

Commission Évaluation Économique et Santé Publique

11 octobre 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. Adoption d'un projet d'avis Avis économique CARVYKTI (JANSSEN CILAG)

M^{me} PARIS.- Je vous propose qu'on revienne au travail avec CARVYKTI. Les chefs de projet vont nous présenter l'avis CARVYKTI. Merci.

Une chef de projet, pour la CEESP.- On vous présente aujourd'hui CARVYKTI qui a été vu en GT Économie lors de la dernière séance. On profite de cette présentation pour remercier chaleureusement nos rapporteurs, Aurore Pellissier et Daniel Bideau, avec lesquels nous avons échangé largement au cours de l'instruction du dossier.

Un petit rappel du contexte. CARVYKTI a eu une AMM en mai 2022 dans le traitement des patients adultes atteints d'un myélome multiple en rechute et réfractaire ayant reçu au moins trois traitements antérieurs, parmi lesquels un agent immunomodulateur, un inhibiteur du protéasome et un anticorps ANTI-CD 38, dont la maladie a progressé pendant le dernier traitement. Le médicament a un statut de médicament orphelin. La demande de remboursement correspond exactement au périmètre de l'autorisation de mise sur le marché. Le produit est sous accès précoce depuis le 23 juin 2022.

L'industriel revendique un SMR important et une ASMR III. Le dossier est en cours d'instruction par la Commission de la Transparence. La population cible est de 740 patients. Le chiffre d'affaires attendu la deuxième année pleine de commercialisation est de [REDACTED] il y a eu une analyse d'impact budgétaire. L'industriel revendique une incidence de son produit sur l'organisation des soins, sur les pratiques professionnelles et les conditions prise en charge des malades du fait des modalités de traitement, puisqu'on est sur un CAR-T donné aux patients par un processus plus complexe un prélèvement initial, une injection unique du produit reconstitué, puis le suivi des patients après l'injection.

Pour ce dossier, nous avons reçu une contribution d'une association de patients, l'Association française des malades du myélome multiple. L'association a insisté sur :

- l'impact de la maladie sur la qualité de vie du fait d'une très grande fatigue ;
- l'incertitude liée au fait que la maladie progresse sous la forme de rechutes et de rémissions car les rechutes sont de plus en plus rapprochées ;
- sur le fait qu'il n'y a pas à ce jour de traitement curatif de la maladie ;
- sur les événements indésirables associés aux traitements disponibles.

Le myélome multiple se caractérise par la prolifération incontrôlée de plasmocytes anormaux dans la moelle osseuse hématopoïétique. C'est l'hémopathie la plus fréquente avec un peu moins de 5 000 nouveaux cas par an et une incidence en constante augmentation. Il s'agit d'une maladie

incurable avec une phase de chronicité durant laquelle les patients ont des rechutes successives et une rémission de plus en plus courte.

Actuellement, la prise en charge associe différentes classes thérapeutiques. Ce que l'on qualifie de traitement usuel, c'est l'association de chimiothérapie classique d'inhibiteur du protéasome, des immunomodulateurs et de l'immunothérapie, mais d'autres traitements sont disponibles :

- Le CAR-T ABECMA que la CEESP a vu un peu plus tôt cette année.
- NEXPOVIO, le selinexor, produit qui a eu une AMM conditionnelle en mars 2021 et en cours d'instruction par la Commission de la Transparence.

Le CAR-T, c'est une immunothérapie qui est constituée de cellules T autologues génétiquement modifiées pour exprimer un récepteur T à l'antigène chimérique anti-BCMA. Le circuit du patient se décompose en plusieurs phases :

- Le patient se voit prélever des lymphocytes T qui vont être reprogrammés sur le site de production industrielle, puis multipliés.
- Ensuite, le patient fait l'objet d'une chimiothérapie lymphodéplétive pour favoriser l'action du CAR-T qui va lui être réinjecté par la suite.
- Entre le prélèvement des lymphocytes et la réinjection du CAR-T, le patient peut également recevoir une chimiothérapie qui va lui permettre de stabiliser son état en attendant l'injection du CAR-T.

L'évaluation de CARVYKTI repose sur un essai clinique, l'essai CARTITUDE-1, essai de phase 1B-2 non comparative, dans lequel 113 patients ont été inclus (population ITT). 97 patients ont finalement reçu le CAR-T (population ITT modifiée). C'est une distinction entre la population éligible ou envisagée pour recevoir le traitement et la population qui a reçu le CAR-T. C'est une distinction importante sur laquelle la chef de projet reviendra dans la présentation de la modélisation.

Le critère de jugement principal de l'essai clinique, c'était le taux de réponse au global.

L'essai clinique avait également des critères de jugement secondaire qui avaient un caractère exploratoire uniquement :

- La survie sans progression pour laquelle la médiane n'a pas été atteinte.
- La survie globale pour laquelle la médiane n'a pas non plus été atteinte.

Le suivi médian des patients était de 27,7 mois.

Concernant l'analyse de l'efficience, les choix structurants, la population d'analyses correspondent à la population de remboursement qui est également la population d'AMM. Cela n'appelle pas de commentaire particulier.

L'industriel nous propose :

- Une analyse coût-utilité complétée par une analyse coût-efficacité en année de vie gagnée.
- Une perspective collective tous payeurs.
- Un horizon temporel de dix ans.
- Un taux d'actualisation et un taux recommandé de 2,5 % par an sur les coûts et les résultats.

Les interventions comparées sont ABECMA, un autre CAR-T dans la même indication, et un bras comparateur mixte qui regroupe les différents protocoles de traitement qu'on définit comme étant les traitements usuels.

Les choix structurants n'ont pas appelé de commentaires particuliers. Ils sont tous conformes aux recommandations.

Concernant la représentativité de la population simulée, l'industriel ne nous a pas fournis d'analyse de la représentativité, alors même qu'il existait deux études françaises disponibles en pratique l'étude EMMY et l'étude MYLORD. On observe des écarts relativement significatifs entre l'essai clinique et les études de pratiques courantes, puisqu'on observe une moyenne d'âge de 61,7 ans dans l'essai clinique versus une moyenne d'âge de 70 ans dans les études en pratique courante.

On vous propose, sur cette absence d'analyse de la représentativité, une réserve importante.

Je laisse la chef de projet présenter le reste de la modélisation.

Une chef de projet, pour la CEESP.- Merci. On passe à la méthodologie de la comparaison indirecte, qui est la source des données d'efficacité de ce dossier.

L'analyse d'efficience repose sur l'intégration de trois comparateurs :

CARVYKTI à partir de l'essai clinique CARTITUDE. C'était un essai mono-bras, ce qui ne permettait pas d'intégrer l'ensemble des comparateurs. Il a été nécessaire de mener une comparaison indirecte pour intégrer les deux autres comparateurs

- ABECMA, un autre CAR-T dans la même indication, qui a démontré son efficacité également à partir de l'essai KarMMa mono-bras, dont les seules données publiées sont

les données de la population ITT modifiée. La population ITT modifiée regroupe l'ensemble des patients qui ont effectivement reçu le CAR-T, ce qui est différent de la population ITT qui intègre l'ensemble des patients dès l'inclusion dans l'essai clinique, c'est-à-dire au moment de la première phase de traitement pour un CAR-T, c'est-à-dire la phase d'aphérèse.

- L'autre comparateur, c'est un mix de traitement de protocoles de chimiothérapie que l'on appellera par la suite traitement usuel. Ils ont été intégrés à partir de l'étude LocoMMotion, étude prospective en vie réelle européenne, conduite comme un bras externe à l'essai CARTITUDE permettant la comparaison de CARVYKTI avec les traitements usuels.

L'industriel a ensuite mené cette comparaison indirecte multiple sur une seule et même population, qui est la population ITT modifiée de CARVYKTI puisqu'il fallait pouvoir se comparer aux seules données disponibles de ABECMA qui intégraient l'essai KarMMa à partir de la population ITT modifiée. Pour cela, l'industriel a mené une comparaison indirecte sur données agrégées qu'on appelle une MAIC. Les patients de l'essai KarMMa ont été pondérés, ainsi que les patients de CARVYKTI pour être sur une population comparable.

L'industriel avait les données individuelles de l'étude LocoMMotion. Il a ensuite mené une comparaison indirecte et il a pondéré les patients des traitements usuels pour ressembler aux patients de l'essai CARTITUDE à partir de différentes techniques d'ajustement, permettant ainsi la comparaison des traitements usuels avec les patients traités par CARVYKTI. On est sur un pseudo-réseau d'une comparaison indirecte multiple où tous les patients sont matchés sur la population ITT modifiée de l'essai CARTITUDE.

Dans ce contexte, l'industriel a dû réaliser plusieurs ajustements permettant cette comparaison indirecte multiple :

- Le premier élément concerne l'ajustement de la population des traitements usuels.

L'industriel a été contraint, par la disponibilité, d'être sur la population ITT modifiée. Sauf que les patients de l'étude LocoMMotion sont des patients traités dès l'inclusion dans l'étude. L'industriel a eu besoin de recourir à un ajustement de ces données des patients traités par les traitements usuels pour que ces patients se rapprochent de la population ITT modifiée. Finalement, l'industriel a inclus les patients de l'étude LocoMMotion au bout de 52 jours. Pourquoi 52 jours ? C'est le délai qui correspond entre le début de l'essai CAR-T et la réelle mise sous traitement du CAR-T, donc la différence entre la population ITT et la population ITT modifiée. Les patients traités par les traitements usuels ont été intégrés au bout de 52 jours.

- Le deuxième ajustement que l'industriel a dû réaliser, c'est pour utiliser au maximum les données de l'essai CARTITUDE et pas les données ajustées et rester sur cette population de données brutes de l'essai CARTITUDE.

L'industriel a dû ajuster sa comparaison indirecte permettant la comparaison avec ABECMA. Pour cela, l'industriel a estimé en premier lieu un HR ajusté estimé à partir de la MAIC qui a permis la comparaison de ABECMA à CARVYKTI. Ce HR est estimé sur une pseudo-population de l'essai CARTITUDE ajustée sur les patients de 666. L'industriel a par la suite estimé un HR naïf comparant ABECMA et les patients traités de l'essai CARTITUDE et il a intégré un ratio de ces HR, du HR naïf des données brutes et du HR à partir de la MAIC. À partir de ce ratio des HR, il a pu reconstituer les données de ABECMA pour permettre sa comparaison indirecte. Sauf qu'on n'est plus du tout sur une comparaison ajustée puisqu'on est sur l'application d'un ratio des HR intégrant un HR estimé de manière totalement naïf.

Cela soulève un autre point. On est sur une comparaison qui n'est pas ajustée, ce qui est incohérent par rapport à la MAIC menée qui n'a été utilisée qu'en partie pour l'estimation de ce ratio.

En synthèse sur cette comparaison indirecte qui est loin d'être simple, cette présentation de la comparaison indirecte est peu lisible et manque de cohérence méthodologique puisque l'industriel a mené une MAIC permettant une comparaison ajustée, mais il ne l'utilise qu'en partie dans l'intégration des données d'efficacité. On est sur une modélisation des données d'efficacité basée sur la population ITT modifiée. Ce point est contraint par la disponibilité des données pour le comparateur ABECMA, ce qui est contraire à la définition du début de traitement. En effet, un patient traité par un CAR-T, l'initiation de son traitement commence au moment de l'aphérèse incluant ces 52 jours avant l'injection réelle du CAR-T.

De plus, l'industriel a adapté la population ITT de l'étude LocoMMotion pour les traitements usuels pour qu'elle ressemble à une population ITT modifiée. Ce point était nécessaire pour permettre cette comparaison. Toutefois, ce n'est basé sur aucun rationnel clinique, dans la mesure où les patients de l'étude LocoMMotion ont été intégrés 52 jours plus tard.

L'autre point concerne l'estimation des courbes de survie sans progression et de survie globale pour 666, l'autre CAR-T, à partir d'un ratio de HR. Ce point est complètement contraire à l'ensemble des analyses de l'industriel qui, depuis le début, nous présentait une MAIC permettant d'ajuster l'ensemble des patients.

L'utilisation d'un ratio de HR est une méthode alternative qui, toutefois, n'a pas été publiée et validée. En l'état, l'application d'un ratio de HR ne semble pas permettre de s'affranchir de

l'ensemble des biais de confusion. On est à 50 % puisque ce ratio est constitué également d'un HR naïf.

Pour toutes ces raisons, on vous propose une réserve majeure qui porte sur l'intitulé suivant La méthodologie de la comparaison indirecte est non recevable.

Nous allons vous présenter notre analyse critique concernant l'intégration des événements indésirables.

L'industriel sélectionne une proportion d'événements indésirables par rapport aux événements indésirables totaux observés dans l'essai CARTITUDE. Toutefois, cette proportion d'événements sélectionnés au regard des événements indésirables totaux de CARTITUDE n'est ni présentée, ni discutée par l'industriel.

L'autre élément, les sources données qui ont permis de documenter les événements indésirables des traitements usuels, qui reposent sur un mix de traitements usuels, ne sont pas présentées. Pour ces deux raisons, la bonne représentativité du profil de tolérance modélisé par l'industriel ne peut être pleinement garantie.

De plus, l'analyse de sensibilité menée par l'industriel, qui exclut les événements indésirables, diminue le RDCR de 4 %. En effet, il est attendu qu'il y ait plus d'événements indésirables avec les CAR-T, ce qui est illustré par ce RDCR qui est diminué lors de l'exclusion de ces événements indésirables. Finalement, le fait de ne pas connaître le bon profil de tolérance est une source d'incertitude qui n'est pas pleinement quantifiable.

Pour cette raison, nous vous proposons une réserve importante portant sur la présentation des événements indésirables insuffisante, qui ne permet pas de garantir la bonne représentativité du profil de tolérance dans un contexte où il est attendu qu'il y ait plus d'événements indésirables avec les CAR-T.

Concernant les données d'utilité, l'industriel a recueilli le questionnaire EQ-5D-5L en parallèle de l'essai CARTITUDE. La présentation de la méthode qui a permis l'estimation de ces données d'utilité est confuse. L'industriel a intégré un décrement d'utilité post-progression issu de la littérature, puisque les données post-progression de son essai CARTITUDE ne permettaient pas de documenter l'estimation de ce score d'utilité post-progression. L'industriel justifie ce point par le fait qu'il avait peu d'observations, sans nous présenter cette proportion de faibles observations qu'il avait dans son essai CARTITUDE.

L'industriel fait également l'hypothèse d'un score d'utilité indépendant du traitement reçu. Toutefois, lorsqu'il mène une analyse de sensibilité réalisée à partir de données collectées chez des patients traités par les traitements usuels, un de leurs comparateurs, ce point montre une

augmentation du RDCR de 40 %. Cela montre que l'estimation des scores d'utilité ne peut être pleinement indépendante du traitement reçu. Ce point n'est pas discuté par l'industriel.

L'autre élément, c'est l'estimation de l'utilité de prétraitement. Avant de recevoir CARVYKTI, les patients ont une phase de prétraitement de 52 jours avec plusieurs étapes permettant l'injection du CAR-T. Cette estimation de l'utilité prétraitement n'est pas clairement présentée par l'industriel.

Pour ces trois raisons, l'estimation du score d'utilité est entachée d'une incertitude, avec un impact limité puisque les scores d'utilité estimés sont proches de ceux estimés dans le dossier ABECMA qui montre un impact de 0,7 % sur le RDCR.

On vous propose sur ce point une réserve importante portant sur une présentation des données d'utilité incomplète et confuse.

Concernant la validation, l'industriel n'a mené aucune validation interne pour le bras Ide-cel, donc le bras ABECMA, l'autre CAR-T. Cela n'a pas été présenté. Pourtant, les données étaient disponibles puisque les données de l'essai KarMMa sont existantes. Ce point n'a pas été discuté par l'industriel, donc la validation interne ne peut être complètement assurée.

De plus, au regard de la forte incertitude concernant la comparaison indirecte, une validation interne de ce bras aurait réellement permis d'explorer cette incertitude sur cette comparaison indirecte complexe.

Pour cette raison, nous vous proposons une réserve importante portant sur une absence de validation interne pour le bras Ide-cel qui n'a pas été présenté malgré des données disponibles, sans que ce soit discuté par l'industriel. Ainsi, la validation interne ne peut être complètement assurée.

Nous vous proposons enfin une autre réserve sur la valorisation des coûts. Il est attendu une cohérence entre les données d'efficacité et de coût. On est censé valoriser les données d'efficacité intégrées dans le modèle pour assurer une homogénéité dans les choix méthodologiques. L'industriel a intégré ces données d'efficacité à partir de l'étude LocoMMotion, mais il a valorisé la distribution des traitements observés dans une étude de marché qui est plus représentative de la pratique clinique courante française, mais elle est dissociée des données d'efficacité qui ont été intégrées dans le modèle. Aucune analyse de sensibilité n'a été menée par l'industriel, permettant d'explorer l'incertitude de ce choix.

On vous propose une réserve importante portant sur une cohérence entre les données d'efficacité de coûts qui doivent être assurées pour l'ensemble des coûts de traitement, que ce

soit des coûts d'acquisition, des coûts des traitements usuels, des coûts des traitements d'attente ou des coûts des traitements post-progression.

Nous vous présentons maintenant les résultats de l'analyse de référence qui sont invalidés en raison de la réserve majeure portant sur la comparaison indirecte.

Au prix revendiqué par l'industriel de [REDACTED] euros, le RDCR de CARVYKTI par rapport au traitement usuel est de 151 312 euros par QALY. Il est important de noter que la frontière d'efficacité se compose uniquement des traitements usuels et de CARVYKTI puisque ABECMA est dominé au sens de la dominance étendue.

Concernant l'analyse de sensibilité probabiliste qui a permis l'estimation des courbes d'acceptabilité, CARVYKTI a une probabilité d'être coût-efficace de 80 % à un seuil de 184 000 euros par QALY.

Nous allons vous présenter l'analyse critique de l'impact budgétaire.

L'objectif était totalement aligné avec ce qui était attendu, c'est-à-dire estimer les conséquences financières liées à l'introduction sur le marché de CARVYKTI sur un horizon temporel de trois ans en France, dans son indication d'AMM et pour la population éligible au traitement.

- La perspective assurance maladie obligatoire d'un horizon temporel de trois ans a été intégrée dans l'analyse d'impact budgétaire.
- La population cible est de 734 patients.
- La modélisation est basée sur une modélisation de cohortes incidentes basées sur le modèle d'efficacité.
- Les environnements comparés sont l'environnement sans CARVYKTI, incluant le CAR-T ABECMA, et un mix de traitements usuels, comparé à l'environnement avec CARVYKTI incluant ABECMA, CARVYKTI et les traitements usuels.

Nous sommes contraints d'invalider également l'analyse d'impact budgétaire puisque le modèle repose sur le modèle d'efficacité qui a été invalidé avec une réserve majeure portant sur la comparaison indirecte qui n'est pas recevable.

Les résultats sont également invalidés en raison de la réserve majeure. L'environnement sans CARVYKTI montre un total cumulé de la dépense à trois ans de [REDACTED], avec le poste principal de dépenses qui est le coût d'acquisition des traitements, qui représente près de 70 % des dépenses totales.

L'environnement avec CARVYKTI montre une augmentation de ce total cumulé de la dépense à [REDACTED] d'euros, soit une augmentation des dépenses de 8,6 %. Cet impact est limité puisque CARVYKTI arrive sur un marché où il y a déjà un CAR-T avec un coût important.

Dans l'environnement avec CARVYKTI, le principal poste de dépenses est également le coût d'acquisition des traitements.

Une chef de projet, pour la CEESP.- Je vous présente les réserves qui n'ont pas été présentées en détail auparavant.

On vous propose :

- Une réserve mineure sur le choix d'un modèle d'aire sous la courbe dans le type de modèle utilisé, alors que les données sur les critères de jugement retenus ne sont pas matures.
- Une réserve importante sur l'hypothèse d'un effet traitement relatif qui est maintenu sur l'ensemble de l'horizon temporel à dix ans, qui n'est pas suffisamment justifié au regard de la durée médiane de suivi de l'essai CARTITUDE qui n'est que de 28 mois, à peine plus de deux ans.
- Deux réserves mineures
 - Une réserve sur l'incertitude quant à la proportion de patients retraités par un CAR-T puisqu'on en observe un petit peu dans l'essai clinique et qu'on n'a pas de données très probantes là-dessus.
 - Une réserve sur l'hypothèse retenue par le laboratoire d'un traitement post-progression pour 100 % des patients qui n'est ni présentée, ni discutée par le laboratoire.

Les autres réserves importantes liées à l'efficience vous ont été présentées par la chef de projet.

Concernant l'analyse d'impact budgétaire, nous avons une réserve mineure supplémentaire par rapport à ce qui vous a été présenté, qui concerne l'hypothèse d'une population stable en analyse de référence, qui semble peu cohérente avec l'évolution de la prise en charge, mais elle a été explorée en analyse de sensibilité avec un impact sur le résultat limité puisque cela ne faisait augmenter l'impact budgétaire que de 5 %.

Sur la base de l'ensemble de l'analyse critique et des réserves proposées, on vous propose la conclusion suivante :

L'efficience du produit n'est pas démontrée en raison de la réserve majeure qui invalide les résultats de l'évaluation économique. En effet, la méthode de comparaison indirecte n'est méthodologiquement pas conforme. Par ailleurs, l'impact budgétaire estimé par l'industriel

industriel est fragilisé par les données utilisées dans le dossier, au même titre que l'efficience. L'analyse d'impact budgétaire ne permet pas de fournir une estimation robuste des dépenses de santé de l'Assurance maladie générée par l'introduction du cilta-cel.

Le choix de modéliser les données d'efficacité sur la population recevant effectivement le CAR-T, donc la population ITT modifiée, est contraint par la disponibilité des données. Toutefois, la prise en charge par la collectivité concerne l'ensemble de la population pour laquelle l'injection du CAR-T est planifiée, donc la population ITT en intention de traiter. L'analyse réalisée ne porte pas sur l'ensemble de la population de remboursement.

De plus, la sélection des seuls patients recevant finalement le CAR-T conduit à sélectionner les patients pour lesquels le résultat de santé est le meilleur et surestime l'effet du produit par rapport aux résultats attendus dans la population ITT, puisque les patients exclus entre les deux analyses sont les patients qui ne reçoivent pas le produit.

Au regard de l'augmentation rapide de l'arsenal thérapeutique mis à disposition des prescripteurs et afin d'aider le CEPS dans la fixation du prix, il devient essentiel de hiérarchiser l'ensemble des traitements sur un critère d'efficience à partir de données d'efficacité et de tolérance robuste et se basant sur la pratique clinique courante.

De plus, les patients atteints d'un myélome multiple reçoivent plusieurs lignes de traitement, ce qui pose la question de l'évaluation de l'efficience des séquences de traitement. Vous aurez reconnu dans cette dernière partie de conclusion un commentaire que la CEESP a déjà eu l'occasion de proposer sur d'autres traitements.

On vous remercie de votre attention et on est disponible.

M^{me} PARIS.- Merci beaucoup. Je propose que l'on commence par écouter les rapporteurs, Daniel Bideau et Aurore Pelissier.

M^{me} PELISSIER.- Merci beaucoup pour cet exposé. Je voulais remercier les chefs de projet pour l'expertise sur ce dossier, la rigueur et le gros travail qui a été fait. Cela n'a pas été dit, mais le dossier était compliqué. Dans les réserves où on a indiqué que ce n'était pas conforme ou que c'était insuffisamment décrit, il y a eu un gros travail d'aller rechercher ce qui réellement avait été fait par rapport à ce qui était présenté. C'était un dossier compliqué parce que pas toujours clair, alors que l'avis est très clair, je trouve. On a essayé de mettre au propre des réserves qui, elles aussi, sont sur des points assez spécifiques et parfois assez complexes. J'ai le sentiment que la façon dont sont exprimées les différentes réserves est aujourd'hui très parlante et très claire.

Un point sur lequel on peut appuyer, c'est le fait que cela représente une nouvelle stratégie thérapeutique, même s'il y avait déjà un traitement. En tous les cas, ce sont de nouvelles

perspectives. Effectivement, on le voit dans la contribution de l'association de patients. Ce sont des perspectives pour des patients devenus réfractaires aux traitements usuels, porteuses de beaucoup d'espoirs. C'est le reflet de ce qu'il y a dans la contribution des patients. Je pense que tu t'en feras à l'écho bien plus que moi.

Comme on a une réserve majeure, il est important de revenir dessus. Nous en avons discuté lors du groupe de travail. Cette réserve majeure est là au titre de trois motifs le choix de la population, la méthode d'ajustement et l'estimation de l'effet de traitement relatif. C'est une réserve majeure qui est là pour trois soucis qui ont été identifiés. C'est important de le rappeler puisque cette réserve majeure n'est pas anodine pour la suite.

Pour le reste, sur la sélection des effets indésirables, je trouvais qu'il était important de revenir dessus. C'est important de revenir et d'être clair sur la méthodologie de sélection de ces effets indésirables, surtout dans ce type de traitement puisqu'on s'attend à des effets indésirables qui peuvent avoir des impacts importants. Ce n'était pas satisfaisant de ce point de vue-là et cela pourrait avoir un impact. C'est incertain, mais cela pourrait avoir un impact sur le RDCR. La méthodologie de sélection de ces EI ne doit pas être négligée.

M. BIDEAU.- Je voudrais également remercier les chefs de projet parce qu'ils ont apporté des éléments d'expertise qui ont été vraiment constitutifs d'un avis de qualité. En plus, les échanges en général, mais en GT aussi, montrent qu'on a des éléments très bien conçus. Je remercie Aurore Pellissier qui a été co-rapporteur dans ce dossier, ce qui m'a apporté des éléments d'évaluation indispensables.

Je voulais insister sur plusieurs éléments. Tout d'abord, le problème de l'analyse de la représentativité, l'absence de cette analyse de représentativité qui n'a pas été présentée par l'industriel alors qu'il y avait deux études en pratique clinique courante française.

Deuxième élément, la présentation des effets indésirables insuffisante qui ne permet pas de garantir une bonne représentativité du profil de tolérance. Or, avec les CAR-T, il y a de nombreux effets indésirables. Cela compte énormément pour les patients.

Troisièmement, l'Association française des malades du myélome multiple (AF3M) met en avant une attente forte des malades qui espèrent un traitement concentré sur une période de temps courte susceptible d'avoir un impact important sur la survie et la qualité de vie. Compte tenu des éléments d'incertitude du dossier, j'espère que ce traitement ne sera pas déceptif en pratique courante. J'insiste sur le fait qu'une collecte des données de vie réelle est indispensable pour permettre une évaluation a posteriori de ce médicament.

Pour conclure, je suis totalement en accord avec l'ensemble des réserves soulevées et les conclusions de cet avis.

M^{me} PARIS.- Merci beaucoup. Y a-t-il d'autres commentaires sur ce dossier Dominique.

M^{me} POLTON.- Cela n'a pas à voir avec le dossier, mais au début, vous avez dit que l'incidence du myélome multiple était en constante augmentation. Est-ce qu'on sait pourquoi C'est dans l'environnement du dossier.

Une chef de projet, pour la CEESP.- J'ai un élément de réponse. C'est en partie lié au vieillissement de la population puisque le myélome multiple est un cancer qui arrive chez les personnes très âgées. La moyenne est autour de 70, 75 ans. Avec le vieillissement de la population, cette incidence augmente. Cela doit sûrement être un effet pluriel, mais c'est une des explications.

M^{me} PARIS.- Merci. Je me disais en regardant ce dossier qu'il était dommage de ne pas pouvoir valider parce que si les résultats sont exacts, on a un autre traitement CAR-T celle qui est dominé. On a un impact budgétaire qui ne serait pas si important puisqu'il prend des parts de marché sur l'autre CAR-T cell. Puisqu'on ne peut pas le valider, on ne peut pas être certain que tous ces résultats sont corrects.

Dominique.

M^{me} POLTON.- En GT, il me semble qu'on avait réfléchi au fait que le premier CAR-T qui était arrivé n'avait pas de comparateur CAR-T et que maintenant, on en avait. Ils n'avaient pas les données individuelles du précédent. Pour le précédent, cela n'avait pas d'impact. Est-ce que là-dessus, on s'est fait une religion ou une doctrine par rapport à cela et sur le sur le champ des possibles pour les éventuels prochains Est-ce qu'on admettrait ou pas ?

Une chef de projet, pour la CEESP.- Ce qui bloque l'analyse dans ce dossier, c'est le fait que l'industriel n'ait pas accès non pas aux données individuelles de l'essai KarMMa sur ABECMA, mais même des données agrégées dans la population ITT, ce qui empêche la comparaison. On a beaucoup discuté de la façon de traiter le problème. On a deux comparateurs. Les deux ont encore une place importante dans la stratégie thérapeutique. Le fait d'avoir un comparateur manquant sur les deux fait que la conclusion est hyper partielle. On le voit bien dans la comparaison indirecte. Sur le nuage de points de l'analyse de sensibilité probabiliste, on voit que c'est vraiment difficile. Il y a une grande zone de recouvrement dans la comparaison entre ABECMA et CARVYKTI. Du coup, l'estimation de l'effet relatif entre les deux CAR-T est importante. Il n'y avait pas les données agrégées. Par ailleurs, il y aurait sans doute une incertitude assez forte en l'absence des données individuelles en plus.

M. BEAUFILS.- Dans l’avis, à ce niveau-là, quand on aborde la comparaison entre les deux et la frontière d’efficience, il y a un schéma très intéressant qui montre les incertitudes par rapport à cette supposée dominance de l’un par rapport à l’autre. Quand on regarde le nuage probabiliste, on se rend compte que ces deux nuages se superposent pour une partie importante. Cela va dans le sens de l’invalidation. On se pose la question. Est-ce qu’on avait vraiment les données pour pouvoir comparer ces deux produits de manière robuste et correcte ?

M^{me} POLTON.- Ma question portait aussi sur l’avenir, sur les prochains, sur le schéma qu’on imagine de comparabilité, de comparaison. Est-ce qu’on fera mieux la prochaine fois ? Est-ce que c’est une limitation structurelle ? Non pas que cela rachète le dossier.

M. BEAUFILS.- Sur les comparaisons indirectes, il y a un sujet de savoir à partir de quel moment la comparaison indirecte peut être estimée robuste et si on peut en tirer des conclusions. Je pense que le premier point, c’est l’accès aux données et de se dire quelles étaient les données d’entrée dans cette comparaison. Au-delà de la méthode de comparaison indirecte, c’est quelles sont les données qui ont permis de faire cette comparaison indirecte. Quand on part sur des données qui ne sont pas des données individuelles mais elles ont été récupérées parce qu’ils n’avaient pas accès aux données dans les publications, de base, il y a un problème.

Ensuite, il faut voir la méthode qui a été utilisée et les biais plus ou moins résolus. Enfin, on a le résultat. Dire aujourd’hui quelle est notre doctrine et à quel moment on dit stop. Mais là, cela partait mal.

M^{me} PARIS.- Si je comprends bien la question de Dominique et si on la généralise, les cas dans lesquels un nouveau produit souhaite se comparer à un autre produit pour lequel il n’aurait que les données d’essais cliniques non disponibles, est-ce que cela se présente souvent ? Est-ce que cela se présentera systématiquement pour les CAR-T ? Donc, qu’est-ce qu’on fait ?

Une chef de projet, pour la CEESP.- On ne remet absolument pas le fait d’avoir fait une comparaison indirecte. Cette comparaison indirecte, l’industriel a fait un ratio de HR qui est une méthode non publiée et non validée, que ce soit fait dans un essai clinique ou autre. C’est une méthode qu’il a proposée et qui intègre un HR naïf avec un HR issu de la MAIC. Aujourd’hui, on ne peut pas savoir si ce ratio de HR permet de s’affranchir totalement des biais de confusion inhérents à cette comparaison indirecte. Si cette comparaison indirecte avait été menée avec la MAIC proposée ou d’autres types d’ajustements, on aurait pu accepter cette comparaison indirecte. Là, c’est vraiment la méthode.

M^{me} POLTON.- Malgré le fait qu’on n’avait pas de données sur ITT.

Une chef de projet, pour la CEESP.- Cela renforce.

M^{me} POLTON.- Ce n'était pas mon point.

Une chef de projet, pour la CEESP.- Le problème de la population ITT modifiée et ITT tout court, c'est un autre problème lié aux CAR-T. La problématique de cette approche de population ambivalente sur le CAR-T pourra être discutée d'une autre manière dans les prochains dossiers. Aujourd'hui, s'il y avait ce seul problème d'ITT modifié et d'ITT, on n'aurait pas invalidé le dossier. Cette réserve majeure sur les données d'efficacité, comme l'a présentée Aurore, est plurielle sur les trois points.

Pour rebondir sur le point de la chef de projet qui présente à l'écran les deux nuages de points. Dans un modèle, on intègre une estimation fixe de l'estimation relative. Lorsqu'on intègre l'intervalle de confiance, même s'il semble qu'il y a un effet meilleur de CARVYKTI en termes d'efficacité brute, en termes d'efficacité, sur les nuages de points en intégrant l'incertitude, on ne peut rien en dire puisque les nuages de points se superposent totalement. Les nuages de points sont importants à regarder à chaque fois dans les analyses d'efficacité.

M^{me} PARIS.- Merci beaucoup. Fanny.

M^{me} MONMOUSSEAU.- C'est pour rebondir sur le nuage de points. On voit qu'il y a beaucoup d'incertitudes sur les QALY. Qu'est-ce qui fait qu'il y a beaucoup moins d'incertitudes sur les coûts sur ABECMA par rapport aux coûts sur le CAR-T que l'on évalue ? On voit que le nuage violet est beaucoup plus aplati que le nuage bleu.

Une chef de projet, pour la CEESP.- Effectivement, c'est particulier. Je ne m'avancerai pas sur une explication parce que je n'en suis pas sûre.

M^{me} PARIS.- Je crois qu'il y a une question de claire.

M^{me} GRANON.- C'est une réponse à la question de Dominique sur la variation de l'incidence. On a quasiment un doublement de l'incidence en 15 ans, 50 % de l'incidence est expliquée par le vieillissement et 50 % par on ne sait pas quoi.

M^{me} PARIS.- Merci. Très intéressant et un peu inquiétant, mais ce n'est pas la première fois que l'on voit des incidences de cancer. Je me souviens dans d'autres dossiers ici ou sur des dispositifs médicaux parfois, on voit des choses assez inquiétantes.

D'autres commentaires ?

Une chef de projet, pour la CEESP.- Pour répondre à la question de Fanny, c'est parce que l'industriel a intégré dans l'analyse de sensibilité probabiliste la variation de prix de CARVYKTI alors qu'il n'a pas intégré la variation du prix de ABECMA. C'est une remarque qu'on avait faite parce que d'un point de vue méthodologique, il n'y a pas tellement de raisons de mettre le prix

d'acquisition du produit dans les paramètres de l'analyse probabiliste. C'est le résultat d'une décision, ce n'est pas un paramètre qui est incertain de façon intrinsèque. C'est ce qui explique le résultat qui n'est pas correct.

M^{me} PARIS.- Merci beaucoup pour cette précision.

S'il n'y a pas d'autres commentaires, je propose qu'on passe au vote.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} FERNANDES.- 18 votants.

M^{me} PARIS.- Merci Sandrine, on a enregistré le vote.