

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.

CARVYKTI (JANSSEN-CILAG) - ECO-EFFI 557 – Audition

M^{me} PARIS.- On peut passer juste à l'heure au dossier CARVYKTI.

Un chef de projet du SEM.- L'objet de la présentation, c'est de vous présenter le dossier CARVYKTI qui a déjà été validé en CEESP en octobre. Ici, c'est la phase contradictoire et l'industriel demande une audition. On les rencontre dans 45 minutes. Ils reviennent sur pas mal de points qui sont assez complexes. On a prévu pas mal de temps pour pouvoir discuter de ces points et surtout que l'on puisse vous présenter en amont l'essentiel des discussions de l'industriel.

Je tiens particulièrement à remercier Aurore, qui m'a grandement aidée sur la phase contradictoire de ce dossier.

Très rapidement, sur le contexte administratif et les revendications de l'industriel, c'est juste pour vous remettre un peu dans le contexte. C'est un produit qui a eu son AMM, qui a le statut de médicament orphelin et qui a eu un accès précoce depuis le 23 juin 2022. L'indication, c'est dans le traitement des patients adultes atteints d'un myélome multiple en rechute et réfractaire ayant reçu au moins trois traitements antérieurs, je vous épargne les classes thérapeutiques des trois traitements antérieurs, et dont la maladie a progressé pendant le dernier traitement.

L'industriel a revendiqué un SMR important et une ASMR III. C'est en cours d'évaluation, donc très récemment évalué. C'est en phase contradictoire. La population cible est revendiquée à 740 patients, avec un chiffre d'affaires la deuxième année de commercialisation de [REDACTED] d'euros. L'industriel ne revient absolument pas dessus. On rappelle toujours que l'on avait longuement discuté, lors de la CEESP, de la contribution de patients, telle l'Association française des malades du myélome multiple.

Juste pour vous rafraîchir aussi la mémoire sur l'essai clinique qui a permis de montrer l'efficacité de CARVYKTI. C'est l'essai CARTITUDE. Un essai de phase Ib/II, non comparatif. Il y a eu 113 patients inclus. Pour rappel, les patients inclus dans un essai de CART-T, c'est la population ITT qui reçoit la phase de prétraitement, qui prépare le patient à recevoir le CART-T. On a une deuxième population très importante également dans un essai de CART-T, où on a 97 patients qui ont été traités, qui correspondent à la population ITT modifiée ITTM, qui correspond aux patients effectivement traités par le CART-T.

Le critère de jugement principal était le taux de réponse global, et les critères de jugement secondaires étaient les critères que nous utilisons, la survie en progression et la survie globale. Voilà globalement sur les éléments de contexte.

Ici, je vais vous récapituler la synthèse de la demande de l'industriel.

- Il souhaite revenir sur la réserve majeure, qui porte sur la comparaison indirecte. Sa demande est la suppression de la réserve, et c'est l'objet de l'audition.
- Il nous demande également de supprimer une réserve mineure qui concerne les traitements post-progression.
- Ils nous demandent de requalifier en mineure une réserve qui avait été évaluée comme importante sur le maintien de l'effet traitement.
- Il nous demande également de requalifier en mineure une réserve qui avait été évaluée importante sur l'intégration des événements indésirables.
- Il nous demande également de requalifier en mineur une réserve importante qui portait sur les scores d'utilité.

Ce que je peux vous proposer dans un premier temps, c'est vraiment de revenir sur la réserve majeure et sur les arguments de l'industriel, puisque c'est ce sujet qui va nous présenter en audition. Ensuite, on pourra se garder quelques minutes pour discuter surtout de ce point avant de passer au suivant. Si cela vous va.

Pour rappel, c'était la description de la comparaison indirecte avant la phase contradictoire. Je vous rappelle cette comparaison indirecte qui était plutôt complexe. On a CARVYKTI qui est notre traitement d'analyse, notre CART-T. On a l'autre CART-T qui est le comparateur direct de CARVYKTI, qui s'appelle ABECMA, et on a les traitements usuels qui sont un mix de protocoles de chimiothérapie. Comme l'essai clinique CARTITUDE, comme je vous l'ai dit, est un essai mono-bras, il n'était pas possible de comparer tous les traitements entre eux. L'industriel a donc dû faire intervenir des comparaisons indirectes.

Dans cette première partie, on va se concentrer sur la comparaison indirecte qui permet la comparaison des traitements usuels avec CARVYKTI. Avant la phase contradictoire, nous avons compris que l'industriel avait comparé les traitements usuels avec la population ITT modifiée, effectivement traités des patients traités par CARVYKTI. Pour cela, il avait ajusté avec une technique classique de comparaison indirecte qui est acceptable et avait comparé les traitements usuels avec la population ITT modifiée.

Egalement que sur cette comparaison indienne, l'industriel a dû faire des ajustements pour permettre cette comparaison indirecte avec les traitements usuels. Je ne sais pas si vous vous souvenez, il fallait que cette population traitée par les traitements usuels ressemble aux patients qui étaient traités par un CART-T. Il y avait un délai de 52 jours qui correspondait à la phase pré-traitement et l'industriel avait dû intégrer ce délai de 52 jours pour « tronquer » les données des traitements usuels pour qu'ils soient le plus similaires à la population effectivement traitée par CARVYKTI.

Après la phase contradictoire, l'industriel revient en nous expliquant qu'ils n'ont pas comparé la population ITT modifiée, les traitements usuels avec la population ITT modifiée de CARVYKTI, mais bien avec la population ITT de l'essai CARVYKTI et donc la population ITT des traitements usuels, donc ils n'ont absolument pas eu à faire cette adaptation des 52 jours.

Ici, un point important que je souhaiterais rappeler, c'est que l'objet d'un rapport technique n'est pas de présenter l'exhaustivité des méthodes disponibles, mais de présenter les méthodes retenues avec l'argumentaire associé. Il n'y avait aucun intérêt de nous présenter cette méthode intégrant ce delta de 52 jours qui n'était pas utilisée dans l'évaluation médico-économique.

En termes d'analyse critique, toujours pour se concentrer sur le côté droit, la comparaison avec les traitements usuels. Vous avez bien compris que finalement, l'industriel a mené sa comparaison indirecte par rapport au traitement usuel sur la population ITT inclus dans l'essai CARTITUDE. C'était la population ITT des traitements usuels, c'est comme cela qu'il a estimé l'effet traitement permettant la différence d'effet de traitement entre les deux traitements.

Pour la comparaison indirecte sur les traitements usuels, les patients rentrent dans le modèle, tout d'abord par un arbre de décision où les patients reçoivent le CART-T ou ne le reçoivent pas. Les patients qui reçoivent le CART-T, cela correspond à la population ITT modifiée, vont par la suite rentrer dans un modèle de survie partitionnée, où là, il va pouvoir être fait des comparaisons avec les traitements usuels qui, eux, sont dans le modèle dès l'inclusion des patients dans l'étude, puisqu'ils reçoivent directement le produit.

Dans le modèle de survie partitionnée, on a la population de CARVYKTI ITT modifiée, qui a été effectivement traitée avec les patients ITT des traitements usuels. Ils vont intégrer l'effet traitement qui compare les traitements usuels par rapport à CARVYKTI, mais sur la population ITT modifiée. Or, il l'avait initialement estimée par rapport à la population ITT.

Ce premier point fait que cela déstabilise un peu l'estimation globale de l'effet traitement de CARVYKTI par rapport à l'ensemble des comparateurs, puisque cet effet traitement n'a pas été appliqué sur une population qui n'a pas permis cette estimation.

Comme il y a beaucoup de points où on avait besoin de clarification, dans cette phase contradictoire, on demandera confirmation à l'industriel lors de son audition que c'est bien ce qu'ils ont réalisé dans le modèle.

Concernant le traitement ABECMA, strictement rien n'a changé, après la phase contradictoire. Le traitement ABECMA a estimé son efficacité à partir de l'essai KarMMa. Il ne disposait pas des données individuelles, donc ils ont estimé cette comparaison indirecte à partir d'une MAIC. Pour estimer cet effet traitement, ils ont dû faire un ratio des HR. Je ne sais pas si vous vous rappelez. Ils ont estimé le HR brut sans ajustement, ensuite, ils ont estimé le HR à partir de la MAIC. Pour permettre de tracer la frontière d'efficience, ils ont fait un ratio des HR qui est une méthode qui aujourd'hui n'est pas publiée, et qui ne permet pas de s'assurer de la validité de cette méthode qui laisse des biais un peu inhérents à cette comparaison indirecte, puisque l'ensemble des facteurs de confusion ne sont pas pris en compte.

Si l'on revient sur la synthèse de la demande de l'industriel, ils demandent la suppression de la réserve majeure, globalement, sur trois arguments. Le premier argument nous explique que la comparaison indirecte est basée sur la population ITT des traitements usuels et donc non la population ITT modifiée. Effectivement, nous avons modifié dans l'avis toute la partie où l'on expliquait la comparaison qui était réalisée sur la population ITT modifiée. Cette modification a été apportée.

Toutefois, cela augmente un peu l'instabilité du réseau général, puisqu'on est basé sur deux pseudo populations. La comparaison indirecte qui a été réalisée sur la population ITT et finalement, dans le modèle de survie partitionnée, on intègre cet effet traitement sur la population ITT modifiée. Encore une fois, on va confirmer ce point avec l'industriel tout à l'heure.

Le deuxième point que nous propose l'industriel comme argument, c'est qu'il nous propose de supprimer, pour l'invalidation de la comparaison indirecte d'ABECMA, avec CARVYKTI, c'est de supprimer ABECMA de la comparaison indirecte, puisqu'il y aurait une incertitude concernant sa prise en charge dans le droit commun.

Pour rappel, à ce jour, ABECMA a son autorisation de mise sur le marché. Il dispose d'un accès précoce post-AMM. Il est aujourd'hui pris en charge dans le cadre d'un accès précoce. L'argument qu'avance l'industriel, comme quoi il résiderait potentiellement une incertitude par la suite sur sa prise en charge dans le droit commun, au 22 novembre 2022, date à laquelle on doit se positionner sur l'intégration ou non de ce comparateur dans la comparaison indirecte ABECMA est pris en charge par la collectivité.

Le dernier argument de l'industriel concerne des clarifications qu'ils nous ont apportées concernant vraiment l'intégration de la population ITT de CARVYKTI et d'ABECMA, par le biais d'un arbre de décision en amont. Tous ces éléments de clarification ont été rapportés dans l'avis et les modifications ont été effectuées.

Pour toutes ces raisons, on vous propose de modifier l'analyse critique de la réserve majeure. On conserve le premier point qui présentait une comparaison indirecte peu lisible, avec un manque de cohérence méthodologique entre ce qui est présenté et ce qui est réalisé. Toute une MAIC avait été présentée en amont pour la comparaison ABECMA qui avait été utilisée que partiellement, finalement, dans le modèle. La phase contradictoire illustre parfaitement cette difficulté à comprendre ce qui a réellement été fait et ce manque de cohérence méthodologique, puisqu'encore une fois, on nous a présenté une comparaison avec la population ITT modifiée des traitements usuels et finalement, ce n'est pas ce qui a été intégré dans le modèle. On propose donc de conserver ce premier point.

Le deuxième point concernant une modélisation des données d'efficacité qui était essentiellement focalisée sur la population ITTM et qui était contrainte à la disponibilité des données, nous proposons de supprimer cet argument. L'industriel nous a apporté des arguments et des clarifications sur ce point. Ce n'est plus à l'ordre du jour de le maintenir dans l'analyse critique.

Concernant notre point spécifique sur l'adaptation de la population ITT en population ITT modifiée pour les traitements usuels, on est largement revenu dessus. Cela n'a plus lieu d'être puisque la comparaison indirecte a vraiment été menée par rapport à la population ITT.

Par contre, on propose de rajouter un paragraphe concernant cette différence qu'il y a eue entre l'estimation de l'effet traitement sur la population ITT des traitements usuels avec la population ITT du bras CARVYKTI. Et finalement, dans le modèle, c'est la population ITTM du bras CARVYKTI qui a été intégrée, créant une différence entre ce qui est estimé et ce qui est intégré.

Concernant l'estimation des courbes de survie sans progression et de survie globale pour le bras ABECMA, qui a été estimée à partir d'un ratio des HR, là-dessus, l'argument de supprimer ABECMA est proposé d'être refusé. En l'état, on proposerait de conserver ce dernier argument. Pour l'ensemble de ces raisons, on vous propose que cette réserve majeure soit maintenue avec une méthodologie de la comparaison indirecte qui est non recevable.

Avant de passer à la suite des propositions de réserves, comme on l'a dit, on pourrait se focaliser, avant d'avoir l'audition de l'industriel, sur l'objet de l'audition que je viens de vous exposer, qui était loin d'être facile. J'espère que j'ai été assez claire.

M^{me} PARIS.- Il y a un seul objet de l’audition, c’est la levée de cette réserve majeure, c’est cela ?

Un chef de projet du SEM.- Oui.

M^{me} PARIS.- Peut-être qu’on devrait prioriser ce point avant de les voir. Qu’en pensez-vous ?
Sandrine a levé la main.

M^{me} LOUBIERE.- Je me souviens qu’on avait eu une longue discussion sur le choix qui avait été fait ITT/ITTM, mais de souvenirs, -et cela pouvait être un argument que les industriels vont nous proposer tout à l’heure, mais la différence de population, cela ne se jouait que sur quelques individus, entre ITT et ITT modifiée.

Un chef de projet du SEM.- Il y a 1 133 patients dans la population ITT et 97 dans la population ITT modifiée.

M^{me} LOUBIERE.- Il y a tout de même une différence. Je crois que cela se jouait à un ou deux patients.

Un chef de projet du SEM.- Non, ça c’est dans le dernier QUART-T.

M^{me} PARIS.- Y a-t-il d’autres commentaires ? Tu peux continuer et on les laissera s’exprimer de toutes les façons sur le sujet. Sandrine.

M^{me} LOUBIERE.- Je ne me souviens plus, pareil ils vont peut-être le resituer, mais à aucun moment ils ne vous ont proposé de refaire l’analyse, dans les analyses de sensibilité où ils repartaient de la population ITT. Cela n’a pas été du tout proposé ?

Un chef de projet du SEM.- Si, mais c’est vraiment compliqué cette comparaison indirecte. La population ITT est bien intégrée, mais par le biais d’un arbre de décision. Je suis désolée, j’aurais dû vous prévoir une diapositive là-dessus. En amont, on a bien la population ITT de CARVYKTI, avec une proportion de patients qui ne reçoit pas le traitement, une proportion de patients qui reçoit le traitement et la population qui reçoit le traitement, finalement, va continuer à être suivie. Ils vont rentrer dans un modèle de survie partitionnée où là, ils vont pouvoir rester dans la survie sans progression, ou progresser leur maladie ou décéder.

Mais la réserve ne porte pas trop sur la problématique qu’il y a entre ITT et ITT modifiée. Il y a deux principaux arguments qui *drivent* un peu cette réserve majeure. Le premier, c’est cette différence entre l’estimation de la comparaison indirecte qui a été faite entre traitements usuels et CARVYKTI, puisque cela n’a pas été fait sur la même population. L’autre argument qui est le plus important concerne l’intégration, la réalisation de la comparaison d’ABECMA qui a été faite. Les données ont été reconstruites à partir d’un ratio des HR. Ils ont estimé le HR de manière totalement naïve, tout d’abord. Après, ils ont estimé le HR à partir de la MAIC et ils ont appliqué

ce ratio des HR pour rester sur la même population. C'est une méthode non valide. L'industriel va représenter cette méthode, mais dans tous les cas, c'est une méthode qui n'est aujourd'hui pas validée. Il y a un biais résiduel de par l'intégration d'un HR qui est non ajusté dans cette comparaison.

C'est vraiment sur ces deux gros points que tient la réserve majeure. Je ne sais pas si j'ai répondu à votre question.

M^{me} PARIS.- Aurore.

M^{me} PELISSIER.- Oui, peut-être pour lancer peut-être un peu plus la discussion. Merci pour ta présentation, parce que c'est vrai que c'était un dossier déjà compliqué et cela l'est toujours. Peut-être peut-on discuter de ce qui nous fait toujours pencher sur une réserve majeure et pas sur une réserve importante ? En quoi vraiment on maintient cette réserve majeure ? Parce que c'est peut-être là-dessus aussi qu'ils vont nous titiller.

Ce qui nous est reproché aussi, c'est que l'on n'est pas fait d'échange technique. L'industriel l'a mis dans son diaporama, mais même s'il y avait eu échange technique et qu'il avait laissé cela, de toute façon, ces deux points font que c'est une réserve majeure qui invalide le RDCR, on est bien d'accord ?

Un chef de projet du SEM.- Oui globalement, l'industriel avec sa phase contradictoire est revenu vers nous avec des arguments complémentaires. Il s'est essentiellement focalisé sur la population ITT des traitements usuels, et donc cette absence d'ajustement avec la population ITT modifiée, etc. Nous l'avons pris en compte, mais finalement, c'est un autre type de difficulté qu'il a généré. Encore une fois, nous allons confirmer ce point avec lui.

Concernant les éléments qu'il nous a apportés pour présenter cette difficulté méthodologique que nous avons sur ce ratio des HR, l'industriel n'est pas tellement revenu sur la difficulté méthodologique et le biais résiduel méthodologique qui pouvait être généré par un ratio des HR, mais plutôt sur une proposition de supprimer ABECMA.

On peut aussi discuter de maintenir ABECMA dans le réseau aussi, puisque c'est ce que nous propose l'industriel.

M^{me} PARIS.- Oui, j'allais poser la question à propos de la concomitance des développements et des présentations. A-t-on des antécédents, c'est-à-dire des produits qui étaient en accès précoce et considérés comme comparateurs, ou au contraire qu'on n'a pas gardés comme comparateurs parce qu'ils n'étaient pas encore dans le droit commun ? On peut même avoir des produits non AMM s'ils sont utilisés ?

Un chef de projet du SEM.- Oui, en plus, ABECMA a été évalué. Je n'ai plus la date exacte, mais il est passé en CEESP, à la fin de l'année 2021. Cela fait au moins un an qu'il est passé en CEESP.

M^{me} PARIS.- A-t-il le droit commun.

Un chef de projet du SEM.- Sur le droit commun, je laisse l'autre chef de projet parler, mais pour moi, il est passé en droit commun également.

M^{me} PARIS.- C'est le prix qui n'est pas encore négocié, sans doute, c'est cela ?

Un chef de projet du SEM.- C'est ça.

Un chef de projet du SEM.- Je confirme.

M^{me} PARIS.- D'accord. Le début de l'essai de CARVYKTI, c'était quand ?

Un chef de projet du SEM.- La date de début, je ne l'ai pas en tête.

M^{me} PARIS.- On a la date du *cut-off*, à la fin, non ?

Un chef de projet du SEM.- Je peux revérifier tout de suite. Je ne l'avais pas notée.

M^{me} PARIS.- Si ce n'est pas immédiatement, c'est juste pour savoir.

Un chef de projet du SEM.- Je vais le rechercher.

Un chef de projet du SEM.- On peut regarder, mais à mon avis, c'était juste des développements concomitants. Valérie, c'est quasiment sûr.

M^{me} PARIS.- Je ne sais pas, quel est l'avis des membres ? D'abord en historique et en cohérence, l'une ou l'autre des options pose-t-elle problème ? C'est-à-dire de l'écarter ou d'insister pour le garder.

Un chef de projet du SEM.- Je me suis rapprochée des chefs de projets médicotechniques qui ont évalué ABECMA. Il n'y a aujourd'hui aucune incertitude au temps T sur la prise en charge d'ABECMA et sur le fait que ce soit un comparateur de CARVYKTI. C'est une information de plus.

M^{me} PARIS.- Dans le dossier CT, c'est peut-être pareil, le chef de projet n'aura pas la réponse immédiatement, y avait-il une comparaison indirecte avec ABECMA ?

Un chef de projet du SEM.- Oui, dans le dossier CARVYKTI qui est vu en parallèle, il y avait aussi des propositions de comparaison indirecte avec différents comparateurs, d'ailleurs, je ne crois pas qu'avec ABECMA.

Un chef de projet du SEM.- Ce sont exactement les mêmes que nous avons eues, les mêmes comparaisons indirectes, c'est ABECMA et les traitements usuels par le biais de l'étude

LocoMMotion qui est exactement la même, qui est intégrée dans le modèle. Il y a eu un rapport des experts de la commission de transparence qui a été assez critique sur les deux comparaisons indirectes menées, puisque forcément dans la transparence, ils n'intègrent pas les trois traitements au sein d'un même réseau. Ce sont deux comparaisons deux à deux. Il n'y a pas cette problématique de placer sur une frontière d'efficience, mais l'analyse critique des experts sur ces deux comparaisons indirectes était assez critique.

M^{me} PARIS.- Assez critique, mais ils ne les ont pas rejetées. L'ASMR est déterminée par rapport à quelle... Elle n'est peut-être pas encore votée.

Un chef de projet du SEM.- Je ne sais pas, je laisse répondre l'autre chef de projet. Je ne sais pas jusqu'à quel point on a le droit de discuter de CARVYKTI.

M^{me} PARIS.- La phase contradictoire est passée ou non ?

Un chef de projet du SEM.- Non, il est en phase contradictoire également.

M^{me} PARIS.- On ne peut trop rien dire. D'accord.

Je ne sais pas si les membres ont des avis. Je ne vois pas les mains qui se lèvent forcément. On laisse le chef de projet dérouler les autres demandes de notification de réserve.

Un chef de projet du SEM.- Le laboratoire nous demande de requalifier la réserve importante qui portait sur l'effet traitement en réserve mineure. Leur argument, c'est de dire que dans l'avis ABECMA, le comparateur direct, il intègre dans son analyse de référence un maintien de l'effet traitement, et cela n'a pas fait l'objet d'une réserve importante.

C'est un avis qui a été validé il y a un an. On propose ici de refuser cette demande puisqu'actuellement, en termes de jurisprudence, on peut observer qu'il y a une réserve importante qui est régulièrement émise lorsqu'il est fait l'hypothèse d'un maintien d'effet de traitement

Là, je vous ai mis trois exemples de cette année qui font l'objet d'une réserve importante sur ce sujet. Il y en a beaucoup d'autres. C'est vraiment un niveau de réserve qu'on met de manière assez systématique sur ce choix méthodologique.

On vous proposait de maintenir cette réserve importante portant sur le maintien d'un effet traitement.

L'autre demande de requalification d'une réserve importante en mineure portait sur l'intégration des événements indésirables. Le contexte, c'est que la proportion d'événements indésirables sélectionnés par rapport aux événements indésirables totaux n'était pas présentée ni discutée.

Ce point manquait de clarté. Les sources de données qui permettaient de documenter les événements indésirables et traitements usuels n'étaient pas présentées. Il y avait donc une incertitude concernant la bonne représentation du profil de tolérance des patients traités par les CART-T. L'industriel avait mené une analyse de sensibilité sans tenir compte de ces événements indésirables, ce qui montrait un impact de 4 % sur le RDCR, ce qui restait limité.

Les arguments de l'industriel, c'était qu'ils avaient intégré les événements indésirables qui étaient spécifiques aux CART-T. Même si l'ensemble des événements indésirables n'avait pas été sélectionné, ils avaient tout de même intégré l'ensemble des événements indésirables spécifiques aux CART-T, qui sont les effets indésirables connus. De plus, ils argumentaient sur le fait que cela avait un impact faible sur les résultats, ce qui pouvait pousser vers une réserve mineure.

Nous avons effectivement hésité aussi, entre réserves importantes et réserves mineures. Le fait qu'il y ait cette mauvaise présentation du profil de tolérance pouvait laisser présager finalement que l'impact était au minimum de 4 %, mais qu'il pouvait être de plus si jamais le nombre d'événements indésirables était sélectionné de manière un peu plus large.

Mais finalement, au regard de l'impact faible de ce choix méthodologique sur le résultat, et en plus par le fait qu'ils ont intégré l'ensemble des événements indésirables spécifiques aux CART-T, nous proposons d'accepter cette requalification de réserve importante en mineure.

L'autre élément un peu plus complexe concerne les données d'utilité. Pareil, ils nous demandent également la requalification de la réserve importante en mineure. Le contexte : ils ont recueilli ces données d'utilité en parallèle de l'essai clinique CARTITUDE, à partir du questionnaire EQ-5D-5L. La présentation dont on avait parlé en groupe de travail, de la méthode était confuse, mais il y avait un impact limité des analyses de sensibilité menées sur le résultat. L'industriel nous avance ici trois arguments pour requalifier cette réserve importante en mineure.

Le premier, c'est que l'industriel n'avait pas pu utiliser les données de l'essai CARTITUDE pour documenter l'utilité post-progression. Il nous avait dit que c'était en raison d'un nombre de patients limité, sans pour autant nous le documenter. Là, ils nous ont apporté les éléments nécessaires. Nous avons accepté cet argument et nous avons modifié dans l'avis en conséquence les modifications apportées par l'industriel.

L'autre élément que l'industriel nous présente c'est qu'il fait l'hypothèse d'une indépendance du score d'utilité selon le traitement reçu, ce qui est une hypothèse classiquement utilisée, et il avance le fait que cela constitue un choix conservateur.

Nous souhaitons rappeler ici que ce qui est reproché, ce n'est pas d'avoir intégré un score d'utilité indépendant du traitement reçu, puisque c'est classiquement fait, mais c'est que quand

l'industriel prend une source d'utilité où les patients sont traités par une autre thérapie, cela augmente le résultat de 40 %. A minima, cela aurait nécessité une discussion, puisqu'on se rend bien compte que l'impact de cette source est important, potentiellement l'impact d'un autre traitement sur l'utilité, ce qui laissait présager qu'une hypothèse d'équivalence d'utilité pouvait être discutable. Ici, ce qu'on reprochait, c'était vraiment l'absence de discussion.

Ensuite, il y avait un autre élément de la méthodologie qui était confus. Concernant l'estimation de l'utilité pré-traitement, l'industriel nous dit que cela correspond au score à l'inclusion, au moment où les patients rentrent dans l'essai CARTITUDE, donc avant de recevoir finalement tout traitement. Puisqu'au moment où ils rentrent le score à *baseline* dans l'essai, ils n'ont pas encore subi toutes les phases de pré-traitement, avec l'aphérèse, les traitements, lympho-déplétive, etc. C'est déjà ce qui avait été écrit dans le rapport technique.

Ce point ne permet en rien de clarifier la méthode d'intégration des traitements, puisque l'intégration du score d'utilité à *baseline* ne permet pas de capter cette désutilité spécifique qui aurait plutôt été estimée à la fin de cette phase de prétraitement.

Pour les rappels, très rapidement, sur les éléments dont on avait discuté en GT Eco, ce qui nous avait fait pencher vers une réserve importante, c'était la présentation d'une méthodologie confuse, basée sur les trois points que je vous ai présentés, et ce sont les trois arguments aussi de l'industriel. On hésitait également avec une réserve mineure puisque les scores d'utilité que l'industriel a estimés par sa méthodologie sont très proches de ceux qui avaient été estimés dans le dossier d'ABECMA, qui avaient été validés par la CEESP. L'intégration, la raison d'une analyse de sensibilité, basée sur les scores d'utilité d'ABECMA, montre un impact sur le résultat que de 0,7 % sur le RDCR, ce qui était un impact limité.

Au regard des éléments complémentaires apportés par l'industriel, et sur l'ensemble des discussions, on a longuement hésité entre importante et mineure, et de l'impact limité sur le résultat, on proposait d'accepter la requalification en réserve mineure, vraiment basée sur une présentation des données plutôt un peu confuses et incomplètes, mais qui avait un impact limité sur les résultats.

Pour finir, très brièvement, ils nous demandent la suppression de la réserve mineure sur la proportion de patients qui reçoivent un traitement post-progression. En effet, ce n'était pas précisé dans le rapport technique, mais c'était précisé dans un endroit du modèle Excel. Ils reviennent sur cette précision sur la proportion de patients en nous apportant le chiffre de 52 % de patients retraités, basé sur une publication qu'ils nous ont citée.

Ici, on ne critique absolument pas le chiffre intégré de ce traitement de post-progression, mais cette réserve porte vraiment sur la valeur de la proportion, qui manque de justification. Ces 52 % est basé sur une publication sans que l'industriel nous ait vraiment argumenté le choix de cette publication, et pourquoi ils ont sélectionné ce chiffre.

On propose de conserver la réserve mineure en la modifiant à la marge pour intégrer les précisions de l'industriel.

En synthèse, on pourra revenir dessus après l'audition de l'industriel. Mais je vous ai mis en rouge et en gras ce qu'on a refusé de modifier, et en vert ce qu'on accepte de requalifier. Voilà pour l'ensemble des éléments de cette phase contradictoire qui était longue, et avec beaucoup de demandes de requalification.

M^{me} PARIS.- J'ai une petite question sur l'effet traitement. Peux-tu revenir dessus ? Parce qu'effectivement, tu nous as expliqué que d'habitude, on fait plutôt ce niveau de réserve importante en termes de jurisprudence, mais lui nous dit qu'on ne l'a pas fait pour ABECMA. A-t-on été incohérent pour ABECMA ? Ou regarde-t-on aussi, je ne sais pas, l'impact attendu sur l'utilité, si jamais on a une analyse de sensibilité par exemple, ou quelque chose comme cela ?

Un chef de projet du SEM.- Chaque dossier est différent, c'est difficile de juger d'une analyse passée pour l'avis ABECMA, si on était passé à cause de quelque chose. Ce que je sais, c'est que l'analyse de sensibilité d'ABECMA augmentait le RDCR de plus de 30 %, et cela n'avait pas fait l'objet de réserves. Après, c'était dans un autre contexte, sur un autre type de dossier, mais ce sont les éléments que j'ai en plus sur ABECMA.

M^{me} PARIS.- Dans cette indication ?

Un chef de projet du SEM.- Dans cette indication.

M^{me} PARIS.- OK. 30 %, ce n'est pas rien. Il a fait l'objet d'une réserve mineure dans ABECMA ?

Un chef de projet du SEM.- Non, pas de réserve du tout.

M^{me} PARIS.- C'est original. Cela m'a échappé, je prends la responsabilité collective, parce que cela ne paraît pas super cohérent. Je ne sais pas si cela soulève des commentaires ou des réactions. Non.

M^{me} POLTON.- Je voulais poser la même question que toi, effectivement, dans la mesure où c'est un comparateur direct, même.

M^{me} PARIS.- Après, cela ne changera pas l'avis du dossier, ni même probablement du prix. Sauf qu'on dit juste qu'on a tout de même une réserve majeure sur l'effet de traitement. Comme on a entendu que le CEPS tient beaucoup compte de ce que l'on écrit, de ce que l'on valide.

M^{me} POLTON.- Non, c'est une réserve importante, celle-là.

M^{me} PARIS.- C'est vrai que le CEPS nous dit aussi qu'en fonction du niveau de réserve que vous posez, j'accorde plus ou moins de crédits aux hypothèses de l'industriel dans son modèle. Il n'a pas dit cela exactement sur ce problème particulier de l'effet traitement, mais sur un ensemble de choses.

Sandrine.

M^{me} LOUBIERE.- je voulais demander au chef de projet : quand vous citez les différents avis qui justifient que l'on maintiendrait une réserve importante, ce serait aussi une façon de dire que ce sont des avis qui ont été émis plus récemment. Finalement, peut-être qu'à l'époque d'ABECMA, mais vous allez me le dire en termes de date, ce n'était pas à ce moment-là pour la CEESP, une critique, mais qu'aujourd'hui, cela devient un élément, et que l'on a le droit d'évoluer dans les avis que l'on donne. C'est logique en termes de calendrier, s'ils ont des avis de plus en plus récents.

Un chef de projet du SEM.- Exactement Sandrine. KISPLYX, ASPAVILI et KEYTRUDA sont des avis 2022. ABECMA est un avis 2021. Exactement, la jurisprudence peut étayer certains propos pour se baser sur des analyses passées, le principe d'un raisonnement scientifique, c'est qu'il y a une évolution dans le temps. Quand on se rend compte finalement qu'il y a une problématique sur un sujet, il faut évoluer et s'adapter à cette problématique qui a sûrement dû être finalement plus discutée en CEESP par la suite, puisqu'on s'est rendu compte de l'incertitude que cela pouvait générer.

Ce n'est pas écrit dans le guide méthodologique que l'on doit mettre une réserve importante sur un maintien de l'effet traitement, ou ne pas mettre de réserve sur un maintien de l'effet traitement. C'est assez spécifique à chaque cadre d'analyse, chaque horizon temporel aussi, chaque incertitude inhérente à chacun des dossiers. On ne peut pas faire de généralité, sur des dossiers où il y avait plus ou moins une même problématique. En 2022, il avait été émis un maintien de l'effet traitement.

M^{me} PARIS.- Excuse-moi, peut-être, tu l'as dit tout à l'heure, mais la variation du RDCR, y a-t-il eu une analyse de sensibilité pour voir quelle est l'évolution du RDCR dans ce dossier, si on ne fait pas cette hypothèse de maintien d'effets ?

Un chef de projet du SEM.- Oui, il y a eu une analyse qui augmente la RDCR de 22 %.

M^{me} PARIS.- Ce n'est pas négligeable.

Un chef de projet du SEM.- Oui, cela appuie la réserve importante.

M^{me} PARIS.- D'accord. Je crois qu'il est temps. De toute façon, on pourra reprendre toutes les discussions qu'on veut après. Il est temps de rejoindre le laboratoire, si je ne m'abuse. C'est cela ?

Un chef de projet du SEM.- Exactement.

M^{me} PARIS.- Il faut se connecter sur un nouveau lien. Si vous ne l'avez pas demandez-le à Samantha, je vais essayer de le trouver. OK à tout de suite.

Audition

(Gabriel Guigand, Joris Diels, Caroline Guilmet et Julie Chevalier rejoignent la séance.)

M^{me} PARIS.- Bonjour. Désolée de ce retard. Merci beaucoup de venir nous présenter vos objections, vos arguments. Je propose que vous commenciez tout de suite, peut-être vous présenter très rapidement, si vous ne l'avez pas déjà fait pendant que je n'étais pas là. Juste en deux mots pour dire qui vous êtes.

M. GUIGAND.- Très bien. On vous propose de commencer. Madame la Présidente, Mesdames et Messieurs les membres de la commission, bonjour à tous. On voulait, avant de nous présenter, vous remercier de nous donner l'opportunité de vous rencontrer pour échanger autour de l'évaluation économique de CARVYKTI, qui est un CART-T cell indiqué dans les lignes avancées du myélome multiple.

Pour ma part, je suis Directeur prix et affaires économiques pour Janssen, et je suis accompagné aujourd'hui de Julie Chevalier, directrice scientifique au sein de VYOO Agency, la société qui nous a accompagnés pour l'adaptation des différents modèles au contexte français, c'est Julie qui portera une partie de l'exposé à mes côtés. Sont également présents dans la salle avec moi pour la discussion, Caroline Guilmet, en charge de l'évaluation économique de CARVYKTI pour la France, Joris Diels, qui est à la tête du département *analytics* et économie de la santé au sein de Janssen Europe.

En préambule, nous souhaitons très rapidement revenir sur le contexte de cette évaluation économique et les conclusions du projet d'avis. Pour rappel, le dossier a été déposé en parallèle du dossier de transparence en mai dernier. Un échange technique initialement prévu du 2 au

16 septembre n'a finalement pas eu lieu et le projet d'avis a été adopté sur table le 11 octobre dernier.

Dans ses conclusions, La CEESP a invalidé l'analyse : cela rend inutilisable l'avis pour éclairer le décideur, ce qui est dommageable dans un contexte de médicament de thérapie innovante, contexte pour lequel le CEPS affiche clairement sa volonté de s'appuyer sur vos évaluations.

Le projet d'avis fait état de plusieurs réserves importantes et mineures. Néanmoins, à la lecture de celui-ci et des transcriptions, certaines d'entre elles nous ont semblé excessives et nous avons demandé la suppression d'une réserve mineure et la requalification de trois réserves importantes en réserve mineure. Nous ne reviendrons pas sur ces éléments aujourd'hui, puisqu'ils ont été détaillés dans le tableau des observations écrites.

Au-delà de ces réserves importantes et mineures, l'invalidation des analyses est liée à la réserve majeure portant sur la méthodologie de la comparaison indirecte, qui a été jugée irrecevable pour trois motifs, en lien avec le choix des populations, l'estimation de l'effet traitement relatif et la méthode d'ajustement, notamment liée à l'intégration d'ABECMA, l'un de nos comparateurs dans les analyses. Nous allons revenir sur ces trois points dans le cadre de cette audition.

Finalement, quelle est notre demande ? Il s'agit de lever la réserve majeure sur l'analyse de l'efficacité, et notamment en retirant ABECMA de l'analyse de référence, compte tenu d'une part des difficultés méthodologiques que pose son intégration dans le modèle, et d'autre part, des incertitudes importantes qui persistent sur son accès au remboursement dans le droit commun.

Je passe la parole à Julie Chevalier qui va revenir en détail sur tous ces éléments.

M^{me} CHEVALIER.- Merci Gabriel. Comme rappelé par Gabriel, le premier motif de la réserve majeure portait sur le choix des populations. A la lecture de l'avis, il nous a semblé que ce point devait être précisé. En effet, contrairement à ce qui est écrit dans le projet d'avis, ce ne sont pas les populations en intention de traitement modifiée, ITTM qui sont modélisées, mais bien les populations ITT des différents traitements.

Dans les bras ABECMA et CARVYKTI, afin de garantir une meilleure robustesse des résultats, les patients avec administration du CART-T et les patients sans administration ont été modélisés séparément. Ils ont ensuite été combinés afin de générer des résultats pour l'ensemble de la population incluse, la population ITT.

Par ailleurs, l'appariement entre l'étude LocoMMotion et l'essai CARTITUD-1, qui a permis la comparaison indirecte de CARVYKTI et des traitements usuels, a également été réalisé sur les

données de la population ITT de CARTITUDE-1. Ainsi, le choix des populations nous semble bien conforme à vos attentes.

Le deuxième motif de la réserve majeure concernait l'estimation de l'effet traitement relatif entre ABECMA et CARVITI, l'intégration d'ABECMA dans le modèle utilise, entre autres le *hazard ratio* issu de la MAIC permettant de comparer les deux CART-T. Le *hazard ratio* utilisé est celui de l'analyse principale de cette MAIC et ce choix repose sur des éléments statistiques et cliniques.

En effet, dans cette analyse, les facteurs pronostics classés comme les plus importants par les cliniciens ont été pris en compte afin que la comparaison soit ajustée sur ces facteurs. Une analyse de sensibilité utilisant l'ensemble des facteurs pronostics disponibles a été réalisée et présentée dans le rapport de la MAIC. Au dernier *data cut*, les estimations des *hazard ratios* des deux analyses, l'analyse principale de la MAIC et l'analyse de sensibilité retenant dix facteurs pronostics, sont proches. Ils sont respectivement de 0,58 et 0,60.

Notons par ailleurs que l'intégration de l'ensemble des facteurs dans l'analyse de sensibilité augmente structurellement l'incertitude. Cependant, l'utilisation de l'un ou l'autre des *hazard ratios* a un impact très faible sur les résultats d'efficience.

Enfin, le troisième motif de la réserve majeure concerne la méthode d'ajustement utilisée pour intégrer ABECMA dans le modèle. Comme nous l'avons déjà évoqué, l'étude LocoMMotion avait bien été appariée sur la population ITT de l'essai CARVYKTI-1. La méthode d'intégration des traitements usuels dans le modèle nous semble être valide.

La problématique discutée dans le projet d'avis nous semble ne concerner que la comparaison avec ABECMA et la méthode d'intégration de ce traitement, qui repose sur l'utilisation d'un ratio des *hazard ratios*. Bien que cette méthode ne soit pas publiée, elle nous semblait pertinente, car elle permettait de présenter l'analyse sur la population CARTITUDE-1.

En effet, une méthode alternative à celle présentée aurait été d'utiliser les *hazard ratios* calculés d'une part sur les caractéristiques des populations de CARTITUDE-1 pour la comparaison CARVYKTI versus traitement usuel, et d'autre part sur les caractéristiques des patients de karMMa pour la comparaison CARVYKTI ABECMA en repondérant les patients de CARTITUDE-1 comme on le voit sur le schéma de droite. On voit bien, alors que les deux comparaisons indirectes sont faites sur des populations différentes de patients, rendant impossible l'analyse en frontière d'efficience qui est, comme précisé dans le guide, la seule analyse permettant de valider la démonstration de l'efficience.

C'est pour cette raison, et pour pouvoir calculer une frontière d'efficience présentant l'exhaustivité des comparateurs pertinents que la méthode des ratios a été proposée dans le

dossier. Elle avait pour objectif principal de pouvoir comparer les différents traitements entre eux, sur une seule et même population, celle des patients de l'essai CARTITUDE-1, en redressant la courbe extrapolée de karMMa à l'aide de la méthode des ratios. Elle permettait également de conserver l'allure de la courbe extrapolée d'ABECMA.

Cette méthode produit des résultats en termes de coûts et de QALY, très similaires à la méthode alternative évoquée précédemment, qui ne permettait pas de tracer la frontière d'efficience. Nous comprenons cependant tout à fait que cette méthode, qui gagnerait sûrement à être publiée, puisse faire l'objet d'une réserve.

Ainsi, au vu des différents éléments que nous venons de discuter, il nous semble clair qu'au final, la réserve majeure ne concerne que l'intégration d'ABECMA dans le modèle. Comme nous l'avons déjà discuté, l'intégration des traitements usuels ne pose pas de problème pour l'analyse de l'efficience et n'est plus concernée par la réserve majeure.

La prise en compte d'ABECMA, dont le modèle pose question d'un point de vue méthodologique, comme nous venons de le discuter, mais aussi sur le choix même de le retenir en analyse de référence. En effet, bien qu'actuellement disponible en accès précoce, sa prise en charge dans le droit commun reste encore incertaine, compte tenu de l'ASMR V octroyée par la commission de transparence, qui le rend inéligible à la liste en sus.

Bien que cette information ait été connue au moment du dépôt, nous avons trouvé, comme vous le précisez dans les sténotypes, que la comparaison entre les deux CART-T était importante et qu'il était dommage de ne pas pouvoir la faire. Si nous avons eu un échange technique, notre choix d'intégrer ce comparateur en analyse de référence aurait pu être revu au regard de vos interrogations. Ainsi, nous aurions pu réfléchir à ne considérer ce traitement qu'en analyse complémentaire. Le choix d'exclure ABECMA de l'analyse de référence aurait été discuté comme demandé dans les recommandations et justifié notamment par son absence de la frontière d'efficience dans les différentes analyses réalisées.

En l'absence d'ABECMA dans l'analyse principale, l'efficience de CARVYKTI serait calculée comparativement au traitement usuel. Dans l'analyse de référence présentée dans le dossier, ABECMA est dominé. De ce fait, tous les résultats du dossier sont présentés comparativement au traitement usuel. Une analyse dans laquelle ABECMA ne serait pas présentée comme comparateur aurait donc les mêmes résultats que se présenter dans le dossier qui sont repris dans le projet d'avis. Sur cette analyse et en l'absence d'ABECMA, la réserve majeure ne s'appliquerait pas et les résultats présentés dans l'avis pourraient donc servir pour éclairer le décideur.

M. GUIGAND.- Merci beaucoup Julie, pour cette présentation. Pour résumer notre propos, nous pouvons dire que bien sûr, il persiste des limites inhérentes à cette modélisation. Néanmoins, nous espérons avoir pu vous démontrer aujourd'hui que deux attrait de la réserve majeure sont infondés, dans la mesure où des populations ITT ont bien été reconstituées pour les différents traitements, et l'estimation de l'effet traitement est robuste. Notre objectif, c'est vraiment que cette évaluation médico-économique puisse servir et éclairer le décideur. Or, comme nous l'avons vu, c'est la méthode d'ajustement permettant l'intégration d'ABECMA qui est le principal motif de cette réserve. Cependant, du fait de l'incertitude autour du remboursement d'ABECMA dans le droit commun et des difficultés méthodologiques rencontrées et qui ont été rappelées par Julie, se pose vraiment la question d'intégrer ce comparateur dans l'analyse de référence.

C'est pourquoi nous proposons aujourd'hui,

- pour l'analyse de l'efficacité, le retrait d'ABECMA de l'analyse de référence et la présentation de cette analyse en analyse complémentaire,
- la présentation des résultats de CARVYKTI versus traitement usuel en analyse de référence,
- et de fait la levée de la réserve majeure.

Pour l'analyse d'impact budgétaire, nous proposons le maintien de la réserve majeure puisque les résultats présentés dans le dossier ne permettent pas de définir l'impact budgétaire de CARVYKTI en l'absence d'ABECMA. Néanmoins, il nous semble important que l'avis précise que lorsqu'ABECMA n'est pas pris en compte, la structure du modèle est validée afin qu'il puisse servir dans le cadre des discussions avec le CEPS.

Nous vous remercions pour votre attention et nous sommes maintenant à votre disposition pour échanger et répondre à vos questions éventuelles.

M^{me} PARIS.- Merci beaucoup. Les membres de la commission ont-ils des questions ou le chef de projet ? Aurore.

M^{me} PELISSIER.- Bonjour. Je ne sais pas si le chef de projet veut prendre la parole en premier.

Un chef de projet du SEM.- Non, vas-y Aurore.

M^{me} PELISSIER.- Merci beaucoup pour votre présentation. J'aurais voulu clarifier un point sur les populations, s'il vous plaît, par rapport à ce que vous venez de nous présenter. J'aurais voulu que vous me confirmiez si les analyses étaient bien faites comme suit. C'est-à-dire qu'on a une comparaison de la population ITT du bras ciltacel avec la population ITT et du bras des traitements usuels, mais que dans le modèle de survie partitionné, c'est bien la population ITTM

du bras cilta-cel qui est intégrée. Du coup, on a un effet traitement qui n'est pas appliqué sur la population sur laquelle il a été estimé. Est-ce bien de cela ?

M^{me} CHEVALIER.- Dans le modèle, on a pris en compte les deux populations, la population ITTM du bras cilta-cel et la population également de patients non infusés. On les a pris en compte de façon différenciée. On a extrapolé d'une part la population ITTM et d'autre part la population des patients non infusés. On a recombinaé ces résultats pour former le bras cilta-cel.

M^{me} PELISSIER.- Dans le modèle de survie partitionné ?

M^{me} CHEVALIER.- Oui, avec l'intégration au départ de l'arbre de décision qui permet de donner l'information si les patients ont été infusés ou pas.

M^{me} PELISSIER.- OK, mais auparavant, l'effet traitement est calculé sur les populations ITT.

M^{me} GUILMET.- En fait, avant d'entrer dans le modèle de survie partitionnée, il y a une stratification entre les patients qui n'ont pas eu d'infusion et les patients qui ont eu l'infusion, après, ils rentrent dans le modèle de survie partitionnée comme dans le schéma.

M^{me} PELISSIER.- D'accord. Mais l'effet traitement calculé est calculé sur les populations ITT.

M^{me} GUILMET.- Les patients qui ont été infusés pour leur survie, on utilise la population ITTM, mais on prend en compte tout de même les patients qui n'ont pas eu une infusion, après, on combine les deux. Parce que le risque de survie entre les patients qui n'ont pas eu l'infusion et le risque de survie des patients qui ont eu l'infusion est très différent. C'est pour cela qu'on a voulu les stratifier à la base pour avoir derrière un meilleur ajustement statistique.

Parce que si on modélisait directement la population ITT, cela aurait été plus compliqué d'ajuster statistiquement puisque les risques de survie entre ces deux patients sont très différents. J'ai une diapositive pour vous les montrer. A gauche, c'est la survie globale des patients qui ont été infusés et à droite, c'est la survie globale des patients qui ont été inclus au début, mais qui n'ont pas pu avoir l'infusion parce qu'ils ont progressé, par exemple, avant de pouvoir recevoir le CART-T. On voit que les courbes de survie sont très différentes.

On avait, lors d'un *AD-board* européen, avec des experts des différents pays, posé la question : quelle est la meilleure façon d'extrapoler et de prendre en compte la survie dans notre modèle ? Doit-on stratifier en fonction des patients qui ont été infusés et ceux qui n'ont pas été infusés ? La réponse des experts, c'était plutôt de les modéliser séparément, puis de les recombinaer pour tout de même prendre en compte tous les patients inclus, parce qu'on voit que le risque est très différent entre ces deux patients. Pour avoir un meilleur ajustement statistique derrière, il a été préféré de faire comme cela, de les stratifier.

Un chef de projet du SEM.- Je reviens sur le point d'Aurore, juste pour être vraiment sûre de bien comprendre ce que vous avez fait. La question d'Aurore ne relevait pas sur cette différence qu'il y avait entre les patients traités et non traités. C'était évident, et c'est clairement présenté, qu'il y a une différence d'efficacité entre les deux patients.

Ce qui n'était pas clair dans le dossier, et on aimerait vraiment que vous nous confirmiez ce point, c'est que les patients sont intégrés par le biais d'un arbre de décision en amont, et qu'ensuite, vous *pooliez* les résultats de ces deux populations, traitées et non traitées, et c'est cette population *poolée* qui revient dans le modèle de survie partitionnée.

M. GUIGAND.- Oui, c'est ça.

Un chef de projet du SEM.- Donc vos extrapolations reposent sur la population *poolée*, ITT et ITT modifiée. Parce que dans le rapport, la manière dont c'est rédigé, on a l'impression, et là-dessus, il n'y avait aucune question de notre part, mais sur la population qui n'avait pas reçu le CART-T, il n'y avait pas besoin d'être extrapolé puisque les données étaient matures, et que c'était donc intégré dans le modèle à part. Et que ce qui était intégré dans le modèle, c'était la population qui avait effectivement reçu le CART-T, la population ITT modifiée, qui elle, de par l'efficacité du CART-T, nécessitait une extrapolation.

M^{me} GUILMET.- Exactement.

Un chef de projet du SEM.- Le point d'Aurore, c'était de comprendre l'effet de votre traitement par le biais de votre comparaison indirecte entre les traitements usuels et CARVYKTI. Cela avait été évalué sur la population ITT, on l'a bien compris, mais finalement, l'intégration de cet effet traitement dans le modèle de survie partitionnée se fait sur la population ait été modifiée. Puisque ce que l'on a compris, les patients qui n'ont pas reçu le traitement ne sont pas intégrés dans le modèle de survie partitionnée, puisqu'ils ne nécessitent pas d'extrapolation des données, puisque les données sont assez matures, puisqu'ils sont très graves et qu'il y a malheureusement assez de décès observés sur cette population.

Est-ce bien cela qui a été fait ?

M^{me} GUILMET.- Oui, ils ont été faits à part parce qu'effectivement, les patients non infusés, on a utilisé directement la courbe de Kaplan-Meier qui était assez mature. Il n'y avait pas besoin d'extrapolation pour ces patients. Joris veux-tu compléter ? Joris va peut-être se permettre de répondre en anglais, puisqu'il comprend très bien le français. Il a pu suivre nos échanges, mais il est plus à l'aise en anglais, puisqu'il est belge.

M. DIELS.- *2.36.30 -2.37.38. Intervention en anglais.*

M^{me} PARIS.- Y a-t-il d'autres questions? Je n'en vois pas. Avons-nous un autre sujet à évoquer ? Il nous reste cinq minutes, souhaitez-vous évoquer un autre sujet ?

M. GUIGAND.- De notre part, nous avons partagé tous les éléments que l'on souhaitait porter à votre attention pour clarifier effectivement certains éléments du dossier qui peut-être méritaient de l'être. De notre côté, pour ma part, c'est OK.

Je ne sais pas si Julie voulait rajouter quelque chose ?

M^{me} GUILMET.- Non merci.

M. GUIGAND.- Merci à tous pour votre attention.

M^{me} PARIS.- Oui, merci. Je regardais des questions résiduelles sur cette modélisation. De toute façon, on revient sur le cas du dossier juste après cet entretien.

Sans préjuger du tout de la suite qui sera donnée à votre demande, parce qu'on va réexaminer votre demande et vos arguments juste après cette audition. Les conséquences d'une réserve majeure sont très importantes au niveau de la négociation de l'accord-cadre et probablement un peu au niveau des discussions du CEPS. Mais ce qu'on a compris depuis quelques années tout de même, c'est qu'une réserve majeure sur un point particulier n'invalide pas l'ensemble du dossier. Le CEPS nous dit vraiment, à chaque fois qu'on les rencontre, qu'ils utilisent tous les éléments du dossier qui ne sont pas invalidés par cette réserve majeure.

Pour vous comme pour nous, et comme pour tout le monde, je pense évidemment, les réserves majeures sont un inconvénient. On n'a pas beaucoup de plaisir à les poser et on va examiner pour voir ce que l'on peut faire.

M. GUIGAND.- Juste sur ce point, je me permets juste de répondre. Effectivement de notre expérience, à chaque fois qu'on a eu une réserve majeure, le CEPS n'a pas voulu regarder les avis d'efficience. C'est peut-être effectivement quelque chose qui est en train d'évoluer, qui est en train de changer.

M^{me} PARIS.- Cela a évolué, je pense

M. GUIGAND.- En revanche effectivement sur un médicament de thérapie innovante qui s'administre en une seule fois, toutes les extrapolations que l'on peut avoir dans l'avis de la CEESP sont très importantes pour pouvoir discuter effectivement des effets à long terme et des coûts également à long terme avec le comité. C'est pour cela que cet avis est important aussi pour nous, Janssen, pour avoir un complément d'information par rapport à l'avis de la commission de la transparence, qui se basera essentiellement sur des données qui sont encore immatures, comme

vous l'avez vu, les médianes n'étant pas atteintes, que ce soit sur la PFS ou l'OS. L'avis de la CEESP sera très important pour nous.

M^{me} PARIS.- A priori, la CT examine les mêmes comparaisons indirectes, j'imagine, en tout cas une partie.

M. GUIGAND.- Une partie des comparaisons indirectes ont été également versées au dossier de transparence en parallèle.

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

Apparemment non. Il me reste à vous remercier beaucoup d'être venus nous présenter vos arguments. Bonne fin de journée, au revoir.

(Gabriel Guigand, Joris Diels, Caroline Guilmet et Julie Chevalier quittent la séance)

M^{me} PARIS.- J'étais en train de rappeler, comme je l'ai fait ce matin, que tous nos propos sont enregistrés et retranscrits, mais je vais tout de même dire peut-être ce que je ne devrais pas dire. C'est-à-dire que je suis toujours confuse sur la population qui sert pour les comparaisons indirectes. J'ai compris qu'à la question avez-vous toute la population ? On a dit *poulée* mais cela veut dire population entière, ils répondent oui, et après on nous explique autre chose. Je n'osais plus demander, encore une fois, parce que je me dis que c'est peut-être sans doute moi qui ne comprends pas bien. Aurore ?

M^{me} PELISSIER.- Je partage cet avis. Je suis aussi confuse qu'avant là-dessus.

M^{me} PARIS.- Tu as posé des questions très claires et très séquentielles. Or tout de même à la fin, je ne suis pas très sûre d'avoir compris.

M^{me} PELISSIER.- Le chef de projet a-t-il mieux compris ?

Un chef de projet du SEM.- Je ne sais pas si j'ai mieux compris. J'ai essayé d'expliquer ce que j'avais compris. Ce que j'ai pu voir, c'est qu'ils ont dit : oui, à la fin de la présentation de ce que j'avais compris, qui montrait une différence entre la population ITT et ITT modifiée, et que cela rejoignait ton point, Aurore, qui intégrait dans le modèle la population ITT modifiée, que la sous-partie de patients qui n'avait pas reçu le traitement n'avait pas besoin d'être intégrée dans le modèle puisque les données étaient assez matures.

J'ai cru comprendre qu'il m'avait dit : oui, à l'exposé de cette compréhension. La personne qui s'exprimait en anglais, j'ai cru comprendre également qu'ils parlaient de *split* et de populations qui ont été séparées également, mais ce n'était encore pas non plus une évidence sur ce dossier.

Il y a bien deux points. Il y a toujours ce problème de la population ITT et ITT modifiée, des traitements usuels, et l'intégration d'ABECMA. Il y a toujours ces deux points.

M^{me} PARIS.- Oui, il y a deux points. Dominique, tu voulais parler ?

M^{me} POLTON.- Je trouve ennuyeux qu'on reste perplexe malgré tout. Je sais bien qu'on est là pour décider, mais ce n'est pas quelque chose qu'on peut clarifier tout de même ?

Un chef de projet du SEM.- On peut reprendre le dossier, mais je ne m'avance pas pour dire qu'il est vraiment écrit que les patients qui ne reçoivent pas de traitement n'ont pas de nécessité d'être extrapolés puisque les données sont suffisamment matures, donc s'il n'y a pas de nécessité... Ils ont dit oui

M^{me} PARIS.- Les données sur les patients non infusés, on n'a aucun doute.

M^{me} POLTON.- J'avais compris que c'était tout de même *poolé* à un moment donné. C'est-à-dire que peut-être on a deux façons de faire, mais qu'ensuite on les réunissait. Mais c'est ce qui n'est pas complètement clair, je suis d'accord. Mais n'est-ce pas quelque chose sur lequel on ne peut pas poser une question très précise et qu'à la fin, on y voit plus clair ?

M^{me} PARIS.- Le problème, c'est que j'ai l'impression qu'Aurore a posé cette question de façon précise. J'ai compris : survie évaluée sur ITTM, parce que les risques de décès sont très différents dans les deux groupes, et finalement c'est la population entière qui rentre dans le modèle. Pour moi, ce n'est pas très clair. Mais c'est vrai qu'il y a un moment où on n'ose plus demander parce qu'on dit que c'est soi-même qui... Mais bon, si on est tous perplexes, c'est qu'il y a quelque chose qui n'est pas complètement limpide. Même Aurore a posé des questions de manière séquentielle et très précise. Après cela, nous sommes tous encore confus. Ce n'est pas tout à fait normal. Ce serait que moi, je l'accepterais, mais ce n'est pas que moi.

Peut-on vérifier rapidement ? Le chef de projet va vérifier rapidement dans le dossier.

Pendant ce temps, peut-être que nous, en ligne, pouvons réfléchir à la question d'ABECMA. On ne sait pas trop quels sont les antécédents. Tu veux nous projeter tout de suite sur la population intégrée ?

Un chef de projet du SEM.- Oui.

M^{me} PARIS.- Le chef de projet va nous projeter quelque chose sur le modèle.

Un chef de projet du SEM.- Je ne vais pas vous projeter le texte. Je vais vous projeter une figure qu'ils nous ont représentée.

- Là, on a les traitements non-CART-T, donc les traitements usuels, modèle de survie partitionnée, ensemble de la population ITT. Là-dessus, c'est bien ce qu'on nous a dit, il n'y a pas de problème, c'est la population ITT.
- Sur les CART-T sans administration, c'est : modèle de survie partitionnée, patient sans infusion. C'est bien ce qu'ils nous expliquaient : les patients qui étaient éligibles, inclus dans l'essai, mais qui n'ont finalement pas reçu le CART-T. Là, on est sur les CART-T sans administration.
- On a un troisième groupe, de ce que je comprends, s'il y a un troisième groupe, c'est qu'ils ne sont pas poolés, on a des CART-T avec administration intégrant cette période pré-infusion de la population MITT ensuite, ils sont intégrés dans le modèle de survie partitionnée avec la population. MITT, qui a effectivement reçu le CART-T.

C'est le schéma qu'ils nous ont montré que l'on peut rediscuter, je ne sais pas si c'est beaucoup plus clair.

M^{me} PARIS.- Peux-tu nous montrer l'arbre de décision ?

Un chef de projet du SEM.- Oui.

M^{me} PARIS.- Cela ne nous aide pas beaucoup sur cette histoire de survie partitionnée, où il y a des courbes cumulatives de survie, il n'y a pas cela ?

Un chef de projet du SEM.- Non.

M^{me} PARIS.- OK. Emmanuel, j'ai vu que tu voulais parler, c'est à ce sujet ?

M. RUSCH.- Je partage ton avis. Pour moi, cela reste confusionnel. Je n'ai pas l'impression d'avoir une réponse très claire et je ne suis pas bien sûr de comprendre pourquoi ils nous disent qu'ils ont *poolé* les CART-T sans infusion avec les CART-T avec infusion. Je crois comprendre cela.

Ma question n'était pas là-dessus. C'est peut-être un peu décalé. C'est pour être bien sûr de comprendre le timing de ces échanges, parce que dans leurs propos, j'ai eu le sentiment qu'il y avait quelque chose de l'ordre d'une critique comme quoi nous n'aurions pas eu un échange technique au préalable. Je voulais juste clarifier cet élément.

Et concernant ABECMA, c'est bien eux qui l'ont mis dans le modèle. J'ai fini par me demander si c'était nous qui avons inventé, qui avons rajouté cela.

J'ai trouvé que cette présentation était un peu tendancieuse.

M^{me} PARIS.- Pas très claire. C'est-à-dire que le laboratoire défend son dossier, ce qui est tout de même normal, il est venu pour cela.

Deux choses. D'abord, il n'y a pas eu d'échanges techniques, c'est vrai. Je ne vais pas dire qu'on le regrette, mais moi un peu tout de même, parce qu'en fin de compte, peut-être que cela nous aurait permis de clarifier un certain nombre de choses avant. On se serait peut-être un peu moins cassé la tête sur le dossier. Je crois qu'on a un peu décidé en interne que même si cela reste optionnel, et sur demande du service, peut-être le plus simple, c'est d'en faire. Cela retarde les dossiers de dix jours au minimum puisqu'après, il faut le temps d'analyser les réponses. Ce n'est donc pas sans impact sur les délais. Mais à chaque fois que l'on ne fait pas d'échanges techniques, on nous le reproche.

Je répète, nous ne sommes toujours pas obligés de le faire, et peut-être que dans certaines circonstances, on ne le fera pas. Mais, quand on trouvera qu'on a un peu de mal avec un dossier, là, on le fera sans hésiter.

Maintenant, sur les problèmes de fond : ABECMA, bien sûr, ce sont eux qui ont proposé la comparaison indirecte, et a priori, c'est plutôt vertueux de la proposer. Sauf que si on l'invalide...

On a un autre problème, je posais la question en aparté, notre réserve majeure porterait plutôt sur les deux comparaisons indirectes ou sur une ? Parce qu'eux disent : si l'on enlève ABECMA, on n'a plus de réserve majeure. Effectivement, c'est une solution, mais est-ce bien le cas ?

Un chef de projet du SEM.- Oui, cela pourrait être le cas. La question qui se pose ici, c'est que la comparaison indirecte réalisée intègre les trois traitements, puisque pour permettre, justement, c'est tout ce qu'ils nous ont expliqué, de tracer la frontière d'efficience et de rester sur la même population ITT, je ne vais même plus oser les appeler ITT ou ITTM, parce qu'on ne sait plus trop. Mais sur la même population, pour tracer la frontière d'efficience, on a besoin de faire ces comparaisons en intégrant les trois traitements : le nouveau CARVYKTI, traitements usuels et ABECMA. C'est le premier point.

Si on exclut ABECMA, la question qui se pose, c'est exclure, je me répète, un traitement qui aujourd'hui, comme ils l'ont dit, a une ASMR V, ce qui questionne l'éligibilité sur la liste en sus, ce qui questionne la suite dans la négociation de son prix, etc. Sauf qu'aujourd'hui, au temps T, il est pris en charge dans le cadre d'un accès précoce. Il va être réévalué un jour, mais aujourd'hui, au temps T, il est pris en charge. Veut-on exclure un traitement qui est pris en charge aujourd'hui, qui est un CART-T ? Comparer CARVYKTI à une prise en charge qui n'est pas la prise en charge majoritaire, qui représente un *pool* de chimiothérapie qui ne sont aujourd'hui... A priori, si l'on a un accès précoce d'ABECMA, c'est qu'il y a un besoin médical d'avoir un nouveau traitement. Les traitements usuels ne sont pas le traitement attendu, efficace et de référence aujourd'hui.

M^{me} POLTON.- Mais tout de même, que représentent les traitements usuels en proportion de la population traitée ?

Un chef de projet du SEM.- On l'a. Je peux vous le retrouver tout de suite.

M^{me} POLTON.- Ce n'est pas le traitement de référence, mais est-ce le traitement ...?

Un chef de projet du SEM.- C'est pour une proportion. C'est évident, il y a une proportion de patients qui sont aujourd'hui traités. Bien évidemment, un produit ne récupère jamais 100 % de la prise en charge.

M^{me} POLTON.- Est-ce finalement le traitement habituel ou ABECMA est-il déjà devenu le traitement ? C'était ça ma question plutôt.

M^{me} PARIS.- On va regarder cela tout de suite. Par ailleurs, l'argument disant qu'il était dominé, qu'il n'était pas sur la frontière d'efficience, et que de toute façon, avec un modèle, une comparaison que nous ne validons pas, mais avec cette comparaison, il n'est pas sur la frontière d'efficience et donc cela ne change pas le RDCR. On est en train de chercher la part de marché.

J'ai vu qu'Emmanuel et Hassan avaient demandé la parole, pendant que le chef de projet cherche la part de marché. Hassan et Emmanuel.

M. SERRIER.- C'est pour une petite clarification, pour un point presque de procédure. Je trouve qu'il y a une ambiguïté. L'audition est là normalement pour contester l'avis. Là, j'ai l'impression qu'ils font une demande de modification de l'évaluation, c'est-à-dire qu'ils veulent faire enlever un comparateur qui est dans l'évaluation. Cela me perturbe un peu en fait. N'est-ce pas en dehors du cadre ? Soit ils pensent que la réserve majeure doit être levée parce que l'intégration d'ABECMA ne pose pas de problème méthodologique, ils apportent les éléments. Mais là, ils demandent d'enlever, c'est ce que j'ai compris, ABECMA de l'analyse de référence, et pour moi c'est une modification d'évaluation. Je me demande dans quelle mesure cette demande est recevable finalement.

M. RUSCH.- J'avais la même question, merci Hassan.

M^{me} PARIS.- Oui, c'est exact. Notre conclusion pourrait-elle être ... Mais non, parce que si on enlève ABECMA, on est tout de même obligé de recommencer l'analyse. Oui ou non ?

Un chef de projet du SEM.- Si on enlève ABECMA, on ne se concentre plus sur le réseau des trois traitements. On se concentrera juste sur la comparaison indirecte des traitements usuels avec AVECMA.

Peut-être juste, j'ai retrouvé les parts de marché qui évoluent au cours du temps. Cela commence à [REDACTED] en 2023 pour atteindre [REDACTED] en 2025.

M^{me} PARIS.- Les parts de marché de quoi?

Un chef de projet du SEM.- D'ABECMA, du CART-T, aujourd'hui, dans l'environnement, sans CARVYKTI.

M^{me} PARIS.- Ils disent que cela ne va pas être remboursé, mais cela fera [REDACTED] du marché, dans leurs hypothèses.

Un chef de projet du SEM.- En 2025.

M^{me} PARIS.- OK. Même selon eux, cela risque d'être remboursé, à moins qu'ils aient fait ces prévisions avant qu'on sache qu'ABECMA avait une ASMR V.

Un chef de projet du SEM.- L'ASMR V, mais le chef de projet me dira si je me trompe, mais pour moi, le droit commun d'ABECMA a été évalué en 2021.

Un chef de projet du SEM.- Oui.

M^{me} PARIS.- Cela veut dire que probablement, il risque d'y avoir un souci sur la négociation de prix de ABECMA et qu'effectivement, je ne sais pas ce que cela va donner.

La question qu'Hassan a volé à Emmanuel est importante. Notre conclusion pourrait être : prenons ce dossier sans ABECMA. Faisons comme si ce dossier ne comprenait pas ABECMA. Je devrais dire je n'ai jamais vu un cas comme cela. Aurore et Dominique.

M^{me} PELISSIER.- Pour rebondir, n'est-ce pas un problème effectivement ? Parce que c'était l'idée, s'il y avait eu un échange technique, on aurait enlevé ABECMA, etc., ce n'était pas cela qui répond, à mon sens, à nos réserves. Tout ce qu'on a émis, sans l'échange technique, ne portait pas sur l'inclusion ou non d'ABECMA, et cela ne serait pas ressorti à l'échange technique.

Non, peut-être que je me trompe?

M^{me} POLTON.- Je crois comprendre qu'il y avait aussi un aspect de la réserve majeure sur ABECMA. On est d'accord il y avait les deux ?

M^{me} PELISSIER.- Oui, mais pas sur son inclusion en tant que telle.

M^{me} POLTON.- Non, mais sur le fait qu'en l'incluant... Ma question rejoint un peu la tienne. Ma question, c'est de dire : là, ils sont venus en disant : au fond, on a voulu faire bien, on a inclus ABECMA, on aurait pu ne pas l'inclure. Comme on l'inclut, on ne peut pas faire un truc très propre, parce qu'on ne peut pas arriver à les mettre tous sur la frontière d'efficience, si je comprends

bien. D'une certaine manière, si on veut quelque chose qui soit complètement impeccable, il vaut mieux ne pas avoir ABECMA. Je le dis peut-être avec mes mots, mais je comprends qu'ils mettent en balance le fait d'une exigence méthodologique qu'ils ne peuvent pas remplir à ce moment-là avec le fait d'avoir le maximum de comparateurs.

J'ai tout de même une question là-dessus, mais qui est un peu liée, qui est un peu récurrente, qui est liée au fait que ce sont des traitements qui arrivent effectivement dans des conditions d'essais mono-bras, avec pas beaucoup de recul sur ces éléments. Pense-t-on qu'on pouvait à la fois inclure le comparateur ABECMA, et avoir quelque chose qui s'exonère de la réserve majeure. Ou, au fond, est-ce une contradiction dans les termes, comme on dit, une sorte d'oxymore ?

M^{me} PARIS.- A la réflexion, je pense que s'ils n'avaient pas inclus ABECMA, on le leur aurait reproché parce qu'aujourd'hui, la part de patients traités est trop importante. Les [REDACTED] c'est leur prévision, ce n'est pas le nombre de patients. Parce que pour l'instant, il est en accès précoce. On doit avoir un nombre de patients en accès précoce. Là, on ne l'a pas sous la main, il faudrait aller le chercher.

En tout cas, l'utilisation de ce traitement n'est pas marginale. Même, sauf gros problème de négociation, il n'y a aucune raison qu'il soit marginal. Donc s'ils ne l'avaient pas fait, on le leur aurait reproché. La question est : pouvaient-ils faire quelque chose qui tient la route ?

Un chef de projet du SEM.- Cela rejoint la discussion que l'on a eue en CEESP le 11 octobre, puisqu'on avait déjà eu cette problématique, où l'on discutait de la difficulté d'évaluer l'efficacité des CART-T par ces problèmes, finalement, on est toujours dans les mêmes types de difficultés.

Là, auraient-ils pu faire autrement ? Oui, ils auraient pu faire autrement. Déjà, on ne va pas avancer sur ce qu'ils auraient dû faire. Aurait-on pu faire une comparaison simple avec ABECMA, sans intégrer les traitements usuels dans l'autre sens ? On peut aussi se poser la question de juste comparer les deux CART-T entre eux et d'exclure les traitements usuels, qui ne sont pas forcément les traitements les plus adaptés aujourd'hui.

Faire une comparaison indirecte...

M^{me} POLTON.- Je ne pense pas que l'on aurait admis cela.

Un chef de projet du SEM.- On peut le mettre aussi.

M^{me} PARIS.- Non parce que l'on veut tous les traitements qui sont utilisés, adaptés ou pas adaptés, on veut ceux qui sont utilisés.

Un chef de projet du SEM.- C'est pour mettre en balance. On peut se positionner sur les deux côtés.

Et sur ce qui aurait pu être évité, si c'était focalisé, oui, s'ils n'avaient pas fait cette méthode de ratio des HR. Ils ont tout de même bien expliqué, l'histoire de prendre en amont l'arbre de décision avec la population ITT, ITT modifiée et l'intégration de tout dans cette comparaison indirecte. Je n'ai pas l'ensemble des éléments pour savoir si c'était faisable et pourquoi ils ne l'ont pas fait. Ils nous expliquaient la difficulté d'être sur la même population, et cela s'entend tout à fait. Peut-être qu'il y aurait eu d'autres solutions.

Un chef de projet du SEM.- Juste pour préciser sur une question qui a été posée, j'en profite parce qu'il n'y a pas eu de réponse très claire. Je regardais le règlement intérieur de la commission en parallèle : pendant la phase contradictoire, après débat et vote, l'avis éventuellement modifié devient définitif. Si la révision de l'avis implique d'importantes modifications rédactionnelles, l'avis peut être adopté à la séance suivante ou par voie électronique. Pour que cela reste clair aussi dans votre tête, effectivement ces cas sont prévus, des cas de modification. S'ils sont cohérents et demandés, et que cela implique des modifications rédactionnelles importantes, on peut éventuellement faire ces modifications et adopter après.

M^{me} PARIS.- J'ai l'impression qu'on a un petit consensus pour répondre à Hassan et Emmanuel, c'est qu'on n'a pas l'intention de modifier l'avis dans le sens de : on ne s'occupe pas du tout d'ABECMA, on fait comme si personne n'en avait parlé. On ne va pas dans ce sens puisqu'on est tous d'accord : ils n'auraient pas pu l'ignorer.

Lionel.

M. PERRIER.- Je vais également dans ce sens parce que le fait d'inclure ou pas un comparateur, ce n'est pas lié à son niveau de prix, c'est lié aux prescriptions. Le seul argument qui aurait pu figurer dans le dossier, c'est de dire qu'on ne peut pas prendre en compte ABECMA en tant que comparateur, parce que les données disponibles ne le permettent pas.

M^{me} PARIS.- Tu veux dire, c'est une clause qui permet d'exclure un comparateur ?

M. PERRIER.- Oui, on l'a vu de temps en temps.

M^{me} PARIS.- Oui, tu as tout à fait raison.

M. PERRIER.- Mais je suis dubitatif sur le fait de retirer à ce stade, *a posteriori*, un comparateur.

M^{me} PARIS.- Oui. Dominique, tu veux ajouter quelque chose ?

M^{me} POLTON.- Non, c'est ce que je voulais dire tout à l'heure : pouvait-on faire un truc avec ABECMA complètement carré ? Etait-ce possible compte tenu des arguments sur la question de la frontière d'efficience et d'arriver à les positionner sur la frontière d'efficience ? C'était ma question, mais je l'ai déjà posée.

M^{me} PARIS.- Bon, nous avons l'air perplexe.

Un chef de projet du SEM.- Voulez-vous que je refasse une synthèse rapide sur ce qu'on a ?

M^{me} POLTON.- Il ne me semble pas que la synthèse rapide soit nécessaire. Je vous ai dit : il va falloir que je vous quitte. Je ne sais pas comment on va conclure, mais théoriquement, j'avais une réunion à 45, je suis obligée de vous quitter. C'est juste pour vous prévenir.

M^{me} PARIS.- Je ne suis pas sûre qu'on soit complètement mûrs. On peut toujours remettre au vote et voir ce que cela donne, mais je n'ai pas l'impression qu'on soit super mûrs pour statuer. Peut-être que cela vaut le coup d'un petit...

Un chef de projet du SEM.- Finalement, on a besoin de digérer les éléments de discussion et les éléments avancés par l'industriel. On souhaite avoir des informations complémentaires. Parce que là, des informations complémentaires, je ne vous en apporterai pas pour la prochaine CEESP. Après, des éléments, plus de compréhension si chacun en a besoin. On a tous les éléments en main.

M^{me} PARIS.- Sauf qu'on reste assez confus quand même. Sandrine.

M^{me} LOUBIERE.- Je voulais intervenir suite à la remarque de Dominique. C'est vrai qu'il me semble que le chef de projet a répondu en disant : la façon dont l'industriel nous présente l'argument d'avoir utilisé le ratio, des *hazard ratios*, laisserait entendre qu'il n'y avait que deux possibilités : soit il existe cette méthode qui n'est pas aujourd'hui publiée et qui est posée comme problème, un des points qui met une réserve majeure. L'autre méthode était de le faire sous des sous-populations différentes, et derrière, ils expliquaient qu'ils ne pouvaient pas faire leurs frontières d'efficience. Le chef de projet nous dit qu'il y avait possiblement d'autres solutions.

C'est là-dessus qu'il faut que nous qui n'avons pas eu tout le dossier en main... Quand j'entends les industriels parler, je me dis : effectivement, comme Dominique, finalement, pouvaient-ils faire mieux que ce qu'ils ont proposé ? Apparemment, ils ont l'air de nous dire qu'ils ne pouvaient pas faire autrement. La méthode qu'ils proposent est le moins pire. Si le chef de projet peut nous redire.

Un chef de projet du SEM.- Je ne sais pas ce qu'on aurait dit dans ce cas, mais par exemple, une solution, qui n'aurait pas été parfaite, bien évidemment, cela aurait été de se focaliser uniquement sur la population ITT modifiée. Ils auraient certes exclu les 18 patients qui n'ont pas reçu le traitement. Cela aurait été une limite, soit. Cela aurait été un manque de représentativité par rapport à ce qui sera réellement fait en pratique clinique courante. Mais si on était resté uniquement sur cette population ITT modifiée, on aurait pu être un peu plus alignés avec

l'ensemble des trois traitements, complètement alignés avec les données disponibles d'ABECMA, ce qui n'aurait pas nécessité de faire ce ratio des HR.

Après, quel niveau de réserve on aurait mis pour l'exclusion de 18 % des patients qui n'ont pas reçu le traitement ? Je ne sais pas.

M^{me} PARIS.- On a émis une réserve il n'y a pas très longtemps sur un dossier, justement, où ils avaient pris la population ITT modifiés au lieu de...

Un chef de projet du SEM.- Sauf erreur de ma part, elle n'était pas majeure.

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

Un chef de projet du SEM.- Peut-être pour rebondir sur les commentaires qui ont été faits, effectivement il n'y a pas de nouveaux échanges ou de nouvelles données attendus à la suite de l'échange aujourd'hui avec le laboratoire en audition.

Ce qui se présente à nous, c'est bien les deux choix, c'est-à-dire adopter l'avis tel qu'il était proposé initialement en gardant cette réserve majeure, ou éventuellement suivre l'idée du laboratoire qui est d'exclure ABECMA de la comparaison, et de rédiger un avis qui serait adopté à une commission ultérieure si nécessaire, qui ne prendrait pas cet ABECMA dans la comparaison et qui permettrait de lever cette réserve.

C'est finalement les deux choix qui sont devant nous aujourd'hui.

M^{me} PARIS.- Il me semble avoir compris, que l'on me corrige si ce n'est pas le cas, mais que l'avis sans ABECMA, on l'a écarté parce qu'on pense qu'il fallait l'inclure.

Un chef de projet du SEM.- Oui, c'est ce que je comprenais également des échanges.

M^{me} PARIS.- Aurore.

M^{me} PELISSIER.- Juste pour compléter, c'est qu'ABECMA n'était qu'une partie de ce qui fait la réserve. J'ai l'impression que notre discussion et notre incertitude portent plus sur l'autre, c'est-à-dire dans quelle mesure un effet traitement appliqué à une population peut être ensuite appliquée à une population différente ? C'est là où on a cette histoire de : on a pris une population *poolée*, etc., et que l'on n'est pas sûr de comprendre.

M^{me} PARIS.- C'est l'autre branche.

M^{me} PELISSIER.- Cette réserve majeure comprend deux points. Le premier point qu'on laisse de côté.

M^{me} PARIS.- Quand dans l'audition ils disaient si on n'avait pas mis ABECMA, on n'aurait pas de réserve majeure etc., ce n'est pas exact. Le chef de projet me disait en aparté qu'ils ne savaient pas puisqu'on a re-rédigé nos commentaires. Relisons cette réserve majeure, peut-être.

Un chef de projet du SEM.- La réserve majeure est factuelle : méthodologie de la comparaison indirecte non recevable. Nous ne sommes pas rentrés dans le détail pour la rédaction de cette réserve. Le détail dans l'analyse critique et dans le tableau de synthèse est présenté au-dessus. Premièrement, nous rappelons que la présentation de la comparaison indirecte est peu lisible et manque de cohérence méthodologique entre ce qui est présenté et ce qui est réalisé. Je pense que là, aujourd'hui, sur la difficulté de compréhension, on est assez aligné.

M^{me} POLTON.- Je suis désolée, je suis obligée de vous quitter parce que mon autre réunion démarre. Pensez-vous voter maintenant ou pas ?

M^{me} PARIS.- Oui, je pense mais je ne sais pas trop sous quel terme. Veux-tu que je t'envoie une question par SMS ?

M^{me} POLTON.- Je suis obligée de vous laisser en revanche, parce que ma réunion a déjà commencé de l'autre côté.

M^{me} PARIS.- D'accord, vas-y, j'espère qu'on a le quorum.

M^{me} POLTON.- Je m'abstiendrai si on doit voter.

M^{me} PARIS.- Entendu, c'est noté.

M^{me} POLTON.- Sinon, on peut rediscuter de cela une prochaine fois, plus à fond, mais je comprends qu'on n'aura pas forcément plus de données, mais peut-être qu'on aura mûri un peu, comme vous voulez.

M^{me} PARIS.- Entendu. Merci. Bonne réunion.

Un chef de projet du SEM.- Sur le premier point, sur le fait que ce soit peu lisible, on a toujours du mal à comprendre exactement ce qui a été fait.

Le deuxième point concerne l'intégration de la population ITT des traitements usuels. C'est une autre alternative qui peut être proposée, mais ce n'est pas non plus la meilleure, dans la mesure où il y a ce doute entre ce qui est vraiment réalisé. Se sent-on assez à l'aise d'écrire quelque chose dont finalement on n'est pas sûr, puisque c'est ce deuxième point qui suscite question et débat aujourd'hui, puisqu'on n'est pas sûr qu'ils ont vraiment fait cela.

Concernant le dernier point, concernant ABECMA, cela n'engage que moi, puisqu'on n'en a pas parlé en amont, aujourd'hui. Peut-être que l'autre point, s'il est retiré, si l'on souhaite le retirer,

ce serait un point, ABECMA, en l'état, reste à lui seul une raison d'invalidation de la méthodologie de la comparaison indirecte. Puisque le fait d'appliquer ce ratio des HR reste une méthode incertaine, non validée, qui, de manière inhérente, génère un biais de confusion résiduelle. Il y aurait même cela, si finalement il n'y a pas ce problème du point 2 de l'intégration de la population ITT, à lui seul, on en discute sur l'intégration de ABECMA me pose problème.

M^{me} PARIS.- Oui, on n'a aucune analyse de sensibilité qui permet de tester l'impact de cela, parce que c'est l'analyse de référence. Rien ne nous permet de mesurer la sensibilité par rapport à une méthode alternative puisque l'on n'utilisait que celle-là. OK. C'est la comparaison avec ABECMA.

La comparaison pour l'autre, c'est le premier paragraphe. Il faut peut-être qu'on le reformule. Encore une fois, je suis confuse. Je veux bien qu'on le reformule, mais je ne suis pas très sûre de comprendre comment

Un chef de projet du SEM.- La formulation écrite c'est ce qu'on a compris, mais comme on n'est pas sûr de ce qu'on a compris, cela devient compliqué.

M^{me} PARIS.- Reformule-t-on ce paragraphe peut-être ? Tu peux vérifier dans le modèle ce qu'ils ont fait ? Tu peux le vérifier éventuellement, ou tu l'avais même sans doute déjà fait.

Un chef de projet du SEM.- Oui, je vais le revérifier.

M^{me} PARIS.- De toutes façons, il y aurait une réserve majeure sur la comparaison ABECMA au minimum. L'autre, on peut vérifier ce qu'ils ont fait. Mais s'ils n'avaient pris que la comparaison ITT modifiée, on aurait mis une réserve importante, si je comprends bien ? On ne sait pas.

Un chef de projet du SEM.- Je ne peux pas avancer sur ce qui aurait été mis s'ils s'étaient focalisés sur la population ITT modifiée.

M^{me} PARIS.- A moins que les membres me disent qu'ils se sentent à l'aise pour voter, mais franchement, ce n'est pas ce que j'entends ni ce que je comprends. Ce que je propose, c'est qu'on valide par mail, que le chef de projet vérifie ce qu'ils ont fait pour qu'au moins on n'écrive pas quelque chose que l'industriel pourrait reprendre en disant ce n'est pas vrai, même si leur explication est pour le moins confuse puisque tous, nous restons confus.

Ensuite, on repropose une reformulation juste de cette réserve majeure, ou peut-être qu'il faudrait qu'on vote sur le reste de l'avis parce qu'on a aussi pris en compte toutes les autres objections, tout le reste de la phase contradictoire. J'ai l'impression que nous sommes d'accord sur tout ce qui a été accepté ou rejeté. Je n'ai pas vu de manifestations, de protestation venant de la CEESP. Pour tout le reste, on est d'accord. Il reste cette formulation.

Emmanuel ?

M. RUSCH.- Ce n'était pas sur ce point. Je suis assez d'accord avec les autres éléments qui ne font pas forcément l'objet de la discussion. La question, c'est la réserve majeure. Je me demandais simplement s'il n'était pas possible de demander à l'industriel d'écrire noir sur blanc ce qu'il a tenté de nous expliquer, parce que cela va être difficile de formaliser un argumentaire sur la réserve majeure si nous ne sommes pas tout à fait sûrs de ce qu'ils ont fait. Y a-t-il une possibilité de leur demander d'écrire explicitement comment ils ont fait ? Parce que moi, cela reste un peu mystérieux. Cela se fait-il ?

M^{me} PARIS.- Cela se fait-il ? Depuis que je suis là, nous n'avons jamais fait cela. Je ne sais pas si cela se fait, je ne sais pas si c'est prévu. Mais comme il est prévu que l'on peut reporter à la prochaine CEESP, mais c'est vrai que normalement, nos contacts avec les industriels dans cette commission sont très codifiés.

Un chef de projet du SEM.- Ce que je vous proposerai bien, c'est qu'effectivement on va réfléchir, mais pour moi, cela me semble compliqué de redemander à l'industriel des choses, sachant qu'ils sont venus en audition pour finalement expliquer ces choses. Si cela reste confus, je ne sais pas s'ils vont réécrire la même chose et même les choses qu'ils ont pu écrire par écrit dans la demande d'audition parfois ou dans certaines justifications. Je ne sais pas si cela va vraiment aider.

Par contre, effectivement, ce que je vous disais tout à l'heure sur le règlement intérieur de la CEESP, c'est qu'à partir du moment où il y a une audition et que cette audition, on juge qu'elle amène pour nous un travail de rédaction, il est effectivement prévu qu'on modifie la rédaction et adopte cet avis à une CEESP prochaine.

De ce que je comprends des échanges ici, c'est qu'il vaudrait peut-être mieux adopter cet avis à une CEESP prochaine, avec un double intérêt, c'est-à-dire de revenir à tête reposée sur ce sujet la prochaine fois et pour nous de réadapter si nécessaire, ou de préciser certaines choses dans la rédaction pour que ce soit éventuellement plus clair la prochaine fois. Cela me semble être le plus cohérent.

Juste un point, il est aussi plus simple d'adopter l'avis dans son entièreté à une seule commission. On ne redétaillera peut-être pas tout ce qu'on a dit sur les autres réserves, mais peut-être adopter tout l'avis à la prochaine commission plutôt que le faire en deux fois, c'est-à-dire ce qu'on a discuté sur les autres réserves, et la réserve majeure la prochaine fois.

M^{me} PARIS.- Tout à fait. On y revient. À la prochaine CEESP, on ne discutera que de ce libellé de réserve majeure qu'a priori on pense garder, sauf si l'on découvre qu'on devrait faire autre chose. On considérera que tout le reste est acquis aujourd'hui. Nous ne reviendrons que là-dessus. On

consacre un quart d'heure pour voter l'avis à la prochaine CEESP, qui est bientôt finalement le 6 décembre.

Merci beaucoup et désolée d'avoir dépassé un peu, mais c'était tout de même important qu'on obtienne un consensus, au moins sur la nécessité de reporter de dossier.

Nous nous revoyons le 6 décembre, en présentiel pour ceux qui voudront bien venir nous rendre visite. Merci beaucoup. A bientôt.