

Commission Évaluation Économique et Santé Publique
15 décembre 2020
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 services, adjoints, chefs de projet) représentent l'institution et s'expriment en son nom.

La HAS rappelle que la connaissance des propos tenus en séance par les membres des commissions et les agents de la HAS ne peut en aucun cas justifier des contacts directs de quelque nature que ce soit avec ces personnes, lesquelles sont tenues à une obligation de confidentialité conformément à l'article R. 161-85 du code de la sécurité sociale.

► Avis économique 411 BRA

Un chef de projet, HAS.- Bonjour à tous. Nous allons vous présenter Braftovi, l'encorafenib en association au cetuximab dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer colorectal métastatique porteur d'une mutation BRAF V600E ayant reçu un traitement systémique antérieur. Nos rapporteurs sont Jean-Claude et Hassan, que nous remercions pour leur implication.

Pour commencer, nous allons vous présenter très brièvement le produit et le contexte de la demande. Le cancer colorectal est une pathologie très fréquente — il est le troisième en incidence — et représente la deuxième cause de décès par cancer et par an en France. L'évolution vers un stade métastatique au cours de la maladie survient dans 50 % des cas et la mutation BRAF est estimée à 11 % parmi les patients ayant un cancer colorectal métastatique. Cette mutation est un facteur de mauvais pronostic et à titre d'illustration, la médiane de survie pour ces patients en première ligne est estimée à 10 mois versus 34 mois pour les patients qui ne présenteraient pas cette mutation.

L'indication revendiquée est identique à celle de l'AMM : l'encorafenib en association au cetuximab dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer colorectal métastatique porteurs d'une mutation BRAF ayant reçu un traitement systémique antérieur. L'encorafenib est un inhibiteur sélectif de la kinase RAF, administré par voie orale. Il s'agit d'une extension d'indication revendiquant une ASMR III à un prix de [REDACTED] par boîte et un RDCR 132 000 euros par QALY versus cetuximab + chimiothérapie.

L'impact attendu est une population cible de 1 300 patients par an et un impact budgétaire de [REDACTED] d'euros. Le dossier économique repose sur l'essai Beacon, qui est un essai de niveau 3 trois, randomisé et réalisé en ouvert avec trois critères de stratification. Deux bras expérimentaux sont comparés à un bras de contrôle : un bras triplé associant l'encorafenib, cetuximab et binimetinib, un bras couplé sans le binimetinib et un bras contrôle cetuximab + une chimiothérapie. La chimiothérapie est soit irinotécan, soit Folfiri. Folfiri est composé d'irinotécan, acide folinique et 5-FU.

Le profil de tolérance du bras doublé étant plus favorable que celui du bras triplé, la demande d'AMM a été faite uniquement sur ce bras a doublé. Le dossier économique repose également sur ce bras. Les données cliniques sont issues d'un suivi supplémentaire de six mois par rapport à l'analyse principale conduite chez 441 patients atteints de cancer colorectal métastatique avec mutation ayant progressé. La survie sans progression et la survie globale qui vont alimenter notre modèle sont des critères secondaires hiérarchisés et significatifs.

Nous allons vous présenter de façon détaillée le point qui a fait l'objet d'une réserve majeure ainsi que les autres réserves mineures et importantes. L'objectif est cohérent avec l'AMM et la demande de remboursement. Le type d'analyse, la perspective et l'actualisation sont conformes au guide et l'horizon temporel choisi qui est de cinq ans. La population d'analyse sont les patients adultes atteints de cancer colorectal porteurs d'une mutation et a reçu un traitement antérieur. Aucune analyse en sous-population n'a été effectuée. Le comparateur inclus dans l'analyse de référence est le comparateur de l'essai Beacon (cetuximab + une chimiothérapie) comparé au bras expérimental encorafenib + cetuximab. D'autres comparateurs pertinents ont été identifiés et inclus en analyses complémentaires exploratoires (bevacizumab, panitumumab et aflibercept associés à des chimiothérapies et ils ont été inclus avec des hypothèses d'équivalence supériorité d'efficacité). Ce point va faire l'objet d'une discussion détaillée.

Les comparateurs identifiés comme pertinents sont les anti-EGFR composée du cetuximab et du panitumumab. L'industriel a fait le choix de ne pas intégrer le panitumumab dans l'analyse de référence en raison de son indication qui serait limitée aux tumeurs avec un statut RAS non muté. Pourtant, il est mentionné tout au long du rapport qu'aujourd'hui, en France, il n'existait pas de traitement spécifique aux patients BRAF muté. Par défaut, les patients étaient donc traités par les traitements utilisés chez les patients n'ayant pas de mutation RAS. Cette raison ne tenait donc pas la route et à la suite d'un échange technique, l'industriel nous a indiqué que le cetuximab et le panitumumab avaient la même efficacité et la même tolérance selon une recommandation de l'ESMO et que le panitumumab représentait une faible proportion en pratique courante parmi les anti-EGFR. Son exclusion aurait donc peu d'impact et cela nous semblait donc acceptable au vu de ces éléments.

Cependant, une autre catégorie a été complètement exclue de l'analyse de référence : celle des anti-VEGF composés de bevacizumab en raison d'une indication plus large et qui ne prenait pas en compte la mutation. Leur exclusion n'est pas du tout justifiée, d'autant plus que cette catégorie représente autant en pratique que les anti-EGFR — qui représenteraient 24 % de la prise en charge actuelle. L'exclusion bevacizumab est ici la plus problématique car il s'agit du comparateur le plus utilisé en pratique courante dans cette indication, avec une utilisation à 20 % versus 14 % pour le comparateur qu'ils ont retenu dans l'analyse de référence.

L'industriel a tout de même tenté d'inclure le bevacizumab dans l'analyse de référence, mais sans succès. Il était impossible pour eux de faire une comparaison à indirecte. L'alternative à cela a donc été de mener une revue systématique de la littérature afin de comparer le cetuximab au bevacizumab. Aucune étude n'a été identifiée dans notre indication (BRAF muté en deuxième ligne) mais 7 études ont été identifiées chez les patients qui présentent l'autre type de mutation, qui est la mutation KRAS.

2 études sur 7 concluent à des résultats significatifs. La première concluait à une supériorité de cetuximab versus bevacizumab sur la survie globale au seuil de 5 %, ce qui était un petit peu plus avantageux pour l'industriel. Ici, l'industriel voulait nous montrer que le fait d'exclure bevacizumab avait peu d'impact puisque cetuximab est supérieur.

Cependant, une deuxième étude fournissait le contraire et le bevacizumab y était supérieur à cetuximab — à un seuil supérieur de 10 % tout de même significatif sur la survie globale et sur la survie sans progression. Cette deuxième étude se rapproche de notre indication puisqu'il s'agissait de patients en deuxième ligne. Malgré cette absence de consensus sur la supériorité de bevacizumab ou de cetuximab, l'industriel a conclu à une supériorité du cetuximab versus bevacizumab. À la suite d'une demande d'échange technique, il a intégré tous les comparateurs pertinents dans une analyse en scénario, en admettant dans un premier temps une supériorité des anti-EGFR (cetuximab et panitumumab) versus anti-VEGF (panitumumab entre autres) en utilisant le hasard de ratio de la première étude que je vous ai présentée. Il est intéressant de souligner que nous avons ici l'exclusion du comparateur de l'essai puisqu'il est dominé par le panitumumab, l'autre anti-EGFR, puisqu'il l'est moins cher.

On a donc ici un RDCR de 141 000 euros si on comparait le panitumumab versus l'encorafenib. Pour rappel, le RDCR l'analyse principale situe à environ 132 000 euros et nous aurions donc potentiellement un RDCR plus important puisqu'un coût plus faible pour le panitumumab versus cetuximab.

L'autre scénario, qui repose sur une équivalence d'efficacité et de tolérance entre tous ces comparateurs — et qui nous semble le plus plausible — exclut tous les comparateurs de la frontière d'efficacité. Puisque le bevacizumab est moins cher que les autres traitements, la frontière se situe entre le bevacizumab et l'encorafenib. Le RDCR s'établit à 150 000 euros et ce qui est important à souligner c'est que dans les deux analyses en scénario, le comparateur de l'essai qui est inclus dans l'analyse de référence est dominé dans les deux cas. Ici, le bevacizumab a sa place puisqu'il est beaucoup moins cher que les autres traitements et qu'il se situe sur la frontière d'efficacité. De notre côté, la frontière majeure porte sur ce point.

Pour récapituler les réserves au niveau des choix structurants, on vous propose une réserve importante sur l'absence d'analyse en sous-groupes selon les deuxième et troisième lignes, qui auraient été pertinentes puisque l'essai est composé de patients en deuxième et en troisième lignes. Les médianes de survie en fonction de la ligne de traitement diffèrent entre ces deux lignes et les comparateurs utilisés et recommandés diffèrent également en fonction de la deuxième et de la troisième ligne de traitement.

On vous propose une réserve importante sur l'absence de données stratifiées selon la chimiothérapie. Pour rappel, ils ont poolé ces deux chimiothérapies puisque le bras contrôle de l'essai est composé de cetuximab + une chimio (58 % de Folfiri et 42 % d'irinotécan, qui limiteraient l'interprétation des résultats de l'efficacité). Ici, l'industriel a justifié ce regroupement par une équivalence d'efficacité et de tolérance entre ces deux chimiothérapies, en nous disant qu'aucune différence significative n'avait été soulignée. Cependant, une absence de différence ne signifie pas une équivalence et c'est ce que nous voulions rappeler avec cette réserve.

On observe également des différences au niveau des caractéristiques des patients entre ces deux chimiothérapies ainsi qu'au niveau de leur tolérance — avec plus de vomissements et de neutropénie pour l'une des deux chimios. On vous propose également la réserve majeure évoquée juste avant portant sur la fragilité de la comparaison du fait du faible usage en pratique courante du comparateur de l'analyse en référence — cetuximab + chimiothérapie et qui représenterait environ 14 % de la pratique courante. L'exclusion du bevacizumab, qui représente 20 % de la pratique courante des comparateurs, est donc non justifiée au regard de son usage en pratique courante et de l'instabilité de la frontière d'efficacité dans les analyses exploratoires complémentaires.

Pour finir, on vous propose une réserve mineure sur l'absence de discussion de l'exclusion des traitements de recours recommandés en troisième ligne. Si besoin, nous reviendrons sur ces réserves qui n'ont pas été évoquées après la présentation.

Je vais désormais laisser la parole à [REDACTED], qui va vous présenter la deuxième partie du projet d'avis.

Un chef de projet, HAS - Merci. La modélisation repose sur une modélisation de la population de l'essai clinique dans un modèle en survie partitionnée. La modélisation en elle-même ne pose pas de souci. En revanche, on vous propose deux réserves importantes sur la transposition des résultats de la population simulée à la population de l'indication. D'une part, l'essai clinique intégrait des critères d'exclusion qui limitent la portée de l'évaluation ainsi que sa transposabilité aux patients éligibles au traitement. Le critère principal qui limite de cette transposabilité est le fait que les patients aient été

limités à un score ECOG 0 ou 1. Tous les patients avec un score supérieur ou égal à 2 étaient exclus de l'essai alors qu'on sait qu'ils sont susceptibles de recevoir le traitement en pratique courante.

Par ailleurs, l'industriel a comparé les caractéristiques des patients de son essai à une étude en pratique courante, l'étude de la Fouchardière. Or, cette étude est très peu représentative de la pratique car elle a été faite dans des centres experts. Sur les caractéristiques des patients disponibles, on constate que ce sont des caractéristiques très éloignées des caractéristiques de la population de l'essai sans que l'on sache pour autant quelles sont les populations les plus proches de la population de patients qui recevra effectivement le traitement en pratique courante. Pour ces deux motifs, nous vous proposons une réserve importante sur la transposition des résultats de l'évaluation à la pratique.

Ensuite, l'industriel a fait le choix d'une durée de traitement qui ne dépendait pas de la progression des patients de façon à être plus proche de la pratique observée dans l'essai clinique, mais sans qu'aucun argument ne vienne étayer le fait que ce choix soit plus proche de la pratique courante.

Ensuite, l'industriel n'a intégré que les événements indésirables qui survenaient la première année de l'étude et n'a pas justifié la sélection des événements indésirables seulement chez 2 % des patients. Pour cette raison, nous vous proposons également une réserve importante.

Enfin, deux réserves mineures portent sur les différences dans l'essai clinique entre la population du traitement évalué et de la population du contrôle, qui sont susceptibles d'avantager le produit évalué. On note une absence de justification sur le taux de patients qui ont recours à un traitement consécutif après progression dans la modélisation.

Concernant les utilités et les coûts, nous n'avons que deux réserves mineures. L'une de ces réserves est liée à la mesure des utilités dans les états de santé et est fondée sur un recueil par questionnaire dans l'essai clinique Beacon, pour lequel on observe un très faible nombre de recueil des questionnaires en fin d'étude — ce qui limite les données de QALYté de vie relatives aux patients après progression ainsi qu'aux événements indésirables qui arriveraient tardivement au cours du traitement.

L'autre réserve mineure porte sur la mesure et la valorisation des coûts. Cela concerne la prise en compte de critères d'observance dans le calcul des coûts d'acquisition, ce qui conduit à réduire les coûts d'acquisition par rapport à une estimation qui serait fondée sur les recommandations de l'autorisation de mise sur le marché. Ce choix a un impact mineur sur les résultats et c'est la raison pour laquelle on vous propose de classer cette réserve comme une réserve mineure.

Concernant les résultats, le RDCR en analyse de référence était de 132 200 euros par QALY avec un RDCR de 116 000 euros par année de vie gagnée. Le facteur ayant le plus d'impact dans l'analyse de sensibilité déterministe est le taux d'utilisation du traitement — c'est-à-dire le fait que les patients ne prennent pas toutes les doses du traitement comme recommandé dans l'AMM, ce qui est susceptible d'avoir un impact important sur le RDCR et ce pour le cetuximab comme pour l'encorafenib. L'industriel a simulé une observance moindre par rapport aux recommandations de l'AMM pour les deux bras de traitement.

Concernant l'analyse de sensibilité probabiliste, on observe que 50 % des simulations sont sous un seuil de 133 000 euros par QALY et que le seuil de 170 000 euros doit être recherché pour obtenir 80 % des simulations qui lui soient inférieures.

Concernant les réserves sur les résultats et les analyses de sensibilité, nous vous proposons une réserve mineure sur l'exclusion du Panitumumab dans les analyses de sensibilité ainsi que l'absence d'analyse documentée par les données du *cut-off* principal. L'analyse d'efficacité repose sur une analyse plus tardive des résultats de l'efficacité que l'analyse qui avait été soumise pour le remboursement : cela donne des résultats plus matures avec plus de recul sur les données mais ce n'est pas l'analyse qui était prévue au protocole de l'essai clinique. Nous proposons également une réserve importante sur l'analyse incomplète de l'incertitude associée au coût hospitalier. L'industriel a fait de nombreuses analyses déterministes ou en scénario avec des changements ponctuels d'hypothèses de calcul de coût, mais n'a pas fait d'analyse globale de l'incertitude en cumulant tous ces choix méthodologiques qui lui étaient plutôt favorables dans l'analyse de référence.

Concernant l'analyse d'impact budgétaire, je ne vais pas détailler tous les chiffres mais vous pouvez observer que l'industriel prévoit assez vite d'atteindre [REDACTED] de parts de marché dans la prise en charge de l'indication. Cela représente un impact budgétaire total d'environ [REDACTED] d'euros ainsi qu'une augmentation du coût de prise en charge de 88 % par rapport à la situation sans encorafenib.

Nous vous proposons deux réserves mineures sur l'analyse d'impact budgétaire. D'une part, le regroupement non justifié des anti-VEGF bevacizumab et aflibercept sans les dissocier l'un de l'autre et d'autre part, la prise en compte de critères d'observance dans le calcul des coûts d'acquisition qui correspond à la même réserve que dans l'analyse d'efficacité.

Concernant le projet d'avis et en ce qui concerne l'efficacité, nous vous proposons une réserve majeure portant sur les comparateurs de l'analyse de référence du fait des trois arguments déjà présentés par [REDACTED]. Cela porte sur le faible usage dans la pratique courante du comparateur retenu en analyse de référence, sur l'exclusion bevacizumab qui est nettement plus utilisé et sur la très forte instabilité de la frontière d'efficacité dans les analyses exploratoires complémentaires fournies par l'industriel — qui intégraient les autres comparateurs pertinents.

Concernant la proposition d'avis de la commission sur l'efficacité, je vous rappelle que le résultat est fondé sur des données issues d'une analyse postérieure à l'analyse principale prévue au protocole. L'agrégation des deux comparateurs et l'absence d'analyse en sous-groupe en fonction de la ligne de traitement limite l'interprétation des résultats de l'évaluation et une transposabilité de la population simulée à la population d'analyse n'est pas assurée. Compte tenu des réserves méthodologiques que présente ce dossier et de l'absence de comparaisons indirectes robustes avec le traitement cliniquement pertinent et utilisé en pratique courante dans cette indication (le bevacizumab), la CEESP conclut que l'efficacité de ce produit n'est pas démontrée chez les patients présentant un cancer colorectal métastatique porteur d'une mutation de BRAF V600E et ayant reçu un traitement systémique antérieur.

Concernant l'analyse d'impact budgétaire, nous vous proposons de considérer la méthode comme acceptable puisqu'il n'y a que deux réserves mineures, avec un avis qui rappelle que l'impact budgétaire à 5 ans est de [REDACTED] et qui signale également que l'introduction de ce produit dans la prise en charge entraînera un transfert budgétaire du médicament hospitalier vers le médicament de ville — puisque l'on substituerait des traitements injectables administrés à l'hôpital par des traitements *per os* délivrés en ville.

La conclusion de la CEESP reprend ces différents éléments en précisant que le manque de données comparatives avec le bevacizumab ne permet pas de définir les conditions de l'efficacité du produit versus les comparateurs cliniquement pertinents, que la portée de l'analyse est limitée par l'agrégation des données relatives à plusieurs comparateurs et plusieurs lignes de traitement, que l'évaluation de l'efficacité se fonde sur un comparateur qui ne représentent que 14 % de la prise en charge actuelle française et enfin que l'incertitude entourant les données de qualité de vie n'est pas suffisamment explorée.

Considérant la réserve méthodologique majeure énoncée, la CEESP conclut que l'efficacité du produit encorafenib dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer colorectal métastatique porteurs d'une mutation ayant reçu un traitement systémique antérieur n'est pas démontrée dans l'introduction d'encorafenib dans la stratégie thérapeutique ni dans son extension d'indication et qu'elle aurait un impact budgétaire de [REDACTED] d'euros sur les dépenses de l'assurance-maladie dans un contexte où l'efficacité pour ce produit n'est pas démontrée.

En termes de données complémentaires, considérant les sources d'incertitude identifiées, les résultats de l'analyse de l'efficacité ont besoin d'être corroborés par des données recueillies en pratique courante. Cela vise notamment à documenter la qualité de vie des patients, l'efficacité comparative de l'encorafenib associée au cetuximab par rapport à la prise en charge actuelle en France ainsi que l'efficacité et la tolérance de l'encorafenib chez les patients présentant un score ECOG supérieur à 2.

Merci pour votre attention.

M^{me} PARIS.- Merci beaucoup à vous. Cette présentation était également très claire. Jean-Claude et Hassan sont rapporteurs. Qui souhaite s'exprimer en premier ?

M. DUPONT.- Merci. Ce projet a été réalisé par [REDACTED] pour le CEESP. Je tiens à saluer la qualité du travail ainsi que la qualité de la communication à chaque étape importante. Je soutiens, en tant que rapporteur, l'expertise et les conclusions qui sont présentées à la commission. Je soutiens notamment la proposition d'une réserve sur ce dossier. Si la CEESP retient cette proposition, cela amènerait à constater que l'efficacité n'est pas démontrée.

Sur ce point principal, il y a un argument technique et économique. L'analyse exclut un comparateur qui est le plus courant en pratique réelle en France.

Il y a aussi un argument de fond, c'est-à-dire que je n'ai pas compris la justification apportée par l'industriel — à savoir que ce comparateur aurait été exclu parce qu'il ne visait pas à la mutation du gène BRAF V600E. De ce point de vue, il n'y a pas de raison d'exclure une comparaison entre deux traitements sous prétexte qu'ils reposeraient sur des mécanismes d'action différents. Nous voyons bien vers quoi ceci nous amènerait, dans un contexte dans lequel nous avons quand même une plus grande diversité de mécanismes d'action — nous avons des immunothérapies, des thérapies ciblées ainsi que des thérapies qui peuvent toutes avoir leur efficacité.

Pour ces différentes raisons, nous avons absolument besoin d'avoir toutes les comparaisons pertinentes, a fortiori dans une sous-population qui connaît un pronostic sombre dans la maladie et pour laquelle nous voyons que la médiane de survie est de dix mois. Là, nous avons des patients pour lesquels le choix de traitement dès l'initiation est très important.

D'autre part, le dossier était intéressant au niveau des autres réserves ayant pu être présentées, notamment autour des hypothèses entourant l'observance. Là, c'est un traitement qui se présente sous la forme de gélules et qui est accessible en ville. Concernant la sélection d'évènements indésirables, nous voyons bien que derrière la question d'un *cut-off*, il y a un effet qui favorise le produit puisque cela renforce la différence au profit de Braftovi. Autour de données de qualité de vie, les données deviennent de plus en plus rares au fur et à mesure que l'on approche de la fin de l'essai clinique. La prise en compte dans les données d'utilité des toxicités éventuelle se réduit dans la même mesure que les observations, voire peut-être plus si l'on imagine que les patients qui l'expérimentent sont peut-être ceux qui en tirent le moins en termes de qualité de vie.

Voilà pour ma conclusion : en tant que rapporteur, je soutiens la proposition de réserve majeure sur l'exclusion du comparateur pour un motif dont la justification ne me semble pas tenir.

M^{me} PARIS.- Merci. Hassan ?

M. SERRIER.- Merci. Je m'associe à Jean-Claude sur le fait de souligner le travail de [REDACTED] et [REDACTED], qui ont fait un gros travail sur ce dossier. Les échanges étaient de qualité et étaient vraiment intéressants. C'est un dossier dans lequel il y a beaucoup de réserves : huit mineures, six importantes et une majeure. Le dossier est complexe.

Comme cela a été souligné, il y a un problème majeur dans ce dossier : le comparateur retenu est peu utilisé en pratique. A contrario, le bevacizumab cliniquement pertinent est plus utilisé en pratique courante et montre à quel point cela aurait été intéressant de le prendre en compte dans l'analyse exploratoire. Un point peut-être pour dire que l'industriel n'avait peut-être pas les données pour intégrer ce comparateur. C'est une discussion que nous pouvons avoir, mais quoi qu'il en soit, cela ne change rien aux résultats ni au fait que l'évaluation n'est que très peu ou pas du tout informative du fait de l'exclusion de ce comparateur. Cette réserve majeure a donc lieu d'être puisque les résultats sont invalidés.

Nous pouvons ajouter à cela le fait que l'interprétation est limitée parce que nous n'avons pas eu d'analyse en sous-groupes en fonction de la ligne de traitement limitée, mais aussi que nous avons des résultats présentés conjointement pour plusieurs modalités de traitement. Là, on voit la difficulté de sortir des informations de ce dossier compliqué.

Pour terminer, je rappellerai juste que nous nous trouvons ici dans un dossier qui parle d'un traitement mais qui ne montre pas son efficience. De fait, l'analyse d'impact budgétaire, qui ne présente pas de réserves méthodologiques importantes, conclut à un surcoût très important - [REDACTED] d'euros pour 1 300 patients. Cela correspond à une augmentation de 88 % du coût de la prise en charge et c'est beaucoup trop pour un traitement qui ne montre pas son efficience. Pour conclure, je m'associe également à l'ensemble des réserves qui sont soulignées, notamment avec la réserve majeure ainsi qu'avec les conclusions de l'avis. Merci.

M^{me} PARIS.- Entendu. Merci beaucoup. Y a-t-il d'autres commentaires ? Nous avons déjà discuté en GT, ce qui peut expliquer que nous avons résolu à peu près toutes les questions. Martine ?

M^{me} BUNGENER.- J'ai juste un commentaire. Après avoir écouté ces quatre points de vue, nous avons l'impression qu'il n'y a rien à sauver et c'est peut-être pour cela que nous n'avons pas envie de discuter.

La cohérence est telle dans tous les avis que l'on vient d'entendre que l'on ne voit même pas sur quoi essayer de sauver quelque chose.

J'aimerais juste souligner un point car je pense que c'est une des premières fois que l'on le dit aussi clairement. Cela concerne la remarque d'Hassan sur les questionnaires qualité de vie en fin d'essai, faisant l'hypothèse que les patients qui ne rapporteraient pas les questionnaires de qualité de vie seraient ceux qui auraient une toxicité plus importante des effets secondaires ou des effets indésirables plus importants. Il faudrait essayer de documenter cela car je trouve que c'est absolument intéressant.

Par exemple, on pourrait faire l'hypothèse complètement inverse selon laquelle ceux qui ont des effets secondaires auraient envie de le dire et je me demandais dans quelle mesure on pouvait essayer de mettre cette question dans un coin afin de voir si d'autres dossiers expriment ceci ainsi que la façon dont on pourrait essayer d'y réfléchir collectivement. Voilà, merci.

M. DUPONT.- J'ai fait cette hypothèse et je suis tout à fait d'accord avec Martine pour dire qu'elle mériterait d'être documentée. Je souligne qu'elle n'intervient à aucun endroit dans l'évaluation de ce produit et c'était donc une remarque personnelle dans la dynamique de la réflexion.

M^{me} BUNGENER.- Je trouve que c'est un point auquel réfléchir.

Un chef de projet, HAS - Ce que dit Jean-Claude est vrai, quelque part. Le laboratoire nous a fourni un tableau avec le taux de remplissage portant sur le nombre de patients qui avaient répondu au questionnaire. Très rapidement, on passait de 32 à 13 patients qui remplissaient le questionnaire au bout du quatorzième mois pour le bras Braftovi contre 4 pour le bras contrôle. Plus le temps passait et plus le taux de remplissage était faible, en cohérence avec le nombre de patients actuellement traité. Nous avons l'impression que tous les patients remplissent, mais ce n'est à chaque fois que par rapport aux patients traités.

M^{me} BUNGENER.- Très intéressant, effectivement. Merci beaucoup pour le tableau.

M^{me} PARIS.- J'ai une toute petite remarque ponctuelle et qui n'a aucune influence sur l'avis d'efficience lui-même. Sur le passage du médicament hospitalier, vers le médicament de ville, je voulais revoir une phrase. [REDACTED] d'euros, ce n'est pas rien : dans un contexte où l'on fait des régulations d'enveloppes séparées, c'est quelque chose qui est effectivement intéressant à percevoir. Toutefois, il faudrait regarder les coûts des traitements médicamenteux pour évaluer le transfert budgétaire.

Un chef de projet, HAS - Finalement, le transfert pourrait être plus important que l'impact budgétaire total. Dans le tableau que [REDACTED] a mis à l'écran, on voit bien que le total encorafenib + cetuximab sur les 5 années représente [REDACTED] d'euros et nous sommes donc au-delà de l'impact. Toutefois, nous n'avons pas fait apparaître de façon explicite la partie de l'impact budgétaire transféré de l'hôpital vers la ville et c'est peut-être une information que l'on pourrait rechercher.

M^{me} PARIS.- D'accord. Toutefois, c'est tout à fait ponctuel et cela ne change rien à l'appréciation de l'avis global. Si je comprends bien, il n'y a pas de demande d'amendement particulière sur cet avis. Dans ce cas-là, on peut peut-être le voter tout de suite.

Un chef de projet, HAS - J'ai juste une petite remarque pour appuyer la réserve majeure par rapport à quelque chose que nous n'avons peut-être pas précisé. Le bevacizumab était inclus dans l'analyse d'impact budgétaire, avec des hypothèses d'équivalence. Là, il représentait 19 % avant l'arrivée de l'encorafenib et c'était donc par souci de cohérence entre les comparateurs de l'efficacité et de l'impact budgétaire.

M^{me} PARIS.- D'accord. Carine, qu'en penses-tu ?

M^{me} FERRETTI.- On peut procéder au vote à partir du moment où il n'y a pas d'opposition.

M^{me} PARIS.- Il nous reste cinq minutes avant la fin de la matinée et s'il n'y a pas d'autres commentaires, je vous propose que l'on vote.

M^{me} FERRETTI.- Emmanuelle RUSCH n'a pas pu se connecter et Sophie COTE a dû nous quitter avant ce vote.

Il est procédé au vote. Le vote aboutit à 18 votes