l'analyse de l'efficacité (choix d'extrapolation de l'analyse de référence) ;
- Les durées des traitements post-progression : durées moyennes observées dans CARTITUDE-4 (les mêmes que celles considérées dans l'analyse de l'efficacité) ;
- Les données d'incidence des EI.

5.4. Les analyses de sensibilité

Les analyses de sensibilité déterministes

Tableau 97. Analyses de sensibilité déterministes.

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – juin 2025

Paramètres	Valeur de référence	Analyses déterministes		
		Variation	Borne basse	Borne haute
Population simulée				
Age moyen	60,1	IC	58,8	61,4
Proportion de femme	43%	IC	38%	47%
Surface corporelle	1,90	IC	1,87	1,93
Poids	77,5	IC	75,2	79,8
Paramètres de coûts				
Tous les postes de coûts	Cf. partie 5.2	IC recalculé avec un standard error de 10%	Coût – Coût*10%	Coût + Coût*10%

Paramètres	Valeur de référence	Analyses déterministes		
		Variation	Borne basse	Borne haute
Durée moyenne des traitements d'attente	7,75 semaines	IC recalculé avec un standard error de 10%	6,23	9,27
Durée du traitement par fludarabine et par cyclophosphamide	3 jours	IC recalculé avec un standard error de 10%	2,41	3,59

Paramètres d'efficacité

Paramètres des courbes d'extrapolation	En fonction des courbes sélectionnées
--	---------------------------------------

Les analyses de sensibilité sur les choix structurants, les parts de marché et les hypothèses de prix de CARVYKTI

Tableau 98. Paramètres testés en analyse de sensibilité en scénario.

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – juin 2025

Paramètres	Analyse principale	Analyse de sensibilité	Source/justification de l'option alternative testée
Choix structurants			
Population cible	Année 1 : 1 389 patients Année 2 : 1 410 patients Année 3 : 1 431 patients	Année 1 : 1 486 patients Année 2 : 1 560 patients Année 3 : 1 639 patients	Hypothèse d'augmentation annuelle du nombre de patients de 5%
Parts de marché			Hypothèse
Comparateurs	PVd/DPd (bras comparateur de CARVYKTI dans CARTITUDE-4)	Traitements usuels (via un bras de traitements poolés issus de l'étude FLATIRON) (AS 2) Traitements usuels utilisés en France (via un bras de traitements poolés issus de l'étude FLATIRON) + ABECMA (AS 3) Traitements usuels utilisés en France (via un bras de traitements poolés issus de l'étude FLATIRON pour les données d'efficacité et la distribution des traitements de l'étude EMMY (AS 22). PVd/DPd (bras comparateur de CARVYKTI dans CARTITUDE-4) + ABECMA (AS 23)	
	HT = 3 ans	HT = 5 ans	

Choix de modélisation

Paramètres	Analyse principale	Analyse de sensibilité	Source/justification de l'option alternative testée
Caractéristiques de la population simulée	Caractéristiques à l'inclusion des patients de l'essai CARTITUDE-4 Poids : 77,5 kg Surface corporelle : 1,90 m ²	Poids : 70 kg (AS 7)	Poids retenu par le CEPS pour qualifier un patient moyen en l'absence de données supplémentaires et lorsque le traitement est destiné à un adulte
Effet traitement	Maintien de l'effet traitement dans le temps	Effet traitement relatif décroissant dans le temps à partir de la fin de la période d'observation et jusqu'à la fin de l'horizon temporel (AS 8)	Tester l'hypothèse de maintien d'effet traitement dans le temps Recommandations de la HAS
Extrapolation SG	CARVYKTI : extrapolation fonction Gompertz Traitements usuels : extrapolation fonction Gompertz	CARVYKTI : extrapolation fonction Lognormale (AS 9) CARVYKTI : extrapolation fonction exponentielle (AS 24) Traitements usuels : extrapolation fonction exponentielle (AS 10)	Avis d'experts + AIC/BIC
Extrapolation SSP	CARVYKTI : extrapolation fonction Lognormale Traitements usuels : extrapolation fonction Lognormale	CARVYKTI : extrapolation fonction Weibull (AS 11) Traitements usuels : extrapolation fonction exponentielle (AS 12)	Avis d'experts + AIC/BIC
Durée de traitement pour le bras « Traitements usuels »	SSP	TTD (AS 23)	Tester l'impact d'approximer les durées de traitement du bras DPd/PVd par la survie sans progression (SSP)
Traitements d'attente	Répartition des traitements issue de CARTITUDE-4 : PVd (12,5%) et DPd (87,5%)	Analyse de sensibilité : Répartition des traitements issus de l'étude AplusA : Kd (16%), Endoxan (32%), IsaPd (12%), IxaPomDex (15%), DPd (8%), PomDex (8%), DVd (4%) et KPomDex (5%) (AS 13)	Tester l'impact d'une liste de traitement d'attente différentes sur les résultats de coûts
Traitements post-progression	Données de CARTITUDE-4 : 80,6% des patients qui ont progressé après un traitement par CARVYKTI et 93,9% de ceux qui ont progressé dans le bras Physician Choice	100% des patients qui ont progressé (AS 14)	Tester l'impact des traitements post-progression

Paramètres de coût

Coût d'acquisition de CARVYKTI	Hypothèse de prix JANSSEN	3 hypothèses de prix à la baisse avec analyse probabiliste :	Hypothèse de JANSSEN répondant aux recommandations de la HAS
--------------------------------	---------------------------	--	--

Paramètres	Analyse principale	Analyse de sensibilité	Source/justification de l'option alternative testée
		■ % (analyse de scénario) (AS 15) ■ % (analyse de scénario) (AS 16) ■ % (analyse de scénario) (AS 17) ■ % (analyse de scénario) (AS 18)	
Prise en compte du reliquat	Non pris en compte	Pris en compte (AS 19)	Choix conservateur
Coût des EI	Pris en compte	Non pris en compte (AS 20)	Tester l'impact des coûts des EI sur le résultat
Coût de fin de vie	Pris en compte	Non pris en compte (AS 21)	Tester l'impact des coûts de fin de vie

Synthèse des choix méthodologiques proposés dans l'AIB

Tableau 99. Résumé des principaux choix méthodologiques de l'analyse d'impact budgétaire

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – juin 2025

Choix structurant	Choix méthodologique	Justification / hypothèse	Source
Perspective	Assurance Maladie Obligatoire	Conformément au guide méthodologique de la HAS	Guide méthodologique de la HAS(22)
Horizon temporel	3 ans	Guide méthodologique de la HAS	Guide méthodologique de la HAS(22)
Actualisation	Pas d'actualisation des coûts	Guide méthodologique de la HAS	Guide méthodologique de la HAS(22)
Population d'intérêt	Population de l'indication	Guide méthodologique de la HAS	Guide méthodologique de la HAS(22)
Scénarios comparés	Scénario sans CARVYKTI vs scénario avec CARVYKTI	Guide méthodologique de la HAS	Guide méthodologique de la HAS(22)

5.5. Présentation des résultats

Présentation des populations

Tableau 100 : Effectifs des populations prévalente, incidente et rejointe, par traitement

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – juin 2025

Populations d'intérêt	Produit	Année 1	Année 2	Année 3	Cumul
Population incidente		1 389	1 410	1 431	4 229
Scénario SANS CARVYKTI					
Population rejointe	Traitements usuels	1 389	1 410	1 431	4 229
Scénario AVEC CARVYKTI					
Population rejointe	CARVYKTI	■	■	■	■
	Traitements usuels	■	■	■	■

Postes de coûts

Analyse de référence (DPd/PVd)

Tableau 101 : Coûts décomposés par postes de coûts et par traitement des deux scénarios de l'analyse

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – juin 2025

Années	Année 1	Année 2	Année 3	Cumul
SCENARIO SANS CARVYKTI				
Traitements usuels				
Acquisition	■	■	■	■
Administration	■	■	■	■
Suivi de la maladie	10 350 055	24 385 523	35 144 593	69 880 171
Evénements indésirables	19 274 054	19 563 165	19 856 612	58 693 832
Traitements post-progression	■	■	■	■
Décès	765 196	2 102 793	3 264 726	6 132 716
TOTAL	165 535 306	374 198 201	517 044 760	1 056 778 266
TOTAL SCENARIO SANS CARVYKTI	165 535 306	374 198 201	517 044 760	1 056 778 266
SCENARIO AVEC CARVYKTI				
CARVYKTI				
Acquisition	■	■	■	■
Administration	■	■	■	■
Traitements d'attente	5 124 139	18 723 605	24 811 376	48 659 120
Lymphodéplétion	102 699	375 264	497 277	975 240

Années	Année 1	Année 2	Année 3	Cumul
Prophylaxie par im-munoglobuline	1 322 744	4 833 305	6 404 800	12 560 849
Aphérèse	296 484	1 083 353	1 435 593	2 815 430
Suivi de la maladie	434 908	2 710 459	7 236 576	10 381 943
Evénements indési-rables	2 775 162	10 140 440	13 437 492	26 353 093
Traitements post-progression	██████	██████	██████	██████
Décès	76 036	365 597	730 135	1 171 768
TOTAL	69 680 247	258 852 291	357 493 843	686 026 381
Traitements usuels				
Acquisition	87 921 669	123 546 687	128 085 849	339 554 205
Administration	9 535 818	12 591 255	12 738 511	34 865 584
Suivi de la maladie	9 315 049	19 215 591	24 021 877	52 552 517
Evénements indési-rables	17 346 649	12 520 426	10 524 005	40 391 079
Traitements post-progression	██████	██████	██████	██████
Décès	688 676	1 690 579	2 296 611	4 675 866
TOTAL	148 981 775	293 093 613	347 830 131	789 905 520
TOTAL SCENARIO AVEC CARVYKTI	218 662 022	551 945 904	705 323 974	1 475 931 901

Analyse complémentaire (FLATIRON)

Tableau 102 : Coûts décomposés par postes de coûts et par traitement des deux scénarios de l'analyse (FLATIRON)

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – juin 2025

Années	Année 1	Année 2	Année 3	Cumul
SCENARIO SANS CARVYKTI				
Traitements usuels				
Acquisition	██████	██████	██████	██████
Administration	██████	██████	██████	██████
Suivi de la maladie	12 925 895	28 587 566	39 647 999	81 161 460
Evénements indési-rables	19 274 054	19 563 165	19 856 612	58 693 832
Traitements post-progression	██████	██████	██████	██████
Décès	631 371	2 109 068	3 264 477	6 004 916
TOTAL	143 733 582	350 395 843	537 316 740	1 031 446 165

Années	Année 1	Année 2	Année 3	Cumul
TOTAL SCENARIO SANS CARVYKTI	143 733 582	350 395 843	537 316 740	1 031 446 165
SCENARIO AVEC CARVYKTI				
CARVYKTI				
Acquisition	████████	████████	████████	████████
Administration	████████	████████	████████	████████
Traitements d'attente	5 124 139	18 723 605	24 811 376	48 659 120
Lymphodéplétion	102 699	375 264	497 277	975 240
Prophylaxie par immunoglobuline	1 322 744	4 833 305	6 404 800	12 560 849
Aphérèse	296 484	1 083 353	1 435 593	2 815 430
Suivi de la maladie	434 908	2 710 459	7 236 576	10 381 943
Evénements indésirables	2 775 162	10 140 440	13 437 492	26 353 093
Traitements post-progression	████████	████████	████████	████████
Décès	76 036	365 597	730 135	1 171 768
TOTAL	69 680 247	258 852 291	357 493 843	686 026 381
Traitements usuels				
Acquisition	████████	████████	████████	████████
Administration	████████	████████	████████	████████
Suivi de la maladie	11 633 306	22 317 666	26 674 116	60 625 088
Evénements indésirables	17 346 649	12 520 426	10 524 005	40 391 079
Traitements post-progression	████████	████████	████████	████████
Décès	568 234	1 731 542	2 309 896	4 609 673
TOTAL	129 360 224	277 424 967	374 827 031	781 612 221
TOTAL SCENARIO AVEC CARVYKTI	199 040 471	536 277 258	732 320 874	1 467 638 602

L'impact budgétaire

Analyse de référence (DPd/PVd)

Tableau 103 : Résultats de l'impact budgétaire (IB) de l'analyse de référence

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – juin 2025

Années	Année 1	Année 2	Année 3	Cumul
IB lié à l'acquisition des CAR-T				
IB lié à l'administration des CAR-T				
IB lié aux traitements d'attente	5 124 139	18 723 605	24 811 376	48 659 120
IB lié à la lymphodéplétion	102 699	375 264	497 277	975 240
IB lié à la prophylaxie par immunoglobuline	1 322 744	4 833 305	6 404 800	12 560 849
IB lié à l'aphérèse	296 484	1 083 353	1 435 593	2 815 430
IB lié à l'acquisition des traitements non CAR-T	-9 769 074	-42 372 506	-75 183 821	-127 325 402
IB lié à l'administration des traitements non CAR-T	-1 059 535	-4 505 821	-7 762 761	-13 328 118
IB lié au suivi de la maladie	-600 097	-2 459 473	-3 886 140	-6 945 710
IB lié aux événements indésirables	847 756	3 097 701	4 104 884	8 050 341
IB lié aux traitements post-progression				
IB lié au décès	- 483	-46 618	-237 980	- 285 081
IB total	53 126 716	177 747 704	188 279 214	419 153 634

Analyse complémentaire (FLATIRON)

Tableau 104 : Résultats de l'impact budgétaire (IB) de l'analyse complémentaire

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – juin 2025

Années	Année 1	Année 2	Année 3	Cumul
IB lié à l'acquisition des CAR-T				
IB lié à l'administration des CAR-T				
IB lié aux traitements d'attente	5 124 139	18 723 605	24 811 376	48 659 120
IB lié à la lymphodéplétion	102 699	375 264	497 277	975 240
IB lié à la prophylaxie par immunoglobuline	1 322 744	4 833 305	6 404 800	12 560 849
IB lié à l'aphérèse	296 484	1 083 353	1 435 593	2 815 430
IB lié à l'acquisition des traitements non CAR-T	-6 283 304	-27 242 841	-48 045 023	-81 571 168
IB lié à l'administration des traitements non CAR-T	-1 300 317	-5 564 667	-9 608 035	-16 473 019
IB lié au suivi de la maladie	-857 681	-3 559 441	-5 737 306	-10 154 429
IB lié aux événements indésirables	847 756	3 097 701	4 104 884	8 050 341
IB lié aux traitements post-progression				
IB lié au décès	12 899	-11 929	- 224 446	- 223 475
IB total	55 306 889	185 881 414	195 004 133	436 192 436

5.6. Analyses de sensibilité

Analyse de sensibilité déterministe

Analyse de référence (DPd/PVd)

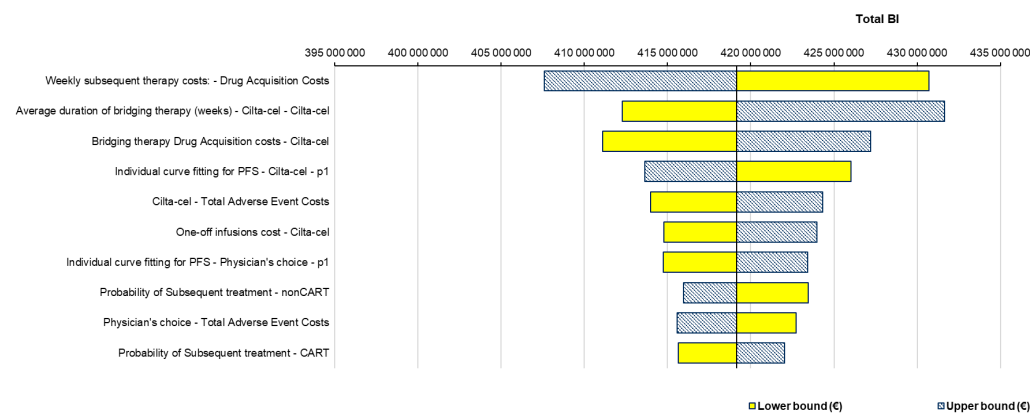
Tableau 105 : Résultats de l'analyse de sensibilité déterministe (10 paramètres ayant le plus d'influence)

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – juin 2025

Paramètres	Valeur de référence	Valeur de la variable		IB (€)		IB variation (%)	
		Borne basse	Borne haute	Borne basse	Borne haute	Borne basse	Borne haute
Analyse de référence : IB = 419 153 634 €							
Coût hebdomadaire d'acquisition des traitements ultérieurs				430 714 787 €	407 592 482 €	3,35%	-3,35%
Durée moyenne des traitements d'attente - CARVYKTI	7,7 semaines	6,2 semaines	9,3 semaines	412 288 578 €	431 648 245 €	-1,07%	3,57%
Coût d'acquisition des traitements d'attente - CARVYKTI	32 670,5 €	26 267,2 €	39 073,8 €	411 088 452 €	427 218 817 €	-1,36%	2,51%
Paramètre 1 de la courbe d'extrapolation de la SSP CARVYKTI	7,3538	6,6185	8,0892	426 026 046 €	413 621 783 €	-2,22%	0,75%
Coût total des événements indésirables - CARVYKTI	19 983,2 €	16 066,61 €	23 899,90 €	413 988 523 €	424 318 746 €	-0,67%	1,81%
Coût d'administration - CARVYKTI				414 776 736 €	423 975 113 €	-0,48%	1,73%
Paramètre 1 de la courbe d'extrapolation de la SSP de DPd/PVd	5,9078	5,3171	6,4986	414 739 573 €	423 412 466 €	-0,48%	1,60%
Probabilité de recevoir un traitement ultérieur dans le bras DPd/PVd	0,94	0,89	0,97	423 449 915 €	415 957 131 €	1,61%	-0,19%
Coût total des événements indésirables – Traitements usuels	13 878,7 €	11 158,58 €	16 598,96 €	422 740 908 €	415 566 361 €	1,43%	-0,29%
Probabilité de recevoir un traitement ultérieur dans le bras CARVYKTI	0,81	0,70	0,89	415 650 022 €	422 041 074 €	-0,27%	1,27%

Figure 45 : Diagramme de Tornado

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – juin 2025



Analyse complémentaire (FLATIRON)

Tableau 106 : Résultats de l'analyse de sensibilité déterministe (10 paramètres ayant le plus d'influence)

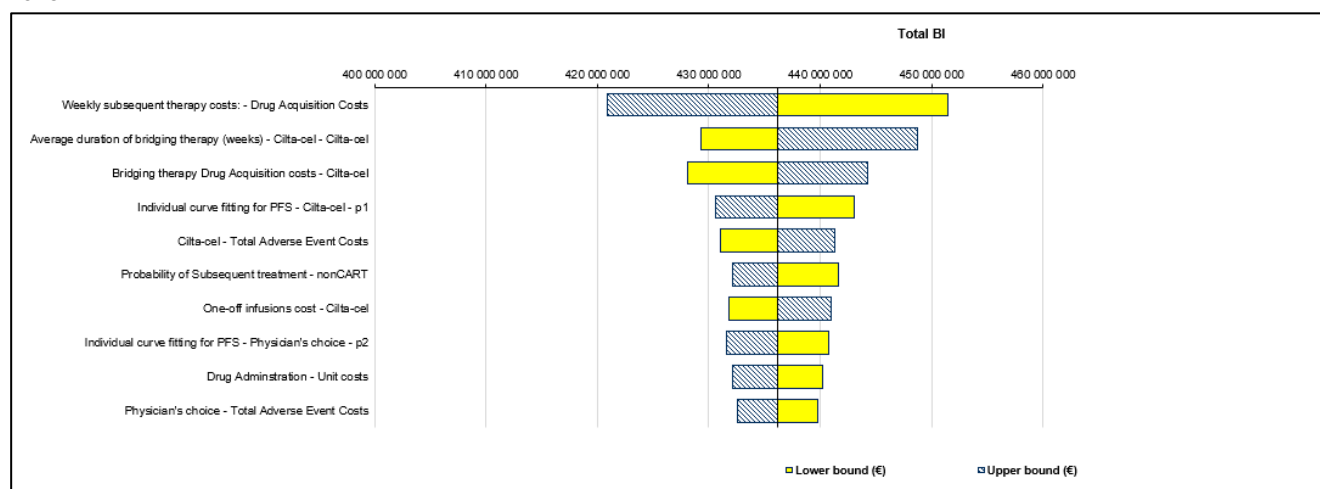
Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – juin 2025

Paramètres	Valeur de référence	Valeur de la variable		IB (€)		IB variation (%)		
		Borne basse	Borne haute	Borne basse	Borne haute	Borne basse	Borne haute	
Analyse de référence : IB = 436 192 436 €								
Coûts hebdomadaires des traitements ultérieurs : coûts d'acquisition des médicaments				451 495 819	420 889 054	-4%	4%	
Durée moyenne de la thérapie relais (semaines) - CARVYKTI	7,75	6,23	9,27	429 315 602	448 708 483	2%	-3%	
Coûts d'acquisition des médicaments pour les traitements d'attente-CARVYKTI	32670,53	26 267,22	39 073,83	428 113 417	444 271 456	2%	-2%	
Ajustement individuel de la courbe pour la SSP - CARVYKTI – paramètre 1	7,3538	6,6185	8,0892	443 064 849	430 660 585	-2%	1%	
CARVYKTI - Coût total des événements indésirables	19983,26	16 066,61	23 899,90	431 027 325	441 357 548	1%	-1%	
Probabilité de traitement ultérieur - non-CAR-T	0,94	0,89	0,97	441 645 670	432 135 140	-1%	1%	
Coût d'administration - CARVYKTI				431 808 028	441 022 188	1%	-1%	
Ajustement individuel de la courbe pour la SSP - FLATIRON – paramètre 2	-2,2881	-2,0593	-2,5169	440 728 314	431 544 587	-1%	1%	

Paramètres	Valeur de référence	Valeur de la variable		IB (€)		IB variation (%)	
		Borne basse	Borne haute	Borne basse	Borne haute	Borne basse	Borne haute
Administration des médicaments - Coût unitaire	478,46	384,68	572,24	440 198 776	432 186 097	-1%	1%
FLATIRON - Coût total des événements indésirables	13878,77	11 158,58	16 598,96	439 779 710	432 605 163	-1%	1%

Figure 46 : Diagramme de Tornado

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – juin 2025



Analyses de sensibilité sur les choix structurants, les parts de marché et les hypothèses de prix de CARVYKTI

Analyse de référence (DPd/PVd)

Tableau 107 : Résultats des analyses de scénario

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – juin 2025

Paramètres	Analyse principale	Analyse de sensibilité	Impact budgétaire	Variation de l'impact budgétaire
Analyse de référence : IB = 419 153 634 €				
Choix structurants				
Population cible	Année 1 : 1 389 patients Année 2 : 1 410 patients Année 3 : 1 431 patients	Année 1 : 1 486 patients Année 2 : 1 560 patients Année 3 : 1 639 patients	472 867 757 €	AS 1 : +12,8%
Comparateurs	PVd/DPd (bras comparateur de CARVYKTI dans CARTITUDE-4)	Traitements usuels (via un bras de traitements poolés issus de l'étude FLATIRON) (AS 2)	AS 2 : 436 192 436 € AS 3 : 365 008 592 €	AS 2 : + 4% AS 3 : -12,92% AS 22 : 3,33%

		Traitement usuels utilisés en France (via un bras de traitements poolés issus de l'étude FLATIRON) + ABECMA (AS 3) Traitement usuels utilisés en France (via un bras de traitements poolés issus de l'étude FLATIRON pour les données d'efficacité et la distribution des traitements de l'étude EMMY (AS 22). PVd/DPd (bras comparateur de CARVYKTI dans CARTITUDE-4) + ABECMA (AS 23)	AS 22 : 433 110 505 € AS 23 : 351 428 763 €	AS 23 : - 16,16%
Horizon temporel	HT = 3 ans	HT = 5 ans (AS 6)	AS 6 : 686 079 370 €	AS 6 : 63,68%
Choix de modélisation				
Caractéristiques de la population simulée	Caractéristiques à l'inclusion des patients de l'essai CARTITUDE-4 Poids : 77,5 kg Surface corporelle : 1,90 m2	Poids : 70 kg (AS 7)	AS 7 : 420 387 732 €	AS 7 : + 0,3%
Effet traitement	Maintien de l'effet traitement dans le temps	Effet traitement relatif décroissant dans le temps à partir de la fin de la période d'observation et jusqu'à la fin de l'horizon temporel (AS 8)	AS 8 : 418 026 813 €	AS 8 : - 0,3%
Extrapolation SG	CARVYKTI : extrapolation fonction Gompertz Traitement usuels : extrapolation fonction Gompertz	CARVYKTI : extrapolation fonction Lognormale (AS 9) CARVYKTI : extrapolation fonction exponentielle (AS 24) Traitement usuels : extrapolation fonction exponentielle (AS 10)	AS 9 : 418 420 298 € AS 25 : 415 036 798 € AS 10 : 418 650 900 €	AS 9 : - 0,2% AS 25 : - 1,0% AS 10 : - 0,1%
Extrapolation SSP	CARVYKTI : extrapolation fonction Lognormale Traitement usuels : extrapolation fonction Lognormale	CARVYKTI : extrapolation fonction Weibull (AS 11) Traitement usuels : extrapolation fonction exponentielle (AS 12)	AS 11 : 417 658 455 € AS 12 : 422 270 679 €	AS 11 : - 0,4% AS 12 : + 0,7%
Durée de traitement pour le bras « Traitement usuels »	SSP	TTD (AS 25)	AS 25 : 419 153 634 €	AS 25 : 0,0%
Traitement d'attente	Répartition des traitements issue de CARTITUDE-	Analyse de sensibilité : Répartition des traitements issus de l'étude AplusA : Kd (16%), Endoxan (32%), IsaPd (12%), lxaPomDex	AS 13 : 394 230 098 €	AS 13 : - 5,9%

	4 : PVd (12,5%) et DPd (87,5%)	(15%), DPd (8%), PomDex (8%), DVd (4%) et KPomDex (5%) (AS 13)		
Traitements post-progression	Données de CARTITUDE-4 : 80,6% des patients qui ont progressé après un traitement par CARVYKTI et 93,9% de ceux qui ont progressé dans le bras Physician Choice	100% des patients qui ont progressé (AS 14)	AS 14 : 419 543 073 €	AS 14 : + 0,1%
Paramètres de coût				
Prise en compte du reliquat	Non pris en compte = Partage de flacons	Pris en compte (AS 19)	AS 19 : 419 153 634 €	AS 19 : 0,0%
Coût des EI	Pris en compte	Non pris en compte (AS 20)	AS 20 : 411 103 294 €	AS 20 : - 1,9%
Coût de fin de vie	Pris en compte	Non pris en compte (AS 21)	AS 21 : 419 438 716 €	AS 21 : + 0,1%

Tableau 108 : Résultats des analyses de sensibilité sur le prix de CARVYKTI

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – juin 2025

	PPTTC	Impact budgétaire	Variation de l'impact budgétaire
Analyse de référence	██████ €	419 153 634 €	/
Diminution de █ %	██████ €	393 705 981 €	- 6,1%
Diminution de █ %	██████ €	368 258 328 €	- 12,1%
Diminution de █ %	██████ €	342 810 675 €	- 18,2%

Analyse complémentaire (FLATIRON)

Tableau 109 ; tableau des analyses de sensibilité dans l'analyse complémentaire

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – juin 2025

Paramètres	Analyse principale	Analyse de sensibilité	Impact budgétaire	Variation de l'impact budgétaire
------------	--------------------	------------------------	-------------------	----------------------------------

Analyse de référence : IB = 436 876 116,76 €

Choix structurants				
Population cible	Année 1 : 1 389 patients Année 2 : 1 410 patients Année 3 : 1 431 patients	Année 1 : 1 486 patients Année 2 : 1 560 patients Année 3 : 1 639 patients	AS 1 : 455 079 288 €	AS 1 : +4,17%

Comparateurs	Traitements usuels (via un bras de traitements poolés issus de l'étude FLATIRON)	PVd/DPd (bras comparateur de CARVYKTI dans CARTITUDE-4) (AS 2) Traitement usuels utilisés en France (via un bras de traitements poolés issus de l'étude FLATIRON pour les données d'efficacité et la distribution des traitements de l'étude EMMY (AS 22). PVd/DPd (bras comparateur de CARVYKTI dans CARTITUDE-4) + ABECMA (AS 23)	AS 2 : 419 153 634 € AS 22 : 427 725 605 € AS 23 : 351 428 763 €	AS 2 : -3,91 % AS 22 : -2,09% AS 23 : -19,56%
Horizon temporel	HT = 3 ans	HT = 5 ans (AS 6)	AS 6 : 684 489 356 €	AS 6 : 56,68%
Choix de modélisation				
Caractéristiques de la population simulée	Caractéristiques à l'inclusion des patients de l'essai CARTITUDE-4 Poids : 77,5 kg Surface corporelle : 1,90 m2	Poids : 70 kg (AS 7)	AS 7 : 439 403 674 €	AS 7 : + 0,58%
Effet traitement	Maintien de l'effet traitement dans le temps	Effet traitement relatif décroissant dans le temps à partir de la fin de la période d'observation et jusqu'à la fin de l'horizon temporel (AS 8)	AS 8 : 435 751 525 €	AS 8 : - 0,26%
Extrapolation SG	CARVYKTI : extrapolation fonction Gompertz Traitements usuels : extrapolation fonction Lognormale	Scénario 1 : extrapolation CARVYKTI fonction LogNormal et FLATIRON LogNormal (AS 9) Scénario 2 : extrapolation CARVYKTI fonction Gompertz et FLATIRON Gamma (AS 24) Scénario 3 : extrapolation CARVYKTI fonction Exponentiel et FLATIRON LogNormal (AS 10)	AS 9 : 436 141 237 € AS 24 : 436 509 072 € AS 10 : 430 070 999 €	AS 9 : - 0,17% AS 24 : -0,08% AS 10 : -1,56%
Extrapolation SSP	CARVYKTI : extrapolation fonction Lognormale Traitements usuels : extrapolation fonction Gompertz	Scénario 1 : extrapolation CARVYKTI fonction Weibull et FLATIRON Gompertz (AS 11) Scénario 2 : extrapolation CARVYKTI fonction LogNormal et FLATIRON Gamma (AS 12)	AS 11 : 435 389 667 € AS 12 : 439 804 078 €	AS 11 : -0,34% AS 12 : +0,67%
Durée de traitement pour le bras « Traitements usuels »	SSP	TTD (AS 25)	AS 25 : 434 181 984 €	AS 25 : -0,62%
Traitements d'attente	Répartition des traitements issue de CARTITUDE-	Analyse de sensibilité : Répartition des traitements issus de l'étude AplusA : Kd (16%), Endoxan	AS 13 : 411 956 747 €	AS 13 : -5,70%

	4 : PVd (12,5%) et DPd (87,5%)	(32%), IsaPd (12%), lxaPomDex (15%), DPd (8%), PomDex (8%), DVd (4%) et KPomDex (5%) (AS 13)		
Traitements post-progression	Données de CARTITUDE-4 : 80,6% des patients qui ont progressé après un traitement par CARVYKTI et 93,9% de ceux qui ont progressé dans le bras Physician Choice	100% des patients qui ont progressé (AS 14)	AS 14 : 435 656 139 €	AS 14 : -0,28%
Paramètres de coût				
Prise en compte du reliquat	Non pris en compte = Partage de flacons	Pris en compte (AS 19)	AS 19 : 419 153 634 €	AS 19 : 0,0%
Coût des EI	Pris en compte	Non pris en compte (AS 20)	AS 20 : 428 937 170 €	AS 20 : -1,82%
Coût de fin de vie	Pris en compte	Non pris en compte (AS 21)	AS 21 : 437 103 523 €	AS 21 : +0,05%

Table des annexes

Annexe 1.	Documents supports	125
Annexe 2.	Échange technique avec l'industriel	126

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 29/01/2024 puis actualisé le 05/06/2025) ;
- rapport technique de l'analyse économique (dépôt le 29/01/2024 puis actualisé le 05/06/2025) ;
- rapport technique de l'analyse de l'impact budgétaire (dépôt le 29/01/2024 puis actualisé le 05/06/2025) ;
- versions électronique des modèles de l'évaluation économique et de l'impact budgétaire au format Excel (dépôt le 29/01/2024 puis actualisé le 05/06/2025)
- réponses aux questions techniques adressées le 21/05/2025.

Des documents complémentaires ont également été fournis dans le dossier :

- Bibliographies du rapport de présentation et des rapports techniques.
- Documents supports

Annexe 2. Échange technique avec l'industriel

La liste de questions techniques ci-dessous a été adressée à l'industriel. L'industriel a adressé des réponses écrites à la HAS le 05/06/2025.

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 principale sont recommandées dans le modèle d'efficience ou les modèles d'impact budgétaire, l'ensemble des analyses de sensibilité doivent être mises à jour.

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

Tout dossier incomplet entraînera sa suspension.

Tout dossier incomplet entraînera sa suspension.

Analyse d'efficience

Les questions développées plus loin invitent les auteurs à expliquer ou justifier certains choix méthodologiques et, le cas échéant, à les modifier faute d'arguments solides.

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

CONTEXTE ET DONNEES CLINIQUES

Généralités

1. **Pouvez-vous fournir le rapport de l'étude FLATIRON en complément de l'annexe 4 relative à la comparaison indirecte ?**
2. Pouvez-vous fournir l'ensemble de la bibliographie mobilisée ?

Données cliniques

3. **Pouvez-vous justifier et discuter le choix des stratégies intégrées dans le bras comparateur (PVd ou DPd) de l'essai clinique CARTITUDE-4 ?**

CHOIX STRUCTURANTS DE L'EVALUATION

Population d'analyse

4. Pouvez-vous fournir le forest plot des analyses en sous-groupes de la survie globale (SG), si disponible ?

5. Pouvez-vous davantage commenter le forest plot des analyses en sous-groupes de la survie sans progression (SSP), en particulier l'impact sur l'efficacité des caractéristiques suivantes : nombre de lignes antérieures reçues, classification ISS et type de myélome multiple ? En fonction des éléments apportés, la réalisation d'analyses en sous-population pourra être attendue.

Compareurs

6. Les données de l'étude EMMY ayant été collectées jusqu'en 2022, pouvez-vous discuter des potentielles options thérapeutiques n'ayant pas été incluses dans cette étude ?
7. Concernant le recours à un bras unique, issu de l'étude FLATIRON, pouvez-vous :
- justifier la pertinence de cette approche au regard de l'hétérogénéité d'efficacité des différents traitements composant ce bras ?
 - au regard de la réponse à la question a., justifier l'absence de modélisation d'une frontière d'efficacité ?
 - discuter de l'impact de l'exclusion d'une partie des traitements dans l'indication de demande de remboursement de CARVYKTI ?
 - justifier le choix de recourir aux données de l'étude FLATIRON plutôt qu'aux données de l'étude EMMY ?
 - discuter de la transposabilité de la répartition entre les différentes options thérapeutiques notamment avec les résultats de l'algorithme ATLAS ?

En fonction des éléments apportés dans les questions précédentes, pouvez-vous choisir la méthode la plus pertinente, entre la modélisation du bras comparateur à partir de l'essai CARTITUDE-4 ou à partir de l'étude FLATIRON, en analyse principale et mener l'autre option en analyse complémentaire ? Dans tous les cas, une discussion concernant la transposabilité du bras modélisé à la pratique courante et l'impact sur les résultats devra être menée.

8. Compte-tenu des limites relatives à la comparaison indirecte de CARVYKTI versus ABECMA, pouvez-vous réaliser une analyse de sensibilité en scénario supplémentaire considérant une hypothèse d'équivalence d'efficacité entre les deux traitements au regard de leur mécanisme d'action ?

Horizon temporel

9. Compte-tenu du peu de maturité des données à disposition concernant la SG et l'âge moyen des patients à l'inclusion, pouvez-vous davantage justifier le choix de l'horizon temporel ? En fonction des éléments apportés, une modification de la durée de l'horizon temporel pourrait être attendue. Quel que soit le choix retenu, une analyse de sensibilité en scénario avec une durée inférieure à 10 ans est attendue.

CHOIX DE MODELISATION

Population simulée

10. Pouvez-vous compléter l'analyse de la représentativité avec la comparaison des caractéristiques de la population simulée à la population de l'étude MYLORD ?
11. Pouvez-vous discuter de l'impact attendu sur les résultats des différences observées entre la population simulée et la population française susceptible d'être traitée, notamment en termes d'âge, de classification ISS et de nombre de lignes antérieures ?

Explication : ces variables ont été identifiées dans la comparaison indirecte comme étant des facteurs pronostiques par les experts.

12. Disposez-vous de données permettant de renseigner le taux d'hémoglobine et le nombre d'année depuis le diagnostic de myélome multiple chez les patients français susceptibles d'être traités par CARVYKTI ?
13. Pouvez-vous confirmer que la définition de haut risque d'anomalies cytogénétiques est similaire entre l'étude EMMY et l'essai CARTITUDE-4 ?

Explication : l'étude EMMY présente deux variables « haut-Risque, ancienne variable » et « haut-Risque ».

Choix et structure du modèle

14. Pouvez-vous davantage justifier le recours à un modèle de survie partitionnée par rapport à un modèle markovien, notamment au regard des données de SG peu matures ?

Gestion de la dimension temporelle

15. Pouvez-vous justifier davantage l'hypothèse d'un maintien de l'effet du traitement au cours du temps, compte-tenu des données de SG peu matures ? En l'absence de justification clinique robuste, la modélisation d'une perte de l'effet traitement au cours du temps est attendue en analyse de référence.
16. Pouvez-vous vérifier et commenter l'hypothèse de risques proportionnels sur la SG au regard de l'analyse visuelle et des résultats des tests ?
17. Pouvez-vous détailler et justifier les hypothèses relatives à la durée de traitement pour le bras comparateur ?
18. Pouvez-vous discuter de l'incertitude générée par le recours à des données peu matures et réaliser des analyses de sensibilité en scénario considérant une loi permettant des extrapolations plus conservatrices pour la modélisation de la SG du bras CARVYKTI et du bras modélisant les traitements usuels ?
19. Pouvez-vous détailler et justifier la méthode de construction et d'extrapolation des courbes de survie en précisant notamment si les extrapolations sont appliquées à T0 ?

Comparaison indirecte

20. Pouvez-vous présenter et comparer les critères et la méthode retenus pour mesurer la SSP de l'étude FLATIRON et l'essai CARTITUDE-4 ?
21. Pouvez-vous discuter des différences de durée de suivi entre l'étude FLATIRON et l'essai CARTITUDE-4 et de leur impact sur la robustesse des extrapolations ?
22. Concernant les facteurs pronostiques identifiés dans l'analyse, pouvez-vous :
 - a. justifier le choix de la méthode d'identification par avis d'experts au détriment d'une méthode plus robuste, notamment via une revue de la littérature ?
 - b. discuter de l'impact attendu sur les résultats de l'exclusion des facteurs pronostiques « taux de LDH » et « plasmocytome total » ?
 - c. réaliser une analyse de sensibilité en scénario considérant un ajustement sur les 13 facteurs pronostiques (« fully adjusted scenario ») ?

Evènements intercurrents

23. Concernant les événements indésirables (EI), pouvez-vous justifier le choix de ne modéliser que les EI de plus de 7 événements et préciser à quel seuil cela correspond-il ?
24. Concernant la modélisation des traitements ultérieurs, pouvez-vous :
 - a. décrire l'intégration des patients du bras CARVYKTI qui ont progressé avant la réinjection des cellules CAR-T et qui ont reçu CARVYKTI comme traitement ultérieur ?
 - b. discuter de la plausibilité clinique d'un retraitement par CARVYKTI ?

- c. indiquer la durée de traitement modélisée pour les traitements ultérieurs ?
- d. réaliser une analyse de sensibilité en scénario ne prenant pas en compte les traitements ultérieurs ?
- e. discuter du recours à une source externe tel que le registre DESCART afin de modéliser les traitements ultérieurs dans une analyse de sensibilité en scénario ?

25. Concernant les arrêts de traitement dans le bras CARVYKTI, pouvez-vous davantage décrire la manière dont est modélisée la proportion de patients initiant une stratégie thérapeutique par CARVYKTI mais n'allant pas jusqu'à son administration et discuter de l'impact sur l'efficacité et les coûts ?

IDENTIFICATION, MESURE ET VALORISATION DES UTILITES

26. Sauf argumentation clinique et économétrique supplémentaire contraire, il est attendu qu'un modèle mixte à mesures répétées (MMRM) unique soit privilégié en analyse de référence pour l'estimation des scores d'utilité pour l'ensemble des états de santé (pré-progression et post-progression). Le choix actuel de modéliser deux MMMR pour chacun des états n'est pas recommandé.

27. Pouvez-vous vérifier et justifier la structure de la matrice de corrélation qui a été retenue pour l'estimation des scores d'utilité ?

Explication : dans le rapport technique (page 112) il est indiqué qu'un modèle d'auto-régression a été utilisé pour l'estimation de la survie pré-progression alors que dans l'annexe 15 il est indiqué que le modèle non structuré permet le meilleur ajustement statistique.

28. Pouvez-vous discuter de la plausibilité clinique des scores d'utilité retenus en analyse de référence ?

29. Pouvez-vous décrire la méthode et la source de donnée mobilisée dans l'analyse de sensibilité en scénario 17 (données de l'essai APOLLO) ?

30. Concernant l'application de désutilités liées aux EI :

- a. pouvez-vous justifier le rationnel clinique d'appliquer une durée différenciée entre les bras de traitement plutôt qu'une durée moyenne pour les deux bras ?
- b. pouvez-vous discuter de la plausibilité clinique des durées modélisées ?

Explication : certaines durées interrogent, par exemple la modélisation d'une durée pour les neurotoxicités de grade 1-2 largement supérieure à celle des neurotoxicités de grade 3+ (respectivement 113 et 16 jours).

IDENTIFICATION, MESURE ET VALORISATION DES COUTS

31. Pour chacun des postes de coûts, pouvez-vous préciser la façon dont ils sont appliqués en fonction des cycles du modèle ?

32. Pouvez-vous actualiser les coûts, lorsque cela est nécessaire, avec le dernier indice disponible des prix à la consommation, à savoir celui de l'année 2024 ?

33. Concernant la valorisation de l'ensemble des postes de coûts identifiés, pouvez-vous mobiliser les dernières données disponibles (ENC et tarifs) ?

34. Pouvez-vous fournir le rapport complet de l'étude AplusA avec l'ensemble des données concernant les ressources consommées ?

35. Concernant l'estimation des coûts dans le bras CARVYKTI, pouvez-vous vérifier les tarifs associés aux GHM 23M061,2,3,4 et T ?

36. Pouvez-vous indiquer les sources mobilisées pour estimer la posologie de chaque traitement ?
37. Pouvez-vous justifier la valorisation uniquement par le tarif publique (par ex. coût d'administration des traitements d'attente) ?
38. Concernant l'estimation de la fréquence des consultations médicales et examens biologiques, pouvez-vous :
 - a. expliciter la méthode de calcul de la proportion de patients concernés ?
 - b. discuter de l'identification des ressources et les fréquences modélisées au regard des recommandations de la SFGM-TC ?
39. Concernant le séjour hospitalier lié à l'administration de CARVYKTI, pouvez-vous justifier le choix d'exclure le GHM 17M162 et 17M163 ? Un rationnel reposant uniquement sur la durée moyenne de séjour n'est pas suffisant. Une pondération par le nombre de séjour pour chaque GHM semble plus cohérente.
40. Pouvez-vous davantage présenter les coûts de suivi des différentes stratégies thérapeutiques ? Sauf erreur, le détail n'est pas présent dans l'annexe fournie.
41. Pouvez-vous discuter des différences de suivi attendues entre les patients de l'étude AplusA et les patients de l'indication évaluée ?
42. Pouvez-vous expliciter l'hypothèse réalisée en analyse de référence concernant le partage des flacons et décrire l'analyse de sensibilité en scénario 21 correspondant à la « perte de reliquat » ?

VALIDATION

43. Pouvez-vous compléter la validation croisée avec les dernières publications disponibles, dont celle publiée par l'agence du médicament au Canada ?

ANALYSES DE SENSIBILITE

44. **Pouvez-vous compléter les analyses de sensibilité déterministes et probabilistes avec l'ensemble des paramètres du modèle dont ceux relatifs aux données cliniques (par ex. SSP, SG, durée de traitement, etc.) ? Par ailleurs, le choix des distributions doit être suffisamment justifié pour les analyses de sensibilité probabilistes.**
45. Pouvez-vous montrer à l'aide d'un graphique que le nombre de simulations retenues (1 000 itérations) permet de stabiliser l'estimation probabiliste du RDCR ? Si ce n'est pas le cas, pouvez-vous modifier le nombre d'itérations afin qu'il puisse garantir une stabilisation de l'estimation probabiliste des résultats du modèle ?

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.

HORIZON TEMPOREL

1. Si possible, pouvez-vous réaliser une analyse de sensibilité en scénario considérant un horizon temporel à 5 ans afin de capter les bénéfices apportés par CARVYKTI à long terme ?

POPULATION CIBLE

2. Pouvez-vous davantage décrire ATLAS, l'algorithme d'intelligence artificielle, et notamment présenter les résultats obtenus grâce à celui-ci ?
3. Disposez-vous de données plus récentes que l'étude du réseau Francim (2018) pour l'estimation de l'incidence du myélome multiple ? Si oui, pouvez-vous mettre à jour la source et, le cas contraire, pouvez-vous discuter de l'évolution attendue de ces données ?

COMPARATEURS

4. **La sélection des comparateurs de l'analyse de référence de l'impact budgétaire doit être cohérente avec celle de l'analyse de référence de l'efficience. Ainsi, il est attendu que ABECMA soit intégré dans une analyse de sensibilité en scénario ou complémentaire et non en analyse de référence.**

PARTS DE MARCHE

5. **Pouvez-vous davantage justifier la dynamique de pénétration du marché de CARVYKTI, notamment le rationnel de la forte augmentation des parts de marché en année 2 au regard des arguments avancés pour modéliser les parts de marché de ABECMA ? Des analyses de sensibilité en scénario testant différentes hypothèses de pénétration sur le marché sont attendues.**
6. **Pouvez-vous mener une analyse de sensibilité en scénario en mobilisant l'étude EMMY pour la répartition des différentes stratégies dans le bras comparateur ?**

ESTIMATION DES COÛTS

7. De manière similaire à l'analyse d'efficience, **pouvez-vous mobiliser les dernières données disponibles pour la valorisation des ressources consommées ?**
8. Concernant les consultations, pouvez-vous nous confirmer que ce sont les tarifs conventionnés de l'assurance maladie qui ont été intégrés pour les coûts unitaires ?

ANALYSES DE SENSIBILITE

9. **Pouvez-vous compléter les analyses de sensibilité déterministes avec l'ensemble des paramètres du modèle dont ceux relatifs aux données cliniques (par ex. SSP, SG, durée de traitement, etc.) ?**
-

Table des illustrations et des tableaux

Table des figures

Figure 1 : Etude CARTITUDE-4 - Schéma de l'étude	40
Figure 2. Etude CARTITUDE-4 - Forest plot des analyses en sous-groupes de la SSP basée sur l'algorithme informatisé utilisant la pondération constante par morceaux (CPW) dans le modèle de Cox (population ITT, analyse IA#2)	43
Figure 3. Etude CARTITUDE-4 - Forest plot des analyses en sous-groupes de la SG (population ITT, analyse IA#2)	44
Figure 4. Modèle de survie partitionnée à 3 états de santé	47
Figure 5. Vérification de l'hypothèse des risques proportionnels entre CARVYKTI et les traitements usuels (FLATIRON) pour la SSP (courbes des risques cumulés logarithmiques)	47
Figure 6. Vérification de l'hypothèse des risques proportionnels entre CARVYKTI et les traitements usuels (FLATIRON) pour la SG (courbes des risques cumulés logarithmiques)	48
Figure 7. Vérification de l'hypothèse des risques proportionnels pour la SSP et la SG de CARVYKTI vs. DPd/PVd	48
Figure 8. Vérification de l'hypothèse des risques proportionnels pour la SSP et la SG de CARVYKTI vs. FLATIRON	48
Figure 9. Fonctions d'extrapolation pour la Survie Globale (SG) – CARVYKTI	49
Figure 10. Fonctions d'extrapolation pour la Survie Globale (SG) – DPd/PVd	50
Figure 11. Fonctions d'extrapolation pour la Survie Globale (SG) – Traitements usuels (FLATIRON)	50
Figure 12. Fonctions d'extrapolation pour la Survie Sans Progression (SSP) – CARVYKTI	51
Figure 13. Fonctions d'extrapolation pour la Survie Sans Progression (SSP) – DPd/PVd	52
Figure 14. Fonctions d'extrapolation pour la Survie Sans Progression (SSP) – Traitements usuels (FLATIRON)	52
Figure 15. Courbes de SG et de SSP modélisées dans l'analyse de référence pour CARVYKTI et le bras DPd/PVd de l'essai CARTITUDE-4	54
Figure 16 ; Courbes de SG et de SSP modélisées dans l'analyse complémentaire pour CARVYKTI et pour les traitements usuels	54
Figure 17. Courbes de SG et de SSP modélisées dans l'AS 1 pour CARVYKTI et ABECMA	55
Figure 18. Diagramme de Tornado	87
Figure 19. Nuage de points sur le plan coût-efficacité de l'analyse de sensibilité probabiliste multi-options (1 000 itérations) – Analyse de référence	87
Figure 20. Courbe d'acceptabilité de l'analyse de référence	87
Figure 21. Nuage de points sur le plan coût-efficacité de l'analyse de sensibilité probabiliste (Prix CARVYKTI ■ %) (1 000 itérations)	90
Figure 22. Courbe d'acceptabilité (Prix CARVYKTI ■ %)	90

Figure 23. Nuage de points sur le plan coût-efficacité de l'analyse de sensibilité probabiliste (Prix CARVYKTI ■ %) (1 000 itérations)	91
Figure 24. Courbe d'acceptabilité (Prix CARVYKTI ■ %)	91
Figure 25. Nuage de points sur le plan coût-efficacité de l'analyse de sensibilité probabiliste (Prix CARVYKTI ■ %) (1 000 itérations)	92
Figure 26. Courbe d'acceptabilité (Prix CARVYKTI ■ %)	92
Figure 27. Nuage de points sur le plan coût-efficacité de l'analyse de sensibilité probabiliste (Prix CARVYKTI ■ %) (1 000 itérations)	93
Figure 28. Courbe d'acceptabilité (Prix CARVYKTI ■ %)	93
Figure 29. Relation prix-RDCR	94
Figure 30. Diagramme de Tornado	96
Figure 31. Nuage de points sur le plan coût-efficacité de l'analyse de sensibilité probabiliste multi-options (1 000 itérations)	97
Figure 32. Courbe d'acceptabilité	97
Figure 33. Nuage de points sur le plan coût-efficacité de l'analyse de sensibilité probabiliste (CARVYKTI ■ %) (1 000 itérations)	99
Figure 34. Courbe d'acceptabilité (CARVYKTI ■ %)	99
Figure 35. Nuage de points sur le plan coût-efficacité de l'analyse de sensibilité probabiliste (CARVYKTI ■ %) (1 000 itérations)	100
Figure 36. Courbe d'acceptabilité (CARVYKTI ■ %)	100
Figure 37. Nuage de points sur le plan coût-efficacité de l'analyse de sensibilité probabiliste (CARVYKTI ■ %) (1 000 itérations)	101
Figure 38. Courbe d'acceptabilité (CARVYKTI ■ %)	101
Figure 39. Nuage de points sur le plan coût-efficacité de l'analyse de sensibilité probabiliste (CARVYKTI ■ %) (1 000 itérations)	102
Figure 40. Courbe d'acceptabilité (CARVYKTI ■ %)	102
Figure 41. Diagramme de Tornado (AS 1 – Comparaison vs. ABECMA)	104
Figure 42. Nuage de points sur le plan coût-efficacité de l'analyse de sensibilité probabiliste (AS 1 – Comparaison vs. ABECMA) (1 000 itérations)	104
Figure 43. Courbe d'acceptabilité (AS 1 – Comparaison vs. ABECMA)	104
Figure 44. Structure du modèle d'impact budgétaire.	107
Figure 45 : Diagramme de Tornado	118
Figure 46 : Diagramme de Tornado	119

Table des tableaux

Tableau 1. Synthèse des réserves sur l'étude d'efficience	9
Tableau 2. Synthèse des réserves sur l'étude d'impact budgétaire	9
Tableau 3. Contexte administratif*	11

Tableau 4. Contexte clinique	12
Tableau 5. Essais cliniques en cours	13
Tableau 6. Schéma de l'étude CARTITUDE-4	39
Tableau 7 : Etude CARTITUDE-4 - Résumé de la survie sans progression (population ITT, analyse IA#2)	41
Tableau 8 : Etude CARTITUDE-4 - Résumé de la survie globale (population ITT, analyse IA#2)	42
Tableau 9. Description de la prise en charge des patients de l'étude EMMY et de la cohorte FLATIRON (utilisés à une fréquence de 2% ou plus)	45
Tableau 10. Caractéristiques des patients à l'inclusion issues de l'essai CARTITUDE-4 (population ITT)	46
Tableau 11. Méthodes d'extrapolation utilisées pour l'estimation de la SSP et de la SG pour chacun des bras comparateurs	49
Tableau 12. Critères AIC/BIC pour l'extrapolation de la Survie Globale (SG) des patients traités par CARVYKTI	49
Tableau 13. Critères AIC/BIC pour l'extrapolation de la Survie Globale (SG) des patients traités par DPd/PVd	50
Tableau 14. Critères AIC/BIC pour l'extrapolation de la Survie Globale (SG) des traitements usuels (FLATIRON)	51
Tableau 15. Critères AIC/BIC pour l'extrapolation de la Survie Sans Progression (SSP) des patients traités par CARVYKTI	51
Tableau 16. Critères AIC/BIC pour l'extrapolation de la SSP des patients traités par DPd/PVd	52
Tableau 17. Critères AIC/BIC pour l'extrapolation de la Survie Sans Progression (SSP) des traitements usuels (FLATIRON)	53
Tableau 18. Courbes d'extrapolation retenues pour l'analyse de référence (CARVYKTI vs. DPd/PVd)	53
Tableau 19. Courbes d'extrapolation retenues pour l'analyse en scénario vs. ABECMA (AS 1)	53
Tableau 20. Courbes d'extrapolation retenues pour l'analyse en scénario vs. Traitements usuels (FLATIRON) (Analyse complémentaire)	54
Tableau 21. Probabilité d'occurrence des événements indésirables (EI) de grade 3/4 pour les traitements de l'essai CARTITUDE-4 – en tenant compte de la récurrence	55
Tableau 22. Probabilité d'occurrence des syndromes de relargage des cytokines (SRC) et la neurotoxicité tous grades pour les traitements de l'essai CARTITUDE-4 – sans tenir compte de la récurrence (Analyse de référence)	56
Tableau 23. Répartition des traitements post-progression (essai CARTITUDE-4)	56
Tableau 24. Répartition des traitements post-progression considéré dans le modèle	57
Tableau 25. Taux de réponse au questionnaire EQ-5D des patients en pré-progression de l'essai CARTITUDE-4	58
Tableau 26. Valeurs d'utilité pour l'état pré-progression	58
Tableau 27. Valeurs d'utilité des états pré- et post-progression dans l'analyse de référence (deux modèles)	58

Tableau 28. Données d'utilité utilisées dans le modèle	58
Tableau 29. Données d'utilité utilisées dans le modèle	59
Tableau 30. Sources de données utilisées pour les désutilités liées aux événements indésirables	59
Tableau 31. Désutilités liées aux effets indésirables (identifiés à partir de la littérature) et durées de résolution (issues de CARTITUDE-4)	59
Tableau 32. Indice annuel des prix à la consommation - Base 2015 - Ensemble des ménages - France métropolitaine - Services de santé	61
Tableau 33. Coût d'administration lors de l'aphérèse	61
Tableau 34. Consultations médicales issues de l'étude AplusA « Parcours patients CAR-T » lors de l'aphérèse	61
Tableau 35. Examens de biologie issus de l'étude AplusA « Parcours patients CAR-T » lors de l'aphérèse	62
Tableau 36. Actes techniques issus de l'étude AplusA « Parcours patients CAR-T » lors de l'aphérèse	63
Tableau 37. Distribution des véhicules utilisés pour le transport des patients lors de l'aphérèse	63
Tableau 38. Coûts d'acquisition des traitements constituant le traitement d'attente dans l'analyse de référence	63
Tableau 39. Stratégies thérapeutiques du traitement d'attente à partir de l'étude AplusA « Parcours patients CAR-T »	64
Tableau 40. Stratégies thérapeutiques du traitement d'attente à partir de l'étude AplusA « Parcours patients CAR-T » après répartition de LEVACT entre les différents traitements – Répartition prise en compte dans le modèle pour l'AS 15	64
Tableau 41. Coûts d'acquisition des traitements constituant le traitement d'attente dans l'analyse de sensibilité	65
Tableau 42. Posologies des traitements d'attente (analyse de référence et analyse de sensibilité)	65
Tableau 43. Coûts d'administration liés au traitement d'attente	66
Tableau 44. Consultations médicales issues de l'étude AplusA « Parcours patients CAR-T » lors du traitement d'attente	66
Tableau 45. Examens de biologie issus de l'étude AplusA lors du traitement d'attente	67
Tableau 46. Examens de biologie issus de l'étude AplusA lors du traitement d'attente	67
Tableau 47. Actes techniques issus de l'étude AplusA « Parcours patients CAR-T » lors du traitement d'attente	68
Tableau 48. Coût d'administration des traitements lymphodépresseurs	69
Tableau 49. Consultations médicales issues de l'étude AplusA « Parcours patients CAR-T » lors de la lymphodépresseur	69
Tableau 50. Examens de biologie issus de l'étude AplusA « Parcours patients CAR-T » lors de la lymphodépresseur	69
Tableau 51. Actes techniques issus de l'étude AplusA « Parcours patients CAR-T » lors de la lymphodépresseur	70

Tableau 52. Coûts d'acquisition des traitements CAR-T	71
Tableau 53. Coût d'administration des CAR-T	71
Tableau 54. Coût lié à la fin de vie	71
Tableau 55. Tarif kilométrique par type de transport	71
Tableau 56. Coût de transport lié à l'injection d'un CAR-T	72
Tableau 57. Répartition des traitements usuels après repondération des traitements retenus	72
Tableau 58. Coûts d'acquisition des traitements usuels	73
Tableau 59. Posologies des traitements usuels	73
Tableau 60. Coûts d'administration liés au traitement d'attente	74
Tableau 61. Proportion de patients ayant un SRC ou une neurotoxicité recevant un traitement de la liste en sus	74
Tableau 62. Coût des EI inclus dans le modèle	74
Tableau 63. Coût lié à la fin de vie	75
Tableau 64. Validité interne, comparaisons des résultats du modèle à ceux de l'essai CARTITUDE-4	76
Tableau 65. Comparaison des données de la SSP et de la SG pour le bras DPd/PVd	76
Tableau 66. Comparaison des données de la SSP et de la SG pour le bras CARVYKTI modélisé et le bras CARVYKTI de CARTITUDE-1	77
Tableau 67. Comparaison des données de la SSP et de la SG pour le bras FLATIRON	78
Tableau 68. Validité croisée du modèle : comparaison des principaux choix structurants, de sources et de modélisation	78
Tableau 69. Validation croisée des résultats de SG et SSP	79
Tableau 70. Validité croisée des résultats	80
Tableau 71. Analyses de sensibilité déterministes sur les choix structurants et les choix de modélisation	81
Tableau 72. Paramètres considérés dans les analyses de sensibilité déterministes et probabilistes	84
Tableau 73. Résultats actualisés de l'analyse de référence en année de vie (AVs) et en QALYs	85
Tableau 74. Coûts par poste pour chaque intervention comparée, sur la durée totale de la simulation – actualisés	85
Tableau 75. Résultats de l'analyse principale (RDCR) – actualisés	86
Tableau 76. Résultats de l'analyse de sensibilité déterministe sur les variables du modèle	86
Tableau 77. Résultats des analyses de sensibilité sur les choix et hypothèses de modélisation	88
Tableau 78. Résultats de l'analyse où le prix de CARVYKTI est diminué de ■ %	89
Tableau 79. Résultats de l'analyse où le prix de CARVYKTI est diminué de ■ %	91
Tableau 80. Résultats de l'analyse où le prix de CARVYKTI est diminué de ■ %	92
Tableau 81. Résultats de l'analyse où le prix de CARVYKTI est augmenté de ■ %	93
Tableau 82. Résultats actualisés de l'analyse de référence en année de vie (AVs) et en QALYs	94

Tableau 83. Coûts par poste pour chaque intervention comparée, sur la durée totale de la simulation – actualisés	95
Tableau 84. Résultats de l'analyse principale (RDCR) – actualisés	95
Tableau 85. Résultats de l'analyse de sensibilité déterministe sur les variables du modèle	96
Tableau 86. Résultats des analyses de sensibilité sur les choix et hypothèses de modélisation	97
Tableau 87. Résultats de l'analyse où le prix de CARVYKTI est diminué de ■ %	99
Tableau 88. Résultats de l'analyse où le prix de CARVYKTI est diminué de ■ %	100
Tableau 89. Résultats de l'analyse où le prix de CARVYKTI est diminué de ■ %	101
Tableau 90. Résultats de l'analyse où le prix de CARVYKTI est augmenté de ■ %	102
Tableau 91. Résultats de l'analyse de sensibilité AS 1 (Comparaison vs. ABECMA)	103
Tableau 92. Résultats de l'analyse de sensibilité déterministe sur les variables du modèle (AS 1 – Comparaison vs. ABECMA)	103
Tableau 93. Projection nouveaux patients en 2ème ligne et plus ayant reçu un IP, un IMiD et réfractaires au lénalidomide	105
Tableau 94. Estimation de la population cible en analyse de référence	106
Tableau 95. Parts de marché des scénarios comparés en analyse de référence et en analyses de sensibilité	106
Tableau 96. Synthèse des ressources consommées (non actualisés)	108
Tableau 97. Analyses de sensibilité déterministes.	109
Tableau 98. Paramètres testés en analyse de sensibilité en scénario.	110
Tableau 99. Résumé des principaux choix méthodologiques de l'analyse d'impact budgétaire	112
Tableau 100 : Effectifs des populations prévalente, incidente et rejointe, par traitement	113
Tableau 101 : Coûts décomposés par postes de coûts et par traitement des deux scénarios de l'analyse	113
Tableau 102 : Coûts décomposés par postes de coûts et par traitement des deux scénarios de l'analyse (FLATIRON)	114
Tableau 103 : Résultats de l'impact budgétaire (IB) de l'analyse de référence	116
Tableau 104 : Résultats de l'impact budgétaire (IB) de l'analyse complémentaire	116
Tableau 105 : Résultats de l'analyse de sensibilité déterministe (10 paramètres ayant le plus d'influence)	117
Tableau 106 : Résultats de l'analyse de sensibilité déterministe (10 paramètres ayant le plus d'influence)	118
Tableau 107 : Résultats des analyses de scénario	119
Tableau 108 : Résultats des analyses de sensibilité sur le prix de CARVYKTI	121
Tableau 109 ; tableau des analyses de sensibilité dans l'analyse complémentaire	121

Références bibliographiques

1. Travail M du, Santé de la, Familles des S et des, Travail M du, Santé de la, Familles des S et des. Ministère du Travail, de la Santé, des Solidarités et des Familles. Autorisations d'accès précoce (ex-ATU) : montants des indemnités maximales. Disponible sur: <https://sante.gouv.fr/ministere/acteurs/instances-rattachees/comite-economique-des-produits-de-sante-ceps/article/autorisations-d-acces-precoce-ex-atu-montants-des-indemnites-maximales>
2. Multiple myeloma: patient outcomes in real-world practice - PubMed [Internet]. [cité 13 janv 2025]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27411022/>
3. Andrade LF, Ludwig K, Goni JMR, Oppe M, de Pouvourville G. A French Value Set for the EQ-5D-5L. *Pharmacoeconomics*. avr 2020;38(4):413-25.
4. Rapport d'orientation - Critères d'éligibilité des patients à un hébergement à proximité d'un établissement de santé. 2015;64.
5. Huguet M, Raimond V, Kaltenbach E, Augusto V, Perrier L. How much does the hospital stay for infusion of anti-CD19 CAR-T cells cost to the French National Health Insurance? *Bull Cancer (Paris)*. 1 déc 2021;108(12):1170-80.
6. Haute Autorité de Santé DARZALEX (daratumumab), anticorps monoclonal - en association. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2808583/fr/darzalex-daratumumab-anticorps-monoclonal-en-association
7. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 4 sept 2025]. CARVYKTI (ciltacabtagène autoleucl) - Myélome multiple. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3639814/fr/carvykti-ciltacabtagene-autoleucl-myelome-multiple
8. San-Miguel J, Dhakal B, Yong K, Spencer A, Anguille S, Mateos MV, et al. Cilta-cel or Standard Care in Lenalidomide-Refractory Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 27 juill 2023;389(4):335-47.
9. Janssen Research & Development, LLC. A Phase 3 Randomized Study Comparing JNJ-68284528, a Chimeric Antigen Receptor T Cell (CAR-T) Therapy Directed Against BCMA, Versus Pomalidomide, Bortezomib and Dexamethasone (PVd) or Daratumumab, Pomalidomide and Dexamethasone (DPd) in Subjects With Relapsed and Lenalidomide-Refractory Multiple Myeloma [Internet]. *clinicaltrials.gov*; 2025 août [cité 29 août 2025]. Report No.: NCT04181827. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04181827>
10. Rajkumar SV, Harousseau JL, Durie B, Anderson KC, Dimopoulos M, Kyle R, et al. Consensus recommendations for the uniform reporting of clinical trials: report of the International Myeloma Workshop Consensus Panel 1. *Blood*. 5 mai 2011;117(18):4691-5.
11. Kumar S, Paiva B, Anderson KC, Durie B, Landgren O, Moreau P, et al. International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma. *Lancet Oncol*. août 2016;17(8):e328-46.
12. Durie BGM, Miguel JFS, Blade J, Rajkumar SV. Clarification of the definition of complete response in multiple myeloma. *Leukemia*. déc 2015;29(12):2416-7.
13. NICE. TA573 - Daratumumab with bortezomib and dexamethasone for previously treated multiple myeloma. 2019.
14. Bacelar M, Cooper C, Hyde C, Latimer N, Murray. The clinical and cost-effectiveness of lenalidomide for people who have received at least one prior therapy with bortezomib (partial review of TA171). Single Technology Appraisal NIHR HTA Programme (13/07/01). Matrix and Peninsula Technology Assessment Group 2014. 2014; Disponible sur: <https://www.nice.org.uk/guidance/gid-tag452/documents/multiple-myeloma-lenalidomide-post-bortezomib-part-rev-ta171-evaluation-report2>
15. Sullivan PW, Slejko JF, Sculpher MJ, Ghushchyan V. Catalogue of EQ-5D Scores for the United Kingdom: Med Decis Making 21 mars 2011 Disponible sur: <https://journals.sagepub.com/doi/suppl/10.1177/0272989X11401031>
16. Facturation : Tarifs conventionnels | ameli.fr | Transporteur sanitaire. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/isere/transporteur-sanitaire/exercice-professionnel/facturation/tarifs>
17. Tarifs associés aux frais de transport. Assurance Maladie. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/isere/assure/remboursements/rembourse/frais-transport>
18. HAS. DARZALEX - Avis d'efficience. 2017. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-07/darzalex_12122017_avis_efficience.pdf
19. Rajkumar SV. MGUS and smoldering multiple myeloma: update on pathogenesis, natural history, and management. *Hematol Am Soc Hematol Educ Program*. 2005;(iii):340-5.
20. Raab MS, Cavo M, Delforge M, Driessen C, Fink L, Flinois A, et al. Multiple myeloma: practice patterns across Europe. *Br J Haematol*. oct 2016;175(1):66-76.

21. Cerner Enviza. Cancer Mpact 2022 2022. Disponible sur: <https://www.oracle.com/a/ocom/docs/industries/life-sciences/factsheet-cancermimpact-patient-metrics-core-cancer-epidemiology.pdf>
22. Haute Autorité de santé. Guide méthodologique. Choix méthodologiques pour l'analyse d'impact budgétaire de la HAS. Novembre 2016 Disponible sur: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-12/guide_methodologique__choix_methodologiques_pour_lanalyse_de_limpact_budgetaire_a_la_has_.pdf

Abréviations et acronymes

AC	Aide à la Contractualisation
ACE	Analyse Coût Efficacité
ACU	Analyse Coût Utilité
AIB	Analyse d'impact budgétaire
AIC	<i>Akaike Information Criteria</i>
ALD	Affection de longue durée
AM	Assurance maladie
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ASD	Analyse de Sensibilité Déterministe
ASMR	Amélioration du Service Médical Rendu
ASP	Analyse de Sensibilité Probabiliste
ATIH	Agence Technique de l'Information sur l'Hospitalisation
ATU	Autorisation Temporaire d'Utilisation
AV	Année de Vie
AVG	Année de Vie gagnée
BdM.IT	Base des Médicaments et Informations Tarifaires
BIC	<i>Bayesian Information Criteria</i>
CAR-T	<i>Chimeric Antigen Receptor T-cell</i>
CCAM	Classification Commune des Actes Médicaux
CEESP	Commission de l'Évaluation Économique et de Santé Publique
CEPS	Comité Économique des Produits de Santé
Cilta-cel	Ciltacabtagene autoleucel
CSR	<i>Clinical Study Report</i>
D	Daratumumab
DKd	Daratumumab plus carfilzomib et dexaméthasone
DPd	Daratumumab plus pomalidomide et dexaméthasone
DRd	Daratumumab plus rituximab et dexaméthasone
DVd	Daratumumab plus bortézomib et dexaméthasone
ECOG	<i>Eastern Cooperative Oncology Group.</i>
EI	Événement Indésirable

ENCC	Etude Nationale de Coûts à méthodologie Commune
EQ-5D	<i>EuroQol 5 Dimensions</i>
GERS	Groupe pour l'élaboration et la réalisation des statistiques
GHM	Groupe Homogène de Malades
GHS	Groupe Homogène de Séjour
HAS	Haute Autorité de Santé
HDJ	Hôpital de jour
HR	<i>Hazard Ratio</i>
HTA	<i>Health Technology Assessment</i>
IB	Impact budgétaire
ICER	<i>Institute for Clinical and Economic Review</i>
Ide-cel	Idecabtagene vicleucel
INSEE	Institut National De La Statistique et des Etudes Economiques
IPC	Indice des Prix à la Consommation
Isad	Isatuximab et dexaméthasone
IsaKd	Isatuximab plus carfilzomib et dexaméthasone
IsaPd	Isatuximab plus pomalidomide et dexaméthasone
ITT	Intent-to-treat (intention de traiter)
IV	Intra-veineuse
Kd	Carfilzomib plus dexaméthasone
KM	Kaplan-Meier
KPd	Carfilzomib plus pomalidomide et dexaméthasone
MAIC	<i>Matching-Adjusted Indirect Comparison</i>
MM	Myélome multiple
PPTTC	Prix Public Toutes Taxes Comprises
PVd	Pomalidomide plus bortézomib plus dexaméthasone
QALY	<i>Quality-adjusted life year</i>
RCP	Résumé des Caractéristiques du Produits
RDCR	Ratio différentiel coût-résultat
SG	Survie Globale
SMR	Service Médical Rendu
SNDS	Système National des Données de Santé

SPP	Survie Post-Progression
SRC	Syndrome de Relargage Cytokinique
SSP	Survie Sans Progression

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

