

Commission Évaluation Économique et Santé Publique

13 avril 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.

1. Avis économique ECO-EFFI 432 Tecentriq (Roche SAS)

M^{me} PARIS. – Nous passons au dossier suivant qui est le dossier Tecentriq.

Un chef de projet, pour la HAS.- Bonjour. Nous vous présentons l'évaluation de Tecentriq en association à l'Avastin. C'est le bevacizumab dans le carcinome hépatocellulaire. Nos rapporteurs sur le dossier sont Lionel Perrier et Nicolas Vinay.

Quelques mots pour commencer sur la maladie. Le carcinome hépatocellulaire, c'est la forme la plus fréquente du cancer primitif du foie, ce qui représente à peu près 90 % de ces cancers. Il est généralement diagnostiqué tardivement, à un stade avancé dans 70 % des cas. Son pronostic est assez sombre puisque la médiane de survie est inférieure à un an, et on a un taux de survie à cinq ans de 15 % à peu près.

La maladie a différentes origines, différentes étiologies. On verra dans la présentation que cela peut avoir toute son importance. La maladie peut avoir une origine virale liée à une infection au VHB, VHC ou VHD. Elle peut être liée à une consommation excessive d'alcool, ou à une stéatose hépatite non alcoolique, mais peut avoir d'autres causes un peu plus rares, comme des maladies hépatiques auto-immunes ou certaines maladies génétiques.

En France, l'étiologie principale, c'est l'origine alcoolique dans 55 à 70 % des cas environ, et la proportion d'infection virale ne représente que 25 % des cas.

Si l'on s'intéresse maintenant à la population qui est concernée par la demande, dans un premier temps, la population de l'AMM, puisque l'on va voir qu'il va y avoir différentes populations. Il s'agit des patients atteints d'un CHC avancé ou non résécable qui n'ont pas reçu de traitement systémique antérieur.

La demande de remboursement, quant à elle, est un peu plus restreinte et représente à peu près 40 % de la population d'AMM, puisqu'il s'agit des seuls patients avec une fonction hépatique préservée. On caractérise par le stade *Child-Pugh A*, ce sont des gens qui ne sont pas éligibles ou qui sont en échec à un traitement locorégional. La demande de remboursement correspond à l'objectif de l'analyse.

On va avoir un troisième niveau avec une restriction supplémentaire qui correspond à la population d'essais cliniques, puisque seuls les patients avec un score ECOG 0 ou 1 étaient inclus. Ce sont les seuls patients pour lesquels nous avons des données. Le problème c'est que nous ne

connaissons pas la proportion que ces patients représentent dans la population d'AMM, mais aussi dans la population de demandes de remboursement.

Ce que l'on peut dire, c'est qu'au final, on va avoir une population ciblée qui va représenter à peu près moins de 40 % de la population d'AMM.

En ce qui concerne les revendications de l'industriel, il s'agit bien de Tecentriq (atezolizumab) en association au bevacizumab. Le laboratoire revendique un SMR important, une ASMR III au (*inaudible 0.27.16 enregistrement 0004*) publié au Journal officiel de 3 569 euros TTC pour une dose de 1 200 milligrammes d'atezolizumab.

Le coût moyen annuel par patient, en incluant le bevacizumab, est à peu près de [REDACTED] euros TTC. Le chiffre d'affaires en deuxième année de commercialisation, toutes indications confondues, est estimé à [REDACTED] d'euros. Si l'on regarde ce que le laboratoire estime pour le CHC seulement, on est aux alentours de [REDACTED] d'euros.

On vous présente ici les données cliniques qui ont servi à alimenter le modèle. Elles proviennent de l'essai de phase trois IMBrave 150. Il s'agit d'un essai en ouvert, randomisé et multicentrique qui avait pour objectif d'évaluer l'efficacité et la tolérance de l'atezolizumab en association au bevacizumab versus le traitement par sorafenib. La population incluse dans cet essai correspond à ce que je vous ai présenté juste avant. Ce sont les patients qui ont un CHC localement avancé, métastatique et non résécable, qui n'ont pas eu de traitement systémique préalable, qui ont une fonction hépatique réservée qui ne sont pas éligibles, ou en échec aux traitements locaux et régionaux, et qui ont un score ECOG 0 ou 1.

Au final, 501 patients ont été inclus dans l'essai. L'industriel nous a présenté des résultats en fonction de deux *cut-off* : un premier à 16 mois et un deuxième avec le suivi et le plus long à 2 mois. C'est celui qui est utilisé dans l'analyse. Les critères de jugement étaient : la survie globale et la survie sans progression. On avait un effet en faveur de l'atezolizumab en association au bevacizumab par rapport au traitement de référence, le sorafenib, avec un gain de survie globale et un gain en survie sans progression. On avait un hazard-ratio qui était statistiquement significatif sur les deux critères.

Pour rentrer maintenant dans le détail de l'analyse de l'efficience. Un premier point sur l'objectif de cette analyse qui est tout à fait cohérent avec la demande de remboursement, comme je vous l'ai montré juste avant. Mais il est plus restreint par rapport à la demande d'AMM, qui correspond à peu près à moins de 40 % de la population d'AMM. Ce n'est pas tout à fait cohérent avec les données disponibles pour l'analyse. Ce sont les données de l'essai IMBrave 150. Dans cet essai, nous n'avions pas de patients avec un score ECOG supérieur à 1. Or ces patients font partie de la demande de remboursement, mais on ne connaît pas la proportion que cela représente.

L'industriel n'a pas à discuter l'impact que cela pourrait avoir sur le résultat d'efficience et cela n'a pas non plus été testé.

Sur ce premier point, nous vous proposons une réserve importante.

Ensuite, en ce qui concerne les principaux choix structurants et les principales hypothèses de modélisation, il n'y a pas eu de remarque particulière ou de points qui ont posé de problème. Là, nous vous présentons les grandes lignes de l'analyse.

Il s'agit d'une analyse coût utilité sur un horizon temporel de 15 ans, dans une perspective tout financeur. Le comparateur de l'analyse était le sorafenib, c'est celui de l'essai clinique. Au final, c'est la seule option thérapeutique qui est recommandée, remboursée et utilisée en France pour la population qui nous intéresse. Le modèle qui a été développé par l'industriel est un modèle de survie partitionnée en trois états de santé :

- survie sans progression ;
- survie post-progression ;
- décès.

Ce modèle a bien sûr nécessité l'extrapolation des courbes de survie qui étaient observées dans l'essai via une méthode tout à fait appropriée. Les arrêts de traitement sont considérés via les données observées dans les essais par les courbes de durée de traitement, tout simplement. Elles sont elles aussi extrapolées. L'état de santé de survie post-progression, comme d'habitude dans les modèles de survie partitionnée va avoir un impact uniquement sur les coûts et les utilités. Enfin, dans l'analyse, nous avons bien les événements indésirables qui sont pris en compte. Ce sont ceux de grade trois ou quatre observés dans l'essai.

Le point que nous voulions voir avec vous concerne principalement la population d'analyse, puisque l'industriel n'a pas présenté d'analyse d'efficience en sous-groupe, mais uniquement dans la population principale de leur essai clinique. Il nous a présenté les analyses en sous-groupe qui étaient prévues au protocole de l'essai et qui ont été conduites. Elles avaient simplement une valeur descriptive, et nous ne pouvions pas conclure de façon statistiquement significative sur les résultats présentés.

En revanche, certains résultats nous ont tout de même interrogés et lèvent une certaine incertitude sur l'efficacité du traitement en fonction de l'étiologie de la maladie. Nous avons un hazard-ratio qui n'était plus statistiquement significatif ou avec l'intervalle de confiance qui dépassait 1 chez les patients qui avaient une étiologie non virale de la maladie.

Or, comme je vous l'ai présenté au début de la présentation, en France, l'étiologie majoritaire, c'est l'étiologie non virale, donc alcoolique et l'étiologie virale ne représente qu'un quart à peu près des patients malades.

Nous avons vraiment une interrogation, une incertitude sur l'efficacité de ce traitement qui serait peut-être modifié en fonction de l'étiologie. L'impact sur les résultats de l'efficience n'a pas du tout été discuté par l'industriel. Il n'y a pas eu non plus d'analyse en sous-populations chez ces patients, alors qu'il s'agit d'un critère qui pourrait influencer l'efficacité du traitement en sa défaveur pour la population qui est majoritairement concernée en France. Sur ce point, nous vous proposons une réserve importante.

Un autre sous-groupe a attiré notre attention. Il s'agit des patients en fonction du niveau de sévérité de la maladie, et les patients qui ont un stade intermédiaire de la maladie, donc les patients les moins sévères dans l'indication concernée. Là, on a un hazard-ratio qui est supérieur à 1. Encore une fois, ce résultat est vraiment exploratoire. Nous ne pouvons pas conclure de façon vraiment arrêtée sur ce hazard-ratio, mais il soulève l'interrogation de l'efficacité de ce traitement chez des patients qui aurait une maladie moins sévère. Ces patients, quoi qu'il arrive, ne représentent pas la majeure partie de l'indication. Sur ce point, qui n'a pas été discuté ni testé par l'industriel, nous proposons une réserve mineure.

Si l'on passe maintenant aux autres aspects de l'analyse, brièvement, nous avons les données d'utilité. Pas de remarque particulière sur la méthode et les valeurs qui sont (*inaudible 0.04.54 enregistrement 0005*). Elles proviennent de l'essai clinique IMBrave 150. Elles sont spécifiques à l'état de santé et proviennent du questionnaire EQ-5D-5L. Différents scénarios sont présentés via l'utilisation de questionnaires 3L, qui permettent de se rendre compte de l'impact d'un changement de questionnaire. La valorisation des coûts ainsi que les coûts pris en compte sont corrects. Il n'y a pas du tout de remarque particulière à faire là-dessus.

En ce qui concerne la validation, l'industriel a fait vraiment un bon travail de validation en présentant plusieurs sources de données externes et d'autres modèles qui ont été développés, notamment pour le NICE, et ceux développés pour le Canada. Toutes ces données ont permis de comparer les extrapolations de la survie globale sur le long terme via les résultats d'une étude en vie réelle. C'est l'étude ATHENOR, mais aussi sur les résultats du modèle versus ceux des autres pays.

Enfin, l'extrapolation de l'incertitude a été convenablement menée. Il n'y a pas de remarque à faire sur ce point.

On passe tout de suite aux résultats de l'analyse de l'efficience. Le RDCR de l'analyse de référence sur 15 ans versus le sorafenib est de 144 156 euros par QALY. Ce que l'on observe dans les

analyses de scénarios, dans le tableau juste en dessous, c'est que l'analyse qui fait varier le RDCR c'est celle qui modifie la méthode de valorisation des coûts et qui utilise des méthodes de macro costing à partir de l'étude de vie réelle. Là, on a une augmentation du RDCR de 27 %.

Les autres hypothèses qui font varier le plus ce résultat de plus de 20 %, c'est l'utilisation d'autre valeur d'utilité, l'utilisation de données d'un dossier publié par le NICE, avec des valeurs 3L, mais aussi l'utilisation d'une méthode de mapping du questionnaire 5L/3L. Ces deux sources de données font augmenter le RDCR de plus de 20 %.

A l'inverse, l'utilisation d'une autre hypothèse, qui fait varier l'utilité juste avant le décès, fait diminuer le RDCR de près de 30 %.

Enfin, c'était intéressant de se rendre compte que l'utilisation des données du premier *cut-off*, avec un suivi plus court, permet d'obtenir aussi un RDCR diminué. On se rend compte de l'importance d'utiliser les données avec le suivi le plus long possible.

En ce qui concerne les analyses de sensibilité probabiliste, on vous a remis les résultats ici avec le graphique. Il faut une disposition à payer de 250 000 euros par QALY pour que la probabilité de atezolizumab + bevacizumab versus sorafenib soit efficiente dans 90 % des cas.

Enfin, on vous présente ici les derniers résultats d'analyses de sensibilité sur le prix des traitements. Nous avons différentes variations du prix dans ce tableau, pour nous rendre compte de l'impact sur les résultats et les variations. On a dans un premier temps la variation du prix de l'atezolizumab seulement ou la variation du prix du bevacizumab seulement, puis la variation du prix des deux produits en association, ou une diminution du prix du comparateur. On se rend compte sur cette dernière diminution que le prix du comparateur n'a que peu d'impact sur le montant du RDCR. En revanche, le prix d'atezolizumab a le plus d'impact, lorsqu'on le fait varier. Une diminution du prix de l'atezolizumab va permettre une plus grande diminution du RDCR.

Je vais laisser la parole pour la suite de l'analyse.

Un chef de projet, pour la HAS.- Merci beaucoup. Je vais vous présenter l'analyse de l'impact budgétaire et la proposition d'avis.

Concernant l'impact budgétaire au niveau des objectifs, comme c'était le cas pour l'analyse d'efficience, l'industriel n'a pas discuté le fait que les données d'efficacité étaient manquantes dans l'essai clinique pour les patients avec un score ECOG supérieur ou égal à 2. Etant donné que les résultats du modèle de l'analyse d'efficience sont utilisés pour alimenter en entrée le modèle d'impact budgétaire, évidemment l'incertitude du fait de ce manque de données chez ces patients se répercute sur les résultats de l'impact budgétaire. Nous proposons donc une réserve mineure pour ce point.

Concernant les choix (*inaudible 0.10.26 enregistrement 0005*) et de modélisation, les différents choix sont acceptables, à savoir : un horizon temporel à trois ans avec une analyse de sensibilité à cinq ans ; une population cible incident, puisque l'on est en première ligne, estimée à 1 950 patients par an, qui est cohérente avec les données connues et les données de la CT.

Au niveau des comparateurs, comme pour l'analyse d'efficience, il existe un seul comparateur pertinent qui est le sorafenib,

Concernant les parts de marché, l'industriel fait l'hypothèse que l'association représentera [REDACTED] les années suivantes, ce qui a paru acceptable.

Au niveau des coûts, la perspective est celle de l'assurance-maladie, en sachant que le carcinome hépatocellulaire fait partie des infections à longue durée, et donc est prise en charge à 100 % par l'assurance-maladie.

Voilà assez rapidement. Je passe au résultat. L'impact budgétaire cumulé sur trois ans a été estimé à [REDACTED] d'euros pour traiter l'équivalent de [REDACTED] environ. Sur cinq ans l'impact budgétaire fait plus que doublé. Il augmente de 111 % en cumulé pour atteindre la somme de [REDACTED] d'euros pour traiter environ [REDACTED] patients.

Ce que l'on peut retenir des principales conclusions en termes de résultats, c'est que le coût d'acquisition de l'association représente 80 % des coûts totaux, qu'une baisse du prix d'atezolizumab entraînerait une baisse de 12 % de l'impact budgétaire, et que l'introduction de cette association et la prise en charge par l'Assurance-maladie augmenteraient ces dépenses de 163 % sur trois ans et de 186 % sur cinq ans.

Un petit rappel très bref des réserves : deux réserves importantes ont été proposées et expliquées concernant l'efficience, ainsi qu'une réserve mineure, et finalement une réserve mineure concernant l'analyse d'impact budgétaire.

En ce qui concerne le projet d'avis que nous allons vous présenter. Compte tenu de ce qui précède, la CEESP conclut que l'industriel n'a pas demandé de remboursement d'atezolizumab en association au bevacizumab sur l'ensemble de l'AMM et n'a donc pas évalué l'efficience du produit dans ce périmètre. L'analyse est restreinte au patient avec une fonction hépatique réservée et non éligible aux traitements locorégionaux ou un échec de ces traitements, soit moins de 40 % de la population d'AMM. L'efficience n'est pas démontrée pour les patients avec un score ECOG supérieur ou égal à 2, pourtant inclus dans le périmètre de la demande de remboursement. Aucune donnée n'a été collectée chez ces patients dans l'essai, et l'industriel estime qu'il n'existe pas suffisamment de données pour estimer cette proportion en France.

Selon les hypothèses retenues par l'industriel, l'association est associée à un RDCR de 144 156 euros par QALY versus sorafenib sur un horizon temporel de 15 ans. Nous rappelons la population pour des patients atteints d'un carcinome hépatocellulaire avancé où non résécable n'ayant pas reçu de traitement systémique antérieur et uniquement chez les patients avec une fonction hépatique préservée, avec un stade *Child-Pugh A*, et un score ECOG 0 ou 1, et non éligibles aux traitements locorégionaux ou un échec de l'un de ces traitements.

Nous rappelons également que selon les données de l'étude ATHENOR, la majorité des patients Français ont une étiologie non virale de la maladie. Les analyses en sous-groupe dans la population avec une étiologie non virale telle que définie dans l'essai, bien qu'exploratoire, ne montrent pas d'efficacité relative significative du produit par rapport au sorafenib. Dès lors il existe une forte incertitude de l'efficacité du produit sur des projections à 15 ans en pratique courante de soins en France.

Le RDCR est largement influencé par le prix de l'atezolizumab et de bevacizumab. Une diminution simultanée des deux prix générerait une baisse du RDCR du même ordre. Par exemple, une baisse simultanée du prix des deux traitements de 25 et 60 % générerait une diminution du RDCR de 27 et 65 % respectivement. L'arrivée sur le marché de l'association dans cette nouvelle indication est associée à un impact budgétaire de [REDACTED] d'euros cumulés sur trois ans et [REDACTED] d'euros cumulés sur cinq ans, soit une augmentation des dépenses de l'Assurance-maladie dans cette indication de 163 et 186 respectivement.

Concernant les 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 vie réelle, visant notamment à documenter l'efficacité relative du traitement en pratique courante, afin de connaître l'impact de l'étiologie non virale sur l'efficacité de l'association en France, ainsi que du stade de CHC, le stade intermédiaire.

Pour la conclusion nous allons laisser la parole à nos rapporteurs s'ils le souhaitent. Merci.

M^{me} PARIS. – Merci beaucoup à tous les deux, présentation très claire également. Les rapporteurs sont Lionel et Nicolas qui souhaitent prendre la parole ?

M. PERRIER. – Merci pour la présentation très claire. Je voudrais simplement revenir brièvement sur les éléments de contexte. L'industriel avait effectué un premier dépôt basé sur un *cut-off* en 2019, sur des données à 16 mois de l'essai IMBrave 150. Finalement, l'industriel a déposé un second dépôt intégrant un *cut-off* non plus sur 16 sur 24 mois. Le *cut-off* datait d'août 2020.

Finalement, ce choix a permis d'enrichir le dossier que je qualifierais de propre et de qualité sur le plan méthodologique. En plus de s'être appuyé sur des données plus matures. Je voudrais

souligner dans ce travail l'effort réalisé par l'industriel sur ce dossier. Comme vous l'avez bien vu et que cela a été bien présenté par les chefs de projet, de nombreuses analyses en scénario ont été effectuées, une quarantaine, et à la fois tant sur les données du *cut-off* 2019 que 2020. C'est un bon dossier.

Je voulais vraiment remercier les chefs de projet pour la qualité de leur investissement tout au décours de ce travail d'évaluation. Je terminerais sur deux regrets qui ont été là encore cités. D'une part, la population d'analyse restreinte par rapport à l'objectif. Ce point aurait mérité d'être discuté. Puis l'absence d'analyse en sous-groupe, en particulier sur la sévérité de la maladie. Merci.

M^{me} PARIS. – Merci beaucoup. Nicolas.

M. VINAY. – Je commencerai par remercier les chefs de projet pour leur travail sur ce dossier, pour les échanges que l'on a eus en amont. Je rejoindrai Lionel sur le fait que l'on a un dossier qui est propre et qui est bien présenté, qui est relativement simple, du point de vue technique et du point de vue de la méthodologie présentée. On a un seul comparateur, le sorafenib, du fait que les traitements locorégionaux étaient exclus du périmètre de la demande de remboursement.

Je retiens deux écueils principaux dans ce dossier. Je reviens sur cette histoire d'indication de la demande de remboursement qui est beaucoup plus restreinte que celle de l'AMM. On a moins de 40 %. C'est un problème que l'on retrouve sur plusieurs dossiers. Ce qui me gêne là-dedans, c'est que l'on sait très bien que l'on a une portée de l'évaluation limitée. On sait très bien qu'en vie réelle ces médicaments seront prescrits au-delà de la demande de remboursement, voire sur l'ensemble de l'AMM, parce que nous savons que c'est l'AMM qui va guider le prescripteur. Le prescripteur ne regarde pas en fonction de la demande de remboursement, ce n'est pas son problème de savoir si le médicament va être remboursé ou pas. Tout ça, c'est assez récurrent et c'est vrai que c'est tout de même assez problématique. Maintenant, c'est au choix de l'industriel de déposer dans ces conditions et de mettre ses limites, pour des raisons qui lui sont propres. Mais c'est problématique pour moi.

Deuxièmement, le second écueil, on en a discuté tout à l'heure encore à nouveau, c'est la question de la transférabilité de l'efficacité du produit. On a vu que ce qui était donné dans l'essai IMBrave ne correspondait pas forcément à la population française, qui a majoritairement l'étiologie non virale de la maladie. Evidemment, cela laisse planer un doute, quelle que soit la qualité du dossier, sur l'efficience en pratique courante française. C'est un doute qui n'a pas pu être levé par l'industriel.

C'est tout ce que j'aurai à dire.

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

Je voudrais en faire un, si vous me le permettez, pendant que les autres membres décident de prendre la parole ou non. Pourrais-tu réafficher le début de la conclusion ? Je n'ai aucun problème avec le fond, juste dans l'articulation des deux premières puces, il y a une petite chose que nous pourrions préciser, c'est dans quelle mesure l'analyse répond ou non à ce qui correspond à la demande de remboursement. C'est d'être plus précis, plus exactement, parce que c'est ce que vous dites, il y a un peu d'implicite. La demande de remboursement, c'est la deuxième partie de la première puce avec le problème que nous n'avons pas tous les niveaux du score ECOG, c'est cela ? Pourrait-on le dire un peu plus clairement ?

Par ailleurs, je me disais, et c'était vrai aussi pour le dossier que l'on a vu juste avant, le graphique que vous avez présenté au début avec les cercles concentriques qui montrent bien le périmètre de l'AMM, le périmètre de la demande de remboursement, puis la population des essais cliniques, est extrêmement clair et extrêmement parlant. Sauf erreur de ma part, il n'est pas dans le dossier, en tout cas je ne l'ai pas vu. Puisque cet après-midi, on parlera des formats des dossiers, sans nécessairement changer le format de ce dossier en particulier parce que l'on en est au stade de l'adoption et que ce n'est peut-être pas le moment de faire cela, mais je trouve que ce serait intéressant d'ajouter ce type de schéma, dans les cas où on est capable de le faire, dans le dossier. Parce que je les trouve vraiment très visuels et très parlants. Tu veux répondre avant ?

Un chef de projet, pour la HAS. - Sur votre premier point, par rapport au premier tiret, oui ce sera simplement un peu de reformulation si vous le voulez, pour qu'on indique la demande de remboursement. Nous pouvons reformuler ce point avec cette idée.

M^{me} PARIS. – Ce serait utile, il me semble. Il y a une autre demande de parole : Jacques.

M. ORVAIN. – C'est pour revenir sur le problème de l'étiologie. C'est-à-dire que cela me gêne beaucoup que nous ayons une étiologie très différente en France et que cela n'ait pas été vraiment exploré par les essais, d'autant plus que l'on a affaire à des immunothérapies qui jouent vraiment sur des mécanismes biologiques très spécifiques de la pathologie. Si l'on est en face d'une pathologie, je ne connais pas suffisamment le carcinome du foie pour savoir, mais si l'on a vraiment affaire à des pathologies différentes avec des mécanismes cellulaires différents. Cela peut poser un sacré problème parce qu'on a montré que c'était efficace sur une autre pathologie que celle à laquelle on a à faire face en France. Cela a été dit dans le rapport.

La question que je me posais, c'est : comment l'on pourrait traduire cela pour que ce soit bien compris par rapport à la CEPS. Je me demandais s'il n'y avait pas la possibilité de faire une étude de sensibilité, parce qu'elle n'existe pas dans le dossier, qui consisterait à remettre les proportions des différentes étiologies que l'on peut observer en France et voir ce que devient le RDCR quand

on remet ces proportions. J'imagine que le RDCR doit s'envoler à ce moment-là parce qu'on va retrouver des HR pour des étiologies alcooliques, d'après ce que j'ai vu qui serait assez centré sur 1. On se retrouverait avec une envolée du RDCR, que nous ne voyons pas apparaître dans les études de sensibilité qui ont été produites.

C'est peut-être une façon de traduire ce doute sur cette question de la transposabilité en France des résultats.

Un chef de projet, pour la HAS.- Jacques, si je comprends bien votre point, sur une analyse complémentaire, ce n'est pas du tout quelque chose qui est réalisable facilement. Si j'ai bien compris votre idée.

M. ORVAIN. – J'ai un gros doute, si l'on avait une étude chez les patients qui ont une étiologie alcoolique, cela nous renseignerait. Mais sur le sous-groupe que l'on a, est-ce qu'on a cela en termes de suivi ? En disant : on a un doute. On a dit qu'on voulait des données en vie réelle, est-ce que cela suffit ou faut-il formellement demander un travail sur des étiologies qui correspondent à notre épidémiologie ? Avant ça, ne faut-il pas tout simplement faire une étude de sensibilité ? Si dans les modèles, on modélise des HR différents selon l'étiologie et que l'on remet les bonnes proportions des étiologies correspondant à l'épidémiologie française, on verra que le RDCR va augmenter considérablement. C'est une façon de traduire immédiatement ce doute que nous avons sur la transposabilité à la situation française.

Un chef de projet, pour la HAS.- C'est vrai que nous n'avons pas du tout cette possibilité, avec le modèle que nous avons aujourd'hui. On note dans les données complémentaires que l'on a besoin de ces données par rapport à la population qui sera traitée en France. Ce que l'on soulève, c'est une interrogation. Le résultat dans l'analyse en sous-populations, chez les étiologies d'origine alcoolique, on ne peut pas interpréter ce résultat comme le médicament est beaucoup moins efficace chez ces patients de façon sûre et certaine. C'est une interrogation. On demande des données complémentaires pour les conforter.

M. ORVAIN. – Dans une étude de sensibilité, vous pouvez faire varier les HR.

Un chef de projet, pour la HAS.- On ne pourra pas rentrer dans ce niveau de détail dans le modèle que nous donne l'industriel.

Tu veux rajouter quelque chose ?

Un chef de projet, pour la HAS.- On pourrait essayer, mais dans ce cas, effectivement, on n'est plus sur la même logique. La réserve importante méthodologique porte exactement sur ce que vous venez de décrire : c'est que l'industriel n'a pas fait cette analyse. Dès que l'on met des réserves cela sous-entend-il que l'on doit conduire ces analyses ? Je ne sais pas. J'ai ouvert le

modèle en parallèle pour essayer de voir si c'était possible. Techniquement est-ce juste de changer la valeur ou y a-t-il un impact beaucoup plus large ? Parce qu'après, il y a toutes les courbes de survie qui sont recalculées. Cela demanderait un vrai travail d'exploration du modèle Excel pour aller voir que l'on ne fait pas tout et n'importe quoi que ce modèle. Cela demanderait aussi peut-être de revoir la doctrine plus largement.

Je suis d'accord que parfois changer un paramètre, cela peut aller vite, mais là, je n'ai pas envie de m'avancer et dire qu'il faut juste changer le HR et que tout fonctionne parfaitement. Après, il faudrait aussi encadrer clairement cette analyse exploratoire et expliquer aussi les limites qu'on peut y voir. Mais c'est vrai que cela aurait été intéressant que l'industriel le fasse. Cela nous aurait permis, même si l'analyse exploratoire était à encadrer et à mettre des grosses réserves.

Ils nous ont expliqué qu'effectivement, la façon dont a été codée la variable d'étiologie dans l'essai clinique n'est pas forcément la même façon que l'on va coder en France ou dans les données françaises, l'origine de l'étiologie. A savoir, par exemple si un patient a la double étiologie alcoolique et virale dans l'essai clinique, je crois que par défaut, c'était la virale qui prenait le pas, alors qu'en France, cela ne va pas forcément être le cas. Nous l'avons expliqué dans les annexes, dans les compléments.

Pour revenir à votre point, il faudrait tout de même se pencher sur le modèle pour être certain qu'en modifiant le HR, nous n'ayons pas d'autres choses à modifier en termes de courbes de survie.

M^{me} PARIS. – On ne peut pas être tranché aujourd'hui, dans tous les cas. Catherine.

M^{me} LE GALES. – Oui, je veux bien continuer cette discussion parce qu'elle est vraiment importante aussi en termes de manière dont on traite les dossiers. C'est vrai qu'il me semble qu'il faut que nous nous appliquions à nous-mêmes ce que nous demandons aux industriels lorsqu'ils nous présentent des analyses exploratoires. On est extrêmement prudents et circonspects sur ce que l'on peut en faire et ce que l'on peut faire des résultats. La question qui est posée, c'est si on s'empare de ce résultat exploratoire pour refaire une analyse. Je suis assez d'accord avec les chefs de projet que cela pose des tas de difficultés, y compris quant à la certitude ou la validité des résultats que l'on pourrait espérer sur un travail de ce type, quand bien même il serait faisable.

Après, pourquoi a-t-on cette question, cette discussion ? Je partage l'interrogation au départ. Si effectivement on a une étiologie qui est différente, si effectivement on a de bonnes raisons de penser que l'efficacité du produit n'est pas la même selon l'étiologie, alors ce que vous nous avez

montré nous laisserait penser que peut-être, on a un produit qui, non seulement aurait un RDCR extrêmement élevé, mais pourrait peut-être être dominé en France. On voit bien que c'est ce qui nous fait énormément accorder d'importance à ce résultat exploratoire. Je me demandais si toute cette discussion, nous ne pouvions pas essayer d'en rendre un tout petit peu plus compte, y compris dans la conclusion.

J'entends bien la réserve importante, il n'y a pas de problème sur les questions de qualification, mais est-ce que soit dans la conclusion, soit dans la rédaction d'autres parties de l'avis, on est suffisamment clairs ? On peut dire que l'on a, d'une certaine manière, cette situation un peu catastrophique pour les dépenses publiques en tête, qui ferait que ce produit soit aurait un SCR extrêmement élevé, soit pourrait être dominé par rapport aux produits existants d'ores et déjà.

Je vois mal comment le dire, concrètement. Je serais plutôt favorable à ce que l'on s'assure que l'on rend bien explicite notre préoccupation, plutôt que de nous lancer, pour toutes les raisons qui ont été décrites à la fois par les chefs de projet, sur des travaux complémentaires. Travaux que l'on aurait sans doute critiqués de manière assez sévère si c'était les industriels qui nous les avaient présentés. On aurait été très circonspect sur la validité que l'on pouvait accorder à de tels résultats. Mais il n'en demeure pas moins que l'on a un fort doute sur ce qui pourrait se passer en France, étant donné l'étiologie de la pathologie considérée.

Soit dans le rapport, soit dans la conclusion, les rédactions qui touchent à ces questions sont-elles suffisamment explicites pour que notre préoccupation très importante quant à l'usage des deniers publics soit précise et soit palpable ? Je me retourne plutôt sur les personnes qui ont rédigé l'avis.

M^{me} PARIS. – Juste pour clarifier la partie que vous avez surlignée en jaune tout de suite. Vous n'avez pas fait de modifications ?

Un chef de projet, pour la HAS.- Non, c'est juste pour montrer suite à l'intervention de Catherine, dans la conclusion, c'est le passage où l'on en parle. On dit bien que : « dès lors il existe une forte incertitude sur l'efficacité du produit, sur des projections à 15 ans de pratique courante de soins en France. »

M^{me} PARIS. – Incertitude, comme précisé dans le tchat, la transparence a aussi noté.

M^{me} LE GALES. – Pardon, mais il y a un autre endroit peut-être où on pourrait être encore plus explicite, plutôt que dans la conclusion, c'est que dans le paragraphe sur l'efficacité. Parce que quand vous traitez de cette question, la manière dont vous la rapportez, vous dites : ces résultats, bien qu'exploratifs, interrogent sur l'efficacité du produit en pratique courante. Il me semble peut-être que c'est là, si nous le souhaitons collectivement, on pourrait être encore plus explicite

que l'on ne l'est pour l'instant. Parce que ce n'est pas une interrogation sur l'efficience, c'est que le produit risque de ne pas être efficient, concrètement.

M. ORVAIN. – Je crois qu'il faut vraiment montrer que le problème de l'étiologie peut affecter profondément le RDCR, qui n'apparaît pas forcément directement dans la conclusion.

M^{me} PARIS. – Les deux paragraphes se suivent, si je comprends bien, le paragraphe qui parle de l'efficience. Il faudrait peut-être faire une liaison encore plus forte avec ce qui suit, pour dire quelque chose comme « de plus ». Je pense que c'est plus une question de formulation et de rendre un peu cette limite encore plus claire. François Alla et Valérie Clément ont demandé la parole. Allez-y. Je ne sais pas si c'est sur ce sujet précis.

M. ALLA. – C'est une vieille main, mais je rejoins complètement la remarque qui a été faite, parce que même au-delà de l'étiologie, c'est quasiment deux maladies différentes en termes de physiopath, etc. Je rejoins ce qui a été dit, effectivement. On peut se fragiliser à faire nous-mêmes une analyse ou une semi-analyse, mais je vous rejoins pour que la réserve soit formulée très explicitement sur ce point. C'est très redondant, mais c'était une main que j'avais levée.

M^{me} PARIS. – Valérie.

M^{me} CLEMENT. – Merci. Je ne vais pas être redondante dans le sens où justement, je trouvais que la formulation de la conclusion de cet avis était extrêmement claire en termes de message pour le CEPS, à la fois sur ses implications du fait que la population simulée concerne moins de la moitié de la population de l'AMM, et sur ces questions d'étiologie, puisqu'il est demandé en données complémentaires de documenter cela. Ce sont les deux choses à la fois sur l'incertitude et sur l'impact sur l'efficience en vie réelle, je trouvais que c'était extrêmement bien formulé. Ce serait plutôt un exemple de conclusion de l'avis pour moi.

Je le trouve très bien, avec les mots aussi choisis. On a des discussions en parallèle sur ces questions, mais sur les mots choisis ils mettent en avant ces trois notions d'incertitudes fortes, de prise en compte de l'efficience en vie réelle et le fait que l'on a une efficience que sur une petite partie de la population d'AMM. Ces trois éléments, je crois, constituent un message très clair pour le CEPS.

Ensuite, j'avais peut-être, maintenant à contretemps, une petite question. Il y a une réserve importante sur les patients qui avaient une étiologie non virale, mais il n'y a eu qu'une réserve mineure sur cette sous-population de patients moins sévères. Je ne le sais pas si c'est pertinent à ce stade, mais je n'ai pas vu ce qui justifiait la différence de traitement. Pourquoi n'y a-t-il qu'une réserve mineure sur la sous-population moins sévère et pourquoi la réserve importante sur l'étiologie non virale ?

Un chef de projet, pour la HAS.- C'est un bon point, on s'est posé la question. Ce qui justifie et qui pourrait apparaître comme une incohérence entre les deux réserves, finalement, ce sont les résultats de l'analyse d'efficience. La source d'incertitude vient au départ des données d'efficacité du modèle d'efficience, et les données de sortie sont ensuite utilisées dans l'AUB pour alimenter l'AUB. Effectivement, méthodologiquement, pour l'AUB, ils ne pouvaient pas faire autrement, vraiment, pour les données d'efficience, l'erreur est faite en amont.

Après, personnellement, je ne sais pas comment traiter ces questions. Si on a déjà mis la réserve sur l'efficience en soi, l'incertitude va impacter l'analyse de l'impact budgétaire aussi. Il faut peut-être le traiter de la même façon, personnellement, je n'ai pas la réponse. Je laisse la commission discuter et débattre là-dessus.

M^{me} PARIS. – Je suis en train de relire ce qui figure dans le tableau.

Un chef de projet, pour la HAS.- J'ai une interrogation, votre question porte sur les deux réserves que j'ai surlignées plutôt que sur celle de l'AIB ?

M^{me} PARIS. – C'est ce que je comprends.

M^{me} CLEMENT. – Oui, tout à fait.

Un chef de projet, pour la HAS.- Je me suis trompé, j'ai mal compris la question. Je suis désolé.

M^{me} CLEMENT. – C'est pas grave. Je suppose qu'il y a une raison, je suis certaine qu'il y a une raison. Mais c'est vrai que ce n'était pas apparu dans la présentation. Peut-être sur l'impact sur le résultat ?

Un chef de projet, pour la HAS.- Oui, on a aussi beaucoup discuté du niveau de réserves pour le sous-groupe en fonction du stade avancé ou intermédiaire, déjà, parce que cela représente moins de patients. L'analyse en sous-groupe est d'autant plus incertaine, parce que c'est vraiment sur un tout petit échantillon. Le résultat du sous-groupe est sur très peu de patients, et cela ne devrait pas être la majorité des patients traités. On imagine que l'impact serait moins important. Alors que le point sur l'étiologie de la maladie, cela peut changer dramatiquement s'il y a effectivement une différence de résultat. Comme la population française a majoritairement une origine alcoolique de la maladie, contrairement à ce qui est observé dans l'essai, là, on pourrait vraiment avoir une grosse différence.

M^{me} PARIS. – Juste une réaction complètement directe à ce qui vient d'être dit, la réduction de l'analyse aux patients les moins sévères, par contre, dans l'objectif, on considère que c'est une réserve importante, et dans les choix structurants, une réserve mineure.

Un chef de projet, pour la HAS.- Ce n'est pas tout à fait la même chose. Il y a différents niveaux de classement et de sévérité. Ici on a les stades localement avancés ou métastatiques, qui sont différents des scores ECOG 0 ou 1.

M^{me} PARIS. – D'accord. Maintenant, si tu retournes au tableau des réserves sur lequel nous nous étions juste à l'instant, d'accord, je comprends.

Un chef de projet, pour la HAS.- Ce ne sont pas les mêmes critères.

M^{me} PARIS. – D'accord. J'ai compris. Pardon, c'est mon incompréhension. Il y avait une demande de parole de Lionel.

M. PERRIER. – Merci Valérie. C'était simplement pour aller dans le sens du chef de projet. De mémoire, c'est 16 % des patients, je crois, à un stade intermédiaire, soit une population qui est plus faible.

Par rapport à la conclusion, j'ai bien noté ce qui a été dit par Valérie et par Catherine. Peut-être pourrions-nous mettre un petit élément supplémentaire. J'ai bien aimé que la proposition qui a été faite sur le problème de l'étiologie qui peut affecter le RDCR, n'y aurait-il pas de possibilité de remettre peut-être cette phrase en supplément. Comme cela, ça montre peut-être que l'on insiste davantage encore sur ce point. À la fin du paragraphe est surligné en jaune : « dès lors il existe une forte incertitude de l'efficacité du produit sur des projections à 15 ans, en pratique courante de soins en France. » « Le problème de l'étiologie peut affecter grandement, ou est susceptible d'affecter grandement le RDCR. »

Un chef de projet, pour la HAS.- Je voudrais déjà remercier en amont Valérie et m'excuser d'avoir très mal compris le commentaire, c'est la première chose. Sur le commentaire de Lionel, c'est un bon point. Sur les mots à utiliser, en particulier lorsque l'on parle de l'incertitude, il y aura l'impact sur le RDCR, mais sous-entendu l'incertitude que cela génère, mais on l'a vu avec le nouvel accord-cadre, que très forte et forte, ne voulait plus dire la même chose. Il faut donc faire attention. Si l'on veut parler d'un très fort impact sur le RDCR, est-ce que, sous-entendu, cela a une très forte incertitude ? C'est juste une question que je me pose.

M^{me} PARIS. – Question délicate, parce que ce sont des sujets sur lesquels on travaille en ce moment dans la doctrine. Dans notre exercice d'explicitation de la doctrine, effectivement les termes de l'accord-cadre nous encouragent à être prudents. Je serais plutôt pour garder cette formulation. Je vous invite à donner votre avis dans le tchat si ça vous inspire. Je ne vois pas ni de mains levées ni de réaction dans le tchat. Valérie Clément.

M^{me} CLEMENT. – J'ai tendance à dire que sur ce dossier précisément, il me semble, dans la mesure où il y a déjà une des conditions citées par le CEPS pour limiter le temps de garantie du prix

européen, à savoir le fait que l'efficience n'est démontrée que sur une très petite partie de la population ou d'AMM, on peut rester sur « forte ». C'était au départ ce que l'équipe, les rapporteurs et les discussions avaient conclu. Pour moi, précisément, sur ce dossier, je dirais qu'il y a moins d'enjeux. Merci.

M^{me} PARIS. – D'accord. Martine a fait une proposition dans le tchat. La question d'étiologie dominante est susceptible de modifier fortement le niveau du RDCR.

Mme BUNGENER. – Oui, c'était pour répondre à la proposition de rajouter une phrase au paragraphe en jaune. C'est une autre modification. Cela signifie surtout que je suis assez d'accord que sans doute, il faut préciser un tout petit peu plus en conclusion de ce paragraphe, si l'on peut. C'est une proposition simplement.

M^{me} PARIS. – Oui, mais cela me paraît être une bonne idée parce qu'il y avait déjà l'idée d'ajouter quelque chose.

Mme BUNGENER. – Après, il y a le débat que Sylvie vient d'ouvrir sur le mot « fort », mais « fortement » est peut-être un peu moins connoté.

M^{me} PARIS. – « Forte », on l'a mis juste avant, donc on ne va pas le répéter.

Mme BUNGENER. – C'est juste pour être plus précis. Je crois que c'est vraiment là l'enjeu. Cela fait un quart d'heure que l'on tourne autour de cela.

M^{me} PARIS. – « Fortement le niveau de RDCR ou le RDCR. » OK.

Mme BUNGENER. – Et enlever le point d'interrogation, c'était mon doute.

M^{me} PARIS. – OK. Peut-on se mettre d'accord ? J'ai vu que Jacques soutient cette proposition.

Mme BUNGENER. – C'est l'idée originelle de Jacques.

M^{me} PARIS. – OK. Pouvons-nous passer au vote ? Qui ne dit mot consent, je conclus que l'on peut passer au vote. Carine.

(Mme FERRETTI procède à l'appel nominatif.)

Résultat du vote :

Favorable : 19 voix

(L'avis est adopté.)

Index

Nous vous informons que nous n'avons pas pu vérifier l'orthographe des éléments suivants :

SCR13