

Commission Évaluation Économique et Santé Publique

8 juin 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. Audition ECO-EFFI 454 : KESIMPTA (Novartis Pharma SAS)

Le Chef de Projet, pour la HAS.- Nous revenons sur le dossier KESIMPTA, avec une audition du laboratoire qui va suivre. Le laboratoire vient principalement pour lever trois réserves majeures du dossier. Ce sera discuté par le laboratoire par la suite. Il demande également une requalification ou suppression de 9 réserves importantes ou mineures du dossier. C'est ce que nous allons aussi vous présenter tout de suite.

Ils reviennent tout d'abord sur la définition du critère de progression à six mois. Nous avons mis une réserve majeure sur ce critère. Nous l'avons énoncé comme suit. « La définition du critère d'efficacité à six mois, alignée sur l'étude d'ocrelizumab, engendre une très forte hétérogénéité dans la méta-analyse. Ce choix est favorable au produit puisque la prise en compte des autres définitions de ce paramètre exclut ofatumumab de la frontière d'efficience ».

La demande du laboratoire est de retirer complètement cette réserve. Ils reviendront dessus en audition. Nous allons vous présenter un certain nombre d'éléments pour essayer de mieux appréhender ce que vous dira le laboratoire. Dans le dossier, il a été fait trois types d'analyses en prenant trois définitions différentes du critère de progression à six mois. Dans l'analyse numéro 1, c'est la définition du critère de progression tel qu'il a été défini au protocole de l'essai ASCLEPIOS. L'essai ASCLEPIOS est l'essai de notre molécule, ofatumumab. Il s'appelle le CDP prédéfini dans le dossier. Dans ce cas, ofatumumab est dominé.

Ils ont fait une seconde analyse où ils ont aligné la définition du critère de progression d'ASCLEPIOS selon les niveaux d'EDSS requis pour confirmer le handicap. Nous allons nous mettre sur le tableau, ce sera un peu plus clair. Si vous prenez la première partie du tableau, la définition du critère de la progression du handicap avec différentes classes d'EDSS, les analyses 2 et 3 ont le même critère de progression sur l'EDSS. Il n'y a que l'analyse 1, qui était l'analyse faite à partir de la définition de notre essai, qui est différente. Ceci s'explique et nous pouvons l'entendre parce qu'il y a eu une réévaluation de l'échelle EDSS qui a été faite ces dernières années, il me semble l'année dernière. C'est une échelle qui est un peu plus stricte que la précédente. L'essai ASCLEPIOS s'est mis en conformité vis-à-vis de cette échelle de définition de l'EDSS et les autres essais étaient sur l'ancienne définition.

L'analyse numéro 2 reprend l'ancienne échelle, mais elle garde par contre les autres caractéristiques pour définir la progression du handicap, qui sont la définition du score EDSS initiale, la fenêtre de temps nécessaire pour confirmer la progression et la confirmation de la progression. Elle garde les caractéristiques de notre essai.

L'analyse numéro 3 prend d'une part les critères de définition de la progression, donc les classes EDSS de l'ancienne version, et la définition des autres paramètres de l'essai OPERA, qui est l'essai d'OCREVUS, de l'ancienne molécule.

En prenant l'analyse numéro 1, ofatumumab est dominé. On peut comprendre qu'ils aient exclu cette analyse parce que l'échelle de progression est un peu plus stricte et elle n'aurait pas été en conformité avec les autres échelles des autres essais pour la méta-analyse.

L'analyse numéro 2 nous semble être la plus cohérente, puisqu'elle prend l'ancienne définition, qui est commune à tous les autres essais du réseau, mais par contre elle garde les autres définitions de progression de notre essai ASCLEPIOS. Là, encore une fois, avec l'analyse numéro 2, ofatumumab est dominé.

Enfin, dans l'analyse numéro 3, on prend tous les critères de l'essai d'OCREVUS, que ce soit sur les classes EDSS mais également sur les autres paramètres qui définissent la progression du handicap, et c'est cette analyse qui a été retenue en analyse de référence par le laboratoire. C'est pour cela que nous proposons une réserve majeure, puisque nous ne comprenons pas pourquoi ils n'ont pas pris l'analyse numéro 2, qui nous semblait plus conforme et entraîner moins d'hétérogénéité.

Le Chef de Projet, pour la HAS.- L'industriel demande par ailleurs à lever la deuxième réserve majeure, qui concernait la comparaison indirecte. La réserve était formulée de la façon suivante : « absence de comparaison robuste du fait de l'absence de comparaison directe versus les comparateurs pertinents et de l'irrecevabilité de la méta-analyse en réseau proposée ». L'industriel demande la suppression de la réserve. Les principaux arguments qu'il va avancer est le fait que la CEESP a validé des méta-analyses similaires pour des produits qui ont déjà été vus dans l'indication en avis économique, et le fait que dans la littérature, toutes les méta-analyses réalisées sont faites selon la même méthode que celle que présente l'industriel. Les arguments que nous souhaitons vous rappeler et qui avaient étayé la réserve majeure est le fait que pour qu'une méta-analyse en réseau soit recommandée, selon notre guide méthodologique, il faut que les hypothèses sous-jacentes à sa faisabilité aient été validées, en particulier l'homogénéité des populations, des protocoles et des risques de biais associés, et la vérification de l'hypothèse de transitivité.

Nous allons insister en particulier sur l'homogénéité des populations, puisque nous avons des facteurs d'hétérogénéité a priori. Il y a d'une part le fait que tous les essais ne sont pas mis en œuvre dans la même indication. Il y a de la SEP-RR et de la SEP-R. Il y a des tailles d'essais très hétérogènes, des différences sur les critères d'inclusion, sur la durée antérieure de la maladie, le traitement préalable, et surtout il y a énormément de données manquantes. C'est-à-dire que

dans la plupart des essais, on n'arrive pas à renseigner toutes les caractéristiques des patients à l'inclusion.

Vous avez ici des tableaux qui retracent l'ensemble des données disponibles pour déterminer les caractéristiques des patients à l'inclusion. Je ne vais pas du tout rentrer dans les chiffres. J'attire juste votre attention sur la quantité de « NR » dans le tableau. Chaque fois que l'on a « NR », on n'a pas la donnée. On ne peut donc pas du tout évaluer l'hétérogénéité. L'hétérogénéité des essais n'a été évaluée que sur les données disponibles, et les données non disponibles sont généralement passées sous silence. Vous avez ici l'ensemble des essais, et vous voyez que dans les tableaux il y a à chaque fois énormément de données manquantes, en particulier sur les traitements préalables à l'inclusion, mais aussi sur d'autres paramètres susceptibles de modifier l'effet traitement.

Nous observons par ailleurs, sur les critères disponibles, une très forte hétérogénéité sur :

- l'antériorité des premiers symptômes, qui varient de 2 à 10 ans pour les essais pour lesquels les données sont disponibles ;
- le nombre de lésions Gd+, de 1 à 4,6 ;
- le volume des lésions T2 ;
- la proportion des patients qui avaient eu un traitement antérieur, qui varie entre 0 et 100 %.

Par ailleurs, l'industriel a jugé que d'autres critères étaient homogènes, mais sans argumenter plus avant sur l'homogénéité, à savoir sur le score EDSS moyen à l'inclusion, qui varie de 1,9 à 3,1. Enfin, on observe des résultats sous placebo, qui est le comparateur qui relie le réseau de la méta-analyse, avec un taux annuel de poussées, qui est le critère de jugement principal des essais, qui varie de 0,33 à 1,35, et un CDP-6, qui est le critère de jugement utilisé dans la méta-analyse en réseau, qui varie de 10 % à 35 %. De mémoire, dans l'essai clinique, entre le traitement évalué et son comparateur, ce taux CDP-6 variait de 8 % à 12 %, donc une amplitude bien moindre entre deux comparateurs qu'au sein du groupe uniquement placebo.

Par ailleurs, au-delà de cette description un peu qualitative de l'hétérogénéité, l'industriel n'a fourni absolument aucune analyse quantitative de l'hétérogénéité. Dans le guide méthodologique et dans les guides auxquels ce guide fait référence, il est précisé qu'il faut fournir des données d'analyse quantitative de l'hétérogénéité et elles n'ont pas été fournies par l'industriel.

Le Chef de Projet, pour la HAS.- L'autre réserve majeure concerne l'analyse de l'incertitude sur les utilités. Nous avons proposé une réserve majeure portant sur l'analyse très insuffisante de

l'incertitude associée aux utilités, dans un contexte où le niveau de RDCR est grandement déterminé par la qualité de vie. En effet, nous avons un différentiel énorme entre le RDCR en années de vie gagnées et le RDCR en QALY, avec un différentiel allant d'environ 50 000 euros à 1 million d'euros. Voilà pour vous dire un peu l'importance de l'utilité dans cette pathologie.

Par ailleurs, nous avons mis 3 réserves importantes sur différents critères sur la façon dont a été valorisée l'utilité dans ce dossier. Nous avons donc quand même un certain problème sur l'utilité dans l'évaluation de ce dossier, mais la réserve majeure porte principalement sur l'incertitude, puisque nous avons de nombreuses limites dans la détermination de la qualité de vie, et nous n'avons aucune analyse en scénario. Nous avons uniquement des analyses avec une variation de plus ou moins 20 %, simultanément, d'un certain nombre de paramètres de la qualité de vie dans ce dossier, en sachant que nous sommes dans une pathologie, la SEP, où la littérature est assez riche, où de nombreux dossiers ont déjà été menés dans cette pathologie.

Nous n'avons aucune justification, ou en tout cas presque pas, des choix des sources qui ont été utilisées pour qualifier la qualité de vie. Nous avons simplement une variation de plus ou moins 20 % qui ne nous apporte que peu de précisions alors que l'on aurait peut-être pu prendre d'autres sources de données, des choses comme cela. Ce qui a été fait concernant l'utilité était très limité dans le dossier, avec uniquement des variations de plus ou moins 20 %. Cela a été très limité pour nous.

Le Chef de Projet, pour la HAS.- Les autres demandes de réserves ne seront pas abordées au cours de l'audition. Je ne sais pas si vous préférez échanger sur les trois premiers points que nous avons abordés, et qui seront abordés par l'industriel, ou si vous voulez enchaîner avec les autres demandes de réserves.

M^{me} PARIS.- Y a-t-il des demandes de prises de parole ? Sinon, nous pouvons écouter les arguments de l'industriel avant de rediscuter sur ces points particuliers, sauf si quelqu'un a une question à poser. Avez-vous présenté tout ce que vous vouliez présenter ?

Le Chef de Projet, pour la HAS.- Non, nous n'avons présenté que les éléments qui relèvent de l'audition.

M^{me} PARIS.- L'audition est dans dix minutes. Emmanuel ?

M. RUSCH.- Du coup, l'industriel remet en cause l'ensemble des réserves, majeures voire importantes. C'est ce que je comprends. Du coup, quelle est la stratégie de l'industriel dans cette remise en cause tous azimuts de l'avis de la CEESP ?

Le Chef de Projet, pour la HAS.- Je pense tout simplement qu'il tente sa chance.

M. RUSCH.- C'est tout ? D'accord.

M^{me} PARIS.- Voulez-vous présenter le reste maintenant ? Sinon, nous faisons une pause de dix minutes. C'est comme vous voulez.

Le Chef de Projet, pour la HAS.- Oui, nous pouvons les présenter, comme cela ce sera fait. Concernant les comparateurs, il y a eu un certain nombre d'inclusions des comparateurs qui étaient complètement conformes à l'utilisation en vie réelle. Par contre, on a exclu trois interférons, et pour cause, on n'avait pas les données d'efficacité à 6 mois. On avait uniquement des données d'efficacité à 3 mois. En faisant cette analyse en scénario, en faisant une analyse combinée, cela excluait ofatumumab de la frontière d'efficience. Nous avons donc mis une réserve importante sur ce point. Le laboratoire revient pour essayer de lever cette réserve importante, ou plutôt pour la requalifier en réserve mineure. Sa justification est de dire qu'intégrer ces trois interférons en analyse de référence n'aurait pu être possible que si les données d'efficacité à 3 mois étaient considérées comme un proxy sur les données à 6 mois. Nous vous proposons de refuser cette requalification, tout simplement parce que nous avons une absence de discussion des limites associées à l'extrapolation des données et que c'est un choix qui a été retenu par d'autres agences, de faire une analyse combinée à 3 mois et à 6 mois, et enfin parce que ce choix reste favorable au produit.

Je ne sais pas si vous voulez que l'on accepte ou non chaque proposition. Je ne sais pas comment vous voulez procéder. Passons-nous en revue toutes les requalifications ou suppressions de réserves ? Nous arrêtons-nous sur chacune pour voir si elles sont acceptées ou pas ?

M^{me} PARIS.- Combien y en a-t-il ?

Le Chef de Projet, pour la HAS.- Il y en a 9. Je pense que l'on va oublier au fur et à mesure.

M^{me} PARIS.- Oui. Nous allons oublier au fur et à mesure. Nous n'allons pas voter à chaque fois mais nous allons juste demander, pour chaque réserve, si quelqu'un s'oppose à la proposition. Nous allons faire comme cela.

(La commission n'exprime aucune observation.)

M^{me} PARIS.- Ici, votre proposition me paraît tout à fait justifiée.

Le Chef de Projet, pour la HAS.- Très bien, donc nous allons passer.

Nous avons également émis une réserve importante sur la présentation du modèle dans le rapport technique, qui était très incomplète et qui ne permettait pas de reconstituer l'ensemble de la modélisation sans recourir au modèle électronique. Nous avons une présentation du dossier qui était assez brouillon. Le laboratoire nous propose de supprimer la réserve et il justifie cette demande en nous proposant de nous référer à l'avis d'OCREVUS, puisque le modèle était similaire et nous aurions pu apparemment mieux comprendre leur modèle, et car la présentation du

modèle n'entraîne pas d'incertitude et ne peut donc pas faire l'objet d'une réserve si l'on se réfère au guide méthodologique. Nous vous proposons tout simplement de refuser cette proposition de l'industriel.

M^{me} PARIS.- Martine ?

M^{me} BUNGENER.- Ils sont bien mignons de dire de se reporter à l'avis d'OCREVUS, mais ils n'ont qu'à l'envoyer, si le modèle est similaire. À un moment, il ne faut pas non plus se laisser manipuler. Je suis absolument pour garder cette réserve. S'ils ont une solution, ils l'envoient.

Le Chef de Projet, pour la HAS.- Nous avons été un peu étonnés de leur justification.

M^{me} BUNGENER.- C'est incroyable. Comme si l'on pouvait se souvenir de tout par cœur. Il y a quelques bonnes mémoires dans cette commission, mais cela ne peut pas être le cas de tout le monde.

M^{me} PARIS.- C'est entendu.

Le Chef de Projet, pour la HAS.- Ensuite, nous avons mis une réserve mineure sur l'absence de discussion de l'impact d'un taux de poussée indépendant du score EDSS. Là, l'industriel nous demande de supprimer la réserve. Il justifie cette demande, « l'industriel ne pouvant fournir l'intégralité des analyses de sensibilité possibles du fait de leur grand nombre ». Ensuite, c'est moi qui ai ajouté « selon l'expert clinique, les poussées diminuent avec l'âge alors que la classe EDSS peut augmenter notamment dans les formes progressives ». C'est pour cela que nous vous proposons d'accepter. La justification est combinée. J'ai combiné leur justification et la nôtre. Nous sommes revenus sur cette réserve. Nous vous proposons d'accepter cette suppression, puisqu'en écoutant l'expert clinicien, il est apparu qu'il y a une certaine indépendance, en tout cas dans le temps, entre les classes EDSS et les poussées. Cela nous semblait donc justifié.

M^{me} PARIS.- C'est entendu.

M^{me} BUNGENER.- On est d'accord.

M^{me} LE GALES.- Je veux bien faire une remarque quand même. Je suis d'accord avec l'idée d'accepter la levée de cette réserve, mais je trouve que l'argument ne peut pas être de ne pas fournir l'intégralité des analyses de sensibilité possibles du fait de leur grand nombre. Ce n'est pas un argument.

Le Chef de Projet, pour la HAS.- Nous sommes bien d'accord. Leur justification ne tenait pas du tout la route. Si nous n'avions pas eu les propos de l'expert clinicien, nous n'aurions pas changé cette réserve du tout.

M^{me} LE GALES.- Exactement. Ce n'est pas parce qu'il y a beaucoup d'analyses de sensibilité possibles. C'est à eux de savoir quelles sont celles qui sont les plus importantes. L'argument d'un grand nombre d'analyses possibles n'est pas un argument pour lever une réserve. Par contre, l'argument qui vous a été donné par les experts cliniciens est évidemment tout à fait entendable et recevable pour lever la réserve. C'est juste que je m'étonne qu'un industriel justifie une demande de suppression de réserve sur cette base, comme il le fait là. Ce n'est pas un argument. Ce n'est pas raisonnable. Au final, je suis d'accord avec votre proposition. D'ailleurs, j'imagine que nous n'avons pas à nous justifier.

M^{me} PARIS.- Nous ne le justifions pas nécessairement auprès de l'industriel, sauf que le compte rendu de cette session sera disponible.

Le Chef de Projet, pour la HAS.- En toute transparence j'avais marqué leur justification, mais elle n'est pas recevable.

M^{me} LE GALES.- C'est juste pour dire que je vous suis sur le fait de supprimer cette réserve, mais pas sur l'argument proposé par l'industriel, que je ne juge pas recevable personnellement et que je n'entendrais pas, qui ne changerait pas ma position, s'il était le seul argument. En revanche, je comprends et j'accepte complètement, ce que vous avancez, qui est le fruit de votre propre travail d'argumentation.

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

Le Chef de Projet, pour la HAS.- Ensuite, nous avons deux réserves sur l'utilité. Il y a une première réserve importante indiquant que « les scores d'utilité mesurant la qualité de vie en lien avec le handicap sont fragiles pour les classes EDSS supérieures à 6 compte tenu de l'absence ou du faible effectif de patients dans ces classes. L'industriel ne discute pas ces résultats avec d'autres études de la littérature et ne présente pas d'analyse de sensibilité sur ces paramètres ».

L'industriel propose une suppression de la réserve. La justification est que compte tenu du faible effectif des patients au-delà de 6, il est attendu que la variation des scores d'utilité à des niveaux de handicap entre 7 et 9, où très peu de patients sont en vie, ait peu d'impact sur les résultats. L'industriel pense également que cette réserve fait doublon avec la réserve majeure sur l'analyse très insuffisante de l'incertitude associée aux utilités. Nous proposons une requalification en réserve mineure. Nous étions plutôt d'accord avec eux sur le fait qu'il y ait très peu de patients sur les classes EDSS 7 à 9 et que finalement, l'impact sur les résultats serait minime.

M^{me} PARIS.- Il n'y a pas de problème pour moi.

Le Chef de Projet, pour la HAS.- Par contre, pour nous ce n'est pas un doublon, dans le sens où cette réserve fait plutôt référence à la méthodologie de l'intégration des données d'utilité, alors que la réserve majeure porte plutôt sur l'incertitude associée à l'utilité.

La seconde réserve importante sur l'utilité est l'inclusion d'une désutilité liée à la qualité de vie des aidants à partir d'une étude exploratoire menée au Royaume-Uni dont les résultats présentent des incohérences pour les classes EDSS supérieures ou égales à 7. Ce paramètre n'a pas été testé dans les analyses de sensibilité. La demande est une requalification en réserve mineure. La justification est que l'analyse de sensibilité déterministe a testé l'impact de ne pas considérer l'utilité associée aux aidants, avec une augmentation du RDCR de 10 %, et qu'il existe peu de publications qui renseignent la qualité de vie liée aux aidants dans la SEP.

La proposition est de refuser, puisque l'analyse déterministe proposée n'avait pas été soumise au dossier. Nous ne savons donc pas qu'il y avait une augmentation de RDCR de 10 % en n'ayant pas considéré cette utilité. Par ailleurs, cela reste un choix qui repose sur des données fragiles et qui reste favorable au produit, donc nous vous proposons de refuser.

M^{me} PARIS.- D'accord. C'est essentiellement parce que cette analyse n'a pas été versée au dossier ?

Le Chef de Projet, pour la HAS.- Exactement, et parce qu'ils ont fait le choix de l'intégrer en analyse de référence alors que c'est un choix favorable basé sur une étude qui reste fragile et exploratoire.

M^{me} PARIS.- D'accord. Quelqu'un s'oppose-t-il à la proposition du service ? Non ?

(La commission n'exprime aucune objection.)

M^{me} PARIS.- Je crois qu'il est temps que nous passions à l'audition. Il serait mieux de ne pas être en retard. Pour le reste, nous y reviendrons plus tard. Il faut donc se déconnecter et se reconnecter.

M^{me} FERRETTI, pour la HAS.- Je pense que l'audition elle-même est à 10 heures 05.

M^{me} PARIS.- Ah bon ? Pardon. J'avais 9 heures 50.

M^{me} FERRETTI, pour la HAS.- L'horaire de 9 heures 50 comporte l'échange que nous avons entre nous. L'audition elle-même est à 10 heures 05.

M^{me} PARIS.- Pardon. Nous avons donc le temps de terminer, désolée. Excusez-moi pour l'interruption.

Le Chef de Projet, pour la HAS.- Il n'y a pas de souci.

Une autre réserve importante avait été émise sur l'estimation du reste à charge, qui restait fragile compte tenu de l'étude sélectionnée par l'industriel. Nous détaillons les raisons de la fragilité de l'étude. Pour les classes EDSS les plus basses, le reste à charge représente jusqu'à plus de 45 % du coût global lié au handicap. Cette estimation n'est pas discutée par l'industriel et son impact n'a pas été exploré. L'industriel nous demande de requalifier la réserve en mineure en appuyant sa demande sur le fait que l'étude qu'ils ont retenue était l'étude la plus récente. Nous vous proposons de refuser cette requalification sur l'argument selon lequel l'étude la plus récente n'est pas forcément la meilleure étude en tant que telle, et que cela n'empêche de toute façon pas, en particulier lorsque l'on observe des résultats très différents des études antérieures, de discuter le résultat et de l'analyser éventuellement en analyse de sensibilité.

M^{me} PARIS.- Pouvez-vous me rappeler les études ? Il y en avait d'autres. Les résultats étaient-ils très différents ?

Le Chef de Projet, pour la HAS.- En tout cas le reste à charge était beaucoup plus faible.

Le Chef de Projet, pour la HAS.- Par exemple, pour une classe EDSS 1, le reste à charge dans leur étude est à environ 3 000 euros, alors que dans les autres études, par exemple l'étude qui avait été sélectionnée dans le dossier OCREVUS, le reste à charge était aux alentours de 800 euros.

M^{me} PARIS.- Oui, en effet. Y avait-il une différence de date ?

Le Chef de Projet, pour la HAS.- C'était 2017 et 2020. Le différentiel n'est pas important. C'est leur justification.

M^{me} PARIS.- D'accord. Quelqu'un a-t-il un avis autre sur cette question précise ?

M. PICHETTI.- Je suis vraiment d'accord avec la proposition qui est faite de refuser, parce que la variabilité du reste à charge me semble extrêmement forte pour des études qui portent sur des années qui ne sont pas très éloignées. Je suis d'accord avec la proposition que vous faites.

M^{me} PARIS.- D'accord. Il n'y a donc pas d'objection à votre proposition. Nous continuons.

Le Chef de Projet, pour la HAS.- Il y a d'autres réserves, mineures quant à elles, sur le coût d'administration des médicaments. Ils ont considéré que ce coût était nul pour tous les médicaments par voie sous-cutanée après la première injection en faisant l'hypothèse que les patients s'autoadministrent les médicaments lorsqu'ils sont pris sous forme sous-cutanée. C'est un choix qui est favorable au produit. Ils demandent à lever la réserve en disant que les coûts d'administration sont identiques à ceux de 7 de ses comparateurs et que par rapport au comparateur immédiatement précédent sur la frontière d'efficacité, c'est un choix plutôt conservateur puisque le comparateur sur la frontière d'efficacité, AVONEX, nécessite 52 injections par an, au même prix que les 12 à 14 injections par an d'ofatumumab.

C'est vrai que par rapport à AVONEX, le choix est conservateur, il n'y a pas de doute là-dessus, mais s'agissant du fait d'avoir fait l'hypothèse que le coût d'administration était nul pour tous les médicaments par voie sous-cutanée, nous ne savons pas si c'est conservateur vis-à-vis des autres traitements et nous ne savons pas en particulier si le fait de faire un autre choix méthodologique n'aurait pas fait revenir d'autres traitements sur la frontière d'efficience. En fait, nous vous proposons de refuser la proposition dans le sens où il ne suffit pas de se comparer aux comparateurs sur la frontière d'efficience pour estimer qu'un choix est conservateur puisque cela écarte la possibilité que d'autres traitements aient pu être sur la frontière en fonction des hypothèses posées.

M^{me} PARIS.- D'accord. Y a-t-il des remarques ?

(La commission n'exprime aucune observation.)

M^{me} PARIS.- Non. Nous considérons donc que votre proposition est acceptée.

Le Chef de Projet, pour la HAS.- Nous avons ensuite émis une réserve importante sur l'hypothèse non justifiée de [REDACTED] Pour

mémoire, l'industriel fait l'hypothèse [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] Ils demandent à requalifier la réserve en réserve mineure en disant que [REDACTED]

[REDACTED] Nous vous proposons de refuser principalement parce que du fait du mode d'administration de KESIMPTA, qui est sous-cutané et à domicile, alors qu'ocrelizumab est administré par voie injectable à l'occasion d'hospitalisations de jour, [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

M^{me} PARIS.- C'est un argument que je trouve plus compliqué, parce que leur justification est purement clinique, si je ne m'abuse. Là, [REDACTED]

[REDACTED] J'avoue que là je suis agnostique parce que si l'éligibilité est un critère purement clinique, ce n'est pas parce qu'on facilite l'administration que cela va changer. D'après l'ensemble du dossier, que vous connaissez bien sûr mieux que moi, cela ne vous paraît pas justifié ?

Le Chef de Projet, pour la HAS.- Je ne sais pas si cela ne nous paraît pas justifié, mais en tout cas cela ne nous paraît pas impossible.

M^{me} PARIS.- Oui, parce que par ailleurs, on sait que la prescription n'est pas toujours 100 % conforme aux recommandations et à l'éligibilité.

Le Chef de Projet, pour la HAS.- En tout cas, il y a une incertitude. Il nous semble que l'incertitude est suffisamment forte pour justifier de poser des hypothèses alternatives et les tester.

M^{me} PARIS.- C'est cela. Vous reprochez plus de ne pas avoir testé des alternatives que d'avoir pris cette hypothèse dans le modèle de référence.

Le Chef de Projet, pour la HAS.- Et puis de ne pas avoir justifié le fait qu'ils faisaient cette hypothèse.

M^{me} PARIS.- C'est entendu. Y a-t-il des commentaires sur cet aspect particulier ?

(La commission n'exprime aucune observation.)

M^{me} PARIS.- Non.

Le Chef de Projet, pour la HAS.- Nous arrivons à la dernière demande de requalification de réserve. C'était une réserve importante qui portait sur l'estimation non justifiée des patients initiant un traitement donné après interruption du traitement précédent. Le laboratoire demande la requalification en réserve mineure. Pour mémoire, concernant la façon dont ils ont estimé cette population, ils partent du principe qu'ils vont prendre des parts de marché en général dans les différents traitements possibles. Ils appliquent cette part de marché aux patients incidents et aux patients prévalents, et ils appliquent un taux d'arrêt de traitement mois par mois.

Pour estimer les switches, donc les patients qui vont changer de traitement, ils prennent le solde de ce calcul, qui leur permet d'arriver à la part de marché globale à laquelle ils s'attendent, et il n'y a absolument pas de discussion sur le fait que les switches finalement observés, qui ne sont que les résultats du calcul mathématique, soient plausibles d'un point de vue clinique. Ils justifient leur demande de requalification en disant que cela fait partie des limites inhérentes à la modélisation, qui sont dues principalement à la complexité de la prise en charge de la pathologie et qui nécessitent d'adopter des hypothèses simplificatrices, ce avec quoi nous sommes d'accord, mais il nous semble néanmoins que lorsque l'on pose des hypothèses simplificatrices, il est utile de pouvoir discuter les résultats issus de ces hypothèses, au moins du point de vue de la plausibilité clinique. À ce titre, nous vous proposons donc de refuser la requalification de la réserve.

M^{me} PARIS.- Y a-t-il une opposition à cette proposition ?

(La commission n'exprime aucune observation.)

M^{me} PARIS.- Non. Avons-nous terminé pour cette partie ?

Le Chef de Projet, pour la HAS.- Oui.

M^{me} PARIS.- D'accord. Je vous propose que nous nous déconnectons et que nous nous retrouvions dans quelques minutes. Cela nous laisse le temps de prendre un café ou autre chose. Nous nous reconnectons à 10 heures 05 pour écouter le laboratoire, sur l'autre lien qui vous a été envoyé. À tout de suite.

(La séance est suspendue de 10 heures à 10 heures 05.)

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

M^{me} PARIS.- Pouvons-nous commencer ?

M^{me} FERRETTI, pour la HAS.- Oui, nous pouvons y aller.

M^{me} PARIS.- Je suis Valérie Paris, Présidente de la CEESP. Si vous voulez bien, vous pouvez vous présenter rapidement. Ensuite, nous vous laissons parler, bien sûr.

M. DORIZON.- Madame la Présidente, Madame et Monsieur les Vice-Présidents, Mesdames et Messieurs les membres de la commission, bonjour à tous. Je suis Damien Dorizon, Directeur remboursement et économie de la santé chez Novartis. Je vais me charger de présenter rapidement mes collègues qui sont parmi nous aujourd'hui. Je suis accompagné de Romain Parmentier, manager médicoéconomie chez Novartis, de Marine Sivignon, consultante chez Creativ-Ceutical, qui a travaillé sur ce dossier, et de Bertrand Tehard, de Vyoo Agency, qui nous accompagne plus généralement sur les sujets médicoéconomiques chez Novartis.

Nous avons quinze minutes et nous vous remercions pour votre temps. Aujourd'hui, dans le cadre de cette audition, nous allons demander la levée des trois réserves majeures octroyées sur le dossier de KESIMPTA. L'une porte sur la définition du critère de progression de la maladie, le CDP-6. Une autre porte sur l'incertitude liée aux utilités. De notre point de vue, et nous pensons que c'est dommage, ces réserves auraient pu être évitées si un échange technique avait eu lieu sur ce dossier.

Elles peuvent être encore levées aujourd'hui si nous nous mettons d'accord sur un scénario de référence alternatif, scénario que nous vous avons fourni lors de la soumission. Dans le cadre de cette audition, nous allons revenir sur ce qui a guidé nos choix dans la sélection des scénarios de référence que nous avons privilégiés. La troisième et dernière réserve majeure porte sur l'irrecevabilité de la méta-analyse. Cette RMM nous a surpris parce qu'elle se base sur les mêmes études que celles qui étaient incluses dans les méta-analyses de nos concurrents, et ces méta-analyses ont toutes été acceptées par la CEESP sans notification d'incertitude forte ou majeure.

Je vais maintenant laisser la parole à Romain Parmentier, qui va revenir en détail sur ces éléments.

M. PARMENTIER.- Merci, Damien. Bonjour à tous. Je vais revenir plus en détail sur les différentes réserves méthodologiques majeures qui ont été attribuées à notre dossier. La première réserve portait sur la définition du critère CDP-6, alignée sur l'étude d'ocrelizumab, qui était jugée comme apportant une très forte hétérogénéité dans la méta-analyse, et comme favorable au produit. Pour rappel, le CDP-6 est un critère permettant de mesurer la progression du handicap à 6 mois. Il s'agit d'un critère pertinent couramment utilisé dans la sclérose en plaques. La méthode pour mesurer cette progression du handicap a évolué au fil du temps, principalement dans la variation du score EDSS requis pour confirmer la progression. Les essais ASCLEPIOS, qui sont les essais cliniques de KESIMPTA, ont utilisé une définition plus récente, qui était recommandée au moment du lancement des études. Je souhaiterais donc dans un premier temps revenir sur votre critique concernant l'hétérogénéité.

Nous avons classé dans ce tableau les groupes d'essais cliniques partageant la même définition. On constate qu'il existe une hétérogénéité inter-essais cliniques dans la définition du CDP-6, qui est préexistante dans le réseau, et donc inhérente à toute méta-analyse en réseau réalisée dans la SEP. À titre d'information, cette hétérogénéité était déjà présente dans la méta-analyse d'OCREVUS évaluée il y a trois ans par la CEESP.

Nous avons fait le choix de retenir la définition du CDP-6 alignée sur celle retrouvée dans les essais d'OCREVUS, puisqu'il s'agit du comparateur le plus cliniquement pertinent de KESIMPTA, puisque ce sont deux anti-CD20 ayant le même libellé d'AMM et la même place dans la stratégie thérapeutique. Finalement, en s'alignant sur la définition d'OCREVUS, on ne fait que s'aligner sur l'un de ces trois groupes, et donc ce critère CDP-6 aligné assure la comparaison la plus adaptée versus OCREVUS sans engendrer d'hétérogénéité supplémentaire à celle qui préexiste dans le réseau.

Nous souhaitons maintenant revenir sur le choix du critère CDP-6 qui a été jugé comme favorable au produit. Pour rappel, nous avons présenté dans notre dossier trois scénarios correspondant à trois définitions de ce critère.

Nous avons le scénario CDP-6 prédéfini, qui correspond à la définition du critère CDP telle que définie au protocole des essais ASCLEPIOS, qui sont les essais cliniques de KESIMPTA. Nous avons le CDP-6 aligné sur l'EDSS, qui correspond à un alignement de la définition du CDP d'ASCLEPIOS à d'autres études clés selon le niveau d'EDSS requis pour confirmer le handicap. Enfin, nous avons le CDP-6 aligné sur l'étude d'OCREVUS que nous avons présentée en analyse de référence, et qui permet d'homogénéiser la définition de progression du handicap entre KESIMPTA et OCREVUS afin de rendre la comparaison plus pertinente.

Il s'agit donc à notre sens du scénario le plus robuste et le plus informatif pour évaluer l'efficacité de KESIMPTA par rapport à la stratégie thérapeutique. Pour autant, malgré ce choix en analyse de référence, nous avons présenté les résultats des deux autres scénarios dans le dossier. On constate donc que KESIMPTA est dominé dans ces deux scénarios, tandis qu'il est sur la frontière en sélectionnant le CDP-6 aligné sur l'étude d'OCREVUS.

Si nous nous penchons maintenant sur les QALY, nous constatons que le delta de QALY entre KESIMPTA et OCREVUS est très faible. C'est une différence marginale, et celle-ci met en exergue le fait que les deux anti-CD20 présentent une efficacité comparable. On voit bien qu'il est difficile de positionner KESIMPTA par rapport à OCREVUS sur la frontière d'efficacité du fait d'une efficacité similaire et d'un coût très proche. C'est pourquoi, afin d'apporter des résultats pertinents à la CEESP, nous souhaitons rappeler que nous avons produit une analyse de minimisation des coûts qui permet de positionner KESIMPTA par rapport à OCREVUS.

Pour conclure, le scénario de référence est certes favorable, mais nous avons privilégié l'analyse qui pour nous était la plus robuste méthodologiquement, et l'analyse qui permettait de produire un RDCR.

Nous allons maintenant passer à la deuxième réserve méthodologique majeure au sujet de l'irrecevabilité de la méta-analyse. Concernant le premier point sur l'absence de comparaison directe de KESIMPTA, nous avons du mal à comprendre cette critique puisque la comparaison de KESIMPTA a été réalisée à travers deux essais cliniques de phase 3, le comparant de manière directe à AUBAGIO. Ensuite, si l'on considère les autres comparateurs, au vu des recommandations concernant la stratégie thérapeutique de la sclérose en plaques, KESIMPTA possède 12 comparateurs cliniquement pertinents. Comme recommandé par la HAS, afin d'homogénéiser les comparaisons entre tous les traitements, nous avons produit une méta-analyse en réseau sur la base de comparaisons directes.

Concernant la deuxième partie de la réserve sur l'irrecevabilité de la méta-analyse, les méta-analyses réalisées dans la sclérose en plaques sont très nombreuses. Entre 2018 et 2019, il y en a par exemple eu 7 qui ont été publiées. Par ailleurs, 3 méta-analyses en réseau ont été réalisées pour les médicaments OCREVUS, TECFIDERA et LEMTRADA, qui ont été évalués et acceptés par la CEESP précédemment. Enfin, plus récemment, le laboratoire NOVARTIS a publié sa propre méta-analyse en réseau qui fait l'objet de discussions aujourd'hui.

Toutes ces méta-analyses ont le même matériel, c'est-à-dire les mêmes essais cliniques, une méthodologie commune qui suit les recommandations du NICE, les mêmes types de résultats ainsi que les mêmes limites concernant l'hétérogénéité. Effectivement, il y a des limites concernant l'hétérogénéité, mais celles-ci sont inhérentes à toutes les méta-analyses en réseau

réalisées dans la sclérose en plaques. Nous sommes donc surpris qu'aujourd'hui, la méta-analyse de Novartis soit jugée comme irrecevable sur la base de cet argument, alors que l'inclusion des essais de KESIMPTA n'introduit pas plus d'hétérogénéité dans le réseau préexistant. Par ailleurs, comme nous l'avons dit, cette méta-analyse utilise le même matériel que les méta-analyses précédemment évaluées par la CEESP que sont celles d'OCREVUS, LEMTRADA et TECFIDERA.

Enfin, nous allons terminer notre présentation sur la dernière réserve méthodologique majeure, relative à l'incertitude associée aux utilités, dont l'exploration a été jugée comme très insuffisante. Dans notre dossier, nous avons exploré l'incertitude à travers quatre postes d'utilité. Nous avons exploré l'incertitude sur les utilités liées au handicap selon l'EDSS, les utilités liées aux poussées, liées aux aidants, et les désutilités liées aux effets indésirables. Pour chacun de ces postes, nous avons réalisé des analyses de sensibilité déterministes et probabilistes, avec pour la plupart des impacts mineurs sur le résultat. Seule la variation des scores d'utilité de Lebrun Frenay était de nature à faire varier le RDCR de plus ou moins 20 %.

Maintenant, sur la partie droite de la slide, nous vous présentons les analyses qui n'ont pas été réalisées et les raisons pour lesquelles nous ne les avons pas menées. Tester une autre source, telle que la publication de Kobelt, n'aurait pas apporté plus d'informations car il s'agit d'un choix conservateur, donc nous savons que le résultat nous aurait été favorable et qui a fait l'objet d'une réserve mineure dans le dossier d'OCREVUS. Par ailleurs, ce sont des données agrégées, donc non exploitables, et valorisées selon la matrice anglaise.

Concernant les utilités liées aux poussées, nous aurions pu tester la source de Orme, mais ce sont des données anglaises, plus anciennes, estimées sur une période d'observation de 3 mois uniquement, alors que les données de Karampampa, qui est la source que nous avons utilisée pour notre analyse de référence, ont été observées sur 1 an. Par ailleurs, la différence de désutilité entre les deux sources est de 0,01 QALY en faveur de Karampampa, donc nous avons également retenu un choix conservateur. Enfin, pour l'utilité liée aux aidants, la source d'Acaster est la seule disponible aujourd'hui et nous ne pouvons donc pas tester de scénario alternatif.

L'incertitude liée aux utilités a donc été explorée. Elle a été explorée par des analyses de sensibilité déterministes et probabilistes, et celle-ci n'aurait pas été modifiée de manière significative par l'exploitation d'autres sources de données d'utilité.

Je laisse maintenant la parole à Damien Dorizon pour la conclusion.

M. DORIZON.- Merci pour cette présentation, Romain. Pour conclure sur ces trois RMM, il y a une RMM que nous ne comprenons pas et qui nous questionne sur l'équité d'évaluation entre les différents acteurs. Cette réserve porte sur la méta-analyse. Nous souhaitons donc aujourd'hui que la réserve majeure sur cette méta-analyse soit levée, car cette méta-analyse est à nos yeux

recevable. Elle est recevable au même titre que les méta-analyses des autres produits dans la SEP, comme vous l'a dit Romain, tels qu'OCREVUS, TECFIDERA ou LEMTRADA, car elle se base sur le même matériel et une méthodologie similaire à celles soumises par nos concurrents.

Concernant les deux autres réserves méthodologiques majeures, le critère CDP-6 aligné à OCREVUS n'introduit pas d'hétérogénéité dans le réseau préexistant, Romain vous a expliqué pourquoi. S'agissant de la dernière, l'exploration de l'incertitude quant aux données du modèle est pertinente car elle se base sur les données les plus récentes et de plus, les choix retenus sont conservateurs.

Vous n'avez peut-être pas été convaincus par les choix de référence que nous avons faits dans notre dossier, et nous pouvons en discuter, mais je souhaiterais insister sur le fait que ces deux RMM peuvent être levées aujourd'hui si nous nous mettons d'accord sur un scénario de référence. Vraiment, il est dommage que nous n'ayons pas pu avoir cette discussion lors d'un échange technique qui aurait précédé l'évaluation, car s'il avait eu lieu, nous pensons qu'aujourd'hui nous ne serions pas devant vous à discuter de ces sujets pour demander la levée de ces réserves.

Mesdames, Messieurs, merci pour votre écoute. Nous sommes maintenant à votre disposition pour répondre à vos questions.

M^{me} PARIS.- Merci beaucoup pour cette présentation très claire. Je crois que Carine souhaiterait dire quelque chose à propos de l'échange technique. Ensuite, cela laissera un peu de temps aux personnes qui assistent à la commission pour préparer des questions s'il y en a. C'était en tout cas une présentation très claire, merci beaucoup.

M^{me} FERRETTI, pour la HAS.- Merci de cette présentation. Très brièvement, comme vous le savez, l'échange technique est laissé à l'appréciation du service et il n'a pas pour vocation d'améliorer la qualité d'un dossier. C'est un dossier complet qui doit être remis lors du dépôt, et suivant l'ensemble des recommandations faites par la HAS.

M^{me} PARIS.- Nous n'entendons plus Carine. Nous avons une interruption de réseau, peut-être. Nous n'entendons plus du tout Carine. Comme je connais un peu le sujet, je peux poursuivre ce que disait Carine.

Comme vous le savez, la CEESP, comme toutes les commissions de la HAS, est soumise à une forte pression pour réduire les délais d'instruction. Nous envisageons évidemment tous les moyens possibles pour réduire ces délais d'instruction, et en particulier nous voulons vraiment être sûrs que l'échange technique ne soit pas utilisé comme une deuxième chance pour compléter un

dossier dans lequel on pourrait éventuellement être tenté de faire passer des choses en première instruction pour voir si cela marche ou non puis corriger le tir au cours de l'échange technique.

J'entends bien qu'il s'est avéré très utile dans un certain nombre de cas, donc l'idée n'est pas de le supprimer systématiquement, mais d'essayer de réduire les échanges techniques au strict minimum, si possible, dans l'objectif d'améliorer les délais. Ce n'est vraiment pas un objectif de pénaliser qui que ce soit ou de ne pas engager le dialogue, mais de gagner du temps et je sais que le temps est précieux pour les industriels également. Vous nous le rappelez assez souvent.

M. DORIZON.- Sachez que nous nous inscrivons pleinement dans cet objectif. Par contre, le temps ne peut pas venir au détriment de sujets qui peuvent être levés par une simple discussion rapide sur certains points.

M^{me} PARIS.- D'accord. Nous entendons bien. Y a-t-il des remarques de la part des personnes qui ont instruit le dossier pour le SEESP ou des membres de la CEESP, sur des aspects qui ont été présentés ?

Le Chef de Projet, pour la HAS.- Oui. Bonjour, je suis chef de projet et j'avais juste une petite question sur l'utilité, si vous pouvez revenir sur votre diaporama, sur les analyses qui ont été non réalisées par Novartis, et notamment l'utilité liée aux poussées. Vous évoquez l'étude Orme et al. de 2007. Vous ne l'évoquiez pas dans votre dossier. C'est bien ce que nous avons trouvé un peu dommage. La littérature est riche, dans la sclérose en plaques, et les choix des utilités qui ont été intégrées au modèle ne font l'objet que de peu de justifications et de peu de présentations d'autres sources d'utilité pour justifier votre choix.

M. PARMENTIER.- Je vais laisser Marine Sivignon répondre à cette question.

M^{me} SIVIGNON.- Bonjour à tous. En effet, concernant les utilités, nous pouvons peut-être admettre qu'il y a eu un manque de notre part d'analyses complémentaires, d'analyses en scénario ou d'investigations d'autres sources. Malheureusement, c'est un choix que nous avons fait peut-être au détriment de ces utilités, au vu de la complexité de ce dossier et du nombre très important de paramètres que nous avons au sein de celui-ci. Nous ne nous sommes pas forcément focalisés sur ces éléments, chose que nous aurions faite en échange technique, parce que nous aurions forcément été orientés là-dessus. En effet, c'est un point sur lequel nous aurions pu davantage nous documenter. Par contre, je rappelle que cela a une incidence sur les résultats qui est vraiment mineure, en termes d'impact notamment sur les utilités liées aux poussées. Comme l'expliquait Romain, le seul paramètre qui pourrait vraiment avoir un impact est celui des utilités liées au handicap selon l'EDSS, et la source choisie est en fait la seule source disponible dans la littérature qui présente des données françaises disponibles par stade EDSS, et qui correspondent donc exactement au modèle qui a été développé.

Le Chef de Projet, pour la HAS.- Bonjour, je suis chef de projet et j'ai une question concernant la méta-analyse. La HAS a mis à jour ses recommandations en 2020 en insistant sur l'importance d'évaluer l'homogénéité des essais qui sont introduits dans la méta-analyse en réseau. Vous citez plusieurs publications en référence. Toutes ces publications insistent sur le fait qu'il y a quand même une certaine hétérogénéité dans les réseaux, du fait notamment des caractéristiques des patients à l'inclusion, qui sont souvent divergentes entre les essais, mais qui sont souvent surtout non rapportées dans les essais.

Ce point est une source d'incertitude très forte, parce que quand on n'a pas les caractéristiques des patients à l'inclusion, on ne peut pas évaluer l'hétérogénéité des essais sur ces éléments, et en général les publications limitent l'analyse de l'incertitude aux données disponibles et évaluent l'homogénéité à partir des seules données disponibles en passant généralement assez rapidement sur l'absence des données à l'inclusion sur les autres essais.

Par ailleurs, plusieurs des références que vous citez ici, et en particulier McCool 2019 qui est la plus récente, et celle à laquelle vous vous référez beaucoup dans votre dossier, fournissent des analyses quantitatives de l'hétérogénéité des essais. Il me semble que cette analyse n'a pas été fournie dans votre dossier.

M. PARMENTIER.- Nous avons quand même mené des analyses de l'hétérogénéité. Nous avons fait plusieurs analyses de sensibilité pour évaluer l'impact de l'hétérogénéité sur la méta-analyse. Nous l'avons également explorée à travers une analyse du paramètre de déviation inter-essais cliniques que nous avons présentée dans le dossier. Peut-être que nous n'avons pas donné une analyse plus poussée sur ce point, effectivement, mais c'est vrai qu'avec la complexité du dossier, la complexité du modèle, le nombre d'essais cliniques inclus dans la méta-analyse, nous avons préféré étoffer les parties qui nous semblaient être les plus pertinentes pour respecter le nombre de pages limitées du dossier, mais l'hétérogénéité a quand même été explorée. Après, je ne sais pas si Bertrand a des choses à ajouter sur ce point.

M. TEHARD.- Ce qui est intéressant ici, c'est de se placer malgré tout dans un contexte d'histoire de l'évaluation et d'histoire de la production de ces méta-analyses, dont personne ne cache qu'elles contiennent de l'hétérogénéité. L'hétérogénéité la plus importante est d'ailleurs sur le fait que désormais, est retenu en critère d'efficacité le CDP-6 tandis que c'est probablement le facteur qui introduit le plus d'hétérogénéité entre les différentes études étant donné que pour 30 % des études les plus anciennes, le CDP-6 était soit pas du tout prévu au protocole, soit réalisé complètement a posteriori. Vous savez très bien qu'un CDP-6, c'est la confirmation d'une évolution du handicap à 6 mois, donc il faut au minimum 6 mois de recul. Avec des études qui

font moins de 48 semaines on sait très bien que la valeur de ce critère d'efficacité sur ces études est très faible.

En fait, la plus grosse hétérogénéité, quand on considère que le CDP-6 doit être le critère le plus important, provient des études passées et pas du tout des études qui se greffent à ce réseau de méta-analyse et dont l'hétérogénéité additionnelle est strictement marginale. C'est là que l'on peut revenir sur l'historique des évaluations et des méta-analyses telles qu'elles ont été publiées et acceptées.

Au contraire, on peut voir que malgré cette hétérogénéité, c'est le CDP-6 qui a prévalu dans des évaluations antérieures, dont celle d'OCREVUS, valant d'ailleurs à l'industriel une réserve du fait qu'il avait maintenu le CDP-3 comme critère le plus robuste. De ce point de vue, il y a effectivement de l'hétérogénéité. Il y a de l'hétérogénéité non mesurée, mais comme elle n'est pas mesurée elle va aussi être difficile à quantifier très correctement. Ce qui est important, par rapport à la conclusion qui a été émise par la commission, c'est cette impression d'effet seuil. Tout d'un coup, on a dépassé un seuil d'acceptabilité sur l'hétérogénéité, ce qui n'était pas le cas avant, tandis que l'on a greffé à ce réseau des études dont l'hétérogénéité incrémentale, au vu de celle existante, du fait d'inclusion d'études sur un temps long de plus de vingt ans, avec des définitions très différentes des critères d'efficacité, paraît difficilement explicable. Comment peut se définir ce seuil à partir duquel tout d'un coup, une méta-analyse qui était parfaitement recevable par le passé ne l'est plus alors que l'on a ajouté une étude qui n'apportait que très peu d'hétérogénéité à ce réseau ?

M^{me} PARIS.- C'est entendu, merci pour votre réponse. C'est un sujet de fond. Je pense qu'il faut probablement que nous travaillions sur ces questions de méta-analyses en réseau. Y a-t-il d'autres commentaires ? Je crois que nous arrivons presque au terme de cette audition. Nous allons délibérer en CEESP, comme il est d'usage après l'audition. Souhaitez-vous ajouter quelque chose ?

M. DORIZON.- Je voudrais encore vous remercier pour cet échange. Vous l'avez compris, nous sommes à votre disposition si demain nous devons être amenés à évaluer d'autres scénarios que nous avons soumis dans notre dossier.

M^{me} PARIS.- C'est entendu, merci beaucoup.

M. DORIZON.- Merci à tous, très bonne journée.

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

© 2006 The Authors

[REDACTED]

[REDACTED]

M^{me} PARIS.- Tout à fait. J'ai vu que tu avais levé la main, Jean-Claude. Je vais te donner la parole. Par ailleurs, s'agissant de l'utilisation de l'échange technique, à l'initiative du service on décide que l'on peut avoir un échange technique pour améliorer le dossier. Dans ce cas-là, le service n'a pas jugé opportun de demander l'échange technique, ce qui est aujourd'hui regretté par le laboratoire. Cette question d'appréciation est compliquée. Je fais tout à fait confiance au service, mais du coup c'est vrai que c'est compliqué si certaines choses auraient pu être précisées, améliorées, etc.

M^{me} FERRETTI, pour la HAS.- Nous nous sommes quand même étonnés du fait que le laboratoire mentionne la possibilité d'améliorer la qualité de son dossier. Je crois que nous sommes dans le cas d'un laboratoire qui a une très bonne connaissance des exigences de la commission, qui a eu de nombreuses occasions de rencontrer le service en rencontre prédépôt. Nous nous sommes quand même étonnés qu'il mentionne le fait de pouvoir améliorer la qualité de son dossier à l'occasion de cet échange technique. Ce n'est pas du tout l'objectif. Je suis désolée pour la coupure, d'ailleurs.

M^{me} PARIS.- J'imagine qu'elle était indépendante de ta volonté, mais je pense que j'ai terminé de faire passer le message comme je l'ai pu. Jean-Claude ?

M. DUPONT.- Cette question du délai est un point important pour l'aspect de suivi d'activité de la Haute Autorité de santé. De fait, les industriels ne se privent pas d'en faire eux-mêmes un argument de critique potentielle des travaux de la commission. En l'espèce, il peut y avoir quand même une dimension un peu dilatoire sur la question des délais, dans le sens où comme Carine le rappelait, nous sommes sur un laboratoire qui n'a pas été privé d'occasions d'échanges avec les services de la Haute Autorité de santé. Peut-être y a-t-il eu, ou n'a-t-il pas proposé d'échange de prédépôt sur ce dossier. Je ne le sais pas, on pourra peut-être nous apporter cette information, mais j'imagine qu'il aurait pu y avoir un tel échange, surtout s'il anticipait des difficultés méthodologiques particulières dans la constitution de son dossier.

Ensuite, comme on l'a dit sur l'échange technique, je n'étais pas rapporteur sur ce dossier et je ne me souviens plus très bien quelles ont été les raisons à la décision de ne pas tenir un tel échange technique, mais je pense que les rapporteurs en sont parfaitement solidaires avec le service. De la même manière, c'est une décision qui a dépassé le cadre strict du service.

N'étant pas rapporteur sur le projet je serai beaucoup plus prudent, mais je crois me souvenir que si l'échange technique n'a pas été tenu, c'est bien sur la base d'une décision sur la base du dossier et d'une évaluation de la qualité du dossier. Après, bien sûr, il y a toujours des aspects qui

auraient pu être améliorés, mais dès lors que l'on n'anticipe pas que cela pourra changer le risque pour un dossier de présenter une réserve majeure, on est vraiment sur une question d'efficience de l'usage du temps du service, au-delà du temps de traitement des dossiers. Il est très important que nous ayons cette réflexion sur les délais. De fait, dans le dossier, je pense qu'il est important qu'il y ait la trace dans nos discussions que ce n'était pas la motivation essentielle de l'absence d'un échange, que l'industriel aurait d'ailleurs pu pallier par l'anticipation d'une demande d'échange précoce.

M^{me} PARIS.- Merci beaucoup, Jean-Claude, c'est très important que tu rappelles tous ces éléments. Catherine ?

M^{me} LE GALES.- Je voudrais juste compléter ce que vient de dire Jean-Claude avec deux éléments. Le premier est que cela fait très longtemps, et je me souviens l'avoir fait moi-même dans des réunions avec les industriels et avec les cabinets de consultants qui les accompagnent, que nous expliquons quel est le rôle de l'échange technique, et notamment le fait qu'il n'est pas systématique et qu'il n'a pas pour but de transformer de manière fondamentale ou structurelle le dossier, mais qu'il a pour but d'éclairer et de faciliter des points, etc.

C'est vraiment quelque chose que nous avons dit à de multiples reprises. C'est quelque chose qui semble mal compris, y compris par un laboratoire extrêmement familier de la commission, donc j'en suis un peu surprise, et je trouve que c'est un argument qui dans le cas d'espèce est difficile à comprendre. J'ai un peu de difficulté à comprendre cela venant de ce laboratoire, compte tenu de son ancienneté et de son expérience dans le travail de soumission de dossiers, du fait qu'il connaît parfaitement bien les avis et les critiques qui ont pu être émises par la CEESP sur les dossiers de ses concurrents, etc. Je suis un peu étonnée, et en tout cas je ne comprends pas cet argument de l'échange technique. Cela fait très longtemps.

Par ailleurs, c'est effectivement une décision collective. Nous en avons discuté en groupe de travail économique. Il n'y avait pas d'attente de la part du groupe de travail économique. En tout cas, il ne nous a pas semblé qu'un échange technique, tel qu'on souhaite qu'il se fasse, avec l'objectif que tu as rappelé, résoudrait éventuellement les difficultés et les évaluations de qualités méthodologiques que nous étions en train de former.

Je pense qu'il y a vraiment la nécessité de le répéter systématiquement et de le repréciser, même si je ne suis pas naïve sur le fait que la répétition est une méthode pédagogique surtout quand on n'a pas envie d'entendre. Je pense qu'il est important d'être encore plus explicites, et peut-être que c'est le genre de phrase qu'il faudra que nous répétions systématiquement, mais il me semble que nous avons travaillé aussi sur un petit chapeau, avant l'envoi des questions en échange

technique, pour rappeler quel était son objet. Je pense que dans le cas d'espèce, nous verrons après et nous discuterons sur le fond du dossier.

Quant à la proposition qui est faite par Novartis de refaire des analyses, ils en ont toute liberté. Ils peuvent tout à fait retirer leur dossier et en redéposer un s'ils le souhaitent.

M^{me} PARIS.- Merci. Ce sont des précisions très utiles, Catherine. Merci beaucoup à tous les deux pour ces rappels. Martine ?

M^{me} BUNGENER.- Je veux bien prendre la parole. Je pense que Lionel avait levé la main avant moi, mais je n'en ai pas pour très longtemps si Lionel accepte. Je voudrais juste faire remarquer, et nous l'avons bien vu puisqu'ils sont revenus à plusieurs reprises là-dessus et que plusieurs personnes l'ont dit, que c'était une vraie stratégie pour eux de nous culpabiliser en nous disant « vous n'avez pas fait l'échange technique ». Ce n'est pas qu'ils n'ont rien compris. C'est qu'ils ont pris ce parti de dire, puisque leur dossier a beaucoup de réserves à la fois majeures et mineures, « vous voyez, c'est de votre faute ». Je pense qu'ils ne sont pas si dupes que cela. Je pense qu'ils connaissent bien. Un certain nombre d'autres risquent de faire comme eux.

À partir du moment où l'échange technique est devenu un moment que certains attendent, et comme ils ne savent pas à quel moment nous disons que nous le faisons ou non, la stratégie est bien de dire « vous ne l'avez pas fait, regardez l'état de notre dossier ». Je pense qu'à un moment, ce n'est pas que l'effet de la répétition ou du fait qu'ils ne veulent pas comprendre. Cela devient un argument tout à fait stratégique et je ne sais pas comment nous pouvons essayer de réfléchir pour le dire très clairement. Il est compliqué de dire « nous ne sommes pas idiots et nous savons bien que si votre dossier a beaucoup de réserves, vous allez faire venir cet argument ».

Peut-être qu'une façon de réfléchir est de nous dire que si nous voyons apparaître beaucoup de réserves, quel que soit l'argument du temps, il vaut mieux discuter avec eux parce que cela les prépare, si je puis dire. C'est juste une réflexion comme cela.

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

M. PERRIER.- Oui, merci. Martine avait levé la main avant moi, et je crois que Valérie Clément également, mais puisque j'ai la parole je la garde. L'industriel a quand même reconnu qu'un certain nombre de points n'étaient pas détaillés ou insuffisamment détaillés dans le dossier. Je vais simplement prendre un exemple, puisque l'industriel est revenu assez souvent sur le dossier OCREVUS. Si nous prenons la méta-analyse en réseau du dossier OCREVUS, tout est quand même bien cadré dans cette partie du dossier, avec une évaluation du risque de biais pour chacune des études admissibles dans la méta-analyse en réseau, avec des analyses de sensibilité conduites sur la méta-analyse, des analyses d'hétérogénéité sur chaque comparaison deux à deux et des

analyses de cohérence. C'est vrai que dans le dossier KESIMPTA, nous n'avons pas ce niveau de détail, en tout cas pour certaines catégories d'évaluation.

M^{me} PARIS.- Notre chef de projet souhaite-t-elle préciser ce point avant que nous ne passions à autre chose ? Je vois d'autres demandes de parole.

Le Chef de Projet, pour la HAS.- Pour compléter ce que disait Lionel, mais il l'a très bien dit, effectivement nous n'avons notamment pas l'analyse quantitative de l'hétérogénéité telle qu'elle avait été fournie pour le dossier précédent et telle qu'elle est publiée dans notre avis. En plus, ils savaient bien que c'était une information qui pouvait nous être utile, puisque nous l'avions publiée dans l'avis précédent.

M^{me} PARIS.- D'accord. C'est une précision importante.

Le Chef de Projet, pour la HAS.- J'ai juste un point supplémentaire. Ils disent qu'ils n'ajoutent pas d'hétérogénéité par rapport au réseau existant, sauf qu'en ajoutant deux essais supplémentaires, ils ajoutent forcément de l'hétérogénéité. C'est intrinsèque, en particulier parce qu'ils l'ont bien dit, ils n'ont pas le même critère de jugement que les autres essais. Ils recalculent donc leur critère de jugement pour s'aligner avec celui des autres essais, mais leur essai n'a pas été développé sur ce critère de jugement recalculé. Il a bien été développé avec une analyse statistique qui a été prévue pour le nouveau critère de jugement et pas celui des anciens essais, donc il ajoute de l'hétérogénéité. Par ailleurs, il ajoute une liaison supplémentaire par rapport aux comparateurs les plus pertinents puisque maintenant ils sont à cinq liaisons d'OCREVUS. Ils se situent comme les comparateurs d'OCREVUS, mais ils sont à cinq liaisons d'OCREVUS. Il y a beaucoup d'incertitude.

M^{me} PARIS.- Si je peux me permettre, juste pour être certaine de bien comprendre ce point, j'ai quand même compris de l'un des interlocuteurs qu'il admettait qu'il y avait plus d'hétérogénéité par l'inclusion de cette nouvelle étude et qu'il semblerait y avoir un seuil d'hétérogénéité qui n'est plus acceptable, ce qui pour moi paraît un peu contradictoire avec ce que tu viens juste de dire, mais je ne doute pas que c'est sans doute quelque chose qui m'a échappé.

Le Chef de Projet, pour la HAS.- C'est vrai qu'il y a deux éléments. Il y a d'une part le fait qu'ils n'ont pas fourni les analyses quantitatives de l'hétérogénéité que nous aurions souhaité avoir. C'est le premier point.

M^{me} PARIS.- Et qui étaient dans le dossier d'OCREVUS, puisqu'il y avait l'argument de l'équité.

Le Chef de Projet, pour la HAS.- Oui.

M^{me} PARIS.- Il n'est donc pas recevable. Ce n'est pas que nous traitons les dossiers différemment. C'est que dans l'autre dossier, il y avait plus de choses.

Le Chef de Projet, pour la HAS.- Tout à fait. C'est le premier point. Ensuite, le second point, qui est commun à tous les dossiers, est que nous avons une hétérogénéité qui, quant à elle, n'est pas analysée et qui est liée à toutes les données non renseignées dans les essais cliniques de la méta-analyse. C'est vrai dans les publications aussi. C'est systématiquement mentionné dans les limites des publications en disant « on a pu évaluer l'hétérogénéité qui semble relativement acceptable, ou qui peut être analysée dans des analyses complémentaires, mais évidemment on n'a pas pu analyser ce que l'on n'avait pas, et on n'a pas les données manquantes ». C'est un problème plus général lié au fait de savoir à partir de quand une méta-analyse est suffisamment robuste, ou l'hétérogénéité a été suffisamment analysée pour que l'on puisse en tirer des conclusions, en termes d'aide à la décision.

M^{me} PARIS.- D'accord. Concernant cette histoire de seuil acceptable d'hétérogénéité, ce que j'ai compris de leur argument, c'est qu'ils ne nient pas avoir ajouté de l'hétérogénéité à ce qui existait déjà dans toutes les méta-analyses en réseau, et qu'ils se demandent juste à partir de quel moment on n'accepte plus cette hétérogénéité.

Le Chef de Projet, pour la HAS.- C'est une bonne question, mais elle n'entraîne pas à elle seule la réserve majeure sur ce dossier. Elle est bien liée aussi au manque des analyses quantitatives. Après, la question du seuil est une vraie question, mais de toute façon dans OCREVUS cela s'est traduit par une incertitude majeure. Il n'y a pas eu de réserve, mais il n'y a pas eu de résultat non plus. On n'est pas non plus sur une conclusion sur l'efficacité.

M^{me} PARIS.- D'accord. C'est important. J'ai des demandes de prise de parole. Je ne sais pas dans quel ordre elles se sont manifestées.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Bonjour. J'ai deux commentaires. Le premier est complètement méthodologique. Le deuxième s'inscrit dans la suite des remarques de Jean-Claude et de Catherine pour l'amélioration du process.

Concernant le premier commentaire, je trouve que leur argument, en termes de temps, n'est pas convaincant parce qu'ils auraient pu dégager des éléments de leur méta-analyse et mettre en exergue les points forts et atténuer un peu la critique sur l'hétérogénéité. Je pense qu'ils ne l'ont pas fait. J'ai eu l'occasion avec notre chef de projet de lire le rapport de méta-analyse deux fois. Je pense qu'ils n'ont pas pu valoriser les points qu'ils ont bien faits dans ce rapport, à savoir la méthode d'estimation qui était applicable avec une bonne méthode d'estimation, ce qui n'est pas souvent le cas de méta-analyses en réseau complètement composées de comparaisons indirectes. Pour la question de l'hétérogénéité, ils auraient pu dire, pour la comparabilité à l'inclusion, « on a les variables clés » ou « on ne les a pas », et si l'on n'a pas les variables clés, ils

auraient pu indiquer quelles seront les conséquences d'un point de vue qualitatif. Ils auraient pu le dire.

D'un point de vue quantitatif, sans parler des délais, il suffit juste de compter les essais qui ont été pris en compte dans leur méta-analyse, de dire si ce nombre d'essais est suffisant pour réaliser une méta-régression et dire « je ne peux pas réaliser une méta-régression parce que je n'ai pas suffisamment d'essais comme vous l'avez constaté dans votre expertise. Même si je peux réaliser une méta-régression pour explorer quantitativement l'hétérogénéité, je n'ai pas les variables de facteurs de modification », et c'est toujours le cas, c'est vrai, des méta-analyses pour les maladies chroniques ou en oncologie. Il y a toujours cette hétérogénéité. Je pense qu'ils n'ont pas montré comment ils pouvaient contourner cela avec expertise et techniquement parlant, sans parler des questions institutionnelles et des dates. C'est ma première remarque.

Je pense que la deuxième est un élément qui va dans une optique d'optimisation du travail plutôt pour nous. Je pense que nos chefs de projet ont relu les rapports techniques des autres méta-analyses pour pouvoir dégager les éléments positifs et négatifs parce que l'industriel a mis l'accent sur cet aspect et il a peut-être raison. Quand on compare des méta-analyses, il faut comparer les rapports complets des méta-analyses d'un point de vue technique et des détails.

Il se peut qu'une méta-analyse soit bonne en matière de réseau, comme le disait Lionel, mais qu'elle ne soit pas bonne en revanche en matière d'estimation, parce qu'on ne vérifie pas. Le plus important, ce sont les estimations et ensuite c'est l'hétérogénéité. Je pense qu'il y a des éléments que nous pourrions améliorer dans le futur, mais pas d'inquiétude, parce qu'aujourd'hui le domaine des méta-analyses en réseau est un domaine qui varie tous les jours, tous les mois. À chaque fois, on implémente des méthodes statistiques qui sont récemment publiées.

Je pense que là-dessus, il faut améliorer le travail par la suite quand on fait des méta-analyses. On regarde ce qui est le plus prioritaire. Il y a l'estimation, ils n'ont pas fait d'erreur. Après il y a l'hétérogénéité, mais pas seulement et je pense que c'est une question qui pourrait être améliorée pour que nous puissions aider les industriels, dans le sens de les aider à soumettre et à ne pas induire un temps très important pour nous. Le deuxième aspect que je souligne va dans une voie positive qui nous concerne, qui concerne le NICE et qui concerne tout le monde aujourd'hui. Ce n'est pas évident d'analyser les méta-analyses en réseau. Chercher à standardiser n'est pas bon. L'hétérogénéité en tant que telle est importante à explorer, mais elle est insuffisante parce qu'elle touche la précision et la consistance d'un estimateur. Ce qu'il faut voir, ce sont les facteurs de modification, l'épidémiologie. La comparabilité est-elle assurée dès le départ ? Si non, pourquoi ? Y a-t-il une incertitude majeure ?

Merci de m'accorder ce temps pour faire ces commentaires.

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

M. RUSCH.- Très rapidement, parce que beaucoup de choses ont été dites, il y a deux critiques formulées par l'industriel vis-à-vis de la CEESP, à la fois la question de la réunion technique et l'équité par rapport à d'autres études. Je trouvais en tout cas que ce que disait Lionel tout à l'heure était vraiment très important. Je regardais de nouveau le dossier OCREVUS et je pense que la question du seuil d'hétérogénéité acceptable est une question, mais l'autre question est quand même d'être en capacité de discuter de cette hétérogénéité. Je pense qu'effectivement, sur ce plan, ils auraient peut-être pu faire un peu différemment, très certainement. Le dossier a des éléments intéressants. Ce dossier aborde des points intéressants sur les aidants et sur un certain nombre de points, mais je pense que sur ce point il y a un gap de leur part et il faut bien le souligner, me semble-t-il.

L'autre élément porte sur la question des autres études et de l'équité de la CEESP. Je pense qu'il y aura peut-être à rappeler le fait que les avis vis-à-vis des produits sont indépendants les uns des autres et que comme le disait à l'instant notre chef de projet, les données aussi évoluent et les éléments de doctrine qui sont les nôtres ont peut-être aussi évolué entre 2018 et 2020. Ce n'est pas incongru, me semble-t-il, que nous soyons dans une perspective d'amélioration de l'appréciation des études qui nous sont fournies.

M^{me} PARIS.- Merci beaucoup pour ces précisions, Emmanuel. Jean-Claude ?

M. DUPONT.- Je vais essayer d'être très court parce que je ne suis pas sûr d'apporter grand-chose par rapport aux discussions. Il y a deux points qui me paraissent vraiment importants et qui ont été soulevés par l'industriel. Il y a cette question de l'échange technique. J'entends l'argument de Martine sur le fait que cela peut les aider à anticiper les critiques et les points d'attention de la commission. Je pense qu'il y a un vrai enjeu. Après, il ne m'appartient pas du tout de le dire, mais ce serait éventuellement une question à voir avec l'industrie du médicament. Il y a une vraie question de nature de la procédure de la commission qui est basée sur l'expertise d'un dossier qui est remis, et la phase contradictoire du processus commence après que l'expertise du dossier et son évaluation ont été menées par le service et par la commission.

Sur cette question du seuil, on sent bien que les industriels n'aimeraient pas que l'on travaille avec un seuil. De la même manière, il y a un travail spécifique pour la commission. Pour le dire autrement, et il n'y a pas d'automatisme de seuil. En l'absence de seuil, il n'y a pas d'automatisme pour accepter toute forme d'hétérogénéité. C'est ce travail spécifique de la commission qui conditionne la possibilité de transmettre des informations au CEPS.

M^{me} PARIS.- Merci, Jean-Claude. Je ne vois pas d'autres demandes de parole. Nous sommes un tout petit peu en retard pour entamer le sujet sur la doctrine. Je déduis, de toutes ces prises de

parole, que nous n'avons pas l'intention de remettre en cause les réserves majeures. Ai-je bien compris ? Y a-t-il quelque chose que l'on aimerait requalifier ? Carine ?

M^{me} FERRETTI, pour la HAS.- Ce n'est pas du tout par rapport à la question des réserves. C'est plutôt par rapport à la procédure sur laquelle vous aviez eu des interrogations, mais je ne sais pas si vous préférez que nous revenions sur ce point une fois que nous aurons voté l'avis lui-même. Je serai rapide. Le laboratoire a rencontré le service en rencontre de prédépôt. Cela n'engage en rien la commission, dans tous les cas, mais il n'y a pas eu d'interrogation spécifique sur les points qui ont conduit à des réserves sur la méta-analyse en réseau.

Le dossier était en prédépôt et il y avait une demande très forte du laboratoire d'aller vite et d'être dans les mêmes délais d'instruction que la CT. C'était juste ce point. C'est également pour répondre à cette demande qu'il n'y a pas eu d'échange technique, mais pas seulement, puisque nous avons conclu que l'échange technique était peu opportun pour d'autres raisons et compte tenu de la nature des réserves. En tout cas la réaction d'aujourd'hui par rapport à l'absence d'échange technique est un peu en incohérence avec les demandes qui avaient été formulées depuis le dépôt.

M^{me} PARIS.- Merci. Je demandais dans le tchat à nos chefs de projet si elles avaient des propositions sur les trois requalifications. Avez-vous des choses particulières à présenter ou puis-je déduire, de tous les échanges qui viennent d'avoir lieu, que nous refusons les trois requalifications des réserves majeures demandées ?

Le Chef de Projet, pour la HAS.- C'est vrai que contrairement à toutes les autres réserves, nous n'avions pas fait de proposition, mais nous étions plutôt dans le sens de refuser les requalifications et donc de rester sur des réserves majeures pour les trois.

M^{me} PARIS.- De toute façon c'est ce que j'ai déduit de tous les échanges que nous venons d'avoir. Catherine ?

M^{me} LE GALES.- Je me suis demandé s'il n'y avait pas à faire juste un tout petit travail de toilettage de la rédaction des motifs pour lesquels nous mettons des réserves majeures. Je pense qu'il y a peut-être un peu d'explicitation qui pourrait être apportée, ce qui ne change rien au fait que je vous suive totalement sur le fait de maintenir les trois réserves majeures. À la lumière de nos discussions et de l'audition, dans la manière dont on explicite les arguments qui nous ont conduits à porter ces niveaux de réserves, cela vaudrait peut-être la peine que vous les regardiez de nouveau pour éviter toute ambiguïté sur l'idée d'un seuil, etc. Je pense qu'il y a quelques points qui pourraient mériter d'être toilettés à la marge, mais cela ne change rien à l'évaluation finale.

M^{me} PARIS.- Cela paraît-il possible à nos chefs de projet de proposer quelque chose avant le vote ? À moins que ce ne soit pas nécessaire.

M^{me} LE GALES.- De ce point de vue, je ferai confiance à nos chefs de projet et aux rapporteurs. Ma remarque n'est pas spécifique à ce dossier. Souvent, dans les commentaires des industriels sur les qualifications des réserves, on s'aperçoit que certains des arguments que nous avons développés ne sont pas tout à fait compris par l'industriel, et parfois pour des raisons purement rédactionnelles. Je me disais que cela s'appliquait peut-être aussi dans ce cas particulier.

M^{me} PARIS.- Nous ferons donc ces remarques après. Nous voterons les avis tout à l'heure, comme prévu. Vous avez sans doute remarqué que les votes étaient prévus juste après.

(La séance se poursuit.)

Le Chef de Projet, pour la HAS.- Je vous partage la modification que nous vous proposons d'apporter à la rédaction. Elle est très courte. C'est dans la formulation de la réserve majeure liée à la méta-analyse en réseau. Il nous semble que les deux autres réserves majeures ne créaient pas de confusion. Par contre, sur la méta-analyse en réseau nous vous proposons de corriger la rédaction en mentionnant « irrecevabilité de la méta-analyse en réseau proposée du fait des limites de l'analyse de l'hétérogénéité », qui est précisée comme liée à « de nombreuses données non rapportées dans les essais, une forte variabilité observée dans les données rapportées et une analyse quantitative insuffisante ». Nous renvoyons au tableau de synthèse dans lequel tous ces éléments ont été détaillés.

M^{me} PARIS.- D'accord. Pour moi, ça va. Quelqu'un a-t-il un commentaire ?

(La commission n'exprime aucune observation.)

M^{me} PARIS.- Apparemment, non. Je propose donc que nous passions au vote, Carine.

M^{me} FERRETTI, pour la HAS.- Je sais qu'il y a eu quelques départs. J'appellerai peut-être des personnes qui sont déjà parties mais je préfère balayer tous ceux qui étaient là ce matin.

M^{me} PARIS.- Je ne sais pas si Emmanuel a pu nous retrouver, puisque nous l'avions perdu à cause d'un problème de connexion.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Résultat du vote :

Favorable : 12 voix

M^{me} PARIS.- Très bien. Je crois que nous pouvons conclure.