

Commission Évaluation Économique et Santé Publique

15 février 2022

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.

Les membres des commissions s'expriment à titre personnel dans le cadre de leur mission d'expertise. Les agents de la HAS (chefs de service, adjoints, chefs de projet) représentent l'institution et s'expriment en son nom.

La HAS rappelle que la connaissance des propos tenus en séance par les membres des commissions et les agents de la HAS ne peut en aucun cas justifier des contacts directs de quelque nature que ce soit avec ces personnes, lesquelles sont tenues à une obligation de confidentialité conformément à l'article R. 161-85 du code de la sécurité sociale.

1. Vote d'un projet d'avis - Avis économique ECO-EFFI 505 : DARZALEX (JANSSEN)

Mme PARIS.- Nous commençons par DARZALEX. Il s'agit de l'adoption d'un avis que nous avons vu en GT. L'avis va être présenté par nos chefs de projet et les rapporteurs sont Claire Granon et Sylvain Pichetti.

(Pierre Hertz quitte la séance.)

Un chef de Projet de la HAS.- Bonjour à toutes et à tous. Je vous remercie de prendre part à l'évaluation de daratumumab. Nous tenons à remercier les rapporteurs, Madame Claire Granon et Monsieur Sylvain Pichetti, pour leur disponibilité et leur support tout au long de l'instruction de ce dossier.

Nous allons tout d'abord aborder quelques éléments de contexte. Le daratumumab a, depuis juin 2021, une autorisation de mise sur le marché issue d'une procédure centralisée. L'indication d'AMM a été octroyée en association avec le cyclophosphamide, le bortézomib et la dexaméthasone pour le traitement des patients adultes atteints d'amylose systémique à chaînes légères nouvellement diagnostiqués.

L'industriel revendique un SMR important et une amélioration du service médical rendu de niveau III, modérée, en termes d'efficacité dans la stratégie thérapeutique du traitement de première ligne des patients adultes atteints d'amylose AL systémique. Aucune revendication n'a été formulée concernant une éventuelle incidence sur l'organisation des soins, sur les pratiques professionnelles ou les conditions de prise en charge des patients.

L'industriel revendique un prix de 4 459,73 euros TTC pour une dose de 1 800 milligrammes, soit un coût de [REDACTED] euros TTC par patient.

Concernant les impacts attendus, la population cible estimée est de 658 patients par an et le chiffre d'affaires à deux ans est estimé à [REDACTED] d'euros.

D'autre part, une contribution de l'Association française contre l'amylose a été apportée au dossier. Cette contribution met en avant le retentissement important de la maladie sur plusieurs dimensions de la qualité de vie du fait de la manifestation de la maladie sur plusieurs organes. La maladie a également un impact sur l'entourage des patients. L'association indique que le retard de diagnostic est souvent important, avec un délai moyen de 13,5 mois entre l'apparition des symptômes et le diagnostic. Elle mentionne que les traitements actuellement utilisés sont limités car ils entraînent des effets secondaires importants et que leur effet est variable selon les patients, avec un effet bénéfique souvent différé dans le temps, ce qui peut limiter l'adhésion à la prise en charge proposée.

Par ailleurs, le dossier a fait l'objet d'un examen en GT éco le 1^{er} février.

L'amylose fait référence à un groupe de maladies tissulaires rares, affectant moins de 1 personne sur 2 000, liée à la polymérisation de protéines sous forme de fibrilles amyloïdes dans la substance extracellulaire de différents tissus, interférant avec le fonctionnement normal des organes. L'amylose AL, ou amylose à chaînes légères, est le type d'amylose le plus fréquent.

L'amylose AL systémique peut atteindre tout type d'organe à l'exception du système nerveux central. Les atteintes concernent principalement le cœur et le rein, allant jusqu'à la défaillance de l'organe.

Concernant la prise en charge de l'amylose AL, celle-ci est caractérisée par l'absence de consensus, notamment entre les recommandations européennes du European Myeloma Network et du National Comprehensive Cancer Network. En France, il n'y a aucune recommandation officielle. La stratégie thérapeutique actuelle décrite par Jaccard and al. dépend de la gravité de l'atteinte cardiaque et de la réponse hématologique.

Dans le présent dossier, l'industriel s'est appuyé sur les données de l'essai clinique ANDROMEDA, un essai de phase 3, de supériorité, multicentrique contrôlé et randomisé visant à comparer l'association daratumumab, bortézomib, cyclophosphamide et dexaméthasone, notée DVCd, à l'association bortézomib, cyclophosphamide et dexaméthasone, notée VCd.

Le critère de jugement principal était la proportion de patients présentant une réponse complète hématologique dans chaque bras. Les patients inclus dans le groupe daratumumab avaient significativement cinq fois plus de chances de présenter une réponse complète hématologique que ceux inclus dans le bras VCd. Les résultats de survie sans progression et sans dégradation d'organe majeur, MOD-PFS, n'ont pas été significatifs, ce qui a interrompu la séquence hiérarchique des critères de jugement secondaires.

Abordons à présent l'analyse critique de l'efficacité. Concernant les choix structurants de l'évaluation de l'efficacité, l'objectif était de documenter l'efficacité de daratumumab dans la stratégie thérapeutique en association avec le cyclophosphamide, le bortézomib et la dexaméthasone dans le traitement des patients adultes atteints d'une amylose systémique à chaînes légères nouvellement diagnostiqués en comparaison au protocole cyclophosphamide-bortézomib-dexaméthasone.

L'industriel a opté pour une analyse coût-utilité accompagnée d'une analyse coût-efficacité. Il a adopté une perspective axée sur le système de santé sur un horizon temporel de 20 ans avec un taux d'actualisation de 2,5 % par année.

La population d'analyse était similaire à la population concernée par la demande de remboursement et celle de l'AMM, et le comparateur considéré était l'association bortézomib + cyclophosphamide + dexaméthasone.

Au terme de l'analyse des choix structurants, l'ensemble de ceux-ci semblent conformes aux recommandations méthodologiques. Je passe à présent la parole pour la suite.

Un chef de Projet de la HAS.- La modélisation repose sur un modèle en deux parties. La première partie est un arbre de décision qui couvre la période qui va du diagnostic jusqu'à la réponse au traitement à 3 mois, et elle est suivie ensuite par un modèle de Markov qui simule la progression dans la maladie.

Vous pouvez voir que l'arbre de décision va répartir les patients en fonction du taux de réponse hématologique, avec un premier bras qui part vers la réponse complète. Là, les patients peuvent évoluer de la première ligne de traitement à une situation dans laquelle ils sont hors traitement ou sous traitement de maintenance parce que le traitement par daratumumab se prolonge pendant 24 mois, ou peuvent progresser ensuite vers un traitement de deuxième ligne. Dans chacun de ces trois états, ils peuvent évoluer vers la défaillance d'organe ou vers le décès.

La structure du modèle est similaire pour les patients qui sont en très bonne réponse partielle. Par contre, pour les patients qui sont en non-réponse ou en réponse partielle, les patients passent d'emblée à la deuxième ligne et ils peuvent évoluer à partir de la deuxième ligne vers la défaillance d'organe et le décès. On a considéré que la structure du modèle était acceptable.

Concernant les événements intercurrents, ce sont les arrêts de traitement qui sont simulés. Les patients en réponse partielle ou non-réponse après trois cycles évoluent vers la deuxième ligne de traitement. Les arrêts de traitement des patients qui sont soit en réponse complète soit en réponse très bonne sont pris en compte pour l'estimation des coûts, mais n'ont pas d'impact sur l'évolution des patients dans les états du modèle. L'industriel intègre les arrêts de traitement à deux niveaux, d'une part en prenant en compte la durée de traitement observée dans l'essai ANDROMEDA, et d'autre part en tenant compte du pourcentage de patients vivants qui reçoivent un traitement à chaque cycle observé.

Nous vous proposons sur ce point une réserve mineure, parce que cette prise en compte à la fois de la durée de traitement et de la part des patients sous traitement à un cycle donné est susceptible de conduire à un double compte des arrêts de traitement. La réserve proposée n'est que mineure parce que dans l'analyse de référence l'industriel n'active qu'un seul des deux leviers pour tenir compte de la durée de traitement, donc il n'y a pas de risque de double compte dans l'analyse de référence.

Concernant l'estimation des probabilités de transition, l'arbre de décision est alimenté par l'essai clinique ANDROMEDA. C'est donc une observation directe des résultats de l'essai clinique qui n'appelle pas de commentaire particulier. Par contre, dans le modèle de Markov l'industriel fait une hypothèse de risques, et donc de probabilité de transition d'un état à un autre, qui sont constants dans le temps. Pour alimenter la transition vers la défaillance d'organe, il s'appuie sur les données MOD-PFS d'ANDROMEDA qui sont des cas observés globalement après un suivi médian d'un peu plus de 11 mois. En fait, ils prennent l'ensemble des cas observés après la durée de suivi médiane et ils répartissent les états d'origine des événements à partir des données de l'essai clinique selon le niveau de réponse dans lequel étaient les patients quand ils ont progressé vers la défaillance d'organe.

Concernant la transition vers la deuxième ligne, ils prennent les données d'ANDROMEDA avec un suivi médian de 20,3 mois puisque les différents critères n'étaient pas disponibles pour la même durée de suivi dans l'essai. Enfin, pour alimenter le modèle dans les transitions vers le décès, l'industriel utilise une publication externe, la publication de Kastritis et al., qui correspond à l'observation des données de l'étude EMN23, qui est une étude observationnelle des patients diagnostiqués avec une amylose AL dans laquelle ils ont sélectionné les patients qui avaient reçu du bortézomib en première ligne et pour laquelle ils disposaient d'un suivi médian de 48 mois.

Ces données de transition vers le décès sont extrapolées à partir du suivi médian de 48 mois observé jusqu'à l'horizon temporel du modèle en prenant des fonctions indépendantes selon le niveau de réponse hématologique. Ils estiment, à partir de cette extrapolation, le nombre de décès par cycle qui sont, là encore, répartis selon la répartition des décès observée dans ANDROMEDA. Ils appliquent des probabilités de transition différentes selon que l'on se situe dans les cycles 4 à 6 du modèle versus les cycles au-delà du septième cycle.

Nous n'avons pas de réserve à proposer concernant l'arbre de décision. Par contre, nous vous proposons une réserve majeure sur le modèle de Markov qui soulève un problème de cohérence générale, puisque le laboratoire nous dit qu'il a besoin de recourir à des données externes parce que les données de son propre essai clinique sont immatures, mais il fait quand même une hypothèse de risque constant dans le temps qui n'est pas complètement cohérente avec le fait de déclarer que ces données observées ne sont pas suffisantes. Par ailleurs, il réutilise les données observées dans ANDROMEDA, dont il dit qu'elles ne sont pas assez matures, pour répartir les événements de progression vers la défaillance d'organe ou vers le décès dans son modèle de Markov.

Par ailleurs, tout en gardant cette hypothèse de risque constant dans le temps, l'industriel propose une extrapolation par des fonctions qui ne correspondent pas à des risques constants.

Enfin, l'utilisation des données d'ANDROMEDA dans la modélisation suppose que les données observées sont représentatives des événements attendus à 20 ans, alors même que l'industriel nous dit que les données sont immatures puisqu'il n'a observé que 87 des 200 événements de défaillance d'organe qui étaient attendus et 56 des 388 décès potentiels, et que l'essai ne porte que sur le début de la prise en charge, sur la première ligne de traitement, et n'observe que très peu de patients sur les lignes ultérieures de traitement.

Enfin, le critère de jugement principal d'ANDROMEDA était la réponse hématologique. Les autres critères n'étaient pas les critères principaux de l'essai, ne sortaient pas sur une significativité statistique, et ils ont été recalculés à partir de la répartition de réponse hématologique observée dans l'essai clinique. En fait, ils utilisent un critère de l'essai clinique qui ne faisait pas partie des objectifs de l'essai lui-même.

Concernant la méthode d'estimation des événements indésirables, l'industriel sélectionne les événements de grade 3-4 observés chez plus de 5 % des patients dans au moins un des deux bras, ce qui conduit à retenir 8 événements indésirables de grade 3-4, ce qui représente 50 % de ces événements observés dans le bras à base de daratumumab et 40 % des événements de grade 3-4 observés dans le bras comparateur. Par ailleurs, la durée moyenne de l'événement est estimée à partir des données de séjour du PMSI correspondant au diagnostic de l'événement indésirable.

Nous vous proposons, sur cette analyse, une réserve importante liée au seuil de sélection des événements de grade 3-4 à 5 %, qui conduit à n'identifier que la moitié ou un peu moins des événements graves observés dans l'essai clinique, sans aucune analyse de l'incertitude associée à ce choix et alors que l'exhaustivité des données était disponible puisque cette analyse des événements indésirables s'appuie uniquement sur l'essai clinique du laboratoire.

Je redonne la parole pour les estimations d'utilité.

Un chef de Projet de la HAS.- Merci. En ce qui concerne l'estimation de l'utilité, l'industriel a réalisé un recueil des données de qualité de vie au cours de l'essai ANDROMEDA, et ce via le questionnaire EQ-5D-5L et les a valorisées selon la matrice d'Andrade et al. 2020. Par la suite, il a stratifié les scores d'utilité selon les niveaux de réponse hématologique.

Cependant, les résultats ont été jugés contre-intuitifs par l'industriel car le score d'utilité des patients dans l'état VGPR, qui correspondait à « very good partial response », était inférieur à celui de ceux dans l'état NR, « non response », et PR, « partial response ». Selon l'industriel, ce résultat contre-intuitif est lié à la durée trop courte de l'essai qui ne permettait pas d'observer l'effet du traitement sur la qualité de vie.

Par la suite, un mapping des résultats à trois mois de l'EQ-5D-5L vers l'EQ-5D-3L au moyen de l'algorithme de Vanhoutte et al. 2012 a été réalisé. Ceci a permis d'obtenir des résultats jugés plausibles par l'industriel. C'est-à-dire que le score d'utilité des patients dans l'état VGPR était supérieur à celui des patients dans l'état NR/PR. Cependant, le choix de l'industriel de convertir les données collectées en 5L vers du 3L afin d'aboutir à des résultats cliniquement plausibles, alors que l'explication donnée à l'observation de ce résultat est justifiée par une durée trop courte de l'essai clinique pour observer l'impact de la réponse hématologique sur la qualité de vie, n'est pas recevable. Ceci nous a amenés à proposer une réserve majeure sur ce point.

Concernant l'estimation des coûts, d'une part, celle-ci est assez fragile du fait qu'elle repose sur un nombre très limité d'experts, point que nous allons aborder dans quelques instants. D'autre part, il n'y a pas eu de prise en compte des consultations de cardiologie et de néphrologie alors que les principaux organes touchés relèvent de ces deux spécialités. Enfin, il ressort une valorisation excessive des coûts de transport qui ont été appliqués, même pour des visites de médecine générale. Au vu de l'ensemble de ces points, une réserve mineure est proposée sur la partie d'estimation des coûts.

Concernant la validation, la validation externe par le comité d'expert est très fragile du fait d'un comité réduit à seulement deux personnes ayant des champs de compétences différents, ce qui limite la pluralité des avis et la robustesse des estimations. Par ailleurs, le mode d'interrogation des experts, consistant à valider les hypothèses du laboratoire au cours d'une réunion, rend également très fragiles les estimations fondées sur ces avis d'experts. Ceci nous amène à proposer une réserve importante pour la validation externe.

Concernant l'analyse de l'incertitude, celle-ci a été clairement décrite. Cependant, aucune analyse de sensibilité n'a été réalisée sur l'efficacité du traitement sur la réponse hématologique, alors que les données de l'essai clinique sont immatures. Ceci ne permet pas d'explorer l'incertitude liée aux résultats de façon optimale, ce qui nous a amenés à proposer une réserve méthodologique majeure sur ce point.

Concernant la partie résultats, notamment les résultats de l'analyse de l'efficience, au prix public de 4 459,73 euros TTC, l'analyse de référence de l'efficience de daratumumab conduit à un RDCR de 64 381 euros par QALY versus les traitements standards et ce sur 20 ans. Par ailleurs, la probabilité de 80 % pour daratumumab d'être efficient est atteinte pour une disposition à payer d'environ 125 000 euros par QALY. Je laisse la parole pour la suite.

Un chef de Projet du SESPEV.- Merci. Concernant l'analyse d'impact budgétaire, l'objectif était classique. C'était d'évaluer l'impact sur les dépenses de l'assurance maladie du remboursement du traitement daratumumab dans son indication. L'horizon temporel retenu est de trois ans et

contrairement à l'analyse de l'efficacité, l'industriel a réintégré dans l'analyse d'impact budgétaire des comparateurs qui avaient été exclus, en particulier le melphalan + dexaméthasone et le bortézomib + melphalan + dexaméthasone.

Vous voyez à l'écran la projection de la population cible de l'indication et des parts de marché entre les différents traitements sur les trois années à venir. On a considéré que l'ensemble des choix structurants étaient conformes à nos références méthodologiques.

Par contre, nous vous proposons une réserve importante sur l'estimation des coûts qui vient en parallèle de la réserve qui est proposée sur l'estimation des coûts dans l'analyse d'efficacité. Vous noterez néanmoins que la classification de la réserve est différente entre les deux analyses, parce qu'en simulant l'impact du choix méthodologique sur le coût des consultations dans l'analyse d'impact budgétaire, on se rend compte que l'impact est beaucoup plus important dans l'analyse d'impact budgétaire qu'elle ne l'est dans l'analyse de l'efficacité. Nous vous proposons donc une réserve importante sur l'estimation des coûts. La réserve importante sur la validation est vraiment exactement la même que celle qui a été proposée sur l'analyse de l'efficacité.

Concernant le résultat de l'analyse d'impact budgétaire, donc le résultat cumulé sur les trois années, on aboutit à un traitement de [REDACTED] patients par le daratumumab, ce qui représente un impact de [REDACTED] d'euros en sachant que le coût d'acquisition des traitements représente presque les trois quarts du coût total de la prise en charge. L'arrivée sur le marché de cette molécule conduit à une augmentation de 175 % des dépenses de l'assurance maladie dans l'indication considérée.

Concernant la synthèse des réserves, vous avez ici le récapitulatif des réserves qui ont été présentées. Je ne reviens pas en détail dessus. Vous avez la deuxième partie de l'analyse de l'efficacité, puis les réserves proposées sur l'impact budgétaire.

Concernant la proposition de conclusion de la commission, nous vous proposons d'évoquer les limites de l'analyse d'efficacité hors réserves majeures, donc le fait que l'on se situe dans le cadre d'un produit qui a un statut de médicament orphelin dans une pathologie où tous les traitements utilisés le sont hors AMM, ce qui fait qu'il est très compliqué d'intégrer d'autres comparateurs que celui de l'essai clinique dans l'analyse de l'efficacité. Le revers de cette situation est que le comparateur de l'analyse de l'efficacité ne représente que 40 % à 50 % de la pratique, ce qui conduit à limiter la portée de l'évaluation.

Le deuxième point d'attention que nous signalons au CEPS est le fait que l'analyse ne porte que sur les premiers stades de la maladie, les stades Mayo I à Mayo IIIA, qui correspondent aux critères d'inclusion de l'essai. Il n'y a donc pas eu d'efficacité évaluée chez les patients qui sont

au stade IIIB, qui représenteraient, selon les sources, entre 10 et 20 % de la population cible et pour lesquels le risque de décès est le plus important parmi tous les patients de la pathologie.

Le traitement dépend du niveau de risque des patients et l'analyse proposée est réalisée tous stades confondus parce qu'il n'était pas possible d'avoir des données robustes par stade de la maladie. L'industriel a néanmoins fourni des données exploratoires qui suggèrent que l'efficacité pourrait varier selon le stade de la maladie puisqu'on aboutissait à des RDCR assez différents selon les caractéristiques de la population simulée.

Les données de l'essai clinique sont immatures, ce qui, couplé à l'absence de données externes suffisantes, empêche une simulation robuste de l'efficacité du produit sur l'horizon temporel retenu.

Enfin, la qualité de vie selon les stades de la maladie et les traitements reçus reste peu documentée.

En conclusion, et compte tenu de ce qui précède, la commission conclut que l'incertitude générée par les choix méthodologiques et par la variabilité statistique des paramètres ne permet pas de définir les conditions de l'efficacité du produit versus comparateur avec un degré acceptable d'incertitude, et que les résultats de l'analyse d'impact budgétaire sont associés à une incertitude forte.

Nous proposons de collecter des données complémentaires qui portent d'une part sur l'efficacité et la tolérance du traitement à moyen et long terme, et d'autre part sur la qualité de vie des patients dans l'indication.

Merci de votre attention.

Mme PARIS.- Merci beaucoup à tous les deux. Je signale que Pierre Hertz s'est déporté, comme il le devait et comme j'aurais dû l'annoncer. Il l'a fait dès que nous avons annoncé le traitement de ce dossier. Je vois qu'il y a une question dans le tchat. Veux-tu la poser oralement, Marc ?

M. le Dr BARDOU.- J'avais posé la question parce que je ne comprenais pas pourquoi le MOD-PFS avait été jugé non significatif alors que le petit p était à 0,20, je crois. Effectivement, j'avais omis le seuil préspecifié.

Après, j'ai envie de poser une question naïve, de nouvel arrivant, sur les réserves méthodologiques majeures qui sont faites. Celle que j'ai retenue principalement est le décalage entre un modèle qui considère que les probabilités de transition sont stables au cours du temps et le fait que l'industriel dit que comme ils ont des données qui sont immatures, ils sont obligés de collecter les données ailleurs. Ils utilisent un modèle et ils font une hypothèse différente en disant qu'ils ne savent pas très bien ce que cela va donner.

Est-ce habituel ? Cela paraît tellement grossier, comme erreur. Est-ce quelque chose que l'on peut contourner ? Est-ce vraiment une erreur méthodologique majeure de l'industriel ou est-ce que comme de toute façon il n'y aura pas beaucoup d'impact de l'analyse d'efficience sur la détermination du prix lors des discussions avec le CEPS, il peut s'affranchir de consolider ses hypothèses de calcul ?

Mme PARIS.- Je laisse les chefs de projet répondre.

Un chef de Projet de la HAS.- Cette erreur est particulière dans le cadre du modèle de Markov. Nous ne voyons pas tant que cela des modèles de Markov donc je ne pense pas que l'on puisse dire que ce soit une erreur fréquente, mais c'est vrai qu'à la lecture du dossier nous avons eu le sentiment qu'il y avait une confusion.

C'est-à-dire qu'à la fois ils avaient bien conscience que leurs données étaient trop immatures pour être utilisées pour alimenter l'ensemble du modèle et probablement faute de données externes suffisantes puisque nous ne sommes pas non plus dans une pathologie très fréquente, mais sans aller jusqu'au bout de la réflexion en se disant « puisque nos données ne sont pas mures, nous ne les utilisons que pour la réponse hématologique, sur laquelle on n'a pas de difficulté particulière, donc on va tout chercher en externe ». Probablement qu'en externe il manquait des données suffisantes pour pouvoir tout modéliser à partir de données externes, mais du coup ils prennent un peu des deux et cela génère une incohérence dans la modélisation générale.

M. le Dr BARDOU.- Si j'ai le temps pour une deuxième petite question que j'avais mise dans le tchat, vous avez mis une réserve mineure sur le fait que tous les coûts de transports aient été comptabilisés, y compris pour des visites chez le médecin généraliste. Ma première interrogation est que dans le modèle, on dit que 72 % du coût correspondent au coût du traitement. Le transport est-il un coût important ou marginal ? Ensuite, avons-nous quelque chose qui laisse à supposer que c'est une hypothèse, telle qu'elle est prise là, qui serait en faveur du bras expérimental par rapport au bras contrôle ?

Un chef de Projet de la HAS.- Nous avons recherché. L'hypothèse est plutôt défavorable au produit évalué, et sur l'efficience elle a un impact qui n'est pas complètement marginal, mais lorsqu'on remet les prix des consultations correctement et que l'on enlève le coût de transport, on arrive à un impact qui fait varier de moins de 10 % le RDCR sur la partie efficience. Par contre, côté impact budgétaire, je crois que cela avait un impact beaucoup plus important. On est plutôt de l'ordre de presque 25 % de modification de l'impact. L'industriel a retenu une analyse qui lui est moins favorable, par contre l'impact reste important quand même.

M. le Dr BARDOU.- Merci.

Mme PARIS.- Cela paraît énorme, 25 %. Une hypothèse défavorable qui surestime l'impact budgétaire d'une telle ampleur, cela m'intrigue. Pierre-Jean ?

M. le Dr BENEZET.- Dans les données qui seraient souhaitables, ne peut-on pas imaginer d'avoir des données sur le stade IIIb, qui est quand même un stade où il y a une gravité importante et qui n'est pas négligeable non plus sur le plan de la proportion ?

Un chef de Projet de la HAS.- Il est rare que nous demandions des données cliniques. Après, cela soulève la question du développement clinique du produit et il est rare que nous demandions des données presque dans une autre indication, finalement. C'est-à-dire que nous limitons la portée à la population qui a été analysée.

M. le Dr BENEZET.- Je suis désolé pour cette question de novice, alors.

Mme PARIS.- Non, il n'y a vraiment aucun problème, toutes les questions sont bienvenues. Là, nous avons une autre différence par rapport aux autres commissions, qui est que les demandes de données complémentaires sont des vœux qui ne portent pas d'obligation pour les industriels, contrairement à des demandes de la CT ou de la CNEDiMTS, qui peuvent comporter plus d'obligation. Je n'ai pas donné la parole aux rapporteurs, encore.

Je ne sais pas qui souhaite parler, Claire et Sylvain.

Mme le Dr GRANON.- Je vais y aller. Je voulais déjà remercier les chefs de projet, ainsi que Sylvain, mon co-rapporteur. C'était notre première collaboration sur un dossier. Je les remercie pour les échanges que nous avons pu avoir et pour le travail effectué.

C'est un dossier un peu particulier, puisqu'il concerne une affection rare, l'amylose à chaînes légères, qui est une maladie orpheline et qui est à la porte de la cancérologie sans en faire partie, mais avec des traitements utilisés dans les affections cancérologiques.

Pour faire rapide, l'amylose est une prolifération liée à la capacité de certaines protéines de polymériser, sous forme de fibrilles amyloïdes insolubles dans les différents tissus humains. Ces protéines sont les immunoglobulines anormales provenant d'une prolifération plasmocytaire, un peu comme dans le myélome, et elles sont larguées dans la circulation sanguine en s'accumulant aussi dans les différents organes, induisant des dysfonctions.

Les organes les plus fréquemment touchés et les plus sensibles pour cela sont le cœur et le rein, ainsi que les tissus mous. L'évolution spontanée de la maladie conduit au décès par insuffisance rénale ou insuffisance cardiaque. Les traitements utilisés visent à éliminer le clone B responsable de la sécrétion des chaînes légères et comme il s'agit dans 90 % des cas de cellules plasmocytaires, ce sont les mêmes produits de chimiothérapie que ceux utilisés dans le myélome.

Le fait qu'il s'agisse d'une maladie rare va compliquer l'évaluation des traitements, d'autant qu'il n'y a pas vraiment de consensus thérapeutique actuellement. L'efficacité du traitement hématologique est évaluée sur la baisse du taux sphérique des chaînes légères libres monoclonales en quatre catégories allant de la réponse complète à l'absence de réponse (progression), en passant par la très bonne réponse ou la réponse partielle. Cette réponse hématologique est le précurseur de la réponse au niveau des organes atteints. Plus la réponse hématologique est profonde et rapide et meilleure est la réponse d'organe.

Revenons au dossier, à l'efficacité du traitement et la portée des résultats. Le dossier présenté documente l'efficacité du daratumumab en injection sous-cutanée en association avec le cyclophosphamide, le bortézomib et la dexaméthasone dans un essai clinique de phase 3 ouvert, ANDROMEDA. Le comparateur est l'association cyclophosphamide-bortézomib-dexaméthasone.

Dans l'avis proposé, il y a trois réserves majeures qui concernent l'étude d'efficacité. Elles portent sur la méthode d'estimation de la survie, les données de qualité de vie et l'absence d'analyse de sensibilité sur l'efficacité du traitement sur la réponse hématologique.

Il y a quatre réserves importantes. Deux réserves importantes dans l'étude d'efficacité concernent les méthodes d'estimation des événements indésirables et la validation externe par le comité d'experts. Deux réserves importantes dans l'analyse d'impact budgétaire portent sur les méthodes d'estimation des coûts et la validation externe, déjà citée.

Deux réserves mineures sont signalées dans l'étude d'efficacité. Elles concernent le risque de double compte des arrêts de traitement et l'estimation des coûts de traitement.

Je souhaiterais revenir sur ce qui m'apparaît comme une faiblesse dans ce dossier et qui concerne la façon dont est relaté le recours aux experts. Dans cette pathologie rare, les travaux et données scientifiques se font sur un nombre de cas restreints, ce qui rend le recours aux experts médicaux tout à fait légitime. Cependant, il est regrettable que ne soient pas systématiquement communiqués des documents plus complets concernant les questions et les réponses apportées par ces experts à l'industriel, selon la procédure recommandée par la HAS, et ceci d'autant que certaines assertions du dossier de l'industriel semblent en contradiction avec les données de la littérature, y compris celles de l'expert.

J'y associe une remarque incluse dans ce rapport. La demande des industriels, comme c'est le cas ici, s'appuie sur les résultats d'un essai clinique. Il s'agit ici d'ANDROMEDA, une étude de phase 3 ayant inclus des patients en bon état général, ECOG 0 ou 1, et de maladie du stade I au stade IIIa avec exclusion des patients en mauvais état général ou dont la pathologie atteint le stade IIIb.

Ce faisant, cette pratique limite automatiquement la portée des conclusions de l'essai, non seulement en termes d'efficacité mais également en ce qui concerne les effets indésirables du traitement. Ceci est une raison supplémentaire pour apporter un intérêt et un soin particuliers à la documentation des effets indésirables, à la mesure de la qualité de vie et à la collecte des données les plus précises et exhaustives possible, à leur mise à disposition dans les dossiers transmis.

Au total, j'approuve totalement les conclusions du dossier présenté, les réserves majeures, les réserves importantes et les réserves mineures.

Mme PARIS.- Merci beaucoup, Claire. Sylvain ?

M. PICHETTI.- Merci beaucoup. Je souhaiterais en premier lieu commencer aussi par les remerciements. Je vais remercier les chefs de projet pour les échanges fructueux que nous avons eus autour de ce dossier, ainsi que ma collègue Claire Granon, qui est rapporteur du dossier.

Dans ce dossier, il faut peut-être d'abord rappeler quelques éléments de contexte importants. Nous évaluons ici un médicament orphelin. Les données sur les comparateurs de ce médicament sont limitées, ce qui contraint à une comparaison circonscrite au comparateur de l'essai clinique. Par ailleurs, les données collectées dans le cadre de l'essai clinique sont plutôt immatures. Après examen de ce dossier, il apparaît que l'analyse coût-résultat de DARZALEX soulève trois réserves majeures qui me semblent parfaitement justifiées dans l'avis qui nous est proposé.

Sur un premier point qui porte sur la valorisation des utilités, la stratégie employée par l'industriel n'est pas acceptable. Le recueil initial des utilités s'est fait à partir de la matrice EQ-5D-5L, mais comme cette valorisation aboutit à des résultats contre-intuitifs avec des valeurs d'utilité supérieures pour une moindre réponse hématologique, l'industriel fait le choix de convertir le questionnaire EQ-5D-5L en score 3L pour obtenir des résultats qui sont cliniquement plus plausibles. Évidemment, une telle stratégie ne nous paraît pas du tout recevable et justifie une réserve majeure.

Par ailleurs, la modélisation fait apparaître une incohérence méthodologique très importante. Il existe en effet un décalage très fort entre l'hypothèse de risque constant qui est posée systématiquement par l'industriel pour l'ensemble de son modèle et certaines modélisations à long terme, comme le risque de décès, qui est extrapolé à partir de fonctions qui ne sont pas basées sur un risque constant, pour citer cet exemple-là.

Enfin, aucune analyse de sensibilité n'est réalisée sur l'efficacité du traitement sur la réponse hématologique alors que les données de l'essai clinique sont immatures.

Par conséquent, vous l'avez compris, je souscris à l'ensemble des trois réserves majeures soulevées dans cet avis. Je vous remercie.

Mme PARIS.- Merci, Sylvain. Y a-t-il d'autres commentaires sur ce dossier dont nous avons déjà parlé en groupe technique ? Apparemment, non. Je propose donc que nous passions au vote. Je précise que parfois nous lisons in extenso les conclusions de l'avis. Vous n'avez pas prévu de faire cela. Si ?

Un chef de Projet de la HAS.- Non, mais nous pouvons le faire.

Mme PARIS.- Non, mais étant donné que les avis sont systématiquement transmis à l'avance, il me semble que si les membres de la CEESP ont des commentaires à faire sur la manière dont les avis sont libellés, peut-être que le plus simple est qu'ils lisent la synthèse attentivement avant et qu'on les fasse, il me semble, mais comme je n'ai jamais prévenu que nous changions de modalité, je voulais être sûre que cela ne choquait personne.

Océane a une remarque.

Mme le Dr MINKA.- Merci pour la présentation. J'ai une question. Comme nous sommes dans le cadre d'un médicament pour une maladie orpheline avec peu de cas, où il y a peu de données externes, pas de comparateur et des données cliniques immatures, est-ce souvent le cas dans les décisions antérieures que vous avez eu à prendre pour tous ces produits de santé ? C'est-à-dire que même si nous leur demandions de chercher des données complémentaires, seraient-ils capables de nous les fournir compte tenu de tous ces éléments ?

Un chef de Projet de la HAS.- Nous essayons quand même de limiter la demande de données complémentaires à des éléments dont nous pensons qu'ils peuvent être fournis. En l'occurrence, les données à moyen et long terme sont une question de temps, mais comme eux-mêmes disent qu'ils sont sur une analyse intermédiaire et que les données sont immatures, nous nous attendons à pouvoir les obtenir à terme.

Concernant la qualité de vie des patients, par contre, c'est vrai que cela demande de faire une étude ad hoc pour observer la qualité de vie dans la population de patients.

Après, nous orientons les demandes de données complémentaires vers ce qui est susceptible de réduire l'incertitude associée à l'évaluation, et après cela nous échappe puisque l'avis part au CEPS.

Mme PARIS.- Le CEPS peut éventuellement, dans le cas d'un accord spécifique sur un produit donné, demander la fourniture de données au laboratoire, en particulier s'il fait un accord de performance. Pour l'instant, cette information est confidentielle.

Mme le Dr MINKA.- D'accord, merci.

Mme PARIS.- S'il n'y a pas d'autres commentaires, je propose que nous passions au vote de cet avis.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Résultat du vote :

Favorable : 18 voix

Mme FERRETTI, pour la HAS.- Il y a 18 votants et 18 voix favorables.

Mme PARIS.- Merci beaucoup.