

Mardi 15 décembre 20

Commission Évaluation Économique et Santé Publique
15 décembre 2020
TRANSCRIPTION DES DÉBATS

AVERTISSEMENT

En application des articles L. 1451-1-1 et R. 1451-6 du code de la santé publique, la HAS réalise un enregistrement des séances de la commission de la transparence (CT), de la Commission d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé (CNEDIMTS) et de la Commission évaluation économique et santé publique (CEESP). Pour en faciliter la communication et la compréhension, la HAS a fait le choix de recourir à une transcription des débats par l'intermédiaire d'une société prestataire

Cette prestation associe une saisie directe des débats par sténotypie et une transcription assistée par ordinateur ainsi qu'une relecture médicale. L'objet de cette transcription est de permettre de tracer le déroulé des débats dans un souci de transparence et non de fournir une information scientifique validée. En effet, malgré le professionnalisme de cette prestation, il peut persister dans le texte final des incongruités ou des inexactitudes liées à l'usage d'un vocabulaire hautement spécialisé ou à la nature même des échanges verbaux. La HAS n'effectue aucune validation de ces documents.

La HAS rappelle que les seuls documents validés et opposables sont le procès-verbal de la séance et l'avis définitif de la Commission qui sont mis en ligne sur le site de la HAS.

Pour la publication des transcriptions, et dans un but de protection du secret industriel et commercial, certains mots peuvent avoir été occultés. Les occultations éventuelles sont de la responsabilité de l'entreprise exploitant le produit évalué.

Toute reprise d'un ou plusieurs extraits d'une transcription doit être accompagnée d'une mention en précisant la source et respecter la législation sur la publicité.

1. Avis économique ECO-EFFI 409 - Sarclisa (Sanofi)

Un chef de projet, HAS - Bonjour à tous. Aujourd'hui, nous allons présenter Sarclisa en associations avec le pomalidomide dans le myélome multiple en rechute réfractaire. Pour ce dossier, les rapporteurs sont Monsieur DUGUET et Monsieur PERRIER, que nous remercions pour leur implication.

Quelques mots sur le contexte avant de passer à l'objectif de l'analyse d'efficience : c'est dans le cadre d'une primo inscription que le laboratoire demande un remboursement de son produit dans l'ensemble de l'indication d'AMM obtenu en mai 2020. L'industriel revendique un ASMR III dans cette indication chez les patients atteints de myélome multiple en rechute et réfractaire et qui ont reçu au moins deux traitements antérieurs, incluant lénalidomide et l'inhibiteur du protéasome et dont le malade a progressé lors de ce dernier traitement.

La population cible est estimée à peu près de 2 300 patients par an. Le prix unitaire par flacon de 500 milligrammes est de [REDACTED] euros, ce qui correspond à un coût de [REDACTED] euros par patient par an. Le chiffre d'affaires prévisionnel est estimé à [REDACTED] d'euros.

Le myélome multiple est une maladie rare caractérisée par une prolifération tumorale des plasmocytes tumoraux clonaux dans la moelle osseuse et ayant pour conséquence une sécrétion d'immunoglobulines monoclonales dans le sang et les urines. Sur le plan clinique, le patient peut présenter des douleurs osseuses, de l'hypercalcémie, des complications neurologiques progressive, des complications vers une insuffisance rénale, un syndrome d'hyperviscosité et des atteintes d'organes liés à l'amylose AL. Le myélome multiple est actuellement une maladie incurable, progressive et qui tend à devenir chronique avec la succession de phases de rémission et de rechute. A chaque nouvelle rechute, les patients deviennent de plus en plus difficiles à traiter.

Cela se vérifie que lorsque l'on s'intéresse à l'environnement des comparateurs d'isatuximab après une rechute réfractaire aux deux traitements mentionnés. Voici les comparateurs identifiés. Concernant le Faridac, l'utilisation du Panusotat est très négligeable (près de 2 %). Il est aussi associé à un inhibiteur de protéasome, qui le rend très peu éligible à la population d'analyse. Le pomalidomide a quant à lui récemment fait l'objet d'un remboursement plus précoce dans la stratégie thérapeutique. Concernant le daratumumab, c'est le même cas mais un petit peu plus tardif, en association avec un inhibiteur du Protéasome ou un IMiD en première ligne — ce qui réduit aussi considérablement l'intérêt de ce médicament dans la population d'AMM. Après ce constat, le Faridac n'a pas été inclus dans les comparateurs. Le pomalidomide a été le comparateur le plus pertinent et c'était aussi le comparateur utilisé dans l'essai clinique. Une analyse exploratoire incluant le daratumumab a été fournie par l'industriel — exploratoire

puisque l'AM AIC proposé était très peu robuste et que le daratumumab risque d'être de moins en moins utilisé au vu de sa non-inscription sur la liste en sus et surtout de sa remontée dans les premières lignes de la stratégie thérapeutique.

Maintenant que le contexte clinique est posé, je vais vous présenter la réserve importante autour de l'objectif. L'objectif présenté par l'industriel se base sur l'AMM du traitement, qui intègre elle-même la notion de séquences de traitement, le patient ayant déjà reçu le Lénalidomide et un inhibiteur de protéase. Pour répondre à cet objectif, il aurait fallu mobiliser les séquences de traitement et aucune donnée n'était disponible pour identifier de façon précise la répartition des comparateurs d'isatuximab ajouté au pomalidomide en vie réelle.

L'objectif tel que rédigé par l'industriel ne correspond pas entièrement à l'analyse fournie mais correspond finalement à l'adjonction d'isatuximab au pomalidomide rapport au pomalidomide seul et voici la réserve que l'on vous propose pour l'objectif.

Passons maintenant aux choix méthodologiques. Dans ce tableau, nous retrouvons les principaux choix méthodologiques de l'analyse d'efficience. Ce sont des choix assez classiques et acceptables dans l'ensemble. Toutefois, nous avons deux réserves supplémentaires : l'une pour les sources de données d'efficacité et l'autre, sur les méthodes d'extrapolation de ces données. Les sources d'efficacité relative proviennent d'un essai clinique de phase 3 en ouvert, comparatif au pomalidomide dans la population qui correspondait à l'AMM. 307 patients étaient randomisés, le suivi médian était d'environ 11 mois pour les deux bras, le *hazard ratio* de d'isatuximab versus le pomalidomide seul de la survie sans progression était de 0,596 et la valeur était significative. Or, ce n'était pas le cas pour la survie globale dont la médiane n'était pas atteinte. Le *hazard ratio* était de 0,687 et l'intervalle de confiance incluait la valeur 1. Ces résultats étaient ceux d'une analyse intermédiaire et au vu cette immaturité, nous proposons une réserve importante. Ceci a impacté fortement sur l'incertitude des résultats. Toutefois, l'industriel a proposé une hypothèse d'équivalence en appliquant un *hazard ratio* égal à 1 après les 15 mois — après la période de suivi de l'essai. L'idée importante à retenir de la réserve est que l'incertitude a été fortement réduite avec cette hypothèse.

Concernant la deuxième réserve à propos de l'extrapolation des données de survie, l'industriel a extrapolé à l'aide d'une fonction paramétrique le bras intervention Isa-Pd. Dans un second temps, il a appliqué un *hazard ratio* et une hypothèse d'équivalence après 15 mois. Afin de bénéficier d'une extrapolation plus robuste, il est recommandé d'appliquer un *hazard ratio* sur le bras détenant le plus d'évènements — ici, le bras pomalidomide. De plus, il aurait été préférable d'extrapoler de manière indépendante les deux bras de traitement. En effet, la méthode d'un *hazard ratio* limitait l'utilisation des données brutes disponibles dans l'essai pivot. L'industriel a

proposé une méthode alternative en analyses de sensibilité faisant varier le RDCR de 7,5 %. Pour ces deux points, nous vous proposons des réserves importantes sur l'extrapolation des données de survie.

Passons au résultat de l'analyse principale et de l'analyse de sensibilité. Le RDCR de l'Isa-Pd versus PD était 568465 € par QALY et de 518380 € par année de vie gagnée sur un horizon temporel de 15 ans. L'Isa-Pd apporte un gain de dix mois de survie sans progression et de cinq mois de survie globale par rapport au pomalidomide seul pour un surcoût de 200 438 €, sachant que ■ % des coûts de la stratégie de Isa-Pd sont liés au coût d'acquisition de l'association des deux produits.

L'analyse de sensibilité déterministe met en lumière l'impact de l'immaturité des données dont le *hazard ratio* était non significatif sur l'incertitude d'un résultat global. On pourrait s'attendre à une forte réduction liée à ces incertitudes, avec des résultats plus matures.

Voici une droite qui illustre l'impact du prix d'isatuximab sur le RDCR. On remarque que pour un prix nul de isatuximab, le RDCR reste élevé — autour de ■ euros par palier. Ce RDCR est expliqué par le prix du pomalidomide (qui correspondait à ■ % du prix de l'association de l'Isa-Pd), par l'allongement de la survie sans progression (qui a engendré des coûts d'acquisition plus importants) et par la durée de vie augmentée sous isatuximab. La probabilité à 80 % d'être efficient pour isatuximab atteint une disponibilité à payer d'autour d'1 million 228 euros par palier. Le RDCR de l'analyse probabiliste est augmenté de 7 % dans cette analyse de sensibilité. Enfin, on remarque une incertitude autour du gain de la QALYté de vie avec ce nuage de points.

Je passe la parole à ■ qui va vous expliquer la conclusion.

Un chef de projet, HAS - Nous avons un petit peu de retard et je vais essayer de ne pas tout reprendre dans le détail. À la place, je vais essayer de vous donner une idée de la structure du projet d'avis de la CEESP. Tout d'abord, comme l'a présenté ■, on reprend de manière assez standard les informations générales concernant l'indication, l'AMM et le fait que le produit était déjà distribué en ATU. Nous rappelons aussi les revendications de l'industriel et pour compléter ce que ■ vous a présenté au début, on indique qu'il y a des extensions à venir. Quatre études sont en cours dans le myélome multiple et c'est là où l'on s'attend à avoir de nouvelles extensions, qui vont sans doute amener à une remontée des lignes — comme pour les autres traitements dans le myélome multiple. Il y a une contribution d'associations de patients dans le cadre de ce travail.

L'Association Française des Malades du Myélome Multiple a envoyé les résultats d'une enquête menée sur 7 patients sous ATU ou ayant été pris en charge par isatuximab dans le cadre de l'essai clinique. Dans cette contribution, les patients ont spontanément mis en avant les nombreux

points négatifs des traitements sur leur vie quotidienne, mais ils ont par ailleurs considéré que ce traitement était facile à supporter. La synthèse met en avant les attentes des patients qui ont été incluses dans le cadre de l'essai sur les besoins relatifs à la mise en œuvre de l'essai clinique, avec un besoin d'informations régulières, partagées et écrites sur les principaux résultats des essais et sur les effets indésirables. Ils font part de leur besoin de partager et de faire des groupes de parole leur permettant de s'exprimer et de faire part de leur expérience avec d'autres personnes ayant la même expérience qu'eux. D'autre part, ils ont insisté sur l'importance d'informer en amont sur les difficultés que peut représenter le fait d'être dans un essai clinique sur le recours aux soins de support. Ils mentionnent l'idée d'avoir une mention spéciale sur le consentement éclairé dans cette problématique.

Nous avons un point à faire concernant l'analyse de l'efficience sur l'objectif. [REDACTED] vous a expliqué la restriction que nous posons sur l'objectif par rapport à celui tel que défini par l'industriel. Dans le cadre du projet d'avis, nous présentons l'objectif tel que défini par l'industriel et nous indiquons la redéfinition que nous proposons puisqu'il n'était pas possible de prendre en compte les séquences de traitement. L'objectif auquel répond l'analyse soumise est bien de documenter l'efficience de l'adjonction isatuximab à PD par rapport à PD seul, indépendamment de la place de PD dans la séquence de traitement et sous réserve d'avoir reçu au moins une ligne avec du lénalidomide et/ou un inhibiteur du protéasome.

Dans ce paragraphe, nous proposons de montrer l'intérêt de l'analyse telle que proposée par l'industriel ainsi que ce à quoi elle répond en indiquant que les données disponibles, même si elles ne sont pas complètes, montrent tout de même que PD est l'option la plus représentative des traitements proposés après échec du Lénalidomide et d'un IP. Par ailleurs, nous indiquons que l'autre option, le daratumumab en monothérapie qui répond à la même indication que l'Isa-PD, semble vraisemblablement davantage utilisée lorsque PD n'est plus une option et qu'il est attendu, dans les années à venir, que cette option soit de moins en moins utilisées à cette place dans la stratégie en raison de l'association disponible à un stade plus précoce de la maladie. Tout cela figure ici pour montrer que l'analyse ne répond pas à l'objectif de l'industriel mais qu'elle répond à un objectif néanmoins intéressant considérant la place de PD dans la stratégie thérapeutique et le fait que c'est sans doute là que la question d'introduire ou pas isatuximab va se poser.

Concernant la conformité méthodologique, nous rappelons les trois réserves portant d'une part sur l'objectif qui est plus restreint, sur l'absence de données de survie globale mature ensuite et sur la construction des courbes de survie pour terminer. Ces trois réserves vous ont été présentées précédemment. Pour la présentation des résultats et leur interprétation, on rappelle que le RDCR en années de vie gagnées et par QALY — qui tourne autour de plus de 500 000 euros

par QALY ou par année de vie gagnée. On indique que globalement, l'incertitude paramétrique est forte puisque pour atteindre un degré de confiance de 80 % isatuximab soit efficient, le seuil de dispositions à payer attendu est de 1,278 million d'euros — soit beaucoup plus élevé que le RDCR obtenu en analyse principale. Ceci n'est pas étonnant en raison de l'incertitude importante sur les données de survie globale. Les données cliniques sur la survie globale sont immatures et ont imposé de recourir à de nombreuses hypothèses fortes. Enfin, les analyses de sensibilité montrent que le choix de retenir la tendance observée sur la durée de l'essai a un impact majeur. Si l'on ne prenait pas du tout en compte cette tendance sur les 15 premiers mois, nous aurions eu une augmentation du RDCR de 520 %. En revanche, si on extrapole la tendance observée, le RDCR diminue de 48 %. On indique que l'incertitude générée par l'extrapolation de la survie globale transparaît également — même si dans une moindre mesure — à travers les analyses de sensibilité portant sur les choix d'extrapolation. Enfin, nous rappelons que l'hypothèse de risque proportionnel avec Isa-PD comme traitement de référence ne permet pas de valider des résultats.

Nous souhaitons indiquer ce qui suit pour interpréter les résultats, que le différentiel que l'on observe lorsque l'on fait varier le prix des deux traitements en association qui sont coûteux — c'est-à-dire isatuximab ou pomalidomide. Avec une baisse de prix du pomalidomide, nous avons un RDCR qui baisse de 5 %. Avec la même baisse de prix de l'isatuximab, le RDCR baisse de 14 %. Toutefois, il est bien noté que même pour un prix de isatuximab nul, le RDCR d'Isa-Pd versus PD resterait élevé — à [REDACTED] euros par QALY. Un tel RDCR montre que les gains de survie attendus sous Isa-Pd engendrent un allongement de la durée de traitement dont les gains ne sont pas compensés par les surcoûts associés à l'acquisition pomalidomide, à son administration et à la prise en charge des EI supplémentaires qui vont être engendrés par le recours à l'isatuximab.

À ce propos, nous notons que l'isatuximab est un anti-CD38 susceptible de générer des EI supplémentaires par rapport au PD seul et que leur prise en compte dans le modèle présente des limites. En outre, l'adjonction d'un traitement par IV — isatuximab est un traitement administré par IV — ajouté au PV — qui était un traitement uniquement *per os* — pourrait être à l'origine d'une désutilité associée au mode d'administration et que ceci n'a pas été discuté par l'industriel.

Les analyses de sensibilité dont nous pouvons rendre compte ne permettent pas de capter toutes les sources d'incertitude. Sur ce plan, nous voulions attirer l'attention sur les limites d'interprétation. Il y a deux difficultés à l'interprétation des résultats. D'abord, le fait que l'on ne raisonne pas en séquences fait que nous ne pouvons anticiper l'impact de l'utilisation d'un anti-CD38 dans la séquence de traitement. Le daratumumab est disponible dans les lignes précédentes et il se peut que le fait d'avoir eu un anti-CD38 en amont ait un impact sur l'efficacité de l'anti-CD38 qui pourrait être donnée plus tard dans la séquence. À ce jour, nous ne disposons d'aucune donnée documentant cet impact. Par ailleurs, même si PD est le comparateur le plus pertinent,

l'analyse de sensibilité exploratoire ayant été conduite en essayant d'intégrer le daratumumab ne permet pas de conforter son exclusion de la frontière d'efficience.

Les données sont bien trop fragiles pour en tirer une conclusion mais une limite est due au fait de ne pas avoir pris en compte tous les comparateurs dans l'analyse. Nous voulions également attirer l'attention sur le fait que les analyses de sensibilité exploratoires réalisées par l'industriel sur les lignes de traitement suggèrent une variabilité importante des résultats. De la même façon, il est difficile d'en tirer des conclusions en raison de leur caractère très exploratoire et des données disponibles. Si l'on pressent que la ligne de traitement peut être un proxy d'une séquence de traitement, ces résultats confortent l'idée — même si nous ne sommes pas bien sûrs de ces conclusions — de l'intérêt d'une approche en termes de séquences de traitement.

Dans cette interprétation des résultats, nous voulions aussi marquer que la prise en charge du myélome multiple s'inscrit dans un contexte extrêmement évolutif. Nous voyons que l'utilisation des différents traitements déjà disponibles va être de plus en plus précoce dans la séquence, avec des options thérapeutiques de plus en plus combinées dès les premières lignes. À ce moment-là, on va utiliser des molécules issues de différentes classes thérapeutiques. Là, la portée de la conclusion est donc limitée à la fois en raison de l'objectif restreint mais également dans le temps. Finalement, la photographie que nous avons à ce jour de la place des différents traitements va évoluer dans les prochaines années, à moyen terme notamment en raison de l'utilisation plus précoce de PD. Un avis de la CT de février 2020 va dans le sens d'une utilisation plus précoce, également du pomalidomide. Voilà l'interprétation des résultats pour l'efficience.

Sur l'AIB, nous pouvons simplement regretter qu'avec un impact budgétaire si proche des 50 millions d'euros, nous n'ayons pas pu avoir cette information. C'est le cadre des règles et leur estimation les a conduits à un résultat inférieur à 50 millions d'euros.

Concernant la conclusion de la commission, nous vous proposons le projet suivant : compte tenu de ce qui précède, la CEESP peut conclure que sous les hypothèses retenues par l'industriel, l'adjonction d'isatuximab au pomalidomide versus pomalidomide seul est associée à un RDCR de 56 465 euros par QALY gagné sur 15 ans. Ce résultat est à interpréter en tenant compte de la non-prise en compte des séquences de traitement intégrant l'ensemble des interventions disponibles. L'efficience de l'introduction isatuximab + pomalidomide dans la stratégie thérapeutique est seulement documentée face à PD, considéré comme le principal comparateur attendu en vie réelle.

L'impossibilité de conduire une analyse robuste intégrant le daratumumab peut limiter les conclusions de l'efficience à deux niveaux. En monothérapie, le daratumumab pourrait modifier la composition de la frontière d'efficience. Si l'utilisation plus précoce dans le cadre d'association

à un IP ou Lénalidomide réduit l'intérêt de cette monothérapie dans les séquences ultérieures, cela pourrait également avoir un impact sur l'efficacité de l'isatuximab dans son indication.

Outre l'incertitude associée au positionnement du daratumumab, la prise en charge du myélome multiple s'inscrit dans un contexte évolutif limitant également la portée des conclusions dans le temps. S'ajoute à la portée limitée des conclusions l'immaturation des données de survie globale — qui génèrent une incertitude forte quant à l'extrapolation des données — l'absence d'une analyse d'impact budgétaire — qui est regrettable. La CEESP rappelle qu'un besoin médical non couvert ne préjuge pas du caractère acceptable par la collectivité d'un tel niveau de RDCR. Ce RDCR extrêmement élevé est à mettre en relation avec une demande de remboursement prématurée ne reposant pas sur l'analyse finale des résultats de l'essai clinique. Ce RDCR est également expliqué par l'association de la molécule évaluable avec une seconde molécule onéreuse. Sous l'hypothèse d'une absence de surcoût liée à l'acquisition du flacon isatuximab, le RDCR de l'Isa-PD versus PD serait de [REDACTED] euros par QALY.

Le déploiement massif des associations de molécules onéreuses dans le traitement du cancer souligne l'intérêt d'une régulation des prix des traitements sur l'ensemble de l'association. Les résultats cliniques de l'efficacité avec des données de survie globale matures sont attendus et permettraient de savoir un petit peu mieux où l'on se situe. Par ailleurs, nous aimerions avoir des données de vie réelle sur le positionnement de l'isatuximab dans la séquence de traitement afin d'être mieux capable de cerner la portée de la conclusion de l'analyse proposée. D'autre part et idéalement, il serait bien d'avoir des données sur l'utilisation de daratumumab et de isatuximab en séquence, notamment pour confirmer ou infirmer l'hypothèse d'une absence d'impact attendu sur l'efficacité entre les anti-CD38.

Je vous remercie de votre attention.

M^{me} PARIS.- Merci beaucoup pour cette présentation très claire. Les rapporteurs sont Monsieur DUGUET et Monsieur PERRIER. Qui souhaite prendre la parole en premier ?

M. DUGUET.- Je vais commencer. Je vous remercie pour la clarté de cette synthèse sur un dossier parfois compliqué, notamment du fait de l'absence d'analyse en séquence de différents autres traitements — ce qui génère un grand nombre d'incertitudes sur ce dossier. Il s'agit d'un traitement lourd en intraveineuse à l'hôpital, avec des effets secondaires significatifs qui ont été, à mon sens, insuffisamment pris en compte dans le dossier de l'industriel.

La problématique de l'association de molécules coûteuses est bien prise en compte dans le dossier. Je n'ai pas le souvenir que nous l'avons déjà vu. Même si le prix du Sarclisa était à zéro, cela entraînerait un RDCR de [REDACTED] euros et nous sommes quand même dans un cas assez atypique. La phrase qui figure sur cet enjeu de négociation de prix dans le cadre de ce type

d'association est positionnée comme une phrase de portée générale. Mon interrogation vise donc à savoir si on pourrait, en plus ou indépendamment de cette portée générale, réinterroger plus précisément l'enjeu de la négociation du prix pour ce médicament en particulier. Il ne faut pas simplement en faire un cas sur le déploiement massif et croissant de l'association de molécules onéreuses et sur l'intérêt de régulation des prix, mais plutôt se dire que dans le cas précis de ce médicament, une négociation qui ne prendrait en compte que le prix du Sarclisa sans l'impact sur la molécule associée limiterait fortement à la portée de cette négociation. C'était la seule remarque complémentaire que je voulais faire sur cette conclusion — qui, par ailleurs, me semble très claire et bien refléter le contenu du dossier.

M^{me} PARIS.- Merci beaucoup. Monsieur PERRIER ?

M. PERRIER.- Merci Valérie. Moi, je vais me concentrer sur trois points, la description de [REDACTED] et de [REDACTED] étant déjà très riche.

Le premier point concerne les spécificités cliniques. La maladie est incurable et malheureusement, nous n'avons pas de traitement standard. Ces derniers ont lieu en fonction de l'âge des patients, des traitements antérieurs et des comorbidités. Une forte consultation des patients en termes informationnels a été mise en avant dans la contribution de l'Association Française des Maladies du Myélome Multiple.

Le deuxième point porte sur l'échange technique, qui a été très dense. Beaucoup de modifications ont été réalisées par l'industriel. Le RDCR d'isatuximab versus association pomalidomide et dexaméthasone est passé de 318 620 euros à 568 465 euros. Il y a donc une forte augmentation du RDCR et il a été compliqué de décortiquer les effets de ces modifications — importantes et nombreuses sur l'évolution du niveau de RDCR en pré et post-échange technique. Cela a demandé un travail important, même si le dossier a été relativement bien présenté.

Le troisième point concerne les écueils qui demeurent et qui sont pourtant importants. Cela vise notamment l'imaturité des données de survie globale tel que répété ainsi que le nombre certain de données non disponibles, en particulier concernant certains comparateurs. Je souhaite également confirmer sur le niveau très élevé du RDCR.

Je termine par remercier le travail remarquable qui a été effectué par [REDACTED] et [REDACTED] dans ce dossier.

M^{me} PARIS.- Merci beaucoup. On peut maintenant ouvrir la discussion. En attendant que d'autres mains se lèvent, je vais juste poser une question. Dans la dernière phrase affichée sur la diapositive, il est écrit que « sous l'hypothèse d'une absence de surcoût liée à l'acquisition du flacon d'Isa » et je me demande si on ne pourrait pas plutôt écrire « même si le prix du flacon

d'Isa était nul ». Pour moi, ce serait un petit peu plus explicite et plus clair — mais je sais aussi que nous avons plein de normes et de codes de langage. Ce qui est écrit est tout à fait correct mais c'est juste pour que cela soit plus immédiatement parlant et qu'on comprenne exactement l'enjeu. Même si l'industriel donnait son médicament, nous aurions encore un RDCR élevé. Sinon, je suis totalement d'accord avec le contenu de l'avis et les conclusions. Catherine ?

M^{me} LE GALES.- Merci beaucoup. Je voudrais poursuivre sur la question de l'association pour vérifier avec vous que j'avais bien compris. Quelque chose m'a troublé : quand bien même la molécule serait gratuite dans cette indication, le RDCR resterait extrêmement élevé. Pour autant, vous nous avez montré que lorsque l'on fait varier prix du pomalidomide, l'effet de l'association sur le RDCR est relativement faible. Une baisse de ■ % du prix du pomalidomide n'entraînerait qu'une réduction de 5 % du RDCR. Je souhaiterais d'abord vérifier avec vous que j'ai bien compris car parfois, on retient mal. Dans ce cas, cela pose une question sur le prix du pomalidomide ainsi que sur la nécessité d'être plus précis sur le type d'action nécessaire pour que l'on arrive à un RDCR plus acceptable et plus juste sur cette association. Ma question porte vraiment sur ces questions d'association et de place relative des différentes molécules dans l'obtention du niveau de RDCR. Merci beaucoup.

M^{me} PARIS.- Merci. Est-ce que vous voulez répondre ? ■ ? ■ ?

Un chef de projet, HAS - On peut peut-être donner quelques éléments. Déjà, je confirme que l'impact du prix du pomalidomide est quand même bien moins net sur le RDCR qu'une baisse de prix de l'isatuximab. Après, dans ce RDCR de ■ euros quand le prix de l'isatuximab est nul, le prix de pomalidomide serait sur une durée de traitement plus longue versus pomalidomide seul puisqu'il y a quand même un gain en termes de survie sans progression.

Par ailleurs, tous les coûts liés à l'administration de l'isatuximab restent pris en compte dans cette analyse. Le prix de l'acquisition est nul mais le fait que l'isatuximab engendre la nécessité de prendre son traitement dans le cadre d'une hospitalisation en IV n'est pas éliminé. Une partie de ce RDCR est donc vraiment liée aux surcoûts d'administration et pas seulement au coût de l'administration du pomalidomide.

En outre, les surcoûts en termes d'évènements indésirables sont également pris en compte. En fait, le coût d'acquisition de l'isatuximab est nul mais tous les coûts engendrés par l'introduction de l'isatuximab en dehors du seul effet sur le prix de pomalidomide restent pris en compte dans cette analyse. Catherine, est-ce que cela répond à la problématique ?

M^{me} LE GALES.- Si on est dans la perspective de montrer les variables d'actions qui permettraient de réduire le niveau de RDCR, je pense que ce que tu viens de rappeler est extrêmement important. Il y a effectivement l'acquisition de la molécule, mais il y a aussi les coûts

d'administration ainsi que le coût du pomalidomide. Ce que tu confortes dans ta réponse, c'est l'idée qu'il faudrait une action très significative sur le prix du pomalidomide et sur le prix de l'Isa pour obtenir un niveau de RDCR qui soit beaucoup plus acceptable. Est-ce que je comprends correctement ce que tu viens de dire ?

Un chef de projet, HAS - Si je peux compléter : dans le scénario où l'on fait baisser le prix du pomalidomide, il est aussi baissé chez son comparateur puisque le RDCR se compare au pomalidomide. C'est peut-être aussi pour cela que nous avons un RDCR moindre.

M^{me} LE GALES.- Très bonne remarque.

M^{me} PARIS.- Et cela veut aussi dire que l'utilisation d'Isa génère un haut niveau de RDCR à cause de tout ce que [REDACTED] a mentionné — gain en espérance de vie, en QALY, coût d'administration et effets indésirables — et ce même si son prix est nul. C'est une conclusion assez intéressante. Je ne peux pas dire que si la CEESP a déjà vu des cas comme ça, mais moi, j'en ai déjà vu à l'étranger. Je ne saurais plus dire à propos de quel produit mais c'est un problème qui a déjà été identifié dans le domaine du cancer, en particulier dans d'autres pays. On ne va pas le résoudre aujourd'hui, mais c'est effectivement une question importante pour le régulateur.

M^{me} LE GALES.- Si je puis me permettre, nous avons déjà eu un cas similaire où il fallait un effet drastique sur les deux côtés. Là, je trouve que c'est intéressant parce que cela questionne ce qui nous avait semblé — à tort — être la position du CEPS et qui consistait à dire qu'une association ne représentait pas 1+1 en termes de prix. Là, non seulement cela peut ne pas être un 1 + 1 mais en plus, le fait d'avoir des modes d'administration et des effets indésirables associés à la nouvelle molécule fait que tout cela doit être pris en compte pour arriver à un mode de régulation. Le prix doit peut-être tenir compte de ces éléments et pas seulement du fait que 1+1 ne doit pas être égal à 2. Ce produit est assez illustratif de la problématique. Là, nous n'aurions pas de mode d'administration imposant une hospitalisation. Nous aurions moins d'effets indésirables et nous aurions de fait probablement des impacts significatifs sur le niveau de RDCR, même à prix constant.

M^{me} PARIS.- Tout à fait. Et tu as raison : cela vaudrait sans doute la peine de rappeler que le CEPS a déjà une doctrine établie pour réguler le prix des combinaisons d'anticancéreux. Nous rappelons à juste titre dans cet avis que c'est au niveau de l'association qu'il faut réfléchir. De fait, c'est ce que le CEPS fait déjà. On ne connaît pas forcément le résultat car il est probable d'avoir des rabais confidentiels importants sur ces molécules et en particulier quand elles sont utilisées en association. Or, cela aura un effet net, que l'on ne connaît pas.

Un chef de projet, HAS - Ce que [REDACTED] a dit est très intéressant. L'analyse que nous avons sur la variation de prix de pomalidomide porte à dire que le prix varie dans les deux cas : dans

l'association et dans son comparateur. Or, nous n'avons pas l'information visant à montrer si le prix de PD varie uniquement lorsqu'il est donné en association et c'est l'information qui nous manque. La négociation du fait que l'association aura un coût moindre que deux molécules isolées n'impactera peut-être pas le prix de PD donné tout.

M^{me} PARIS.- Non, effectivement. Dans la doctrine du CEPS, il me semble que nous essayons d'approcher le niveau d'utilisation dans l'association afin d'ajuster les prix des deux molécules dans l'association, et pas forcément quand elle est utilisée en monothérapie. Toutefois, nous n'avons guère de moyens de suivre précisément l'utilisation de chaque molécule dans chaque indication et tout cela résulte donc des estimations.

M. PERRIER.- Il y a effectivement des enjeux en termes de régulation de prix sur ces thérapeutiques combinés, mais également en termes de système d'information. On peut très bien avoir une combinaison de molécules administrées en pharmacie hospitalière et en officine de ville. Pour les données de vie réelle ainsi que pour les cliniciens, il peut être difficile d'avoir l'information sur les prescriptions réelles pour les patients puisque l'on combine — de temps en temps, sur certaines combinaisons thérapeutiques — des prescriptions de villes et des prescriptions hospitalières.

M^{me} PARIS.- Oui, tout à fait. L'enjeu de l'information est crucial pour une régulation optimale — et qui fixerait un prix par produit et par indication. L'information nécessaire n'est toutefois pas toujours disponible.

Apparemment, il n'y a pas d'autres commentaires. Y a-t-il quelque chose à modifier dans l'avis ?

J'ai fait une remarque ponctuelle sur le fait que l'on devrait peut-être dire « prix nul » au lieu « d'absence de surcoût » mais ce n'est pas à un impératif. Si tout le monde préfère « absence de surcoût », je m'en accommode.

Il y avait une remarque sur la toute dernière partie, en gras. Ici, on parle bien de la régulation du prix des traitements sur l'ensemble de l'association. Est-ce que c'est celle-ci ou est-ce que c'est en général ? Je ne sais plus qui a proposé un petit changement sur cette formulation. ■■■ ?

■■■ ? Comment vous est-ce que vous percevez les choses ?

Un chef de projet, HAS - C'était une discussion générale sur ce cas de figure. De manière générale, avec l'arrivée de traitements onéreux en association, on soutient une régulation par association. Cela concerne ce produit mais également la question de manière générale.

M. PERRIER.- Pourquoi ne pourrait-on pas être plus diriger le propos sur la négociation sur ce prix ? On sait que le CEPS peut en tenir compte mais il faut aussi qu'il puisse donner un message plus précis. Il faut le faire sur la politique générale qu'il faudrait qu'il y ait une régulation du prix :

d'accord. Or, dans ce cas précis, il faut que l'analyse et la négociation prennent en compte ces spécificités.

Un chef de projet, HAS - On est sur l'avis d'efficacité de l'isatuximab et cela vise donc forcément ce produit en particulier.

M^{me} PARIS.- On peut éventuellement ajouter une phrase qui dit cela.

Un chef de projet, HAS - On peut ajouter « dans ce cas particulier » ou « dans le cadre de ce dossier en particulier au vu du niveau de RDCR pour un prix d'isatuximab nul, une régulation sur l'association est nécessaire ».

M. PERRIER.- Par exemple, oui.

M^{me} PARIS.- Catherine, tu voulais faire une suggestion ?

M^{me} LE GALES.- Non, ce n'était pas sur ce point. Je vais vous laisser terminer ce point et je poserai une autre question.

M^{me} PARIS.- Entendu. Oui, nous pouvons ajouter une phrase. [REDACTED] on vous laisse proposer une phrase.

Un chef de projet, HAS - Ok.

M^{me} PARIS.- Catherine, je t'en prie.

M^{me} LE GALES.- Merci. J'ai une question liée à la première réserve importante, qui conduit à préciser le périmètre sur lequel portent l'évaluation et le RDCR. Dans la conclusion, j'ai l'impression que l'on ne revient pas dessus. Cela concerne la question des séquences de traitement. Avons-nous quelque chose de particulier à dire ? Pour moi, ce n'est pas évident de savoir quelle est la conséquence de la restriction du périmètre par rapport à ce que l'on aurait souhaité quant à la valeur de l'information que l'on obtient finalement avec ce niveau de RDCR. A-t-on quelque chose à en dire, au moins qualitativement ? Est-ce qu'en fin de compte, cette réduction de périmètre — sur laquelle nous avons quand même mis une réserve importante — ne justifie-t-elle pas que l'on revienne dessus dans la conclusion ?

Un chef de projet, HAS - Il nous semblait avoir repris cet élément dans le cadre de la conclusion, dans les tirets que l'on met en avant. Là, on donne le résultat qui va tout de suite et être interprété par les deux puces suivantes et donner lieu aux limites d'interprétation des résultats.

M^{me} LE GALES.- On peut dire que le dossier ne permet pas de prendre en compte les séquences de traitement. Je suis mal à l'aise. En tant que régulateur, j'ai une information sur ma comparaison face au pomalidomide seul. Toutefois, quelle est l'importance de cette information dans la négociation ? Pour moi, ce n'est pas clair. J'imagine que l'on peut dire que c'est important car

vous nous avez dit que le prix du pomalidomide jouait à beaucoup d'endroits dans les séquences de traitement, mais je m'interroge. Avons-nous fait une évaluation comme nous l'aurions souhaité, qui tienne compte des séquences de traitement ? Est-ce qu'on a une idée ?

Un chef de projet, HAS - Ce que [REDACTED] a expliqué au début de la présentation, c'est que nous avons très peu de données de vie réelle permettant ne serait-ce que d'avoir un panorama des séquences de traitement proposées aujourd'hui. Ces séquences sont très évolutives dans le myélome multiple — en raison de la remontée des lignes, des molécules et des associations de plus en plus complexes de traitement — et c'est vraiment ce que nous avons essayé de faire ressortir de la conclusion. Nous avons essayé de dire que notre conclusion était assez pertinente avec l'idée que le PD est aujourd'hui le comparateur principal attendu en vie réelle, mais qu'à moyen terme, il se peut que ce ne soit plus le cas. Par ailleurs, nous ignorons complètement l'impact qu'aura la remontée de Dara. Cela va-t-il ou non impacter l'efficience l'Isa ensuite ? Là-dessus, nous n'avons pas d'informations.

La conclusion nous semble assez pertinente. L'objectif de l'analyse donne une information pertinente aujourd'hui, qui sera pertinente à moyen terme jusqu'après la troisième ligne de traitement au minimum. Avant que Dara prenne une place importante dans les premières lignes, nous avons encore un petit peu de temps. L'information que nous apportons aujourd'hui est pertinente, mais pas pour longtemps.

Un chef de projet, HAS - C'est inhérent à la pathologie et au fait que la stratégie évolue assez rapidement. On donne une indication en troisième ligne après avoir pris un inhibiteur de cortisone et le Lénalidomide. À partir de là, le pomalidomide ressort comme le comparateur principal. Toutefois, il reste une incertitude autour du comparateur qui sera le plus pertinent en vie réelle. Peut-on demander des données complémentaires de manière exhaustive ? À l'heure actuelle, je ne pense pas.

M^{me} LE GALES. - La manière dont vous présentez les choses est extrêmement claire. Vous nous dites qu'on a une évaluation économique conduisant à des niveaux de RDCR extrêmement élevés, avec un produit pour lequel nous avons des données qui sont immatures en matière de survie globale dans un contexte d'évolution rapide des pratiques. Nous voyons bien que nous nous positionnons sur des phénomènes de régulation qui devraient pouvoir être extrêmement flexibles au cours du temps — et tenir compte à la fois du fait que ce sont des associations, mais aussi du caractère extrêmement labile des pratiques. De fait, on devrait avoir une régulation qui soit capable de tenir compte de ces deux phénomènes. Pour moi, le message est très important et très clair.

Un chef de projet, HAS - Ces messages ressortent-ils suffisamment dans la façon dont nous avons proposé de rédiger de la conclusion ou est-ce qu'il manque quelque chose ? Cela pourrait être une phrase ou un élément permettant de les faire mieux ressortir.

M^{me} PARIS.- Ce serait autour de la phrase « outre l'incertitude associée aux positionnements ».

M^{me} LE GALES.- Si je peux me permettre, c'est juste un problème de mise en forme. Il faudrait peut-être faire un paquet qui insisterait sur tout ce qui est lié à l'absence de certains comparateurs, à la place de Dara qui peut changer, et cætera. C'est vraiment un problème de présentation mais je trouve que la phrase portant sur la prise en charge du myélome multiple qui s'inscrit dans un contexte limitant la portée dans le temps arrive un petit peu trop bas. Ce que je comprends, c'est qu'elle a énormément d'importance.

Un chef de projet, HAS - Peut-être pourrions-nous la mettre en premier avant de présenter les résultats.

M^{me} LE GALES.- Moi, c'est ma lecture.

M^{me} PARIS.- Je comprends et je me dis qu'avec l'idée de rapprocher la « non non-prise en charge des séquences de traitement » de la seconde phrase et en les retouchant un tout petit peu, on aurait plus clairement le point que tu soulèves. Je crois que ce point est pertinent. Tout est là, mais c'est peut-être une question de mise en forme.

Un chef de projet, HAS - En vert, voici les modifications que nous vous proposons. Comme le propose Catherine, nous allons essayer d'être plus explicite quant à l'information que nous pouvons tirer de l'analyse réalisée par l'industriel et cela nous donne : « compte tenu de ce qui précède, la Commission d'Évaluation Économique de Santé publique conclut que sous les hypothèses retenues par l'industriel, l'adjonction d'isatuximab à PD versus PD seul est associée à un RDCR de 568465 € par QALY gagnés sur 15 ans. La portée de ce résultat est limitée par la non-prise en compte des séquences de traitement dans l'analyse de l'ensemble des interventions à évaluer. » Là, nous avons un petit problème de structure de phrase mais l'idée est de dire que nous n'avons pas toutes les options disponibles dans l'analyse.

Je continue : « si l'intégration du seul comparateur PD au moment de cette évaluation apporte une information pertinente pour la décision, la prise en charge du myélome multiple s'inscrit dans un contexte évolutif limitant la portée des conclusions dans le temps. En effet, l'utilisation plus précoce du daratumumab ou du pomalidomide à plus long terme et dans le cadre d'associations pourrait avoir un impact sur l'efficacité de l'Isa-PD dans son indication. S'ajoute à cela la portée limitée des conclusions de l'immaturité des données de survie globale, qui génèrent une

incertitude forte quant à l'extrapolation des données. L'absence d'une analyse d'impact budgétaire est regrettable. »

Ensuite, nous avons simplifié la proposition qui présente l'hypothèse du prix nul et ajouté une phrase qui cible l'intérêt d'une régulation de l'association en particulier dans le cadre de cette association, en indiquant qu'« une régulation du prix de l'association évaluée est particulièrement attendue au vu du niveau de RDCR, et ce, y compris pour un prix de nul de l'isatuximab ».

Voilà pour les changements que nous avons à vous proposer.

M^{me} PARIS.- Catherine a un petit souci mais quant à moi, la première partie me va. J'enlèverais la toute dernière partie de la dernière phrase pour ne pas sembler suggérer que l'une des solutions pour la régulation de l'association serait de donner un prix nul isatuximab. Vous avez changé « sous l'hypothèse d'un prix d'acquisition » et pour moi, c'est plus clair.

J'essaie de correspondre avec Catherine. Je pense qu'elle va être d'accord puisqu'elle a déjà commenté, mais c'est quand même embêtant.

M. PERRIER.- J'ai un tout petit point de forme à faire avec la proposition de substituer « utile » à « pertinent » eu égard aux réserves importantes, dans la troisième phrase.

M^{me} PARIS.- D'accord.

M^{me} LE GALES.- J'ai réussi à me reconnecter.

M^{me} PARIS.- Tu peux rapidement regarder, si tu veux, et je pense que l'on peut procéder au vote.

M^{me} LE GALES.- Très bien, tout à fait.

Il est procédé au vote. Le vote aboutit à 15 voix favorables et 1 abstention.