

Commission Évaluation Économique et Santé Publique

15 mars 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. Audition – DARZALEX – (JANSSEN-CILAG) – ECO-EFFI 505

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Je vais vous rappeler les principaux points du dossier DARZALEX, que vous avez vu il y a un mois et pour lequel le laboratoire revient en audition aujourd'hui. Les rapporteurs étaient Claire Granon et Sylvain Pichetti.

Je fais un petit rappel sur l'évaluation. C'est un produit indiqué pour le traitement des patients adultes atteints d'amylose systémique à chaînes légères nouvellement diagnostiqués. Le laboratoire revendique un SMR important et une ASMR III dans la stratégie thérapeutique.

L'évaluation par la commission de la transparence est terminée, l'avis a été publié et le produit a eu une ASMR IV. Le laboratoire ne revendiquait pas d'impact sur l'organisation des soins, les pratiques professionnelles ou les conditions de prise en charge. Vous avez à l'écran le coût de traitement pour 15 mois de traitement. La population cible est estimée à 658 patients pour un chiffre d'affaires en année pleine de [REDACTED] d'euros.

Le dossier repose sur un essai clinique, l'essai ANDROMEDA, qui est un essai de phase 3, de supériorité, multicentrique, randomisé en ouvert en groupes parallèles, qui compare l'association daratumumab-bortézomib-cyclophosphamide-dexaméthasone à l'association bortézomib-cyclophosphamide-dexaméthasone. C'est donc un produit qui vient s'ajouter à une association préexistante.

Le critère principal de jugement de l'essai était la proportion de patients qui présentaient une réponse complète hématologique, évaluée par un comité indépendant. Vous avez un résultat très significatif de supériorité de l'association à base de daratumumab par rapport à l'association comparateur. Il y avait des critères de jugement secondaires, qui étaient la survie sans progression et sans dégradation d'organe majeur, appelée la MOD-PFS, et la survie globale. Ces deux critères de jugement qui étaient hiérarchisés ne sont pas sortis significatifs au seuil de significativité qui était prédéfini au protocole. Ce sont des résultats à titre exploratoire sur ces deux critères.

La modélisation repose sur un modèle en deux parties. La première partie est un arbre de décision qui conduit à répartir les patients selon les niveaux de réponse hématologiques. C'est sur cette partie que l'essai clinique est mobilisé. Vous avez trois réponses hématologiques possibles :

- la réponse complète, qui était le critère de jugement principal de l'essai clinique ;
- la très bonne réponse partielle ;
- deux niveaux de réponse, qui sont la réponse partielle et la non-réponse, qui sont agrégés dans le modèle.

Vous avez ensuite un modèle de type Markov dans lequel les patients vont pouvoir changer d'état de santé. Lorsqu'il y a une bonne réponse hématologique, ils peuvent passer à un état de maintenance après la fin du traitement de première ligne, puis éventuellement évoluer vers une deuxième ligne de traitement ou vers la défaillance d'organe, alors que les patients qui sont en réponse partielle ou non-réponse passent directement à une deuxième ligne de traitement et peuvent également évoluer vers la défaillance d'organe. Bien sûr, tous les patients peuvent décéder à tout moment du modèle.

L'arbre de décision ne porte que sur les 3 premiers mois de la modélisation. Il conduit à répartir les patients et il s'appuie complètement sur l'essai ANDROMEDA, puisque c'était le critère principal de jugement et les données sur la réponse hématologique sont matures, donc nous n'avons pas de difficulté sur l'intégration du modèle.

Concernant le modèle de Markov, là nous sommes sûr de la réponse hématologique vers la progression clinique, soit la défaillance d'organe, soit le décès. Il n'y a plus aucun effet traitement appliqué, c'est uniquement une progression dépendante du niveau de réponse hématologique obtenu lors de la phase précédente de la modélisation.

Pour l'évolution vers la défaillance d'organe, le laboratoire s'appuie sur l'essai ANDROMEDA, qui prend le nombre total d'événements observés et qui les répartit ensuite. Pour savoir si les patients évoluent vers la défaillance d'organe à partir d'une première ligne de traitement, d'une deuxième ligne de traitement ou du traitement de maintenance, il regarde dans quel état étaient les patients qui, au cours de l'essai ANDROMEDA, ont évolué vers la défaillance d'organe. C'était donc un critère de jugement secondaire de l'essai clinique qui n'était pas significatif.

Le laboratoire avait bien précisé que les données étaient immatures puisqu'ils n'avaient observé dans l'essai que 87 événements sur les 200 événements qui étaient attendus pour conclure sur ce critère. Il n'y avait pas, dans le protocole de l'essai clinique, d'analyse prévue pour estimer quelle était l'évolution vers la défaillance d'organe à partir du niveau de réponse hématologique puisque l'objectif de l'essai était de comparer deux types de traitement et pas de chercher à décrire l'histoire naturelle de la maladie.

Concernant l'évolution vers le décès, là encore les données de l'essai ANDROMEDA sont très immatures, et donc l'industriel utilise une source externe au modèle, l'étude Kastiris 2020. Ce sont des données externes qui présentent les taux de mortalité en fonction des niveaux de réponse hématologique, mais là encore l'industriel revient chercher des données de l'essai ANDROMEDA pour déterminer dans quel état de santé sont les patients lorsqu'ils décèdent puisque ces données n'étaient pas disponibles dans les données de Kastiris.

Concernant la valorisation des utilités, l'industriel a collecté des données en EQ-5D-5L dans son essai clinique à 3 mois et à 6 mois. Il a souhaité prendre en priorité les données de l'EQ-5D-5L à 6 mois, puisque c'était a priori la donnée la plus complète, et il observe en valorisant ces données que les scores d'utilité donnent des résultats contre-intuitifs cliniquement puisqu'il observe une utilité associée à la réponse hématologique « très bonne réponse » qui est moins bonne que celle dans les niveaux « non-réponse » ou « réponse partielle ». Dans son dossier, l'industriel nous explique que ces résultats pouvaient être attendus puisque l'amélioration de la réponse d'organe qui est corrélée à la qualité de vie n'est pas observée avant 6 mois à 1 an après l'initiation et la réponse au traitement.

L'industriel nous dit que l'utilisation des données de qualité de vie mesurées dans l'essai constituerait un choix conservateur puisque cela ne permet pas de restituer pleinement l'amélioration de la qualité de vie des patients. Ceci dit, pour contourner ces résultats contre-intuitifs, l'industriel a essayé de valoriser les réponses aux questionnaires EQ-5D-5L après 3 mois d'inclusion. Là encore, les résultats sont contre-intuitifs. Il a proposé une nouvelle analyse en mappant les résultats à 3 mois du 5L vers du 3 L, et il a retenu cette analyse en analyse de référence en argumentant que l'on observait un résultat plausible.

Dans l'analyse critique que nous avons faite du dossier, nous avons considéré que cette façon de sélectionner les données de qualité de vie n'était pas conforme, ne respectait pas une démarche rigoureuse, et en particulier que c'était contradictoire avec le fait de présenter l'argument de l'expert selon lequel le délai à 6 mois était trop court pour observer des données de qualité de vie significatives sur l'effet du traitement.

Concernant les analyses de sensibilité, vous avez dans le tableau de gauche les analyses de sensibilité présentées par l'industriel dans son dossier pour simuler l'efficacité. Vous voyez qu'il a testé différentes fonctions d'extrapolation de la survie globale à partir de différents niveaux de réponse hématologique.

C'est une analyse qui permet d'évaluer l'incertitude qui entoure l'extrapolation de la progression d'un niveau de réponse hématologique vers une défaillance d'organe ou un décès, et ici en l'occurrence c'est le décès, mais cette analyse de sensibilité n'évalue pas l'efficacité du traitement en tant que telle puisque l'efficacité du traitement n'est utilisée que dans la partie arbre de décision au préalable. Vous avez également des analyses de sensibilité qui ont été faites sur la mortalité en fonction des états de santé. Là encore, on n'est pas du tout sûr d'un effet du produit.

Dans la partie « paramètres considérés dans les analyses de sensibilité déterministes et probabilistes », vous avez une analyse qui porte sur les résultats dans l'arbre de décision puisque

l'industriel fait varier la proportion de patients en réponse partielle. C'est d'ailleurs l'un des arguments qu'il va présenter dans son audition.

Vous voyez que dans le modèle, dans la partie surlignée en jaune qui est une extraction du modèle Excel, lorsque la proportion de réponses partielles est variée, c'est en fait seulement au sein de l'état réponse partielle et non-réponse. Dans la ligne du dessous, vous avez le pourcentage complémentaire à ce premier pourcentage qui est varié dans les analyses, et dans la mesure où le modèle agrège ces deux états de santé, réponse partielle et non-réponse, nous ne voyons pas bien comment la variation de ce pourcentage pourrait avoir un effet dans la modélisation ni en quoi cela représente une analyse de l'incertitude entourant le résultat.

Vous avez ici le résultat de l'analyse principale, qui repose sur la répartition entre les différents niveaux de réponse hématologique qui sont dans le second tableau. Vous voyez qu'en fonction des protocoles mis en œuvre, soit DVCd pour le bras qui comprend le daratumumab, soit VCd pour le bras comparateur, vous avez, pour les trois premiers cycles du modèle qui correspondent aux trois premiers mois de la modélisation, une répartition dans les différents niveaux de réponse hématologique qui est décrite. C'est vraiment l'analyse de base de l'efficacité dans l'analyse de référence.

L'industriel nous présente les analyses en sous-populations comme étant des analyses évaluant différents niveaux de réponse hématologique. De fait, nous avons des analyses en population en fonction des stades de la maladie, mais dans lesquels nous avons une répartition par niveau de réponse qui n'est pas présentée mais qui a priori varie à la fois pour le traitement évalué, daratumumab, et pour le comparateur. Cela ne constitue donc pas en tant que tel, en tout cas dans la façon dont la commission l'avait interprété lors de la première évaluation, une analyse de sensibilité sur l'efficacité, puisque par exemple nous n'avons pas une analyse dans laquelle on ferait varier le taux de réponse complète, qui était le critère de jugement principal. Par ailleurs, ces résultats étaient présentés à titre exploratoire puisqu'il n'y avait pas de stratification dans l'essai clinique en fonction du stade de la maladie.

Pour mémoire, dans l'avis de la CEESP, nous avons émis trois réserves majeures :

- une première réserve majeure sur l'incohérence méthodologique entre les hypothèses et l'approche retenue dans la modélisation dans un contexte de données cliniques immatures ;
- une deuxième réserve majeure sur une approche non recevable de valorisation des utilités ;

- une dernière réserve majeure sur l'absence d'analyse de l'incertitude entourant l'efficacité du traitement.

Le laboratoire vient aujourd'hui en audition pour demander la requalification des trois réserves majeures en réserves importantes.

Ses arguments concernant la première réserve, sur l'incohérence de la modélisation, consistent à nous dire que finalement, les données sont limitées mais qu'il a pris la meilleure source de données possible pour informer le modèle. Sur l'évolution vers la défaillance d'organe, il n'y avait pas de données externes donc il prend les données ANDROMEDA tout en reconnaissant qu'elles sont immatures. Pour la survie globale, où les données ne sont pas plus matures, il utilise une source externe qu'il a pu identifier, mais il revient utiliser des données de l'essai ANDROMEDA quand même pour répartir les décès au sein des états de santé.

Il nous précise qu'il n'y a pas de risque constant sur la mortalité, ce que nous avons écrit dans l'avis, et de fait c'était une erreur de notre part.

Mme PARIS.- Excuse-moi, juste une seconde. Samantha, sais-tu à qui est le numéro de téléphone qui vient d'entrer ?

M. PERRIER.- Bonjour, Valérie. C'est Lionel. Je me suis connecté par téléphone, je suis désolé.

Mme PARIS.- Je voulais juste vérifier, parce que nous attendons le laboratoire et j'ai vu que quelqu'un était déjà en salle d'attente. Excuse-moi.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Enfin, l'industriel nous précise qu'il a recouru aux données cliniques de l'essai indépendamment de l'effet traitement, donc c'est vrai qu'il ne prend pas une évolution du taux de réponse hématologique vers la défaillance d'organe propre à chaque traitement, mais ceci dit les données sont immatures sur l'ensemble de l'essai clinique et pas seulement sur chacun des bras. Cela ne remet donc pas du tout en cause la critique qui avait été faite par la CEESP, me semble-t-il.

Concernant la réserve majeure sur les utilités, le laboratoire se défend en disant que c'est un choix conservateur par rapport à une autre approche. Cela ne va pas jusqu'à dire qu'il ne considère pas d'effet sur la qualité de vie dans son traitement, parce que de fait, dans son essai clinique, il n'observe pas d'effet traitement sur la qualité de vie et l'hypothèse selon laquelle il y aurait un effet sur la qualité de vie attendu est probablement juste au-delà des 6 mois ou 1 an de l'essai clinique, mais nous n'avons aucune donnée qui permette de le montrer puisqu'ils n'utilisent que des données à 3 mois.

Par ailleurs, ils nous présentent le fait qu'en mappant les données vers de l'EQ-5D-3L, on a des résultats qui reflètent les valeurs corrélées au niveau de réponse hématologique, mais finalement

cela revient un peu à sélectionner les données qui viennent confirmer l'hypothèse préalable sans forcément avoir eu une démarche rigoureuse d'évaluation de la qualité de vie.

Enfin, concernant les dernières réserves sur les analyses de sensibilité, le laboratoire a analysé la proportion des réponders partiels, mais comme je vous l'ai indiqué plus haut il n'est pas attendu qu'il y ait la moindre modification de cette variation dans le modèle compte tenu de la construction du modèle.

Enfin, il vient nous dire que l'analyse en sous-populations est de fait une analyse qui vient tester différents niveaux d'efficacité du traitement, et c'est sûr que techniquement cela revient à simuler le résultat fondé sur une répartition différente des niveaux de réponse hématologique, mais par contre cela ne vient pas du tout explorer l'incertitude autour du résultat sur la réponse hématologique telle qu'elle est observée dans l'essai clinique. C'est une variation qui n'a aucun fondement cohérent par rapport à l'objectif d'une analyse de sensibilité sur l'efficacité du traitement.

Je vous propose donc différentes questions au laboratoire pour échanger avec eux sur les arguments qu'ils vont proposer.

Je propose de les interroger d'une part sur la validité des données d'ANDROMEDA sur la survenue des événements cliniques indépendants du traitement, alors que leurs données sont immatures et que ce n'était pas l'objectif de l'étude que d'évaluer le lien entre réponse hématologique et événement clinique.

Concernant la réserve sur les utilités, en quoi des données à 3 mois en EQ-5D-3L peuvent-elles être pertinentes pour mesurer l'évaluation de la qualité de vie alors que l'on estime qu'à 6 mois il n'y a pas de recul suffisant pour évaluer l'impact du traitement sur les organes ?

Concernant les analyses de sensibilité, il s'agit de leur demander de confirmer l'interprétation que nous faisons de la variation du taux de réponse partielle, d'une part, et d'autre part d'expliquer en quoi les analyses en sous-populations viennent documenter l'incertitude sur la réponse hématologique, en particulier sur le taux de réponse complète.

Enfin, cette variation n'est pas présentée dans le modèle et on ne sait pas du tout quelle répartition entre niveaux de réponse a été testée dans les analyses en sous-populations, mais en quoi serait-elle éventuellement représentative de la variation attendue sur la réponse hématologique compte tenu de la maturité des données ?

Je vais m'arrêter-là. Nous allons attendre l'audition pour faire les propositions de modification des réserves, à moins que vous ne préfériez que je vous fasse déjà des propositions de reformulation des réserves avant la présentation du laboratoire.

Mme PARIS.- Y a-t-il des commentaires ou des réactions ? Cela fait beaucoup de choses, mais il vaut mieux que nous nous préparions à recevoir le laboratoire. Jennifer ?

Mme MARGIER.- J'ai juste une question. Ils ont une ASMR IV, et nous allons jusqu'au bout du processus. Est-ce comme cela que l'on fait habituellement ?

Mme PARIS.- Oui, c'est comme cela que nous faisons habituellement.

Mme MARGIER.- Oui.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Nous n'avons pas toujours la réponse de la CT au moment où nous voyons les dossiers en CEESP, mais effectivement, de toute façon nous publions tous les avis.

Mme PARIS.- C'est sûr que du coup, cela remet en cause l'utilisation par le CEPS de cet avis. Y a-t-il d'autres questions ?

Je réagis parce que j'ai vu Pierre se connecter, et j'avais compris qu'il devait se déplacer et même l'annoncer. Je ne sais pas si j'ai rêvé.

M. le Dr HERTZ.- Je ne sais pas si sur ce dossier je suis en déport.

Mme FERRETTI, pour la HAS.- C'est DARZALEX de JANSSEN.

M. le Dr HERTZ.- Si, tu as raison. Je n'ai effectivement pas repris l'ordre du jour. Dans ce cas, à tout à l'heure.

Mme PARIS.- En principe, nous reprenons à 14 heures 45 sur le dossier suivant.

M. le Dr HERTZ.- D'accord. À tout à l'heure. Pardon.

(Pierre Hertz quitte la séance.)

Mme PARIS.- À tout à l'heure. J'ai une demande de prise de parole de Marc.

M. le Pr BARDOU.- Je n'ai plus les diapositives sous les yeux, mais j'ai une petite question sur le premier point sur la modélisation. Je l'ai en tête. Il y a une remarque disant que l'objectif n'est pas d'évaluer le lien entre réponse hématologique et événement clinique, mais d'évaluer les traitements sur la réponse hématologique.

Je comprends la formulation, mais je ne comprends pas bien le message que cela sous-entend parce que pour moi, la question que l'on se pose est celle de la relation entre la réponse hématologique et l'événement clinique. Du coup, est-ce que la critique qui leur est faite est qu'ils n'ont pas fait cette corrélation, ou que ce n'est pas la corrélation qui nous intéresse entre réponse hématologique et événement clinique ?

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Si, la corrélation nous intéresse, parce que si elle était démontrée elle permettrait d'utiliser les données de l'essai dans le modèle.

M. le Pr BARDOU.- Mais ce n'est pas ce qu'ils ont fait.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Ce n'était pas l'objectif de l'étude.

M. le Pr BARDOU.- D'accord. Nous sommes bien d'accord là-dessus.

Mme le Dr MINKA.- J'aurais une question.

Mme PARIS.- Oui, je t'en prie, Océane.

Mme le Dr MINKA.- Merci pour la présentation. Il me semble que la dernière fois que nous avons suivi cette présentation, peut-être que c'était sur un autre dossier, mais on avait supposé une hypothèse des risques constants sur la modélisation de Markov qu'ils avaient faite. Est-ce encore vérifié ou pas du tout ?

Un Chef de Projet, pour la HAS.- En fait, ils font cette hypothèse pour tous les paramètres, sauf la mortalité. Ils font cette hypothèse sur l'évolution vers la deuxième ligne de traitement et sur la survenue de défaillance d'organe.

Finalement, une autre façon de reformuler notre réserve majeure sur la modélisation est surtout qu'ils nous disent à la fois que les données sont immatures, que l'on ne peut donc pas extrapoler les données et que donc on fait un modèle de Markov que l'on va alimenter avec des données externes — parce que s'ils avaient observé directement les événements cliniques, ils auraient pu envisager un modèle d'aire sous la courbe -, mais on n'a pas de données externes donc finalement on prend quand même les données de l'essai clinique qui sont immatures.

Le problème fondamental est surtout sur l'immaturité des données. Le fait d'avoir utilisé un modèle de Markov plutôt qu'un modèle d'aire sous la courbe fait que nous avons formulé la réserve un peu différemment, mais quand même le problème de fond est que l'on n'a pas de données suffisamment matures pour relier le résultat du produit sur les événements cliniques.

Mme le Dr MINKA.- D'accord, je comprends.

Mme PARIS.- Je pense que nous ne pouvons pas prendre l'audition en avance. D'abord, je ne sais pas si tous les participants sont là. Nous attendons trois personnes. C'est cela ?

(Gabriel Guigand, Camille Dalibot, Nicolò Prosa et Rémi Monnier, représentants de l'industriel, rejoignent la séance.)

Mme PARIS.- Je pense que nous devrions être au complet, ou à peu près. Je suis Valérie Paris, la Présidente de la CEESP, et je vous accueille avec tous les membres de la CEESP présents cet après-

midi. Vous avez souhaité venir nous exposer vos arguments pour contester des niveaux de réserve dans l'analyse de votre dossier. Je propose que vous vous présentiez très rapidement.

M. GUIGAND.- Très bien. Tout d'abord, Madame la Présidente, Madame et Monsieur les Vice-Présidents, Mesdames et Messieurs les membres de la commission, bonjour à tous. Je suis Gabriel Guigand, Directeur prix et affaires économiques au sein des laboratoires JANSSEN. Aujourd'hui, je suis accompagné de Camille Calibot, en charge de l'évaluation économique de DARZALEX dans cette extension d'indication, de Monsieur Nicolò Prosa, responsable scientifique daratumumab au sein du département affaires médicales, et également de Monsieur Rémi Monnier, consultant senior chez IQVIA, la société qui nous a accompagnés pour l'adaptation des modèles au contexte français.

Je tenais tout d'abord à vous remercier de nous donner l'opportunité de vous rencontrer aujourd'hui pour échanger autour de l'évaluation médicoéconomique de DARZALEX dans cette extension d'indication, l'amylose à chaînes légères. En préambule, nous souhaitons très rapidement revenir sur le contexte de cette évaluation et porter à votre connaissance les conclusions récentes de la commission de la transparence.

DARZALEX, dont le principe actif est le daratumumab, est un anticorps monoclonal disponible sur le marché français depuis juin 2019 dans le traitement de l'amylose. Ce médicament a fait l'objet de plusieurs extensions d'indication, notamment la dernière dans l'amylose à chaînes légères en juin dernier.

L'amylose AL est une maladie rare qui touche environ 700 patients en France chaque année. C'est aussi une maladie grave qui engage le pronostic vital et dont la prise en charge constitue une urgence thérapeutique.

C'est le premier médicament aujourd'hui à disposer d'une AMM dans cette indication et cette AMM a été octroyée sur la base des résultats de l'étude ANDROMEDA, une étude qui répond aux principaux standards en matière de méthodologie, et dont la qualité a été reconnue par la commission de la transparence dans son avis du 16 février dernier.

Sur la base des résultats de cette étude, la commission de la transparence a considéré que DARZALEX, en association au protocole VCd, apportait un service médical rendu important et une ASMR de niveau IV par rapport au protocole VCd seul.

S'agissant de l'évaluation économique, le dossier DARZALEX a été déposé en parallèle du dossier de transparence le 9 septembre 2021 et le projet d'avis a été adopté par votre commission le 15 février dernier. Dans ses conclusions, la CEESP a invalidé l'analyse de l'efficience en raison de trois réserves majeures portant sur :

- l'incohérence méthodologique entre les hypothèses et l'approche retenue ;
- l'approche non recevable de valorisation des utilités ;
- l'absence d'analyse de l'incertitude autour de l'efficacité du traitement.

En l'absence d'échange technique sur ce dossier, nous avons saisi cette opportunité d'audition pour vous apporter des éléments qui permettront :

- de démontrer que l'approche méthodologique retenue reste cohérente au regard des données dont nous disposons et des hypothèses formulées ;
- d'expliquer en quoi l'approche retenue pour les utilités nous semble acceptable ;
- de discuter des éléments qui éclairent l'incertitude autour de données de l'efficacité du traitement.

Quelle est notre demande dans le cadre de cette audition ? Vous l'avez indiqué, il s'agit de la requalification des trois réserves majeures en réserves importantes. Je laisse maintenant la parole à Camille Dalibot, qui va revenir en détail sur ces éléments.

Mme DALIBOT.- Merci beaucoup, Gabriel. Effectivement, je vous propose de commencer par un rappel très rapide de la structure du modèle qui a été présenté. Il s'agit d'un modèle en deux parties qui comprend un arbre de décision qui couvre la période du diagnostic jusqu'à l'évaluation de la réponse hématologique, suivi d'un modèle de Markov qui va modéliser la progression de la maladie.

Dans la première partie, au cours de l'arbre de décision, les patients vont être répartis selon le niveau de réponse en fonction de la réponse au traitement reçu, entre les niveaux « réponse complète », « très bonne réponse partielle » et, dans un état fusionné, « réponse partielle » et « non-réponse ».

Ensuite, indépendamment du bras de traitement, les patients vont continuer de progresser dans la maladie selon leur niveau de réponse. On va donc retrouver différents états de santé, à savoir le traitement de première ligne et l'absence de traitement ou le traitement de maintenance pour les niveaux de réponse « réponse complète » et « très bonne réponse partielle », ainsi que la seconde ligne de traitement pour l'ensemble des niveaux de réponse. À partir de ces trois états de santé, on va pouvoir évoluer vers la défaillance d'organe et vers le décès.

Je vous propose de revenir sur la première réserve majeure en lien avec la modélisation, et plus précisément l'estimation des probabilités de transition. Le libellé de la réserve était « incohérence méthodologique entre les hypothèses et l'approche retenue dans un contexte de données cliniques immatures ».

Plus précisément, il était remis en question l'hypothèse de risque constant alors que les données sont trop immatures pour être extrapolées, mais également cette hypothèse de risque constant alors que les données de survie globale sont extrapolées à partir de fonctions ne reposant pas sur un risque constant. Tout d'abord, nous tenions à vous rappeler que nous sommes dans un contexte de maladie rare pour lequel peu de données sont disponibles. Dans le cadre de son plan de développement, JANSSEN a développé une étude ANDROMEDA qui était une étude de phase 3, de supériorité, randomisée, versus le traitement actif VCd. Malgré ce contexte de maladie rare, nous avons pu inclure un grand nombre de patients et démontrer la supériorité de DVCd versus VCd sur la réponse hématologique, qui était aussi notre critère principal.

En parallèle, nous avons conduit une revue systématique de la littérature dans le but d'identifier toutes les sources de données externes relatives à l'amylose, et ainsi garantir l'utilisation de données les plus robustes possible. Dans le cadre de cette revue systématique, nous avons pu identifier trois sources de données : l'étude Kastiris, l'étude de l'EMN23 qui était une étude de données en vie réelle, et l'étude de Palladini.

Comment ces données ont-elles été utilisées ? Dans l'arbre de décision, nous avons choisi d'utiliser les données ANDROMEDA pour documenter l'effet du traitement et distribuer les patients selon les différents niveaux de réponse. Dans le modèle de Markov, indépendamment du bras de traitement, nous avons utilisé également les données ANDROMEDA pour documenter l'évolution de la maladie, et lorsque cela était possible, nous avons utilisé les sources de données externes, comme c'était le cas pour la survie globale, et nous avons choisi d'utiliser l'étude Kastiris qui était pour nous la source de données la plus robuste puisqu'elle présentait le plus de similitudes avec l'étude ANDROMEDA.

Dans cette slide, je vous propose de revenir plus précisément sur la notion d'incohérence entre l'hypothèse des risques constants formulée lorsque les données d'ANDROMEDA étaient utilisées et l'absence d'hypothèse des risques constants pour la survie globale.

Comme nous venons de le voir, les transitions dans le modèle de Markov, hors survie globale, sont modélisées via les données ANDROMEDA. Il s'agit finalement de l'hypothèse simplificatrice que le nombre d'événements observés au cours de l'essai est constant au cours du temps. Nous avons fait cette hypothèse afin de limiter l'incertitude apportée par une estimation de l'évolution du risque dans le temps en l'absence de données dans le cadre de l'essai clinique, mais aussi de source externe. Ainsi, ce n'est pas vraiment une hypothèse de risque qui est définie a priori, mais plus la conséquence des données qui étaient disponibles.

Enfin, nous tenions à rappeler que l'impact attendu est très limité puisque l'implémentation de ces hypothèses reste indépendante du bras de traitement. Pour la survie globale, et en présence

d'une source externe disponible, l'étude de Kastritis, il n'a pas été nécessaire de faire une hypothèse de risque constant. Ainsi, des fonctions d'extrapolation spécifiques aux niveaux de réponse ont été sélectionnées selon les critères statistiques et cliniques habituels. Enfin, nous avons pu tester différentes fonctions dans le cadre de l'analyse de sensibilité.

Nous tenions également à vous rappeler le caractère conservateur du choix de l'étude de Kastritis, puisqu'une autre source était disponible, celle de l'EMN23, pour laquelle le RDCR était diminué de 30 % lorsque cette source de données était utilisée.

Compte tenu :

- de l'utilisation de la meilleure donnée disponible ;
- du caractère simplificateur de l'hypothèse de risque constant lorsque la source ANDROMEDA était utilisée ;
- du recours aux données de la littérature permettant de ne pas formuler cette hypothèse de risque ;
- de l'impact limité de ces hypothèses au regard de l'implémentation indépendante du bras de traitement ;

nous pouvons conclure que les choix de modélisation que nous avons faits sont hétérogènes, mais cohérents avec les données disponibles. De ce fait, nous vous proposons une requalification du niveau de réserve en réserve importante.

Maintenant, je vous propose de revenir sur la réserve majeure en lien avec l'estimation des utilités, dont le libellé était « approche non recevable de la valorisation des utilités ». Ici, il était plus précisément question de la recevabilité de la conversion du questionnaire 5L vers le 3L afin d'aboutir à des données cliniquement plausibles. Dans un premier temps, nous souhaitions revenir sur le choix de notre source de données, qui était l'essai ANDROMEDA. Nous tenions à rappeler que c'était la seule source de données spécifique, c'est-à-dire spécifique à l'indication et au traitement, et pour laquelle des données par niveau de réponse étaient disponibles. Néanmoins, la durée de suivi était limitée.

De plus, en cohérence avec l'évaluation de la réponse hématologique à 3 mois, nous avons fait le choix d'inclure les scores d'utilité collectés à 3 mois. Ce choix était attendu comme conservateur, puisqu'il sous-estime potentiellement le bénéfice clinique. En effet, l'amélioration clinique chez les patients atteints d'amylose est généralement observée à partir de 6 mois à 1 an après l'initiation du traitement, conformément aux avis d'experts et à la contribution d'association de patients que nous avons pu collecter.

Ici, je vous propose de revenir plus précisément sur la notion de conversion des données du 5L vers le 3 L. Comme nous venons de le voir, nous avons utilisé les données de l'essai ANDROMEDA et ce choix nous paraît conservateur. Néanmoins, les scores collectés au cours de l'essai clinique via le questionnaire 5L ne permettaient pas de refléter le bénéfice clinique attendu, puisque les scores d'utilité pour les patients en très bonne réponse partielle étaient inférieurs aux scores d'utilité pour les patients en non-réponse et en réponse partielle. Les explications possibles à ce résultat étaient notamment la durée du suivi, mais également la granularité et la construction du questionnaire 5L, pour lequel il est connu une possible surestimation des valeurs des états de santé graves ou une sous-estimation des états légers et modérés, comparativement au questionnaire 3 L.

Compte tenu de ces explications, nous avons mappé les données vers le 3L, pour lequel nous avons retrouvé des données d'utilité qui reflétaient la progression attendue des scores d'utilité. En outre, ce choix était conservateur puisque le RDCR retrouvé en utilisant le set de données 3L était supérieur à celui avec les données liées à l'utilisation du 5L.

Enfin, l'incertitude liée aux données d'utilité était complètement explorée, puisque les scores d'utilité ont été inclus dans la PSA et la DSA, et les données liées au scénario incluant les données du 5L ont été présentées dans le cadre du dossier. En outre, l'impact était limité puisqu'une diminution de 14 % était observée.

Ainsi, conformément au guide méthodologique, nous pouvons dire que les choix ont été conservateurs, que l'impact a été exploré et qu'il est limité. Pour cette raison, nous vous proposons également une requalification de cette réserve en réserve importante.

Je vous propose maintenant de passer à la dernière réserve, qui était en lien avec l'analyse de l'incertitude. Le libellé était « 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 ».

Tout d'abord, de fait, nous ne pouvons que reconnaître le fait que l'incertitude n'a pas été complètement explorée autour de l'effet du traitement. Néanmoins, les analyses de sensibilité explorent partiellement ce paramètre, et notamment la proportion de patients en réponse partielle a été intégrée à la PSA. Ce paramètre impacte directement la réponse hématologique des patients dans l'état PR/NR.

En outre, des analyses complémentaires sur les sous-groupes Mayo, visant à faire varier la distribution des patients dans l'arbre de décision, ont également été présentées.

Enfin, des similarités avec une limite méthodologique présentée dans l'avis de CABOMETYX, évaluée en tant que réserve importante, ont été retrouvées. Bien sûr, nous ne disposons pas de l'ensemble des éléments du dossier et nous vous laissons juges de la pertinence de ces éléments.

Ainsi, compte tenu de l'exploration partielle de la sensibilité du modèle et de l'incertitude, nous vous proposons une requalification en réserve importante pour cette réserve également.

M. GUIGAND.- Merci beaucoup, Camille, pour cette présentation. En conclusion, nous pouvons dire que bien sûr il persiste des limites inhérentes à la modélisation, et en particulier dans ce contexte de maladie rare, néanmoins, au cours de la présentation, nous espérons avoir pu montrer que :

- premièrement, les choix de modélisation sont hétérogènes, mais cohérents au vu des données dont nous disposons et que faire d'autres choix aurait finalement augmenté l'incertitude sur les estimations ;
- deuxièmement, la méthode d'estimation des utilités est acceptable et a été conduite autant que possible en conformité avec le guide méthodologique ;
- enfin, les analyses de sensibilité autour de l'efficacité du traitement ont été certes réalisées partiellement, mais permettent d'éclairer en partie l'incertitude et la sensibilité du modèle autour de ce paramètre.

Pour l'ensemble de ces raisons, nous sollicitons donc une requalification du niveau de réserve et proposons un niveau de réserve important pour l'ensemble des trois réserves revues précédemment. Un grand merci pour votre attention, nous sommes maintenant ouverts à la discussion et aux questions susceptibles de se poser. Merci.

Mme PARIS.- Merci beaucoup pour cette présentation très claire. Avons-nous des questions ? Je crois que l'équipe a préparé des questions, et bien sûr les membres de la CEESP sont invités à poser des questions s'ils le souhaitent également. Je laisse notre chef de projet

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Oui, merci. J'avais une question concernant la première réserve sur la modélisation. Vous indiquez dans le rapport que les données sont trop immatures pour utiliser les résultats de l'étude ANDROMEDA sur la survenue des défaillances d'organe et la survie globale. D'ailleurs, vous allez chercher des données externes sur la survie globale.

Vous expliquez bien que vous n'extrapolez pas les données en fonction du traitement mais bien en fonction de la réponse hématologique. Cependant, avez-vous une analyse un peu statistique qui permette de valider la corrélation entre réponse hématologique et survenue de défaillance d'organe, puisque c'est finalement ce critère que vous utilisez dans le protocole de l'essai

ANDROMEDA qui a priori n'avait pas pour objectif d'estimer l'effet de différents niveaux de réponse hématologique sur la survenue de défaillances d'organe ?

C'est ma première question. J'en ai d'autres et je ne sais pas si vous voulez que je les pose toutes ou si vous répondez au fur et à mesure.

Mme DALIBOT.- Je ne sais pas si tu as des éléments de réponse, Rémi.

M. MONNIER.- Pour moi, la question est très clinique et en lien avec l'essai. Je laisse Nicolò y répondre.

M. PROSA.- Effectivement, l'étude est composée d'un critère principal qui est la réponse complète hématologique, comme vous avez pu le voir, alors que ce qui concerne la dégradation d'organe est en lien avec un critère secondaire qui est la MOD-PFS, qui est la survie sans progression hématologique en lien avec la dégradation d'organe.

Ce choix a été fait comme critère secondaire hiérarchisé, mais n'est pas en lien avec le critère primaire, qui est la réponse complète hématologique. Ce sont donc deux critères différents. Le critère primaire est la réponse complète hématologique et le critère secondaire est la MOD-PFS, en sachant que l'OS est un critère secondaire hiérarchisé. Je ne sais pas si c'était votre question.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Oui, mais il me semble que dans le modèle, c'est bien cette corrélation-là qui est utilisée pour déterminer les probabilités de transition depuis le niveau de réponse hématologique vers la défaillance d'organe ou la MOD-PFS. Nous ne discutons pas là du proxy MOD-PFS pour décrire la défaillance d'organe. C'est vraiment le lien avec la réponse hématologique qui pose question.

M. PROSA.- Je ne sais pas si tu veux intervenir, Camille, mais à ce jour nous n'avons pas de données dans ANDROMEDA qui démontre un lien direct entre la réponse complète hématologique et la dégradation d'organe, parce que cela n'est pas prévu au protocole de l'étude.

Mme DALIBOT.- Il me semble que les données pour la MOD-PFS étaient stratifiées par réponse hématologique dans la façon dont cela a été extrait de l'essai ANDROMEDA. Les données de MOD-PFS étaient spécifiques du niveau de réponse.

M. PROSA.- Les données de MOD-PFS étaient spécifiques du niveau de réponse, absolument. Nous l'avons montré dans l'étude.

Mme DALIBOT.- Je ne sais pas si cela répond à votre question.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Il ne me semble pas que ces données aient été présentées en soutien de la modélisation dans le rapport technique. Cela ne me dit rien.

Par ailleurs, j'avais une autre question en lien avec cette première réserve. Effectivement, il n'y a pas d'hypothèse de risque constant dans le temps sur la survie globale. Par contre, vous nous confirmez bien que la répartition des décès entre les états de santé d'origine est bien constante tout au long de la modélisation.

Du coup, dans la mesure où l'essai clinique porte sur les premiers mois de prise en charge de la maladie, on s'attend à observer beaucoup plus de décès dans des états de première ligne de traitement, voire de deuxième ligne de traitement, que dans la défaillance d'organe. En effet, par construction, compte tenu de la faible durée de l'essai par rapport à l'histoire naturelle de la maladie, il y a encore peu de patients qui sont dans l'état défaillance d'organe.

Que pouvez-vous dire à propos du fait que du coup, cette répartition entre les états d'origine des décès ne soit pas forcément représentative de l'ensemble de l'histoire naturelle de la maladie ?

Mme DALIBOT.- Je confirme que cette hypothèse a été faite. Néanmoins, pour nous cela présentait moins d'incertitudes de faire cette hypothèse-là que d'imaginer dans le temps comment ces données auraient pu évoluer. Rémi, je ne sais pas si tu souhaites compléter.

M. MONNIER.- Oui, c'est cela. Les données disponibles dans la littérature ne permettaient pas de savoir de quel état de santé modélisé dans l'essai ces patients venaient, donc il y a eu cette hypothèse de faite pour pouvoir compléter le modèle, en sachant que la structure du modèle a complètement été validée et qu'après, il y a eu toute cette problématique de pouvoir alimenter le modèle et les différents états de santé du modèle.

Pour revenir sur l'extrapolation des données et le risque constant, ce qui est dit dans le rapport technique c'est qu'effectivement il y a un problème de maturité des données d'ANDROMEDA pour faire les extrapolations. Ce qui aurait dû être précisé dans le rapport technique, c'est que c'était les extrapolations impliquant un risque non constant dans le temps. C'est pour cela qu'il y a eu l'utilisation d'une hypothèse simplificatrice, comme il a été dit, et le choix le plus pratique à faire dans ces conditions était d'utiliser la fonction exponentielle.

Comme cela a bien été dit aussi, ce n'est pas spécifique à un traitement. À partir du moment où les patients sont dans le modèle de Markov, il n'y a pas de différence entre les traitements donc on ne s'attend pas à ce qu'il y ait un effet positif pour l'un ou l'autre des traitements. Encore une fois, c'est une simplification qui est faite.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Très bien, merci. J'avais une autre question sur les utilités. Vous écrivez dans le rapport que la réponse pour laquelle vous observez des résultats contre-intuitifs dans les données d'ANDROMEDA sur le questionnaire EQ-5D-5L est liée au fait que la durée de l'essai est trop courte pour évaluer l'impact du traitement sur la qualité de vie, puisqu'on attend

un effet différé du traitement sur les organes, ce qui modifie la qualité de vie des patients par rapport à la réponse hématologique.

Comment justifiez-vous que du coup, les données à 3 mois, qui sont encore plus courtes que les premières données que vous aviez présentées, puissent être représentatives de l'effet du traitement sur la qualité de vie des patients ? À 3 mois, a fortiori, on observe encore moins d'effets sur la qualité de vie qu'à 6 mois.

Mme DALIBOT.- Je pense que dans les deux sets de données, que ce soit à 3 mois ou à 6 mois, nous n'avons pas pu capter le bénéfice. Le choix qui a été fait était donc finalement d'être cohérent avec le délai d'évaluation de la réponse hématologique, qui était à 3 mois dans le modèle. Comme de toute façon pour les deux sets de données nous n'arrivions pas à capter de différence en termes d'utilité, nous avons fait ce choix de cohérence méthodologique.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Merci. J'ai encore une dernière série de questions concernant les analyses de sensibilité. Vous dites que la première analyse qui a été faite était de faire varier le taux de PR en analyse déterministe et dans l'analyse probabiliste. Or, dans le modèle il est indiqué que le taux de PR est le complément du taux de non-réponse dans l'état agrégé « non-réponse/réponse partielle ».

Du coup, dans la mesure où ces deux états sont agrégés dans le modèle, en quoi la variation du taux de PR représente-t-elle une analyse de l'incertitude qui entoure le résultat ? Pourquoi ne pas avoir fait varier plutôt le taux de réponse complète, qui était le critère principal de jugement dans l'essai clinique et qui est vraiment le critère d'efficacité du traitement ?

Mme DALIBOT.- Pour répondre à la première partie, le taux de PR impacte directement l'efficacité dans l'état PR/NR, puisque finalement cela va apporter plus de poids aux patients qui sont en réponse partielle. Cela va donc modifier les données de réponse hématologique sur le cycle 1 à 3. C'est donc pour répondre à la première partie de votre question.

Sur la deuxième partie de la question, effectivement, quand nous disons que nous reconnaissons que nous n'avons pas complètement exploré l'incertitude, c'est que nous savons que c'est ce qui aurait dû être fait et que nous n'avons malheureusement pas pu intégrer dans notre analyse. Je ne sais pas si tu veux compléter sur l'une ou l'autre des réponses, Rémi.

M. MONNIER.- Non, je n'ai rien à ajouter, c'est clair.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Sur le premier point, je suis désolée, il y a un élément qui m'échappe. Finalement, vous avez une répartition entre la réponse complète, la très bonne réponse partielle, puis la réponse partielle et la non-réponse qui sont agrégées. Il y a 10 % de non-réponses ou réponses partielles. Si vous répartissiez différemment entre les deux niveaux, par

exemple 5-5 versus 7-3, cela changerait-il vraiment quelque chose dans le modèle ? En effet, dans la mesure où le départ du Markov est l'état agrégé, il y aura toujours 10 % même si à l'intérieur la variation passe par exemple de 3 à 5 pour l'un des deux états. Non ?

Mme DALIBOT.- Pour moi, justement la variation se fait sur les cycles 1 à 3, donc cela va potentiellement modifier la répartition des patients au troisième cycle.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Mais au sein d'un état qui est agrégé.

Mme DALIBOT.- Oui, au sein d'un état qui est agrégé, mais cela apporte plus de poids aux patients PR.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Oui, mais il me semble qu'ils sont traités de la même façon qu'ils soient PR ou NR dans toute la modélisation ensuite. Je ne sais pas s'il est vraiment attendu un effet sur le modèle.

Mme DALIBOT.- Oui. Rémi, je ne sais pas si tu as des éléments complémentaires.

M. MONNIER.- En lien avec cela, la question ensuite est de savoir ce qui aurait pu être fait pour distinguer ces états PR et NR. Les données qui ont été utilisées reposent sur des données plutôt PR, donc on a eu tendance à améliorer les données du pool de patients PR-NR dans la mesure où l'on appliquait les données PR à l'ensemble de ces patients. Vu que les patients du bras VCd ont plutôt tendance à être en PR-NR, nous avons appliqué des résultats meilleurs. C'est pour cela.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- D'accord, merci. J'ai une dernière question. Vous présentez les analyses en sous-populations comme étant des analyses de sensibilité sur l'efficacité. Or, il me semble que dans le rapport technique nous n'avons pas les répartitions entre différents niveaux de réponse hématologique qui sont simulées dans le modèle sur ces différentes sous-populations, mais a priori, elles varient à la fois pour le traitement évalué et le comparateur, c'est-à-dire à la fois la stratégie DVCd et la stratégie VCd. Du coup, dans quelle mesure est-ce vraiment une analyse de l'incertitude qui entoure le taux de réponse complète de la stratégie à base de daratumumab toutes choses égales par ailleurs, c'est-à-dire sans faire varier concomitamment l'efficacité du comparateur ? C'est ma dernière question.

Mme DALIBOT.- À mon sens, effectivement, ces analyses ne permettent pas vraiment d'explorer l'incertitude autour du paramètre en lui-même, mais plus d'analyser la sensibilité du modèle à ce paramètre-là.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Je vous remercie pour vos réponses, je n'ai pas d'autres questions.

Mme PARIS.- Des membres de la commission désirent-ils poser des questions sur ce dossier ?
Sandrine ?

Mme LOUBIERE.- J'ai une question concernant le dernier questionnement du chef de projet sur l'analyse de sensibilité. Vous dites que vous proposez des analyses qui sont finalement des analyses exploratoires de l'analyse de sensibilité sur le critère de jugement qui est la réponse attendue. Je me pose la question suivante. J'imagine que dans l'échange technique, il vous a été demandé de présenter une analyse sur ce critère d'efficacité. J'aimerais vous entendre sur la question de savoir pourquoi vous n'avez pas pu le faire.

M. GUIGAND.- Nous n'avons pas eu d'échange technique pour ce dossier. Vous l'avez compris, c'est la première fois qu'un médicament a une AMM dans cette indication. C'est aussi la première fois qu'un modèle est développé dans cette indication. Pour ne rien vous cacher, nous avons reçu le modèle assez tardivement et nous étions contraints de déposer le dossier CEESP dans les trois mois suivant l'AMM. C'est pour cette raison que toute l'incertitude autour de l'efficacité au traitement n'a pas été intégrée dans la soumission initiale, malheureusement. En tout cas, nous n'avons pas eu l'opportunité de répondre à ces questions au cours d'un échange technique puisqu'il n'a pas eu lieu.

Mme LOUBIERE.- Je n'avais pas noté ce point.

M. GUIGAND.- Camille, tu voulais ajouter quelque chose ?

Mme DALIBOT.- Oui. La difficulté que nous avons eue est que ce paramètre n'a pas été intégré dans le modèle que nous avons reçu du global, parce qu'en fait c'est un paramètre autour duquel ils jugeaient qu'il n'y avait pas d'incertitude. Ce sont les modèles qui ont été soumis aux différentes autorités des autres pays et effectivement, pour la France nous avons cette exigence-là et en même temps cette contrainte de temps.

Mme PARIS.- C'est entendu, merci beaucoup. Je crois que nous avons épuisé le temps de l'audition. Il faut que nous terminions, puisque comme vous le savez nous nous attachons à être équitables et à donner exactement le même temps à tous les laboratoires qui s'expriment. Je vous remercie encore d'être venus argumenter et répondre aux questions. Nous allons continuer le traitement de ce dossier en CEESP. Merci beaucoup.

M. GUIGAND.- Merci à vous et très bonne fin de journée.

(Les représentants de l'industriel quittent la séance.)

Mme PARIS.- Il y a une question de Maria-Laura dans le tchat. Effectivement, nous pouvons rappeler les conditions dans lesquelles nous faisons un échange technique.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Je veux bien expliquer pourquoi sur ce dossier nous ne l'avons pas fait. Il y avait un problème de données insuffisantes pour conclure. Nous avons estimé que nous risquions de partir d'emblée sur une réserve majeure et que de toute façon un échange technique ne permettrait pas de lever l'incertitude sur les données cliniques. Nous avons donc fait le choix de ne pas faire d'échange technique, à la fois en discussion en interne dans le service et avec les rapporteurs.

Mme SILVA.- Pour bien comprendre, c'est par rapport à l'absence de données qui ne permettait pas d'aller au-delà de ce qu'ils avaient. Ils ont bien insisté sur ce point-là. Merci pour la réponse.

Mme PARIS.- Sandrine ?

Mme LOUBIERE.- Déjà, toutes mes excuses d'avoir mis les pieds dans le plat en parlant d'échange technique, mais c'est vrai qu'il m'a semblé entendre ce terme. Vous avez quand même eu des échanges avec eux, mais ils n'ont pas eu le temps de revoir leur copie, a priori, comme cela peut se faire. Maintenant, je comprends.

C'est vrai qu'il paraît étonnant que dans l'analyse de sensibilité cela n'ait pas été un point exploré d'emblée. Ils parlent d'un modèle dans différents pays et ils disent que pour la France on leur a demandé de faire cela. Notre chef de projet peut-elle nous expliquer ce contexte ? Pourquoi cela n'aurait-il pas été demandé dans d'autres instances ? Pourquoi serions-nous les seuls à demander ce type d'approche alors qu'il ne me semble pas exorbitant d'avoir ce type d'analyse ?

Un Chef de Projet, pour la HAS.- C'est un point qui n'était pas du tout abordé dans le rapport technique. À aucun moment ils n'ont parlé d'analyse de sensibilité sur l'efficacité, en dehors de cette analyse sur le taux de réponse partielle dont nous avons reparlé. Nous n'avons pas eu du tout d'explication dans le rapport.

Après, ils nous disent aujourd'hui que c'est parce que le global qui a développé le modèle a considéré qu'il n'y avait pas d'incertitude sur l'efficacité du traitement et donc qu'il n'était pas nécessaire de prévoir cette variation-là dans le modèle. On comprend que ce soit imposé à la filiale française, mais c'est un manque. Clairement, c'est embêtant de ne pas pouvoir tester l'impact de l'efficacité du traitement sur le résultat.

Mme PARIS.- Dominique ?

Mme POLTON.- Je trouve quand même que c'est compliqué de ne pas avoir d'échange technique. Je comprends bien que c'est à l'initiative de la HAS qu'il est décidé ou non d'avoir un échange technique, mais pour être honnête je trouve cela compliqué de ne pas en avoir.

On peut dire « de toute façon ils n'auraient pas répondu, donc cela n'aurait servi à rien », parce que c'est quand même un peu ce que nous disons, c'est-à-dire « ils n'auraient pas pu répondre,

donc de toute façon c'était plombé dès le départ », mais en tout cas dans la discussion cela aurait au moins eu le mérite d'aller au bout du fait qu'ils n'étaient pas capables de fournir autre chose. Je ne sais pas. Je suis un peu perplexe sur le fait de dire « ce n'est pas la peine d'avoir un échange technique parce que de toute façon leur dossier n'est pas bon ».

Mme PARIS.- Ce n'est même pas « leur dossier n'est pas bon », c'est « de toute façon ils n'auront pas les données pour ». Je ne sais pas exactement à quel moment on s'aperçoit que les données ne seront pas disponibles, mais à ce moment-là, ce n'est pas la peine qu'ils perdent leur temps et nous le nôtre, si les données ne le permettent pas de toute façon. C'est très compliqué.

Mme POLTON.- Oui, je comprends cela.

Mme PARIS.- Pourriez-vous nous rappeler pourquoi le laboratoire dit qu'ils avaient trois mois pour déposer le dossier ? Il y avait une question de délai ? Il n'y avait pas d'accès précoce. ? Pourquoi parlent-ils de trois mois ? Est-ce que c'est eux qui étaient pressés ? Ils ont parlé d'un délai obligatoire de trois mois après l'AMM, mais je ne sais pas quelle est cette obligation.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Sophie ?

Mme KELLEY, pour la HAS.- Étaient-ils en ATU ? Il y a peut-être un délai lié à l'ATU. Il faudrait que je revoie cela. Je n'ai pas la réponse là, mais il y a peut-être un délai. Est-ce qu'il n'y avait pas d'ATU sur cette indication-là ?

Mme PARIS.- Je vais regarder. Notre chef de projet voulait intervenir sur un autre sujet.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Pour revenir sur la question de l'échange technique, sur les données de qualité de vie ils nous ont dit clairement qu'ils n'avaient pas d'autres données que celles qu'ils utilisaient. Certes, les résultats à 3 mois sont plus plausibles que ceux à 6 mois, mais ils disent quand même qu'ils n'ont pas d'évaluation de l'effet traitement sur la qualité de vie, et il n'était pas du tout annoncé qu'il pourrait y avoir plus de données à terme. De fait, aujourd'hui, ils ne sont pas venus en disant qu'ils auraient pu soumettre d'autres données plus complètes.

Sur les données cliniques, c'est la même chose. Sur l'analyse de sensibilité, de toute façon, à partir du moment où leur modèle ne permet pas de faire varier le taux de réponse complète, la contrainte de l'échange technique fait qu'ils ne peuvent pas refaire un modèle en quinze jours.

Après, je reconnais que c'est de toute façon un arbitrage entre le fait de réduire un peu l'incertitude autour du dossier et le fait de gagner du temps, mais en sachant d'emblée qu'il y avait des données manquantes qui ne pourraient pas être complétées nous avons jugé qu'il était plus pertinent d'éviter de perdre du temps sur l'échange technique.

Mme POLTON.- D'accord, je comprends. De toute façon, il me semble qu'il y a des choses sur lesquelles il n'y a pas eu vraiment de réponse complètement convaincante.

Mme PARIS.- J'ai une demande d'intervention d'Océane et une question de Maria-Laura dans le tchat.

Mme SILVA.- Il a déjà été répondu à ma question.

Mme PARIS.- D'accord.

Mme le Dr MINKA.- J'ai une question. Je ne sais pas si c'est le cas de tout le monde, mais j'ai envie de dire que je suis un peu déçue par leur présentation. Vu les réserves que nous leur avons envoyées, je m'attendais à ce qu'ils nous soumettent des données complémentaires. Il y a toujours le souci de maturité des données dans ce dossier.

Y a-t-il eu des cas de laboratoires qui ont recueilli des données supplémentaires pour faire des analyses ? Là, en fait, nous revenons à toutes les réserves que nous leur avons faites. Je ne sais pas s'il est au moins possible de nous soumettre des données plus matures. Je suppose qu'ils ont reçu ces réserves depuis un certain temps.

Mme PARIS.- On me le confirmera, mais nous n'acceptons pas de données complémentaires à ce stade de l'instruction du dossier.

Mme le Dr MINKA.- D'accord.

Mme PARIS.- C'est un peu comme dans la commission de transparence, j'imagine. Il n'y a pas de données complémentaires au cours d'une audition.

M. le Dr BÉNEZET.- Pour ce qui est de la CNEDiMTS, il ne peut pas y avoir de données complémentaires.

M. le Dr BERDAI.- Je laisserai Sophie répondre, mais pour la commission de transparence non plus. En fait, c'est une clarification des données qui ont déjà été soumises.

Mme PARIS.- Ils peuvent nous expliquer éventuellement quelque chose que nous avons mal compris ou nous aider à l'interprétation. C'est d'ailleurs aussi le but de l'échange technique, sauf qu'en échange technique ils peuvent ajouter quelques analyses à la demande de l'équipe.

M. le Dr BÉNEZET.- Oui. La raison est très simple, c'est qu'en fait si des données complémentaires sont amenées lors d'une audition, la commission et les membres du service n'ont pas le temps de les étudier. C'est pour cela que les données complémentaires ne sont pas admises.

Mme PARIS.- Oui.

Mme KELLEY, pour la HAS.- C'est d'ailleurs prévu dans le règlement intérieur de la CEESP. On dit bien que la phase contradictoire « porte sur l'avis rendu par la commission sur la base des données du dossier déposé par l'industriel ». Il n'y a donc pas de possibilité de déposer des choses.

Mme le Dr MINKA.- D'accord.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- En l'occurrence, de toute façon il n'y avait pas l'air d'y avoir de données nouvelles possibles sur ce dossier.

Mme le Dr MINKA.- Merci.

Mme PARIS.- Aurore ?

Mme PELISSIER.- Je voulais revenir sur les questions que je posais dans le tchat sur le côté maladie rare, parce qu'ils ont eu l'air de beaucoup insister sur la rareté de la maladie. Ce sont certainement des problématiques auxquelles nous allons être de plus en plus confrontés, j'imagine. Je n'ai pas souvenir que nous ayons eu ce type d'arguments sur les quelques CEESP que j'ai pu réaliser depuis la nouvelle mandature, et j'aimerais savoir comment on appréhende la rareté de la maladie. Est-ce un argument sur la limitation des données ? Quelle est la place de cette rareté de la maladie dans l'évaluation ? Je ne sais pas si ma question est claire.

Mme PARIS.- Si, bien sûr, la question est très claire. C'est peut-être la réponse qui l'est moins. C'est-à-dire que c'est vrai que nous sommes toujours gênés dans les cas où toute l'évaluation porte sur des données qui sont fragiles parce qu'il n'y a pas beaucoup d'observations ou parce que les données sont immatures. Nous avons toujours des difficultés avec ces dossiers-là. Sauf erreur de ma part, pour l'instant nous n'avons pas de doctrine ou même de critère d'éligibilité qui dirait « le produit n'est pas éligible parce qu'il est orphelin ». Pour l'instant, ce n'est pas le cas.

M. le Dr BERDAI.- Si je peux réagir sur ce point, la maladie orpheline recouvre un domaine extrêmement variable en termes de patients impliqués. Vous savez tous que la définition passe notamment par un critère de nombre de patients. Le critère est de 1 patient pour 2 000 habitants au plus. Ne serait-ce que sur l'Union européenne, ce sont plus de 150 000 patients potentiels, si l'on prend le seuil qui avait été choisi à l'époque et qui correspond à une maladie telle que la mucoviscidose.

Il faut donc bien faire la différence entre des pathologies pour lesquelles la capacité de recrutement est extrêmement limitée parce qu'il y a 50 cas prévalents, et d'autres situations. Là, nous voyons quand même que l'essai clinique portait sur un nombre substantiel de patients donc l'argumentaire est un peu facile, par moments, alors que le souci commun à tout essai clinique, que ce soit pour une pathologie rare ou pas et donc un médicament orphelin ou pas, est de toute

façon de trouver un maximum d'efficacité à la réalisation d'un essai clinique. En l'occurrence, pour l'amylose à chaînes légères, l'argument ne me paraît pas très solide, malheureusement.

Mme PELISSIER.- D'accord, merci.

Mme PARIS.- Oui, je suis d'accord. Nous avons vu des essais cliniques avec beaucoup moins de patients que 400. C'était plutôt en dessous de 30 dans certains produits de thérapie génique.

M. le Dr BERDAI.- Voilà. Dans certaines pathologies génétiques, on peut avoir un nombre de patients très, très limité, effectivement. Encore une fois, un essai clinique a pour vertu d'aller au-delà des frontières. Là, je donnais des chiffres européens qui sont déjà conséquents. Il est rare d'avoir une absence de centre investigateur notamment en Amérique du Nord, qui représente un marché en général prioritaire.

Mme PARIS.- Oui. Claire ?

Mme le Dr GRANON.- Je n'ai pas assisté à toute la discussion. Je voulais revenir sur le problème de l'échange technique. Dès le début, quand nous avons vu le dossier, vu les données et la façon dont elles ont été traitées, il ne nous a pas semblé pertinent d'avoir un échange technique. Cela a été vraiment un consensus entre nous quatre.

Après, s'agissant du fait que ce soit une maladie orpheline, de mémoire il me semble qu'il y a quand même environ 800 personnes concernées par année en France, ce qui est exactement le chiffre que nous avons dans le précédent essai que nous avons étudié ce matin. C'est une maladie orpheline avec quand même du monde dedans.

Je dirais en conclusion que finalement, quand on a peu de données, c'est le moment de les soigner et de présenter un dossier absolument carré dans lequel rien ne dépasse, plutôt que de bidouiller des trucs pour que cela colle, pour que cela marche, en regroupant les réponses partielles et les non-réponses. Je n'ai pas du tout été convaincue par la qualité technique du dossier et je crois qu'échange technique ou pas, cela n'aurait rien changé.

Mme PARIS.- D'accord. Notre chef de projet peut-elle nous rappeler les décisions, puisqu'il ne semble pas y avoir d'opposition sur le fond ?

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Je proposais de reformuler les réserves.

Mme PARIS.- Excuse-moi, Marc a demandé la parole. Je propose que nous le laissions parler et que tu présentes cela ensuite.

M. le Pr BARDOU.- J'ai une question sur la finalité de cette audition. Vous avez dit tout à l'heure qu'il y avait eu une ASMR IV en février. Là aussi, c'est une question de novice. Qu'est-ce que cela

change, dans les interactions avec le CEPS, de passer d'objections majeures à des objections importantes ?

Mme PARIS.- Du fait que le produit ait une ASMR IV, a priori cela ne change rien puisque le résultat de l'évaluation n'est a priori pas pris en compte par le CEPS, en tout cas pas officiellement, pas selon l'accord-cadre. Corrige-moi, Carine.

Mme FERRETTI, pour la HAS.- Il me semble justement que le nouvel accord-cadre a ouvert la possibilité de les prendre en compte pour les ASMR IV.

Mme PARIS.- Mais il ne sera pas en liste en sus. C'est cela ?

Mme KELLEY, pour la HAS.- Par rapport à la liste en sus, le décret a changé très récemment. Du coup, maintenant, tous les produits avec un SMR important et une ASMR IV peuvent être inscrits sur la liste en sus. Il y aura donc des négociations avec le CEPS sur ce produit dans cette indication.

Mme PARIS.- Excusez-moi, je retire ce que j'ai dit. Cet avis sera donc peut-être mobilisé dans la négociation. Je suis désolée pour le manque de mise à jour. Du coup, entre une réserve majeure ou importante, cela change tout puisque quand nous posons une ou plusieurs réserves majeures, nous disons au CEPS que nous n'avons pas très confiance dans le niveau de RDCR présenté par le laboratoire.

Je laisse la parole au chef de projet.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Nous proposons de reformuler la rédaction des réserves majeures en particulier sur la description de la modélisation, et de simplifier en supprimant l'hypothèse de risque constant dans le temps sur la survie globale puisqu'effectivement ce n'est que la répartition des décès dans les états d'origine qui est constante dans le temps, et pas le risque de décès en tant que tel. Nous proposons en revanche de garder quand même tous les éléments qui sont listés dans la diapositive et qui étaient dans l'avis que vous aviez examiné le 15 février puisque tous ces éléments restent corrects.

Concernant la deuxième réserve majeure, nous vous proposons de supprimer la première phrase sur la présentation très confuse de l'estimation des utilités, puisque certaines clarifications ont été proposées par écrit par le laboratoire indépendamment de la révision des réserves. Nous proposons de ne pas modifier le reste de la réserve.

Enfin, sur l'analyse d'incertitude, nous proposons de faire référence de façon explicite aux deux analyses qu'ils présentent comme étant des analyses de sensibilité pour préciser que cela ne constitue pas, au sens de la CEESP, une analyse satisfaisante de l'incertitude qui entoure l'effet du traitement sur la réponse hématologique.

Mme PARIS.- Merci beaucoup. Nous proposons donc de rester sur ces trois réserves majeures et de modifier le libellé de ces réserves comme vient de l'indiquer le chef de projet. Quelqu'un souhaite-t-il ajouter quelque chose ? Sylvain ?

M. PICHETTI.- Je souscris complètement à ce qui est proposé. Je n'ai pas du tout été convaincu par l'audition à laquelle nous venons d'assister. J'ai trouvé qu'ils n'étaient pas forcément très bons dans la réponse aux questions que nous leur avons posées, donc je suis tout à fait sur l'idée de maintenir les niveaux de réserve en toilettant un peu les libellés comme le propose le chef de projet. Je trouve qu'il est important de rester sur les niveaux de réserve qui étaient proposés initialement.

Mme PARIS.- C'est entendu. Claire, il n'y a rien de spécial ? C'est Claire qui était rapporteur. Tu as déjà donné ton avis, d'ailleurs.

Mme le Dr GRANON.- Oui.

Mme PARIS.- Je propose que nous votions sur l'adoption de l'avis.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Résultat du vote :

Avis favorable : 22 voix

Mme PARIS.- Merci beaucoup.