

Commission Évaluation Économique et Santé Publique

9 février 2021

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.

Audition ECO-EFFI 411 : BRAFTOVI (Pierre Fabre)

Un chef de projet du SEESP.- Bonjour à tous. Dans le cadre de cette audition, nous allons recevoir Pierre Fabre, qui vient pour l'audition de l'encorafénib, indiqué en association au cétuximab dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer colorectal métastatique porteurs d'une mutation BRAF et ayant reçu un traitement systémique antérieur. Nos rapporteurs sont Jean-Claude et Hassan. Pour rappel, ce dossier comportait une réserve majeure, six réserves importantes et sept réserves mineures concernant l'analyse de l'efficacité, et deux réserves mineures pour l'AIB.

Nous vous présentons très rapidement la raison pour laquelle le laboratoire va intervenir. Dans un premier temps, il y a une demande de requalification de la réserve majeure en réserve importante inévitable. La réserve majeure portait sur la fragilité de la comparaison du fait du faible usage en pratique courante du comparateur de l'analyse principale, qui était donc cétuximab plus chimiothérapie. Il s'agissait du comparateur de leur essai, et c'est le seul comparateur qui est inclus dans l'analyse principale. Ensuite, il s'agissait de l'exclusion de bévacizumab des comparateurs, non justifiée au regard de son usage en pratique courante, et de l'instabilité de la frontière d'efficacité dans les analyses exploratoires complémentaires.

Par rapport à ce que l'industriel nous a exposé très rapidement, nous vous proposons de rester sur cette réserve majeure. Nous vous avons donné quelques éléments pour que vous puissiez apprécier cette réserve majeure. Le comparateur de l'essai, donc le cétuximab, représente 14 % de la pratique courante versus 21 % pour le bévacizumab.

Ce que l'industriel va aussi essayer de nous véhiculer, c'est que leur comparateur est recommandé en deuxième et troisième ligne. En regardant d'un peu plus près les recommandations, le cétuximab est bien recommandé en deuxième ligne mais seulement après traitement par du FOLFOXIRI et du bévacizumab en première ligne, ce qui exclut une partie de la population d'analyse et ne concerne donc pas tous les patients de l'indication.

Lorsqu'on inclut tous les comparateurs pertinents en analyse en scénario, on a une instabilité de la frontière d'efficacité. Dans tous les scénarios, le comparateur de leur essai est dominé, puisqu'il est le plus cher, avec différentes hypothèses au niveau de l'efficacité.

L'autre demande principale est une demande d'intégration de l'analyse complémentaire numéro 2 dans l'avis CEESP, et plus précisément dans la conclusion. Ce qu'il faut savoir, c'est que pendant l'instruction l'industriel a disposé de nouvelles données, avec un suivi supplémentaire de 9 mois par rapport à l'analyse principale. Nous leur avons donc proposé d'inclure ces nouvelles données pendant l'échange technique, avec une analyse en scénario avec ces nouvelles données.

Nous pouvons nous apercevoir que le RDCR est de 88 000 euros, ce qui représente une diminution de -33 % par rapport au RDCR de l'analyse principale, sauf que l'industriel souhaite que nous affichions ce RDCR dans les conclusions, ce que nous refusons. Nous refusons d'intégrer ce RDCR puisqu'il s'agissait de données non prévues au protocole, et ces données avaient donc seulement une portée exploratoire et permettaient seulement de renforcer la validation des extrapolations de la survie globale. C'est aussi ce que l'industriel nous a dit lors d'un échange de mail, et là il revient dessus en nous demandant de présenter ce RDCR en conclusion.

Voilà pour les deux demandes principales de l'industriel et ce qui fera l'objet de leur intervention.

M^{me} PARIS.- J'ai juste une toute petite question, avant que nous les rejoignons. Ces données étaient non prévues au protocole. C'est quelque chose que vous saviez dès l'échange technique ?

Un chef de projet du SEESP.- Oui. Lors d'un échange de mails, c'est même eux qui nous ont dit « voilà les nouvelles données non prévues au protocole, et cela permettra juste de valider les extrapolations ». Or, là ils reviennent en nous disant « non, nous voulons ces RDCR dans les conclusions », ce que nous vous proposons de refuser catégoriquement, parce que d'une part, l'horizon temporel n'est pas le même que celui de l'analyse principale, et d'autre part ils ont fait une extrapolation sans nous donner plus de précisions.

Ils nous ont juste dit « voilà, nous faisons une extrapolation de type piecewise, mais nous ne savons pas quelle courbe ils ont choisie ni les critères de qualité. C'est vraiment une analyse qui devrait rester en analyse de sensibilité et qui ne devrait pas, selon nous, être présentée en conclusion.

M^{me} PARIS.- Cette analyse est donc présentée dans l'avis.

Un chef de projet du SEESP.- Oui, dans les analyses de sensibilité.

M^{me} PARIS.- D'accord, parfait. Quelqu'un a-t-il une autre question avant que nous nous quittons pour rejoindre les industriels ?

Un chef de projet du SEESP.- Un de leurs arguments très forts sur la réserve majeure est de dire que le bévacizumab, donc le comparateur qu'ils ont exclu, n'est pas recommandé en troisième ligne, contrairement au cétuximab, qui est recommandé en deuxième et troisième ligne, ce qui n'est pas totalement vrai. Nous verrons cela dans un second temps et cela fera l'objet d'une question que nous leur poserons pendant leur intervention.

M^{me} PARIS.- D'accord, entendu. Hassan ?

M. SERRIER.- Juste rapidement, pour poser le contexte sur la réserve majeure, je pense qu'il y a deux points qui vont potentiellement être discutés par l'industriel. Le premier est de savoir si le

comparateur qui a été exclu était important, etc. Ils vont essayer de nous dire que ce n'était pas grave.

Le deuxième point important aussi est l'idée qu'ils ont fait ce qu'ils pouvaient pour l'inclure et que cela justifierait de ne pas avoir la réserve majeure. Je ne sais pas si je suis très clair. Un point important à avoir en tête est qu'en gros, même si nous partons du principe que leurs arguments sont vrais et qu'ils ne peuvent pas faire mieux pour l'inclure, il n'empêche qu'il y a une incertitude forte parce qu'il y a un comparateur important qui est exclu, et pour nous cela justifie la réserve majeure.

Il faut que nous soyons d'accord, parce que c'est vraiment un point de doctrine de la CEESP. Est-ce que la réserve majeure est pertinente quand il y a une incertitude forte mais que les industriels n'auraient pas pu faire mieux ? Je pense qu'il faut que nous l'ayons en tête avant de démarrer l'audition et que nous soyons bien d'accord sur ce point.

M^{me} PARIS.- D'accord. De toute façon nous n'allons pas leur donner la réponse en direct. Nous pourrions en rediscuter. Entendu, merci beaucoup. Je propose que nous quittions cette réunion et que nous nous retrouvions dans l'autre réunion. À tout de suite.

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

M^{me} PARIS.- Bonjour, je suis Valérie Paris, je préside cette session de la CEESP. Nous vous laissons vous présenter rapidement. Nous vous laissons parler.

M. LARAMEE.- Merci. Bonjour, Madame la Présidente, Mesdames et Messieurs les membres de la commission. Merci pour le temps accordé à cette audition.

Je suis Philippe Laramee, directeur médicoéconomique chez Pierre Fabre. Je suis accompagné du Docteur Emmanuelle Samalin, oncologue digestif de l'Institut du cancer de Montpellier et Présidente de l'UNICANCER Gastrointestinal Group.

À mes côtés, sont aussi présents Jean-Baptiste Trouiller, économiste de la santé chez Pierre Fabre, et Marine Sivignon, économiste de la santé chez Creativ-Ceutical.

L'objectif de cette audition est de parler de l'extension d'indication de BRAFTOVI en association au cétuximab dans le traitement du cancer colorectal métastatique BRAF V600E muté chez les patients adultes ayant reçu un traitement systémique antérieur.

Nous avons reçu une réserve méthodologique majeure, et nous venons aujourd'hui avec l'éclairage nécessaire pour discuter de la requalification de cette réserve majeure en réserve importante.

Nous voulons donc démontrer la pertinence de l'analyse de référence avec le comparateur de l'essai clinique BEACON, soit cétuximab plus chimiothérapie. Ensuite, nous justifierons la pertinence de l'analyse préférentielle de Pierre Fabre, l'analyse complémentaire numéro 2 qui fut versée au dossier dans le cadre de l'échange technique.

Je cède maintenant la parole au Docteur Samalin pour nous décrire la pratique clinique actuelle et pour discuter de la valeur des données observationnelles aujourd'hui disponibles qui ont été versées au dossier.

M^{me} le D^r SAMALIN.- Madame la Présidente, Mesdames et Messieurs, bonjour. Le cancer colorectal BRAF muté représente environ 11 % des cancers colorectaux métastatiques, et la présence d'une mutation BRAF V600E est associée à un pronostic péjoratif.

Ce pronostic sévère se traduit par une survie globale significativement raccourcie par rapport aux patients BRAF sauvages. Sur une cohorte de plus de 500 patients traités en première ligne, la survie globale a été estimée à 10 mois environ versus 35 mois chez les patients qui n'avaient pas la mutation.

Ces patients BRAF V600E mutés ont moins de chances d'accéder à une deuxième ligne et lorsque c'est le cas, l'impact pronostic négatif de la mutation V600E de BRAF se confirme avec une survie globale allant de 4 à 6 mois.

M^{me} PARIS.- Excusez-moi, nous n'avons pas de diapositives. J'étais sur le point de vous le dire. Vous souhaitiez peut-être que nous les passions ? Les avez-vous envoyées ?

M. LARAMEE.- Nous sommes en train de les projeter.

M^{me} PARIS.- Alors tout va bien.

M^{me} le D^r SAMALIN.- Dans ce contexte de maladie au pronostic sévère et orpheline de traitement spécifique, l'étude BEACON est la première étude prospective randomisée de phase 3 de grande envergure, avec plus de 600 patients inclus, dédiée à cette population. La supériorité de l'association encorafénib plus cétuximab par rapport à cétuximab associé à une chimiothérapie à base d'irinotécan a été démontrée dès la deuxième ligne de traitement sur la survie globale. Avec un gain médian de survie globale de 3,4 mois et une réduction du risque de décès de 40 % par rapport à un comparateur conforme à la pratique clinique, l'encorafénib associé au cétuximab devient la stratégie de référence des cancers colorectaux métastatiques BRAF V600E mutés.

Les comparateurs retrouvés dans la pratique et dont nous allons développer les limites sont basés sur des traitements administrés par défaut et sont maintenant considérés comme obsolètes.

En effet, la prise en charge de ces cancers BRAF mutés repose sur des recommandations de faible niveau de preuve, puisqu'il n'y avait pas, jusqu'à l'étude BEACON CRC, d'étude dédiée avec des traitements spécifiques à ce profil moléculaire, ces patients représentant un faible effectif et étant traités par défaut, comme les patients RAS sauvages.

Les seules données disponibles concernent les sous-groupes de patients de faible effectif dans les études randomisées et les données de prise en charge en France sont limitées à l'étude rétrospective de Christelle de La Fouchardière et collaborateurs, qui rapporte 120 patients BRAF V600E mutés traités en deuxième ligne.

Vous vous êtes interrogés sur le taux d'utilisation du bévacizumab dans la pratique courante en deuxième ligne, alors que le bras contrôle de l'étude BEACON contient du cétuximab. En plus de l'absence de recommandation avec un niveau de preuve suffisant de l'utilisation du bévacizumab en deuxième ligne dans cette population spécifique, les patients éligibles à l'étude BEACON pouvaient être traités en deuxième ou en troisième ligne, et le bévacizumab n'est pas recommandé ni utilisé au-delà de la deuxième ligne contrairement au cétuximab.

D'autre part, le bras contrôle de BEACON se devait d'être homogène afin de juger de l'effet additionnel de l'encorafénib au cétuximab, présent dans le bras contrôle. Enfin, certaines contre-indications au bévacizumab peuvent aussi limiter son utilisation, et ce dès la première ligne.

Pour illustrer ce que je viens de dire, vous avez ici les recommandations de prise en charge des cancers colorectaux RAS sauvages mises à jour en mars 2020, vers lesquelles les patients BRAF mutés sont orientés en l'absence de données spécifiques à cette population.

En dehors de la première ligne, où il est précisé que l'option préférentielle pour les patients BRAF mutés est la trichimiothérapie plus bévacizumab si le patient peut le tolérer, plusieurs traitements de deuxième ligne sont possibles et l'association irinotécan plus anti-EGFR est particulièrement recommandée après une trichimiothérapie plus bévacizumab.

Cette option est également retrouvée en troisième ligne dans le cas où le patient n'aurait pas reçu l'anti-EGFR auparavant, l'utilisation du bévacizumab n'étant pas recommandée à ce stade.

Compte tenu de ces différentes options thérapeutiques et de l'absence de données cliniques pertinentes dédiées à cette population, nous avons analysé les données de pratique courante en France à partir de l'étude rétrospective de Christelle de La Fouchardière et collaborateurs en deuxième ligne.

Ces données sont à interpréter avec prudence, en considérant un certain décalage entre un recueil d'informations dans cette étude qui s'est fait entre 2013 et 2017, et les recommandations que je viens de vous décrire, qui ont été mises à jour en 2020.

Dans cette étude, nous retrouvons en pratique courante autant d'utilisations d'anti-EGFR que d'antiangiogénique en deuxième ligne. Le panitumumab et le cétuximab appartiennent à la même classe thérapeutique des anti-EGFR, et le bévacizumab et l'alfibcept appartiennent tous deux aux antiangiogéniques. On retrouve 24,2 % d'utilisation de chaque classe. Ces regroupements ont été validés par des experts cliniques français.

Au total, et en dehors de ces données, nous n'avons pas d'information clinique robuste disponible pour cette population spécifique de patients BRAF mutés illustrant la pratique actuelle.

Enfin, et pour terminer avant de laisser la parole à Philippe Laramée, sachez qu'une mise à jour du TNCD, le thésaurus national de cancérologie digestive, va être publiée prochainement, intégrant le nouveau standard, encorafenib plus cétuximab en deuxième ligne pour ces patients.

M. LARAMEE.- Merci, Docteur Samalin. Comme expliqué par le Docteur Samalin, il n'y a pas de données disponibles chez les patients BRAF mutés pour illustrer la pratique française actuelle. En effet, les recommandations du TNCD en vigueur ont été mises à jour en 2019 après la période couverte par les seules données observationnelles identifiées en France et versées au dossier, soit celles de La Fouchardière et collaborateurs.

Aussi, en pratique courante il est très probable que cétuximab plus chimiothérapie soit utilisé au moins autant que bévacizumab plus chimiothérapie dans la population d'intérêt.

Maintenant, nous allons réaliser une revue systématique de la littérature dans la population d'intérêt. Sept essais contrôlés randomisés ont été identifiés, tel qu'illustré sur cette figure. Dans ces études, la population d'intérêt ne représentait que de petits sous-groupes non stratifiés à randomisation. Nous avons exploré la faisabilité d'une méta-analyse en réseau et conclu qu'il est impossible de constituer un réseau commun entre les traitements de l'essai BEACON et bévacizumab.

Une seule étude, publiée par Shitara en 2016, inclut seulement 5 % de la population d'intérêt traitée par bévacizumab. Il est donc impossible d'effectuer une comparaison indirecte versus bévacizumab. Les analyses exploratoires versus bévacizumab versées au dossier lors de l'échange technique sont très incertaines, arbitraires et non vérifiables. L'hypothèse d'équivalence d'efficacité entre cétuximab et bévacizumab n'est pas justifiable et n'est d'ailleurs pas soutenue par le Docteur Samalin.

Ainsi, vu l'absence de données cliniques dans la population d'intérêt, la seule comparaison robuste pour quantifier l'efficacité d'encorafenib associé au cétuximab est celle observée dans l'essai BEACON versus cétuximab plus chimiothérapie.

En conclusion, sur cet aspect, compte tenu :

- de l'absence de données cliniques chez les patients BRAF mutés pour illustrer la pratique actuelle ;
- de la recommandation d'utilisation du cétuximab en deuxième et troisième ligne contrairement à bévacizumab, qui n'est recommandé qu'en deuxième ligne ;
- de la probabilité importante que cétuximab plus chimiothérapie soit utilisé au moins autant que bévacizumab plus chimiothérapie dans la population d'intérêt ;

cétuximab peut être un comparateur jugé pertinent, tel que confirmé par les recommandations françaises, les experts cliniciens et la pratique clinique actuelle.

En plus, compte tenu de la comparaison robuste réalisée versus cétuximab basée sur les données de l'essai clinique BEACON et de l'impossibilité de mener une comparaison indirecte versus bévacizumab par l'absence de données, Pierre Fabre propose à la commission de requalifier la réserve majeure en réserve importante.

Maintenant, nous souhaitons mettre en avant la pertinence de l'analyse préférentielle de Pierre Fabre, l'analyse complémentaire numéro 2 versée au dossier lors de l'échange technique en octobre 2020. Les dernières données de survie globale de l'essai BEACON de mai 2020 n'étaient pas disponibles au moment du dépôt initial début juillet 2020 pour être prises en compte dans l'analyse de référence. Celles-ci sont plus matures et réduisent l'incertitude, avec un suivi supplémentaire de 9 mois par rapport au scénario de référence, qui est basé sur les données d'août 2019.

Sur ce graphique, les courbes jaunes et rouges représentent des extrapolations basées sur le cut-off d'août 2019, en comparaison aux courbes de Kaplan-Meier bleues et vertes qui proviennent du cut-off de mai 2020. On peut voir que l'extrapolation basée sur le cut-off d'août 2019 est très conservatrice et ne reflète pas précisément l'évolution de la survie à long terme. La modélisation prise en compte sous-estime donc le gain de survie apporté par encorafénib associé au cétuximab, et un horizon temporel de 5 ans ne semble pas permettre de couvrir l'intégralité de la fin de vie de certains patients. Un horizon temporel de 7 ans semble plus adapté. Il fut appliqué à l'analyse préférentielle de Pierre Fabre.

Ensuite, comme vous pouvez le voir sur ce graphique, les données de survie globale de l'essai BEACON illustrent une variation importante du risque de décès observée à partir de 2,8 mois, risque qui reste ensuite constant. Or, appliquer une extrapolation paramétrique à partir du temps 0 ne s'adapte pas correctement à ces données.

Pour cette raison, lors de l'évaluation de ce modèle par le NICE en Angleterre, le comité académique indépendant en charge de la revue du dossier a proposé une méthode de

modélisation de la survie en deux morceaux, dite *piecewise*. Cette méthode a été considérée par le NICE comme la plus adaptée. En fait, avec cette approche, la première partie de la survie, jusqu'à 2,8 mois, est modélisée par les données de Kaplan-Meier de l'essai, et la seconde partie par une extrapolation paramétrique. Cette méthode a été intégrée à l'analyse préférentielle de Pierre Fabre car jugée la plus robuste pour permettre une modélisation s'ajustant au plus près des données de l'essai BEACON.

Ainsi, l'analyse préférentielle de Pierre Fabre, l'analyse complémentaire numéro 2 soumise lors de l'échange technique, intègre les données de survie globale les plus matures de l'essai BEACON, soit de mai 2020, et la modélisation de la survie globale la plus robuste, en termes de représentativité des données de l'essai BEACON.

L'analyse préférentielle résulte en un RDCR de 88 000 euros par QALY contre 132 000 euros par QALY pour l'analyse de référence, soit une réduction de 33 %. Au final, cette analyse préférentielle, qui est jugée la plus robuste, montre que l'analyse de référence est très conservatrice en sous-estimant le gain de survie.

En conclusion, avec ce qui vient de vous être présenté et résumé sur cette slide, nous proposons à la commission de requalifier la réserve majeure en réserve importante et d'intégrer l'analyse préférentielle de Pierre Fabre, l'analyse complémentaire numéro 2, à l'avis CEESP. Merci pour votre attention. Nous sommes à votre disposition si vous avez des questions.

M^{me} PARIS.- Merci beaucoup pour cette présentation. Y a-t-il des questions ? Je suppose qu'il y en a, de l'équipe ou des membres de la CEESP.

Un chef de projet du SEESP.- J'ai une question concernant l'analyse que vous qualifiez de préférentielle de Pierre Fabre avec le cut-off à mai 2020. Est-ce que vous nous confirmez que ce cut-off n'était pas prévu au protocole initial de l'essai clinique ?

M. LARAMEE.- Tout à fait. C'est une analyse exploratoire qui a été faite dans le but de renforcer la modélisation coût/efficacité pour justement le mieux possible modéliser l'extrapolation à long terme sur l'horizon temporel de l'analyse coût/efficacité.

M^{me} PARIS.- Si je peux juste compléter cette question, aviez-vous prévu un cut-off plus tardif ou est-ce qu'au contraire rien n'était prévu après 2019 ?

M. LARAMEE.- Après le cut-off d'août 2019, rien n'était prédéfini au protocole. Toutefois, comme cela a été mentionné et comme plusieurs d'entre vous le savent, il est courant, en contexte de modélisation économique, d'utiliser des données observationnelles pour l'extrapolation à long terme. Ayant l'opportunité d'avoir accès à la base de données de l'étude BEACON, ce sont

évidemment les données les plus précises pour l'extrapolation à long terme du modèle économique.

M^{me} PARIS.- Entendu.

Un chef de projet du SEESP.- Bonjour. Merci pour cette présentation. J'ai toutefois deux interrogations. Vous indiquez que le cétuximab, qui est donc le comparateur inclus dans l'évaluation économique, est recommandé en deuxième ligne et en troisième ligne de traitement.

Or, si nous regardons un peu plus en détail les recommandations du TNCD, il est spécifié que le cétuximab est recommandé en deuxième ligne, mais après un traitement sous FOLFOXIRI plus bévacizumab en première ligne. En d'autres termes, le cétuximab serait recommandé uniquement pour une proportion de patients. Savez-vous combien cela pourrait représenter en pratique courante ?

J'ai la même question pour la troisième ligne, puisque cétuximab est bien recommandé en troisième ligne, mais seulement après du bévacizumab en deuxième ligne, donc cela ne concerne pas tous les patients de l'indication.

Ma seconde question fait écho à la première, mais cette fois-ci elle concerne le bévacizumab. Pouvez-vous nous confirmer que l'ESMO et le TNCD recommandent le bévacizumab en deuxième ligne, mais également en troisième ligne ? Vous mentionnez à plusieurs reprises que le bévacizumab n'est pas recommandé en troisième ligne, tandis que le TNCD le recommande après un traitement en deuxième ligne par du 5-FU et du bévacizumab.

De même, vous nous dites que le bévacizumab n'est pas utilisé en pratique courante et pourtant, dans l'étude de La Fouchardière, on s'aperçoit qu'il s'agit du traitement le plus utilisé avec un taux d'utilisation de 21 % versus 14 % pour le cétuximab.

C'est tout pour moi.

M^{me} le D^r SAMALIN.- C'est déjà beaucoup, parce qu'il y a beaucoup de questions dans votre intervention et il y a des choses qui ont changé par rapport à la présentation initiale, donc je vais partir des chiffres, puisque c'est ce que j'ai le plus en tête.

Vous parlez de 21 % versus 14 % dans La Fouchardière. Cela a été revu à 24 % versus 24 %, puisqu'il y a eu des regroupements de faits, cétuximab et panitumumab étant tout à fait interchangeables en pratique, puisque l'étude ASPECCT, notamment, a montré que panitumumab et cétuximab donnaient exactement les mêmes résultats. C'est la même classe thérapeutique.

Après, le bévacicumab n'est pas recommandé en troisième ligne. Quand vous regardez le schéma des recommandations que j'ai projeté, il n'y a pas de bévacicumab en troisième ligne de traitement. C'est en deuxième ligne uniquement, et dans cette deuxième ligne il y a plusieurs options thérapeutiques qui dépendent du traitement de première ligne. Comme je l'ai précisé dans ma présentation, il n'y a pas de données spécifiques pour les patients BRAF mutés en deuxième ligne, puisque cette population, en dehors de l'étude BEACON, n'a jamais été étudiée spécifiquement.

Les recommandations que nous avons actuellement, que ce soit au niveau du TNCD ou au niveau de l'ESMO, reposent sur des études de patients RAS sauvages, puisque BRAF et RAS sont mutuellement exclusifs, donc forcément les patients BRAF mutés ont été inclus dans ces patients RAS sauvages.

Ensuite, suite à une analyse de sous-groupe spécifique de l'étude TRIBE qui a évalué le FOLFOXIRI plus bévacicumab en première ligne, il a été démontré, je le rappelle et je le précise, sur un peu plus de 20 patients, qu'ils répondaient mieux au FOLFOXIRI plus bévacicumab versus la bichimiothérapie plus bévacicumab, et la recommandation d'utilisation de la trichimiothérapie plus bévacicumab vient de là. Cela veut dire que ces recommandations viennent d'analyses de sous-groupes exploratoires sans aucune étude formatée pour évaluer leur intérêt.

Toutes les conclusions, les interprétations que l'on peut donner, ont leur limite et à un moment donné, la seule preuve robuste que nous ayons est le bénéfice d'encorafénib plus cétuximab par rapport à un traitement à base de cétuximab, et là nous voyons vraiment l'effet additionnel d'encorafénib pour pouvoir le démontrer. Si on avait mis du bévacicumab en face, on n'aurait pas pu savoir si c'était l'encorafénib qui faisait la différence ou si c'était l'association des deux. De toute façon, on ne peut pas refaire l'histoire de l'essai clinique, il a été designé comme cela.

Après, effectivement, dans la littérature vous allez trouver des études qui vont vous montrer que l'on peut continuer le bévacicumab en deuxième ligne, que l'on peut changer la chimiothérapie seulement, que l'on peut basculer sur une autre thérapie ciblée, mais en aucun cas il n'y a une supériorité d'une stratégie par rapport à une autre, et encore une fois on est chez les RAS sauvages dans leur ensemble. Il n'y a pas d'étude spécifique pour tout ce qui est deuxième ligne chez les BRAF mutés.

La seule analyse n'est pas publiée, c'est celle de l'étude VELOUR et sa démonstration porte sur un très faible groupe de patients, avec l'alfigercept chez des patients qui n'avaient pas tous été prétraités par le bévacicumab, donc vous voyez que nous avons très peu de données robustes pour faire des interprétations. Je ne sais pas si j'ai fait le tour de tout ce que vous m'avez dit. S'il y a des choses que vous voulez que je précise, n'hésitez pas.

Un chef de projet du SEESP.- Merci pour cette réponse, mais je tenais à préciser que nous ne remettons en aucun cas en cause le comparateur, le cétuximab. Ici, ce qui nous manque, c'est le bévacizumab, puisque vous nous dites que les deux ont le même taux d'utilisation en regroupant alfibcept et bévacizumab d'une part et le panitumumab et cétuximab d'autre part. Sauf que si nous les prenons individuellement, si nous regardons leur taux d'utilisation sans ces regroupements, le bévacizumab reste le traitement le plus utilisé, avec 21 % versus 14 % pour le cétuximab en pratique courante en France, selon l'étude de La Fouchardière que l'industriel nous a fournie.

L'autre point que je tenais à souligner, c'est que vous avez évoqué le tableau du TNCD, sauf que si nous regardons le rapport du TNCD, dans l'annexe qui est juste après le tableau que vous nous présentez, nous avons les différents traitements administrés en fonction des lignes de traitement et nous voyons que le bévacizumab arrive en troisième ligne après un traitement en deuxième ligne avec du 5-FU plus du bévacizumab.

M^{me} le D^r SAMALIN.- Je fais une précision. Vous confondez la poursuite par un traitement d'entretien avec une troisième ligne, et du coup vous confondez la deuxième et la troisième ligne. C'est-à-dire qu'effectivement, on fait du folfirinox-bévacizumab, on fait un traitement d'entretien par 5-FU et bévacizumab, et à progression on réintroduit la même chimiothérapie qu'en première ligne. Cela n'a rien à voir avec la progression d'un schéma thérapeutique.

Là, vous parlez d'une séquence thérapeutique qui fait un traitement d'induction, un traitement d'entretien, puis la réintroduction d'un traitement d'induction. Cela n'a rien à voir avec un passage en deuxième ligne strict, où il y a un switch de chimiothérapie ou un switch de thérapie ciblée. C'est très important que nous ayons les mêmes définitions, puisqu'un traitement d'entretien n'est pas une deuxième ligne. C'est le premier point.

Le deuxième point est que même si les chiffres en face de cétuximab sont ceux que vous avez donnés, c'est-à-dire les fameux 14 %, encore une fois, panitumumab et cétuximab sont de la même classe thérapeutique. Après, l'essai BEACON choisit cétuximab mais il aurait pu choisir panitumumab. Je veux dire que c'est la même molécule. On utilise les deux de la même façon en pratique clinique. Moi, je vous donne mon point de vue de clinicien.

M. LARAMEE.- Si je peux me permettre, un objectif de la présentation d'aujourd'hui était aussi de dire que les seules données disponibles que nous versions au dossier, c'est-à-dire les données de La Fouchardière, prenaient en compte une période avant la mise à jour des recommandations du TNCD, et donc ne représentaient pas la pratique actuelle selon les recommandations du TNCD et selon les recommandations que vous a décrit le Docteur Samalin, privilégiant le cétuximab en deuxième et troisième lignes et la possibilité du bévacizumab en deuxième ligne.

M^{me} PARIS.- Entendu, merci beaucoup. Avons-nous d'autres questions ? Non ? Je ne vois pas de mains levées. Il n'y a pas d'autres questions ?

(La commission n'exprime aucune observation.)

M^{me} PARIS.- Voulez-vous ajouter quelque chose ? Après cette audition, la CEESP va se réunir à nouveau pour délibérer et conclure. Si vous souhaitez dire autre chose, nous vous écoutons.

M. LARAMEE.- Si je peux me permettre, encore une fois, nous avons beaucoup parlé de chiffres et il y a eu des questions qui discutaient de différents chiffres de l'étude Fouchardière et collaborateurs. Encore une fois, je voulais mettre l'emphasis sur le fait que cette étude a été menée entre 2013 et 2017. Les données de cette étude proviennent de cette période et les recommandations de 2019, celles qui ont été discutées aujourd'hui, ont fait évoluer la pratique. L'échantillon de La Fouchardière n'est donc pas représentatif de la pratique clinique actuelle qui vous a été décrite par le Docteur Samalin.

M^{me} PARIS.- D'accord. Je crois que vous aviez envoyé votre diaporama.

M. LARAMEE.- Oui.

M^{me} PARIS.- Entendu. Merci beaucoup. Je propose que nous nous quittions, et nous allons retourner en CEESP délibérer. Merci.

M. LARAMEE.- Merci beaucoup, au revoir.

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

M^{me} PARIS.- Nous pouvons reprendre. Il y a une chose qui m'a peut-être échappé, parce que la présentation allait assez vite et ce n'est quand même pas le dossier le plus simple que nous ayons vu. Les dossiers sur les traitements oncologiques ne sont souvent pas très faciles, je trouve, avec toutes les lignes de traitement.

Je pense que vous n'avez pas découvert pendant cette audition la remarque finale sur la connaissance que l'on a des pratiques actuelles et les différences qu'il peut y avoir entre les recommandations de 2019 et l'étude 2013-2017. Que pouvons-nous répondre ? On a quand même le sentiment que l'oncologie est un domaine qui évolue extrêmement rapidement. Je ne peux pas parler de ce cas particulier de cancer. Je n'ai pas du tout la connaissance qu'il faut, mais en quatre ans la connaissance sur les cancers évolue très rapidement et en six ou sept ans, dans certains cancers on n'est plus du tout sur les mêmes types de traitements.

Un chef de projet du SEESP.- Effectivement. Nous avons bien noté, dans l'analyse critique du dossier, que l'étude de La Fouchardière avait beaucoup de limites et qu'elle n'était pas forcément représentative, non seulement de la pratique actuelle mais même de la pratique en général, parce

qu'elle sélectionnait des centres experts par rapport aux centres dans lesquels sont traités la majorité des patients.

Le problème est que nous n'avions absolument rien d'autre pour déterminer la pratique. C'est pour cela que nous nous sommes beaucoup appuyés sur les recommandations. Les recommandations sont beaucoup plus récentes, et elles situent vraiment le bévacizumab de façon très fréquente. Quand on regarde les cases en fonction du type de mutation et de la ligne de traitement ou du traitement antérieur, on retrouve le bévacizumab partout.

On comprend bien que leur traitement va devenir le traitement de référence. De toute façon, ils sont les seuls à avoir fait un développement clinique sur cette mutation, donc effectivement ils vont probablement devenir le traitement de référence si on en croit leurs arguments, mais cela n'enlève rien au fait que juste avant leur arrivée, le traitement qui semblait le plus recommandé était quand même le bévacizumab, vis-à-vis duquel ils n'ont pas de données pour se comparer. Nous sommes tout à fait d'accord sur le fait qu'ils ne pouvaient pas faire la comparaison, ce qui n'enlève rien au fait que le résultat de l'étude est limité parce que nous n'avons pas cette comparaison versus le traitement le plus recommandé.

Un chef de projet du SEESP.- À un moment, j'évoquais les recommandations du TNCD. C'était pourtant le tableau qui venait juste après le leur dans le PDF. On peut s'apercevoir ici que, comme elle l'a bien spécifié nous avons des traitements en fonction des lignes antérieures, et quand en première ligne on a du bévacizumab, on reprend du bévacizumab en deuxième ligne. C'est ce dont elle disait que ce n'était pas de la deuxième ligne.

On retrouve du bévacizumab en deuxième ligne, et le tableau avec le bévacizumab en troisième ligne est directement dans le PDF. Je ne le trouvais pas plus pertinent que cela, c'est pour cela que nous ne l'avons pas mis dans la présentation, mais en clair il venait en troisième ligne après du 5-FU et du bévacizumab. Je ne retrouve plus le tableau parce qu'il y en a énormément, mais on voyait clairement que le bévacizumab était en deuxième ligne et en troisième ligne également.

M^{me} PARIS.- Elle avait l'air de contester l'emploi des mots de première, deuxième et troisième ligne. Elle parlait d'entretien, etc.

M^{me} LE GALES.- Je voudrais bien que nous revenions là-dessus, parce qu'elle était quand même un peu affirmative, pour utiliser un mot neutre, pour nous expliquer que nous n'avons pas bien compris la différence entre la deuxième ligne, l'entretien, etc. Pouvons-nous revenir là-dessus ?

Un chef de projet du SEESP.- Le problème que nous avons dans ce dossier est qu'ils avaient mélangé la deuxième et troisième ligne. Le fait de ne pas avoir distingué cette deuxième et troisième ligne a fait l'objet d'une réserve importante également, puisque dans l'essai on avait

60 % des patients en deuxième ligne et 30 % des patients en troisième ligne. C'est pour cela qu'il y a également un peu cette confusion entre la deuxième et la troisième ligne.

Non seulement il y a cette confusion par rapport à cela, mais également par rapport au fait qu'en fonction de ce qui a été reçu dans la ligne antérieure, on choisit un traitement spécifique en fonction de ce qui a été administré.

M^{me} PARIS.- Pour moi, ce n'était pas superposé au problème que tu viens juste d'évoquer. C'était autre chose.

Un chef de projet du SEESP.- Oui. Je n'ai pas bien compris pourquoi elle parlait de traitement d'entretien. On n'est pas du tout dans ce cas de figure.

M^{me} LE GALES.- C'est pour cela que j'étais un peu perdue par cet argument, parce que je l'ai compris comme un argument pour disqualifier le fait que nous considérions que de ne pas avoir pris en compte bévacizumab était un souci. C'est pour cela. Je suis bien d'accord que ce n'est pas superposable à la première et la deuxième ligne, mais du coup je n'ai pas compris pourquoi elle faisait référence à cela, quel était l'objet de cette référence et quel était l'argument qu'elle nous faisait.

M^{me} PARIS.- Jacques et Jean-Claude, j'ai vu vos mains levées.

Un chef de projet du SEESP.- Je partage l'interrogation de Catherine sur un point très précis, quand l'expert a indiqué « on fait un traitement d'induction en première ligne, ensuite il y a un traitement d'entretien par 5-FU plus bévacizumab, et ensuite, après progression, on réintroduit le traitement d'induction de la première ligne. » C'est pareil, je n'ai pas du tout le bagage pour comprendre cela, mais a priori j'ai compris que s'il y avait induction, entretien puis progression, c'était justement là que l'on basculait sur une deuxième ligne, y compris si l'on refaisait le même traitement en deuxième ligne. Je partage donc cette interrogation.

M^{me} PARIS.- Moi aussi. Je ne sais pas comment nous pouvons répondre à cette question. Nous allons laisser Jacques et Jean-Claude s'exprimer, et nous reviendrons ensuite sur cette question.

M. le D^r ORVAIN.- La question, même si je vais sûrement caricaturer et être trop simpliste, est que le traitement de référence au bévacizumab, d'après ce qu'ils disaient, a été établi sur des petits groupes. Le problème, c'est que nous avons un traitement qui est légitime historiquement. Eux sont comparés au cétuximab.

Ma question est de savoir si l'on peut établir des différences entre le bévacizumab et le cétuximab, soit en termes de coût de traitement soit en termes d'efficacité. Comment peut-on apprécier les différences sur ces deux critères entre ces deux comparateurs ? Eux nous disent que

c'est à peu près les mêmes, que ce sont deux produits équivalents, de ce que j'ai compris. Ce sont des interrogations.

M^{me} PARIS.- Veux-tu répondre ?

Un chef de projet du SEESP.- Bien sûr. En termes d'efficacité, nous n'avons aucune donnée pour cette indication, qui sont les patients BRAF mutés. Nous avons seulement de la littérature pour un autre type de mutation, et dans ces études on voit clairement que parfois le cétuximab est supérieur et parfois le bévacizumab est supérieur. Il est donc difficile de conclure à une supériorité de l'un ou l'autre traitement. Ce qu'ils ont fait, en analyse en scénario, c'est qu'ils ont conclu à une équivalence d'efficacité. Par contre, vu que le bévacizumab est beaucoup moins cher que le cétuximab, forcément le bévacizumab dominait leur comparateur de l'essai, donc ils l'excluaient de la frontière d'efficience.

M. le D^r ORVAIN.- C'est peut-être cela qu'il faut mettre en exergue, c'est-à-dire qu'entre cétuximab et bévacizumab, on va trouver des différences selon les sous-groupes qui d'ailleurs sont peut-être dues à des tailles d'échantillonnage plus qu'à des différences réelles, et que par contre il y a vraiment une différence de coût qui change la frontière d'efficience.

Un chef de projet du SEESP.- En tout cas, les recommandations du bévacizumab sont les mêmes que le cétuximab. Quand ils disent que le cétuximab est recommandé en deuxième et troisième ligne ce sont ces mêmes recommandations qui recommandent le bévacizumab, donc ils disent que la recommandation du bévacizumab a des limites, mais c'est pareil pour le cétuximab.

M. le D^r ORVAIN.- La grosse différence va être une différence de coût.

Un chef de projet du SEESP.- Il y a une différence de coût.

M. le D^r ORVAIN.- C'est cela, la différence. Elle reste entière. Je n'ai pas besoin de méta-analyse indirecte ou autre pour dire qu'il y a une grosse différence de prix.

M^{me} PARIS.- Catherine ?

M^{me} LE GALES.- Je me permets de réintervenir, parce que je voudrais quand même que nous revenions à la raison pour laquelle nous nous posons des questions sur le bévacizumab. Avant que BRAFTOVI n'arrive sur le marché, un certain nombre de personnes qui sont susceptibles d'être traitées aujourd'hui avec BRAFTOVI étaient traitées avec bévacizumab. C'est bien cela notre problème. Notre problème est bien de dire ce que l'on va améliorer par rapport à cette situation-là, qui est quand même une situation effective même si elle s'appuyait sur de faibles données et même si l'efficacité n'était pas très démontrée. Ce n'est donc pas remis en cause par les apports du laboratoire. C'est ce que j'ai du mal à comprendre dans ce qu'ils nous racontent.

Est-ce que pour eux le problème est qu'ils n'ont pas de bonnes données pour se comparer à bévacizumab et qu'à l'avenir bévacizumab va disparaître, ou est-ce qu'ils remettent en cause le fait que bévacizumab ait pu être donné à un pourcentage assez significatif des patients auxquels ils destinent BRAFTOVI ? C'est quand même sur cela que j'ai eu un trouble à la suite de leur intervention.

M^{me} PARIS.- Je ne sais pas répondre.

M^{me} LE GALES.- J'avais compris que nous disions qu'une part significative des patients qui demain seront traités par BRAFTOVI étaient aujourd'hui traités par bévacizumab et que par conséquent, dans notre mission sur la mesure d'efficience, nous ne pouvions pas nier le fait que bévacizumab soit là.

Un chef de projet du SEESP.- C'est cela. Les parts de traitement sont fragiles, puisqu'elles viennent de l'étude La Fouchardière, qui est ancienne. Nous n'avons pas de données plus récentes pour mieux définir la pratique actuelle. Du coup, l'avis d'un expert est utile mais c'est l'avis d'un expert.

Par contre, nous savons que le bévacizumab a toujours une place importante dans les recommandations, du coup nous imaginons qu'il est toujours utilisé, s'il est mentionné chaque fois comme un traitement de première intention dans les recommandations.

M. DUPONT.- Exactement. C'est ce que j'ai retenu sur ce point de l'audition. Dites-moi si j'ai mal compris, mais j'ai retenu que le passage à de nouvelles recommandations s'est traduit par des recoupements et qu'aujourd'hui nous aurions 24 % et 24 %, mais nous avons quand même un comparateur qui représente 24 % de l'indication et qui n'est pas inclus dans l'étude.

Un chef de projet du SEESP.- C'est cela, et ces 24 % sont le cumul de bévacizumab et d'alfibercept, et nous n'avons pas non plus de comparaison versus alfibercept.

M. DUPONT.- Pour moi, de ce point de vue là, l'audition ne m'a pas conduit à atténuer cet aspect du dossier.

Un chef de projet du SEESP.- Non, et je me permets de rebondir en disant que ces recoupements ne sont pas justifiés. C'est sur la base d'experts. Ils nous disent qu'ils sont équivalents. Nous n'avons pas de données disant qu'ils sont équivalents.

M^{me} PARIS.- Il y a l'argument « ils sont dans la même classe thérapeutique », et à un moment sa langue a même fourché en disant « c'est la même molécule ». On ne peut pas dire cela, quand même. En tout cas je ne crois pas.

Un chef de projet du SEESP.- C'est pour cela que nous ne croyons pas vraiment en ces regroupements, et c'est pour cela que nous avons mis les pourcentages de façon individuelle sans ces regroupements.

M. DUPONT.- Je suis d'accord, mais même en se mettant dans la logique de ces regroupements, nous conservons un problème qui est qu'avec entre 21 % et 24 % de la population, le comparateur pertinent n'est pas pris en compte.

M^{me} PARIS.- Tout à fait. Hassan ?

M. SERRIER.- Je vais un peu dans ce sens. Finalement, nous n'avons pas eu beaucoup de nouvelles informations dans l'audition. J'ai eu le même flou sur les histoires de lignes et autres, mais si nous prenons un peu de recul, ils n'ont pas vraiment contredit le fait qu'aujourd'hui le bévacizumab était beaucoup utilisé.

Ils ont surtout appuyé leur argumentation sur le fait que depuis la dernière étude qui montrait qu'il était très utilisé, les recommandations avaient changé et qu'il était peut-être moins utilisé, mais moins utilisé ne veut pas dire pas du tout. Or, nous n'avons aucune information sur ce qu'il en est aujourd'hui en pratique et pour moi, les données robustes que nous avons montrent qu'il y a une utilisation importante du bévacizumab en pratique et que c'est donc un comparateur important qui peut modifier la frontière d'efficience, donc cela ne change rien.

J'ai quand même trouvé leur argumentaire très tourné autour du fait de dire « notre comparateur actuel est solide, c'est le bon comparateur ». Oui, peut-être, mais ce n'était pas la question. Nous ne remettons pas en cause cette comparaison, mais il manque un comparateur et ce comparateur peut tout changer.

Je trouve que même dans la façon dont ils ont tourné les choses, cela montrait bien qu'ils n'étaient pas totalement en faveur de l'exclusion de bévacizumab. Ils expliquaient juste qu'ils ne pouvaient pas faire mieux et que leur comparateur était solide. L'argumentaire était là-dessus et pour moi, cela ne change rien à la conclusion et à la réserve, toujours selon cette idée que j'ai évoquée avant la présentation si nous sommes d'accord sur le fait que quoi qu'il arrive, l'absence d'un comparateur important aboutit à une réserve majeure même s'ils ne pouvaient pas faire mieux.

M^{me} PARIS.- D'accord. Pour revenir juste une seconde sur l'autre problème, qui est l'analyse exploratoire prise en compte, quel est le principal motif de refus de prise en compte de cette analyse ?

Un chef de projet du SEM.- J'étais la chef de projet en charge de ce dossier au niveau de la commission de la transparence, et merci beaucoup de m'avoir conviée pour l'audition de ce jour.

Si cela peut vous éclairer, il me semble que concernant la remarque du laboratoire sur une éventuelle confusion entre les termes « entretien » et « passage à une autre ligne », ce que j'ai compris c'est qu'il me semble que si en deuxième ligne on a un traitement par bévacizumab, en troisième ligne on ne va pas continuer le traitement par bévacizumab, mais c'est à vérifier.

Il me semble bien que l'on essaie quand même de changer le traitement d'une ligne à l'autre. Du coup, ce qu'elle a voulu dire, et c'est en tout cas ce que j'ai compris, c'est que lorsqu'on parle de continuer un traitement par bévacizumab à ce moment-là, on parle sûrement d'un traitement d'entretien puisque si on passe à une autre ligne on change le traitement, donc on peut redonner le traitement de première ligne si on passe à une troisième ligne. C'est comme cela que je l'ai compris et je voulais juste vous apporter cette interprétation.

M^{me} PARIS.- Entendu, merci. Je reviens à la question sur le motif principal de non-considération. J'ai bien compris que le cut-off n'était pas prévu au protocole, mais il y avait une autre raison, je crois.

Un chef de projet du SEESP.- Il y a le fait que dans cette analyse complémentaire, ils ont changé trois éléments simultanément. Ils ont pris un cut-off postérieur à ce qui était prévu au protocole, du coup nous n'avons pas du tout d'informations sur la façon dont les données ont été collectées, s'il y avait des perdus de vue, sur la façon dont cela a été traité, puisque ce n'était plus dans le suivi du protocole.

Par ailleurs, ils ont changé le modèle d'extrapolation en passant d'une extrapolation paramétrique à un modèle de type piecewise en morceaux, en extrapolant morceau par morceau. En plus, ils ont changé l'horizon temporel de l'analyse en le basculant à 7 ans. Cela fait beaucoup de changements simultanés, du coup nous n'arrivons pas bien à voir d'où vient l'effet, parce que l'effet est très important.

Ce qui est évident, c'est que les données cliniques plus matures ne remettent pas en cause l'analyse principale et donc le différentiel d'efficacité entre les deux traitements. Il n'y a aucun doute, cela vient plutôt le conforter, mais c'est exactement la façon dont cela a été présenté, c'est-à-dire que c'est une analyse exploratoire complémentaire qui vient nous rassurer sur le fait que l'analyse principale était plutôt conservatrice. Pour autant, il nous semble qu'elle n'est pas suffisamment solide pour être mentionnée comme une analyse un peu de référence.

M^{me} PARIS.- Ils ne suggèrent pas de la considérer comme analyse de référence, quand même, mais de présenter les résultats.

Un chef de projet du SEESP.- On s'aperçoit dans le tableau des observations écrites qu'ils voulaient que nous mettions une phrase mentionnant « l'analyse préférentielle conduit à un RDCR de 88 000 euros », mais en conclusion. C'était l'une des demandes.

M^{me} PARIS.- Nous avons des doutes puisque ce n'était pas prévu au protocole et que nous n'avons pas toutes les informations sur la façon dont ont été collectées les données ni permettant de savoir s'il y a eu des perdus de vue, etc. Disons que c'est peut-être l'élément qui nous ennuie le plus. Une analyse exploratoire qui changerait de modèle paramétrique en se disant que celui-ci serait plus adapté serait-elle acceptable ? Une analyse exploratoire qui change l'horizon serait-elle acceptable ? J'entends par là une analyse comme information complémentaire, évidemment. Nous n'emploierons jamais le mot d'analyse préférentielle puisque ce ne serait pas notre analyse préférentielle à nous. Ce serait une analyse exploratoire.

Pourriez-vous juste me dire le principal aspect qui s'oppose au fait de mettre cette analyse ? Si nous étions sûrs des données, à la limite des données plus récentes sont plus intéressantes que des données plus anciennes, mais je pense aussi que dans le travail de la CEESP et du service, il ne faut pas forcément que nous ouvrons la porte à des données qui arrivent à n'importe quel moment de l'instruction du dossier. Il y a plein de questions, mais j'aimerais toucher du doigt ce qui ne permet pas que nous mettions cette analyse.

Un chef de projet du SEESP.- Ce sont clairement les données. En général, nous sommes toujours contents d'avoir des données plus matures. Nous sommes d'autant plus contents d'avoir des données plus matures quand nous avons des données immatures dans la première analyse. Là, ce n'est pas le cas. Lors de leur première analyse déposée, nous étions déjà au cut-off final prévu au protocole et toutes les données étaient très matures. Nous avons des médianes de survie qui étaient atteintes et nous avons déjà une information très complète au moment du dépôt complémentaire.

C'est aussi pour cela que cette analyse est plus exploratoire. Nous ne sommes pas dans le cas d'un dossier où nous aurions eu une analyse intermédiaire lors du dépôt et une analyse finale qui serait enfin déposée au moment de l'échange technique. Nous avons déjà l'analyse finale dans le premier dépôt.

M^{me} PARIS.- À ce moment-là, pourquoi ne disons-nous pas que cela ne nous intéresse pas ? Cela nous intéresse quand même dans la mesure où cela confirme un peu ?

Un chef de projet du SEESP.- C'est cela. En tout cas, cela permet de confirmer que le résultat observé ne s'inverse pas complètement juste après l'atteinte du cut-off.

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

M. PERRIER.- Effectivement, l'industriel a dit qu'il n'y avait pas d'analyse prévue ensuite. Du coup, je pense qu'il faut absolument maintenir ce complément de données en exploratoire, parce que nous sommes en information incomplète, mais est-elle incomplète par rapport au protocole, par rapport à la démarche qualité ? Cela interroge aussi, en termes de réglementation, quant à savoir quelle était la période de suivi, donc bien sûr sur les perdus de vue. Se sont-ils basés sur des dates de dernières nouvelles ?

Nous avons beaucoup d'incertitudes sur la façon dont a été gérée la production des données supplémentaires. Il y a tout un processus de gel de base. Est-ce que la base a été dégelée puis regelée ensuite ? Je suis très inconfortable par rapport à ces données complémentaires.

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

M. SERRIER.- Je suis totalement d'accord avec ce qui vient d'être dit. Ils l'ont dit eux-mêmes, ils ont confirmé que c'était une analyse exploratoire, et par définition une analyse exploratoire est une analyse qui n'a pas un degré de preuve suffisant. À partir de là, nous ne pouvons pas nous appuyer dessus.

Je trouve au contraire que c'est déjà bien. Comme nous l'avons fait dans d'autres avis, nous avons utilisé toute l'information disponible. Bien qu'exploratoire, cette analyse nous fournit des informations. Nous l'avons donc indiquée dans l'avis, mais nous ne pouvons pas appuyer l'analyse principale dessus.

M^{me} PARIS.- Donc ne pas la rappeler dans les conclusions.

M. SERRIER.- Tout à fait. Elle a sa place ailleurs.

M^{me} PARIS.- J'ai l'impression que nous convergeons tout à fait sur le traitement de cette analyse. Je crois que nous sommes d'accord sur ce deuxième aspect.

Le premier, nous y revenons, est la levée de la réserve majeure. Il faut que nous nous décidions et que nous votions. J'ai l'impression que ce qui s'exprimait était plutôt un soutien aux propositions des chefs de projet et de la CEESP, de ne pas requalifier cette réserve. Ai-je bien saisi le sens des propos ?

M. le D^r ORVAIN.- Comme l'industriel revendique une forme d'équivalence entre le cétuximab et le bévacizumab, je me dis « d'accord, prenons cette équivalence, et maintenant mettons le cétuximab au prix du bévacizumab, et voyons ce que cela donne en une étude de sensibilité », parce que c'est là que se situe le problème. C'est-à-dire qu'ils n'ont pas pris le comparateur le moins cher.

Cela ne remet pas en cause le fait que je sois d'accord pour garder une réserve majeure. Ils n'ont pas trouvé de moyen de lever le problème de la comparaison, donc la réserve majeure reste entière.

M^{me} PARIS.- D'accord. Nous ne pouvons pas mettre dans l'avis qu'il faudrait baisser le prix de cétuximab. Il faudra que nous retravaillions là-dessus, d'ailleurs. Là, nous aimerions avoir un comparateur avec un autre prix et dans d'autres circonstances, parce que nous soupçonnons que nous n'avons pas le prix réel mais un prix de liste fictif, nous aimerions avoir un autre prix.

Sommes-nous en position de voter l'avis tel qu'il était ? Nous avons fait circuler l'avis modifié. Faut-il le projet ou pouvons-nous voter tout de suite ? Nous n'avons pas besoin de revoir les conclusions, si ? Penses-tu qu'il soit nécessaire de les reprojetter ?

Un chef de projet du SEESP.- Non, il me semble que les modifications qui ont été apportées au document étaient vraiment des points de clarification ou des petites erreurs factuelles.

M^{me} PARIS.- De toute façon, il a été distribué avant la CEESP. Je propose que nous votions.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Résultat du vote :

Favorable : 14 voix

(L'avis est adopté à l'unanimité.)