

Campagne tarifaire 2019

NOUVEAUX RECUEILS

Traitements de type CAR-T cells

Le 23 août 2018, les deux premières spécialités pharmaceutiques à base de « CAR-T cells » ont obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) centralisée de la Commission Européenne (CE) :

- Kymriah® (tisagenlecleucel) commercialisée par le laboratoire Novartis ;
- Yescarta® (axicabtagene ciloleucel) commercialisée par le laboratoire Gilead.

Leurs indications thérapeutiques respectives - et par extension leur population cible - ne sont pas strictement comparables :

- Kymriah® et Yescarta® sont indiqués dans le traitement des adultes atteints de lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) en rechute ou réfractaire après la deuxième ligne ou plus d'un traitement systémique (population totale comprise entre 400 et 800 patients) ;
- Kymriah® est la seule spécialité autorisée dans le traitement des enfants et jeunes adultes jusqu'à 25 ans atteints de leucémie aigüe lymphoblastique (LAL) à cellules B réfractaire, en rechute après greffe ou après la deuxième rechute ou plus (maximum de 50 patients traités chaque année).

Suite à la publication des arrêtés du 30 avril 2019 et du 8 juillet 2019, la prise en charge par l'assurance maladie de ces traitements est subordonnée au recueil et à la transmission par les établissements concernés, de certaines informations.

La présente notice vise à informer des consignes (annexe 1) et du format de recueil (annexe 2) des informations relatives à la prescription des traitements de type CAR-T cells (tisagenlecleucel KYMRIA®®, axicabtagene ciloleucel YESCARTA®®), pour les établissements de santé concernés (annexe 3).

Cette notice ne concerne que peu d'établissements, mais il a été choisi de la diffuser selon le circuit habituel de transmission des notices, pour information large, en prévision d'une diffusion potentielle de la technologie.

Je vous saurai gré de bien vouloir porter ces informations à la connaissance des établissements de santé de votre région concernés, et vous prie d'accepter mes remerciements anticipés.

Le Directeur général
Housseyni HOLLA



Annexe 1

RECUEIL CAR-T CELLS : Informations nouvelles à recueillir

Suite à la publication des arrêtés du 30 avril 2019¹ et du 8 juillet 2019², la prise en charge par l'assurance maladie de ces traitements est subordonnée au recueil et à la transmission de certaines informations détaillées ci-dessous conformément à l'annexe II de l'arrêté du 30 avril

Le renseignement de ce recueil d'information est obligatoire à la date d'entrée en vigueur des arrêtés, c'est-à-dire :

- Concernant la prise en charge de Kymriah® : pour les patients présents en hospitalisation pour ces traitements à partir du 27 mai 2019 ;
- Concernant la prise en charge de Yescarta® : pour les patients présents en hospitalisation pour ces traitements à partir du 27 mai 2019 pour la prise en charge au titre du post-ATU puis à partir du 14 juillet 2019 pour la prise en charge au titre de la liste en sus.

L'ATIH a développé un logiciel pour permettre la saisie de ce recueil et la production des deux fichiers attendus³.

La remontée d'information devra se faire pour les remontées PMSI suivantes : M3, M6, M9, M12, les autres mois sont facultatifs.

Par ailleurs, pour tenir compte du surcoût des séjours de prise en charge des CAR-T cells, des modalités spécifiques de financement sont mises en place dans le cadre de la campagne tarifaire 2019. Ces modalités sont décrites dans la notice technique n° CIM-MF-205-3-2019⁴.

Pour mémoire, elles passent par la production d'un résumé standardisé de séjour à l'issue du séjour du patient, assorti du remplissage du fichier FICHCOMP-ATU, ou le cas échéant du fichier FICHCOMP, comportant le code UCD de l'une des 2 spécialités concernées (Kymriah® : 3400894399384 et Yescarta® : 3400894404569).

Le recueil décrit ci-dessous est d'une autre nature, et contribue à la connaissance et au suivi en vie réelle des patients pris en charge.

I. Données à renseigner au moment de la commande du médicament

1) Dénomination Commune Internationale

Cette colonne renseigne la DCI telle que mentionnée au JO d'inscription.

2) Nom de spécialité

Cette colonne renseigne le nom de la spécialité, tel qu'inscrit au JO.

3) Code UCD

Cette colonne renseigne le code UCD de la spécialité.

4) Libellé UCD

Cette colonne renseigne le libellé UCD de la spécialité.

¹ Arrêté du 30 avril 2019 subordonnant la prise en charge d'un médicament par l'assurance maladie au recueil et à la transmission de certaines informations relatives à sa prescription, en application de l'article L. 162-17-1-2 du code de la sécurité sociale

² Arrêté du 8 juillet 2019 modifiant la liste des spécialités pharmaceutiques prises en charge en sus des prestations d'hospitalisation mentionnée à l'article L. 162-22-7 du code de la sécurité sociale

³ <https://www.atih.sante.fr/plateformes-de-transmission-et-logiciels/logiciels-espace-de-telechargement#C>

⁴ https://www.atih.sante.fr/sites/default/files/public/content/3595/notice_technique_ndeg_cim-mf-205-3-2019_nouveautes_financement_2019.pdf

5) Laboratoire

Cette colonne renseigne le nom du laboratoire titulaire de l'AMM ou exploitant tel qu'indiqué sur le JO d'inscription.

6) Centre d'origine identique du centre CAR-T cells

Choix possible :

- OUI : l'établissement de santé assurant habituellement le suivi du patient est le même que celui qui administre un des médicaments définis dans la première partie (FINESS géographique identique) ;
- NON : l'établissement de santé assurant habituellement le suivi patient n'est pas le même que celui qui administre un des médicaments définis dans la première partie (FINESS géographique différent).

7) Identifiant permanent du patient

L'identifiant correspond au numéro IPP du patient (attribué par l'hôpital où le CAR-T cells est administré).

Ce numéro créé dans le système d'information de l'entité juridique ou géographique permet de référencer sous un identifiant unique et permanent l'ensemble des informations relatives à un patient quelle que soit la nature de la prise en charge. L'IPP est conservé et utilisé à chaque nouvelle prise en charge du patient, indépendamment du numéro de séjour, quel qu'en soit le lieu au sein de l'entité juridique ou géographique selon les organisations.

8) Nom de la spécialité prescrite

Les noms disponibles sont les noms des spécialités décrites dans la première partie, celles pour lesquelles ce recueil de données s'applique.

9) Indication thérapeutique

Les indications thérapeutiques disponibles correspondent aux indications ayant justifié la prescription du CAR-T cells.

Un menu déroulant propose les indications suivantes :

- Lymphome non-hodgkinien ;
- Leucémie aigüe lymphoblastique ;
- Autre.

10) Nombre de lignes de traitement reçues avant indication CAR-T cells

Ce nombre correspond au nombre de lignes de traitement reçues avant la décision de traitement par le médicament concerné par ce recueil. Chaque changement de traitement doit être compté comme une ligne différente. Chaque traitement identique délivré plusieurs fois doit être compté pour une seule ligne. Les changements/adaptations de traitement pour raison de tolérance ne doivent pas être pris en compte ni les greffes de cellules souches hématopoïétiques réalisées en contexte de rémission.

Un menu déroulant propose les nombres de lignes de traitement suivants :

- 1
- 2
- 3 ou plus
- Aucune
- Inconnu.

11) Patient ayant déjà reçu une greffe de cellules souches hématopoïétiques

Le patient a-t-il déjà reçu une greffe autologue de cellules souches hématopoïétiques : si oui, cocher la case.

Le patient a-t-il déjà reçu une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques : si oui, cocher la case.

Si un même patient a reçu une autogreffe et une allogreffe, cocher les deux cases.

12) Date de commande au fournisseur

Cette date correspond à la date de commande au fournisseur du médicament prescrit.

Indiquez la date de l'aphérèse.

13) Échelle de statut de performance-ECOG ou score de Karnofsky au moment de la commande

L'état de santé général et les activités du quotidien effectuées par les patients seront approchés par l'échelle ECOG ou chez les enfants par le score de Karnofsky. L'échelle utilisée et le résultat doivent être indiqués (l'ECOG est compris entre 0 et 4, le score de Karnofsky est compris entre 0 et 100%).

II. Données à renseigner au moment où l'injection du CAR-T cells a eu lieu et au plus tard 6 mois après la commande du médicament

1) Traitement injecté au patient

Choix possible :

- OUI : le traitement prescrit a été injecté au patient ;
- NON : le traitement prescrit n'a pas été injecté au patient.

Si le champ NON est choisi alors il faudra préciser le motif de l'absence d'injection (menu déroulant) :

- « Progression de la maladie » : si la maladie a progressé rendant l'administration impossible ;
- « Décès avant administration » : si le patient est décédé avant l'administration ;
- « Autre » : si l'injection n'a pas eu lieu pour un autre motif que ceux mentionnés ci-dessus.

Si le champ OUI est choisi, il faudra préciser la date d'administration du médicament prescrit. Cette date correspond au J0.

Dans tous les cas, indiquer si le médicament est conforme : OUI / NON.

Un médicament est non conforme notamment en cas de viabilité cellulaire insuffisante ou en cas de nombre de cellules trop faible.

2) Dose de cellules CAR-T cells administrées (nombre de cellules)

S'il est disponible, ce nombre de cellules correspond au nombre de cellules CAR-T cells administrées au patient. Le nombre sera une valeur numérique (information facultative).

3) Recours à un traitement de contrôle de la maladie

OUI / NON

4) Échelle de statut de performance-ECOG ou score de Karnofsky au moment de l'injection

L'état de santé général et les activités du quotidien effectuées par les patients seront approchés par l'échelle ECOG ou chez les enfants par le score de Karnofsky. L'échelle utilisée et le résultat doivent être indiqués (l'ECOG est compris entre 0 et 4, le score de Karnofsky est compris entre 0 et 100%).

5) Statut de la maladie avant la lymphodéplétion :

- Pour les lymphomes : indiquer si la maladie du patient, suite aux traitements précédents, est en rémission complète, en réponse partielle, stable, en rechute, en progression, ou en statut inconnu.
- Pour les leucémies :
 - o indiquer si la maladie du patient, suite aux traitements précédents, est réfractaire, en rémission complète moléculaire, en rémission complète hématologique, en rémission incomplète, ou en rechute ;
 - o indiquer le pourcentage de blastes médullaires ;
 - o indiquer s'il existe un envahissement extra-médullaire : OUI/NON.

6) Traitement administré au patient

Le renseignement de l'administration de certains médicaments est demandé pour le patient concerné par ce recueil de données :

- Tocilizumab : OUI si du Tocilizumab est administré au patient, NON sinon ;

- Si oui :
 - indiquer le nombre de milligrammes prescrit ;
 - indiquer s'il s'agit d'un traitement préventif ou curatif.

III. Données de suivi à recueillir à 28 jours, 100 jours, 6 mois puis tous les 6 mois après l'injection

1) Date du contact

Cette date correspond à la date à laquelle ces données ont été collectées.

2) Décès

Choix possibles :

- OUI ;
- NON.

Si le champ OUI est choisi, il faudra :

- préciser la date de décès ;
- indiquer si le décès est lié à la toxicité du CAR-T cells : OUI / NON.

3) Obtention d'une rémission

- Obtention d'une rémission complète :
Choix possible :
 - OUI (la rémission complète est identifiée sur les critères habituels de la maladie) ;
 - NON.
 Si OUI, indiquez la date de rémission complète.

- Obtention d'une rémission partielle :
Choix possible :
 - OUI (la rémission partielle est identifiée sur les critères habituels de la maladie) ;
 - NON.
 Si OUI, indiquez la date de rémission partielle.

4) Progression de la maladie

Choix possible :

- OUI : (la progression de la maladie est identifiée sur les critères cliniques / biologiques / radiologiques habituels de la maladie considérée) ;
- NON.

Si OUI, indiquez la date de la progression.

5) Survenue d'effet indésirable ou de complication

Répondre OUI à chaque fois que l'effet indésirable ou la complication est survenu. Par exemple, si l'effet indésirable est apparu une seule fois à J50, il faut le préciser une seule fois lors du recueil à J100.

Choix possible :

- Transfert en réanimation : OUI / NON
- Syndrome de relargage des cytokines : OUI / NON / NON EVALUE
 - Si cet effet indésirable est détecté, il conviendra d'indiquer si son traitement a nécessité :
 - une réanimation : OUI / NON
 - un traitement par catécholamines : OUI / NON
 - une ventilation mécanique : OUI / NON
- Neurotoxicité : OUI / NON / NON EVALUE
 - Si cet effet indésirable est détecté, il conviendra d'indiquer si son traitement a nécessité :
 - une réanimation : OUI / NON
 - une ventilation mécanique : OUI / NON
- Cytopénies retardées : OUI / NON / NON EVALUE
 - neutropénie ou thrombocytopénie de grade 3 ou 4 au-delà des 30 jours suivants l'injection d'un des médicaments CAR-T cells: OUI / NON / NON EVALUE

- anémie de grade 3 ou 4 au-delà des 30 jours suivants l'injection d'un des médicaments CAR-T cells: OUI / NON / NON EVALUE
- Si cet effet indésirable est détecté, il conviendra d'indiquer si son traitement a nécessité :
 - un recours à des transfusions : OUI / NON
 - un recours à des facteurs de croissances : OUI / NON
- Œdème cérébral : OUI / NON / NON EVALUE
- Toxicité d'organe : OUI / NON / NON EVALUE
- Syndrome de lyse tumorale : OUI / NON / NON EVALUE
- Accident Vasculaire Cérébral hémorragique : OUI / NON / NON EVALUE
- Aplasie médullaire : OUI / NON / NON EVALUE
- Hypogammaglobulinémie : OUI / NON / NON EVALUE
- Mutagénèse insertionnelle : OUI / NON / NON EVALUE
- Infection de grade 3 ou 4 : OUI / NON / NON EVALUE
- Cancer secondaire : OUI / NON / NON EVALUE
- Apparition de maladie auto-immune : OUI / NON / NON EVALUE
 - Si oui indiquer s'il existe des manifestations cliniques liées à cette maladie: OUI / NON
- Autre : OUI / NON.

6) Traitement prescrit au patient

Le renseignement de la prescription de certains médicaments est demandé pour le patient concerné par ce recueil de données :

- Immunoglobulines polyvalentes : OUI / NON
- Tocilizumab : OUI / NON
 - Si oui, indiquer le nombre de milligrammes prescrits
- Siltuximab : OUI / NON.

Annexe 2

RECUEIL CAR-T CELLS : Format du recueil

Les informations sont à transmettre dans deux fichiers DATEXP distincts. L'ATIH a développé un logiciel pour permettre la saisie de ce recueil et la production des deux fichiers attendus⁵.

Les formats de ces fichiers sont les suivants :

I. Le fichier patient

Libellé	Nom variable	Modalités	Commentaires
N° FINESS géographique	<i>finess_geo</i>	9 caractères	
ID Exp	<i>id_exp</i>	libre	
N°ordre	<i>id_ord</i>	Numérique	
N° IPP	<i>ipp</i>	Numérique	
N° traitement	<i>notrait</i>	Numérique	En cas de nouveau traitement pour le même patient la valeur de cette variable est supérieure à 0.
UCD spécialité	<i>specialite</i>	Numérique	Code UCD
Indication Thérapeutique	<i>indication</i>	1 2 3	(1) Lymphome non Hodgkinien (2) Leucémie aiguë lymphoblastique (3) Autre
Nb de lignes	<i>nb_lignes</i>	1 2 3 8 9	(1) 1 (2) 2 (3) 3 ou plus (8) Aucune (9) Inconnu
Allogreffe de cellules souches	<i>allo_greffe</i>	0 1	(0) NON (1) OUI
Greffe autologue de cellules souches	<i>auto_greffe</i>	0 1	(0) NON (1) OUI
Statut maladie avant lymphodéplétion si lymphome	<i>lymphome_avt_lymphodepl</i>	1 2 3 4 5 9	(1) Rémission complète (2) Réponse partielle (3) Stable (4) Rechute (5) Progression (9) Statut inconnu
Statut maladie avant lymphodéplétion si leucémie	<i>leucemie_avt_lymphodepl</i>	1 2 3 4 5 9	(1) Réfractaire (2) Rémission complète moléculaire (3) Rémission complète hématologique (4) Rémission incomplète (5) Rechute (9) Statut inconnu
	<i>pct_blaste</i>	Numérique	% de blastes

⁵ <https://www.atih.sante.fr/plateformes-de-transmission-et-logiciels/logiciels-espace-de-telechargement#C>

	<i>envahissement_extra_med</i>	0 1	(0) NON (1) OUI (envahissement extramédullaire)
Date commande au fournisseur	<i>date_comm_cart</i>	JJMMAAAA	
Echelle de performance ECOG ou IK utilisée	<i>ech_perf_util</i>	1 2	(1) EKO (2) IK
Echelle de performance ECOG ou IK à la date de la commande	<i>ech_perf_comm</i>	Numérique	
Traitement injecté au patient	<i>tt_inj</i>	0 1	(0) NON (1) OUI
Date administration de la poche	<i>date_admin_cart</i>	JJMMAAAA	
Cause de non réinjection	<i>cause_non_reinj</i>	1 2 3	(1) Décès (2) Progression de la maladie (3) Autre
Médicament conforme	<i>medict_conforme</i>	0 1	(0) NON (1) OUI
Dose de cellules CAR-T administrées	<i>cart_nbcell</i>	Numérique	
Echelle de performance ECOG ou IK à la date de l'injection	<i>ech_perf_trait</i>	Numérique	
Recours tt de contrôle	<i>tt_controle</i>	0 1	(0) NON (1) OUI
Tocilizumab	<i>tolicizumab_inj</i>	0 1	(0) NON (1) OUI
Si oui, nb de mg	<i>tolici_mg</i>	Numérique	
Si oui, Type de traitement	<i>tolici_inj_type</i>	1 2	(1) Curatif (2) Préventif
Le patient est-il suivi dans le même établissement	<i>suivi_etab</i>	0 1	(0) NON (1) OUI

II. Le fichier de suivi

Libellé	Nom variable	Modalités	Commentaires
N° FINESS géographique	<i>finess_geo</i>	9 caractères	
ID Exp	<i>id_exp</i>	Libre	
N°ordre	<i>id_ord</i>	Numérique	
N° IPP	<i>ipp</i>	Numérique	
N° du traitement	<i>notrait</i>	Numérique	En cas de nouveau traitement pour le même patient la valeur de cette variable est supérieure à 0.
Identification du suivi	<i>id_suivi</i>	M1 M3 M6 M6+	M6+ pour les contrôles tous les 6 mois à partir de M12 et au-delà.
Date du suivi	<i>date_suivi</i>	JJMMAAAA	
Décès	<i>suivi_dc</i>	0	(0) NON

		1	(1) OUI
Si décès	<i>dc_date</i>	JJMMAAAA	
	<i>dc_cause</i>	0 1	(0) NON (1) OUI (si toxicité CAR-T cells)
Rémission complète	<i>remission_compl</i>	0	(0) NON
		1	(1) OUI
Rémission partielle	<i>remission_partielle</i>	0	(0) NON
		1	(1) OUI
Progression de la maladie	<i>progres_mdie</i>	0	(0) NON
		1	(1) OUI
Effet indésirable ou complications	<i>suivi_complic</i>	0	(0) NON
		1	(1) OUI
Transfert en réanimation	<i>rea</i>	0	(0) NON
		1	(1) OUI
Syndrome de relargage des cytokines	<i>cytokin</i>	0	(0) NON
		1	(1) OUI
		9	(9) Non évalué
Si oui, traitement du syndrome de relargage (prise en charge en réanimation, catécholamines, ventilation)	<i>cytok_tt_rea</i>	0	(0) NON
		1	(1) OUI
	<i>cytok_cathec</i>	0	(0) NON
		1	(1) OUI
	<i>cytok_ventil</i>	0	(0) NON
		1	(1) OUI
Neurotoxicité	<i>neurotox</i>	0	(0) NON
		1	(1) OUI
		9	(9) Non évalué
Si oui, traitement (prise en charge en réanimation, ventilation)	<i>neurotox_rea</i>	0	(0) NON
		1	(1) OUI
	<i>neurotox_ventil</i>	0	(0) NON
		1	(1) OUI
Cytopénies retardées	<i>cytopen</i>	0	(0) NON
		1	(1) OUI
		9	(9) Non évalué
Si oui, type (neutropénie ou thrombocytopénie de grade 3 ou 4, anémie de grade 3 ou 4)	<i>cytopen_neutro_thrombo</i>	0	(0) NON
		1	(1) OUI
		9	(9) Non évalué
	<i>cytopen_anemie</i>	0	(0) NON
		1	(1) OUI
		9	(9) Non évalué
Si oui, traitement (transfusion, facteur de croissance)	<i>cytopen_transfusions</i>	0	(0) NON
		1	(1) OUI
	<i>cytopen_fctr_crois</i>	0	(0) NON
		1	(1) OUI
Œdème cérébral	<i>oedeme_cerv</i>	0	(0) NON
		1	(1) OUI
		9	(9) Non évalué
Toxicité d'organes	<i>toxi_org</i>	0	(0) NON
		1	(1) OUI
		9	(9) Non évalué
Syndrome de lyse tumorale	<i>lyse_tumorale</i>	0	(0) NON
		1	(1) OUI
		9	(9) Non évalué
AVC hémorragique	<i>avc_hemo</i>	0	(0) NON
		1	(1) OUI
		9	(9) Non évalué
Aplasia médullaire	<i>aplasie_med</i>	0	(0) NON
		1	(1) OUI
		9	(9) Non évalué

Hypogammaglobulinémie	<i>hypo_glob</i>	0 1 9	(0) NON (1) OUI (9) Non évalué
Mutagènèse insertionnelle	<i>mutagenes</i>	0 1 9	(0) NON (1) OUI (9) Non évalué
Infection grade 3 ou 4	<i>infection</i>	0 1 9	(0) NON (1) OUI (9) Non évalué
Cancer secondaire	<i>cancer_2nd</i>	0 1 9	(0) NON (1) OUI (9) Non évalué
Apparition maladie auto-immune	<i>mdie_autoimm</i>	0 1 9	(0) NON (1) OUI (9) Non évalué
Si oui, clinique	<i>mdie_autoimm_clinique</i>	0 1	(0) NON (1) OUI
Autre	<i>autre</i>	0 1	(0) NON (1) OUI
Tocilizumab	<i>ttsuivi_tocli</i>	0 1	(0) NON (1) OUI
Si oui, nb de mg	<i>ttsuivi_tocli_mg</i>	Numérique	
Siltuximab	<i>ttsuivi_siltu</i>	0 1	(0) NON (1) OUI
Immunoglobulines Polyvalentes	<i>ttsuivi_immuno</i>	0 1	(0) NON (1) OUI

III. Calendrier de remontées

La remontée d'information devra se faire pour les remontées PMSI suivantes : M3, M6, M9, M12, les autres mois sont facultatifs. Pour 2019, la première remontée sera donc celle de M9, avec une antériorité depuis la date d'entrée en vigueur de l'arrêté du 30 avril, c'est-à-dire le 27 mai 2019.

Au cours de l'année 2020, le *Lymphoma Academic Research Organisation* (LYSARC) - organisation académique européenne dédiée aux opérations de recherche clinique dans le lymphome ; qui a dans ses missions la conduite de projets de recherche clinique, épidémiologiques et de vie réelle en vue d'une amélioration des connaissances scientifiques - déploiera un recueil de données concernant les patients traités par CAR-T cells, dont la finalité sera scientifique. Afin d'éviter des saisies multiples, il est prévu un déversement des données à partir de l'outil de saisie LYSARC, et à destination du PMSI, dès le déploiement du recueil LYSARC. Des éléments complémentaires seront apportés sur ce point dans une prochaine notice.

IV. Validation des données

Les données doivent être validées par les ARS qui auront à disposition pour ce faire, un tableau OVALIDE d'exhaustivité des données recueillies à partir de M9.

Annexe 3

RECUEIL CAR-T CELLS : Etablissements

Pour information, les établissements ayant prescrit un traitement de type CAR-T cells en 2018 ou au 1^{er} semestre 2019 sont les suivants :

N°FINESS	Secteur	Raison sociale	Région
130001647	DGF	INSTITUT PAOLI - CALMETTES	93 - PROVENCE-ALPES-CÔTE D'AZUR
340780477	DGF	CHU MONTPELLIER	76 - OCCITANIE
440000289	DGF	CHU DE NANTES	52 - PAYS DE LA LOIRE
590780193	DGF	CHRU DE LILLE	32 - HAUTS-DE-France
690781810	DGF	HOSPICES CIVILS DE LYON	84 - AUVERGNE-RHÔNE-ALPES
750712184	DGF	AP-HP	11 - ILE-DE-FRANCE