



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.

Avis économique CARVYKTI (JANSSEN-CILAG) - ECO-EFFI 557 - Adoption

M^{me} PARIS.- Déporté sur ce dossier. J'avais d'ailleurs oublié de le dire la dernière fois que l'on a traité.

M. BENEZET.- Je n'étais pas là, mais tout à fait.

M^{me} PARIS.- Tout à fait, tu t'étais déporté, mais j'ai juste oublié de le signaler. A nouveau, Pierre se déporte. On a prévu un tout petit temps pour ce dossier parce qu'on l'a déjà vu en groupe de travail, en CEESP, puis en phase contradictoire. Aujourd'hui, nous devons conclure sur ce dossier et le chef de projet va nous expliquer ce qu'il faut qu'on décide.

Un chef de projet du SESPEV.- Merci Valérie. Je vais tout de même vous rappeler juste l'indication, puisque cela fait un petit moment qu'on ne l'a pas vu. CARVYKTI est un CAR-T cell qui est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'un myélome multiple en rechute et réfractaire et qui ont reçu au moins trois traitements antérieurs. On est sur une ligne assez avancée de cet anticancéreux. Je ne vais pas revenir sur tout le contexte administratif.

Je vais peut-être revenir sur l'essai clinique. CARVYKTI a montré son efficacité au sein d'un essai clinique, l'essai CARTITUDE, qui est une étude de phase Ib, II, non comparative, assez classique avec les CAR-T. Le point qu'il est important de noter, ce sont les populations, puisque notre discussion va se centrer sur ce sujet. 113 patients ont été inclus, qui n'ont pas tous forcément reçu le CAR-T. Cela correspond à la population ITT. On a 97 patients qui ont été traités, qui ont effectivement reçu le CAR-T, ce qui correspond à la population ITTm.

Le critère de jugement principal était le taux de réponse global. Les critères de jugement secondaire qui étaient exploratoires étaient la survie sans progression et la survie globale, ce qui était non mature, avec deux médianes non atteintes, et avec un suivi médian d'un peu plus de deux ans.

Je vais vous faire une synthèse de la demande de l'industriel [*coupure de connexion 0.02.25 - 0.02.42.*] supprimer cette réserve. C'est la raison pour laquelle il est venu nous rencontrer en audition le 22 novembre. Après cette audition, on a longuement discuté de ce qu'avait réellement fait l'industriel. C'était encore un peu confus pour nous. On vous propose aujourd'hui de refuser cette suppression, mais de proposer également une reformulation. C'est l'objet de notre discussion aujourd'hui.

Ensuite, rapidement, l'industriel nous a également proposé de supprimer une réserve mineure qui portait sur les traitements post-progression, et nous vous proposons de refuser cette suppression. Nous en avons déjà discuté précédemment.

Il nous propose également de requalifier en réserve mineure la réserve importante qui portait sur le maintien de l'effet traitement. Pareil, nous refusons cette requalification. Par contre, nous acceptons la requalification en réserve mineure de deux réserves qui étaient jugées initialement importantes, qui portaient sur l'intégration des événements indésirables, et sur les scores d'utilité.

Je vais passer tout de suite au sujet important qui concerne la réserve majeure. Ici, je vous propose de vous présenter la comparaison indirecte avant la phase contradictoire, pour bien comprendre ce que nous reprochions à l'industriel. Nous sommes dans une comparaison indirecte. C'est inhérent au contexte du fait que CARVYKTI a démontré son efficacité et sa tolérance à partir d'un essai mono-bras. Il intègre dans cette comparaison indirecte deux comparateurs qui sont : les traitements usuels et ABECMA, autre CAR-T comparateur direct de CARVYKTI.

Pour les traitements usuels, l'industriel, de ce qu'on avait compris avant, la phase contradictoire, s'est comparé à la population ITT [*coupure de connexion 0.04.21 - 0.04.38*] montrer leur efficacité. Ils ont dû pour cela faire une adaptation de la population des traitements usuels pour qu'elle soit similaire à celle de la population ITT modifiée.

Concernant ABECMA, ils ont réalisé une méthode qui était non publiée et non validée, intégrant un ratio des HR. Le premier HR était estimé à partir de la MAIC, permettant la comparaison indirecte d'ABECMA à CARVYKTI, et le deuxième HR qui était un HR naïf.

Après la phase contradictoire, l'industriel est revenu sur un point, et nous a précisé qu'il avait comparé les traitements usuels, non pas par rapport à la population ITT modifié de CARVYKTI, mais bien par rapport à la population ITT non ajustée. Il n'avait donc pas été nécessaire de faire d'ajustement de la population des traitements usuels. On rappelle ici que l'objectif du rapport technique est de présenter les choix retenus par l'industriel, mais pas l'ensemble des choix disponibles.

Le deuxième point qui nous gênait un peu suite à cette modification, après la phase contradictoire, c'est que finalement, on avait les traitements usuels qui se comparaient par rapport à la population ITT de CARVYKTI, et ABECMA, qui se comparait par rapport à la population ITT modifié. Pour nous, cela crée une comparaison indirecte plus ou moins instable, puisqu'il y avait l'apparition de deux pseudo-populations.

Concernant la comparaison ABECMA avec CARVYKTI, là-dessus, l'industriel n'est pas revenu sur la méthode utilisée.

Suite à ces discussions que nous avons eues pendant l'audition, l'industriel nous a apporté des éléments complémentaires, notamment l'intégration des deux types de populations, que ce soit la population ITT ou la population ITT modifiée. Il nous explique bien qu'il y a deux modèles. Le premier, qui est un modèle d'arbre de décision qui nous permet de différencier les patients qui ont reçu le CAR-T, de ceux qui n'ont pas reçu le CAR-T. Une fois que cette stratification est réalisée, les patients rentrent tous dans le modèle de survie partitionnée. C'est là où le point avait été discuté lors de l'audition, où il était [*coupure de connexion 0.06.51 - 0.07.08*] traité. Là, on avait du mal à comprendre de quelle manière les patients étaient *poolés* dans le modèle de survie partitionnée, puisque nous n'avions pas vu ce point dans le rapport technique.

Finalement, nous avons regardé : les patients ne sont pas *poolés*, mais ils sont tous intégrés dans le modèle de survie partitionnée avec les trois bras de traitement, si on peut appeler cela des bras. On a :

- les patients qui reçoivent le CAR-T, qui ont une survie spécifique intégrant l'effet traitement du CAR-T, que ce soit ABECMA ou CARVYKTI,
- les patients qui n'ont pas reçu le CAR-T, qui sont, eux, avec une survie spécifique essentiellement moins bonne, puisqu'ils n'ont pas pu être traités par le CAR-T, qui rentre dans le modèle de survie partitionnée,
- les patients non CAR-T qui rentrent dans le modèle.

Finalement, on a bien dans l'ensemble du modèle de survie sans progression, l'ensemble de la population ITT qui est intégrée, puisqu'on a les patients traités et non traités qui sont bien intégrés dans le modèle.

Pour faire une synthèse de la demande de l'industriel, il est revenu sur trois points.

Le premier point nous précise que la comparaison indirecte a été basée sur la population ITT des traitements usuels, ce qui retire un des points de la réserve que nous avions émise concernant la nécessité d'ajuster la population des traitements usuels. Ce point, nous l'avons entendu et nous avons bien modifié les éléments de l'avis qui faisait appel à ce point spécifique.

Ensuite, l'industriel nous a proposé, en réponse à cette réserve majeure, de supprimer ABECMA de la comparaison indirecte, puisqu'il résidait une incertitude concernant sa prise en charge dans le droit commun. Là, nous proposons la réponse suivante, nous en avons également longuement discuté le 22 novembre, qu'ABECMA est aujourd'hui pris en charge dans le cadre d'un accès précoce. L'argument avancé qu'il réside, une incertitude sur sa prise en charge n'est aujourd'hui pas recevable.

Le dernier point, c'est que l'industriel nous a apporté des clarifications concernant l'intégration de la population ITT de CARVYKTI et d'ABECMA par le biais d'un arbre de décision en amont. Nous avons bien intégré ces modifications.

Au final, nous avons quatre points dans notre réserve majeure.

Le premier point, qui concernait la présentation d'une comparaison indirecte qui était peu lisible et qui manquait de cohérence méthodologique au regard des difficultés que nous avons eues à comprendre, je pense que ce point est toujours d'actualité.

Il y avait ensuite deux points qui présentaient une modélisation des données d'efficacité essentiellement centrée sur la population ITTm de par la disponibilité des données. L'industriel nous a bien présenté de nouveaux éléments nous permettant de supprimer ce point.

Le deuxième point concernait l'adaptation de la population ITT en population ITTm [*coupure de connexion 0.10.07 - 0.10.24*], qui est une méthode alternative, qui n'est pas publiée et qui n'est pas validée. De plus, l'application d'un ratio DHR intégrant en plus un HR naïf ne permet pas de s'affranchir de l'ensemble des biais de confusion.

Pour l'ensemble de ces éléments, nous vous proposons de maintenir la réserve majeure, mais de la modifier en la concentrant essentiellement sur la méthodologie de la comparaison indirecte, qui n'est pas recevable.

Je vais m'arrêter là parce qu'on avait dit qu'on ne représentait pas les autres réserves.

M^{me} PARIS.- Oui, parce que sur les autres réserves, ce qui a été refusé et accepté, nous avons atteint un consensus, si je me souviens bien, lors de la dernière CEESP. Nous avons un problème avec ces deux comparaisons et tout ce que tu viens d'expliquer, mais qui est maintenant clarifié. On reste sur une réserve majeure, mais seulement sur la comparaison indirecte ?

Un chef de projet du SESPEV.- Sur une des branches de la comparaison indirecte.

M^{me} PARIS.- Sur l'une des branches de la comparaison indirecte, oui pardon. J'ouvre le débat si quelqu'un souhaite ajouter quelque chose. Je me souviens qu'on avait débattu, puisque l'industriel avait demandé éventuellement de supprimer la comparaison ABECMA. C'est une suppression que nous proposons de refuser. Marc.

M. BARDOU.- C'est juste une petite question. J'ai l'impression qu'on maintient la réserve majeure sur un tout petit bout de l'analyse du dossier. Est-ce cohérent ? Est-ce suffisant pour garder une réserve majeure sur l'analyse du dossier ? La comparaison est essentielle, on est bien d'accord, mais cela donne l'impression qu'on s'arque-boute sur un tout petit bout à la fin de ce qu'est la réserve majeure.

M^{me} POLTON.- J'avais exactement la même question que Marc.

Un chef de projet du SESPEV.- Je me doutais que vous alliez avoir ces questions. On avait mis cette réserve intégrant plusieurs points. Mais le point qui portait vraiment la réserve majeure depuis le début, c'est vraiment l'intégration d'ABECMA. L'industriel l'a bien compris, puisqu'il nous a même proposé de supprimer ABECMA, puisqu'il sait bien que c'était cela qui portait 100 % de la réserve majeure.

Dans notre rédaction initiale, on n'allait pas [*coupure de connexion 1.13.23 - 1.13.40*], sur la comparaison indirecte de manière générale. Mais il faut bien garder en tête que le point qui a porté la réserve majeure portait depuis le début sur l'intégration d'ABECMA. Je ne sais pas si j'ai répondu à votre question.

M. BARDOU.- Tout à fait.

M^{me} PARIS.- Y a-t-il d'autres commentaires ?

M^{me} POLTON.- Quelque part, cela donne effectivement un peu cette impression, en tout cas, dans le processus tel qu'il s'est déroulé, que l'on a restreint le périmètre. Honnêtement, je n'ai pas relu la formulation, mais peut-être faut-il le dire dans le texte, que c'est le point... Je ne sais pas, c'est pour ne pas donner cette impression, qu'effectivement on s'arque-boute parce qu'on ne veut pas se déjuger alors que c'est sur une toute petite partie du périmètre. Mais peut-être faut-il noter ce qui vient d'être dit d'une manière ou d'une autre. C'est une question.

M^{me} PARIS.- Avait-on, je ne me souviens plus non plus, une analyse en scénario ou de sensibilité sans ABECMA ? Sait-on ce que cela fait sans ABECMA, la frontière d'efficience ?

Un chef de projet du SESPEV.- Non, il faut savoir qu'ABECMA n'est pas sur la frontière d'efficience.

M^{me} PARIS.- Il n'est pas sur la frontière d'efficience, il est dominé.

Un chef de projet du SESPEV.- Je ne sais plus si je vous ai remis les résultats.

M^{me} PARIS.- Non, je ne crois pas.

Un chef de projet du SESPEV.- Non, je ne les ai pas remis.

M^{me} PARIS.- Cela nous gêne-t-il beaucoup que cette comparaison ne soit pas valide si ABECMA n'est pas sur la frontière d'efficience ?

Un chef de projet du SESPEV.- Il n'est pas sur la frontière d'efficience à partir des données d'efficacité que nous avons invalidées. Potentiellement, si c'était une méthode qui avait été

correctement menée, permettant l'intégration de ABECMA dans le modèle, on aurait eu un résultat différent. C'est sur ce point que l'on porte la réserve.

Sur la restriction, Dominique, dans l'avis, aujourd'hui, c'est écrit tel que je vous le présente ici avec les deux points qui sont supprimés. Ce n'est pas une toute petite partie, l'intégration d'un des comparateurs à partir d'un ratio des HR, qui est une méthode non publiée, c'est une partie qui est lourdement conséquente de la comparaison indirecte. Après, on peut toujours proposer d'écrire, mais spécifiquement, que la réserve majeure porte sur l'intégration d'ABECMA si vous préférez.

M^{me} POLTON.- Non, c'était vraiment une suggestion en passant. Tout à fait, je pense que ce que tu dis est parfaitement clair. C'était juste l'impression que peut donner le processus, mais cela ne remet pas du tout en cause le fond.

M^{me} PARIS.- Tu peux peut-être nous afficher la conclusion ?

Un chef de projet du SESPEV.- Oui je vous le partage. Sur la conclusion, on avait [*coupure de connexion 0.17.47 - 0.18.08*].

M^{me} PARIS.- Comment est exprimée la réserve majeure, peut-être dans le tableau.

Un chef de projet du SESPEV.- Méthodologie de la comparaison indirecte, non recevable.

M^{me} PARIS.- OK. Peut-être là où c'est détaillé, ce qui est non recevable, dans le grand tableau du coup.

Un chef de projet du SESPEV.- On a bien reformulé puisqu'on a supprimé les deux autres points concernant la population ITT et ITT modifié. On met que de manière générale, la présentation est peu lisible, que l'industriel, afin de tracer la frontière des trois comparateurs, a dû estimer les courbes de survie sans progression et de survie globale à partir du ratio des HR, ce qui est contraire à l'ensemble de l'analyse de l'industriel qui nous présente une MAIC permettant d'ajuster l'ensemble des patients.

Ensuite, on parle que l'utilisation d'une méthode alternative non publiée et non validée n'est pas recevable, et que l'application d'un ratio des HR ajusté et non ajusté ne permet pas de s'affranchir de l'ensemble des biais de confusion liés à l'absence de randomisation.

Après, on met une remarque spécifique sur l'analyse de la MAIC. C'était en plus, mais je ne vous en ai pas reparlé.

M^{me} PARIS.- D'accord. On propose de voter sur cette façon. Tu peux nous remettre juste la conclusion.

Un chef de projet du SESPEV.- On a rappelé les résultats dans la conclusion. Après, on a parlé un peu de la hiérarchisation de l'ensemble des traitements dans le myélome multiple.

M^{me} PARIS.- D'accord. Y a-t-il d'autres commentaires ? Est-on prêt à voter ? Voulez-vous qu'on propose un autre vote ? On propose de voter cette proposition. Si jamais vous n'êtes pas d'accord, on peut passer à autre chose. On peut peut-être proposer autre chose, je ne sais pas. Allons-y pour cette proposition.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Résultat du vote :

Favorable : 20 voix

Défavorable : 0 voix

Abstention : 0 voix

(L'avis est adopté à l'unanimité.)

M^{me} PARIS.- Merci beaucoup.