

Commission Évaluation Économique et Santé Publique

6 juillet 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 465 : TUKYSA (SEAGEN France SAS)

Un Chef de Projet du SEESP.- Bonjour à tous. Nous allons vous présenter le dossier TUKYSA, [REDACTED]

[REDACTED]. Il est indiqué dans le cancer du sein HER2+. Je fais quelques rappels sur le cancer du sein HER2+. En termes d'épidémiologie, il représente 31,7 % des nouveaux cas de cancer chez la femme. Environ 20 % des cancers du sein présentent une surexpression ou une amplification des récepteurs HER2. La survie médiane chez les patientes HER2+ métastatiques est de l'ordre de 50 mois, et on a jusqu'à 50 % des patientes qui sont atteintes de cancer métastatique du sein HER2+ qui vont développer des métastases cérébrales au cours de leur maladie.

Qu'en est-il de la surexpression HER2 ? Il faut savoir que HER2 est une protéine présente à l'état naturel dans l'organisme. Elle a un rôle dans la régulation de la prolifération cellulaire, et au cours d'un cancer, on a une augmentation anormale de ces récepteurs lorsque l'on surexprime justement ce récepteur HER2, qui a pour conséquence de favoriser la croissance des cellules cancéreuses, ce qui en fait un cancer plus agressif.

En termes de mécanisme d'action, le tucatinib est un puissant inhibiteur sélectif du domaine intracellulaire de la tyrosine kinase. Sa particularité est qu'il va avoir une forte affinité pour le récepteur HER2 et une faible affinité pour le récepteur EGFR, ce qui va permettre de réduire les toxicités, notamment les rashs cutanés sévères et les affections gastrointestinales. La liaison de tucatinib à la tyrosine kinase va entraîner un certain nombre d'inhibitions de signalisation intracellulaires qui vont notamment diminuer la prolifération cellulaire, la survie tumorale, ainsi que le processus de métastases.

S'agissant de la place de tucatinib dans la stratégie thérapeutique, nous sommes chez des patientes avec un cancer du sein HER2+ localement avancé ou métastatique. En première ligne, ces patientes vont recevoir le trastuzumab-pertuzumab et un taxane. En deuxième ligne, ce sera le TDM-1, donc KADCYLA, en monothérapie. En troisième ligne, on n'a pas vraiment de traitement standardisé recommandé à ce stade de la maladie. On a plusieurs protocoles, notamment lapatinib et capécitabine, le trastuzumab et une chimiothérapie, mais aussi le KADCYLA s'il n'a pas été utilisé en deuxième ligne de traitement, et nous avons notre fameuse association trastuzumab-capécitabine-tucatinib.

En ce qui concerne le contexte de la demande, les revendications de l'industriel auprès de la HAS sont un SMR important et une ASMR de niveau III. Le prix est de [REDACTED] euros TTC pour une boîte de 84 comprimés de 150 milligrammes et [REDACTED] euros TTC pour une boîte de 88 comprimés de 50 milligrammes, ce qui fait une dépense moyenne d'environ [REDACTED] euros TTC par an. La

population cible est estimée par le laboratoire entre 2 571 et 3 335 patients par an, et le chiffre d'affaires annuel est d'environ [REDACTED] d'euros TTC par an à 2 ans.

En ce qui concerne les caractéristiques de l'évaluation et notamment les choix structurants, l'objectif est le même que le périmètre de l'AMM. Le type d'analyse fournie par le laboratoire est une analyse coût-efficacité et coût-utilité. La perspective est collective. L'horizon temporel est fixé à vie entière, c'est-à-dire 8 ans, avec des analyses en sensibilité à 10 ans, diminuant le RDCR de 1,7 %, et à 5 ans, qui augmentent le RDCR de 12,6 %. L'actualisation est à 2,5 %, avec des analyses de sensibilité de 0 et 4,5 %. La population d'analyse est la population de l'indication, avec des analyses en sous-groupe chez des patientes présentant des métastases cérébrales.

En ce qui concerne les comparateurs, nous avons des comparateurs qui sont inclus dans l'évaluation. C'est le trastuzumab-capécitabine, lapatinib-capécitabine et TDM-1, donc KADCYLA. Ces 3 protocoles représentent environ 65 % des protocoles effectués en pratique réelle.

Nous avons ensuite 3 protocoles qui n'ont pas été intégrés faute de données disponibles, à savoir le trastuzumab-vinorelbine, le trastuzumab-gemcitabine et le trastuzumab déruxtécane. Ces protocoles représentent un peu plus de 15 % de la pratique en vie réelle.

Nous avons d'autres protocoles qui séparément représentaient moins de 5 % de la fréquence totale d'utilisation en pratique réelle, et qui n'ont donc pas été intégrés à l'analyse. Ils représentent un peu moins de 20 % d'utilisation.

Nous avons donc à peu près 35 % des comparateurs qui n'ont pas pu être inclus dans l'essai faute de données, ou parce que les protocoles représentent trop peu, séparément, en termes de fréquence d'utilisation. Nous vous proposons donc de mettre une réserve mineure sur ce point.

En ce qui concerne les données cliniques, elles s'appuient sur l'essai HER2CLIMB, qui est une étude de supériorité randomisée, contrôlée, versus un comparatif actif en double aveugle, de phase 2. La population est la population de femmes adultes atteintes d'un cancer du sein HER2+ localement avancé ou métastatique, préalablement traitées par trastuzumab, pertuzumab et TDM-1. Je dis « femmes », mais je crois que c'était aussi ouvert aux hommes.

Nous avons 410 patients ayant reçu le protocole tucatinib-trastuzumab-capécitabine, et 202 patients ayant reçu un placebo, le trastuzumab et la capécitabine.

En termes de résultats, le critère principal était la survie sans progression. On obtient 7,8 mois versus 5,6 mois, avec un gain médian de 2,2 mois, soit une réduction statistiquement significative du risque de progression ou de décès de 46 %.

En critère secondaire, nous avons la survie globale. On obtient 21,9 mois versus 17,4 mois, soit un gain médian de 4,5 mois, donc une réduction statistiquement significative du risque de décès

de 34 %. Enfin, nous avons une survie sans progression chez les patientes atteintes de métastases cérébrales, qui était aussi un critère secondaire, et nous sommes à 7,6 mois versus 5,4 mois, donc également un gain médian de 2,2 mois chez ces patientes, et donc une réduction statistiquement significative du risque de progression ou de décès de 52 %.

En ce qui concerne l'analyse critique du modèle médicoéconomique, je vais passer la parole à l'autre chef de projet.

Un Chef de Projet du SEESP.- Merci. En ce qui concerne la modélisation, je dis un premier mot sur la population simulée. L'industriel a pris celle de l'essai HER2CLIMB. Ce que l'on peut dire sur cette population d'essai, c'est qu'il n'y avait pas d'inclusion de patients avec un score ECOG supérieur à 1. C'est un score qui permet de décrire l'état de santé général des patients. Or, l'indication du produit, la demande de remboursement, n'est pas du tout restreinte à ces patientes. Nous avons donc une petite restriction dans l'essai sur ce score ECOG. Nous avons les résultats d'une étude observationnelle, qui a été réalisée par Kantar, qui permet un peu de décrire les patientes en France traitées dans cette indication. On observe dans cette étude environ 30 % de patientes avec un score ECOG supérieur à 1, donc un score ECOG de 2. Ce critère d'exclusion questionne sur la transposabilité de la population de l'essai à la population française, mais cela reste quand même une restriction courante dans les essais cliniques, donc sur ce point nous vous proposons simplement une réserve mineure.

Si nous regardons maintenant la structure du modèle qui a été choisie, il s'agit d'un modèle d'aire sous la courbe en trois états de santé, très classique en oncologie. Nous avons l'état de survie sans progression, l'état de survie post-progression et le décès. Les données d'efficacité utilisées pour alimenter le modèle proviennent de la littérature, puisqu'une méta-analyse en réseau a été faite pour obtenir les données d'efficacité pour les comparateurs.

Je dis quelques mots sur cette méta-analyse en réseau. Nous vous avons remis ici le gros réseau qui a été développé initialement par l'industriel, sauf que nous avons simplement quatre interventions dans l'analyse. Pour l'analyse en France, en tout cas, nous avons un réseau réduit qui a pu être mis en place, et qui ne concerne donc que les interventions entourées en rouge ici. C'est très pratique d'avoir réduit ce réseau, puisqu'ici nous n'avons pas du tout de problème quant à l'hypothèse de proportionnalité des risques, vu que cette hypothèse est vérifiée pour tous les essais, ce qui nous permet tout simplement d'utiliser les hazard ratios qui sont issus de cette méta-analyse en réseau. Les données d'efficacité dans le modèle sont implémentées de la façon suivante. Nous avons les courbes de survie sans progression et de survie globale du bras comparateur de l'essai, donc trastuzumab + capécitabine, qui ont été extrapolées via une méthode tout à fait conforme. Sur ces courbes-là, on a pu appliquer les hazard ratios issus de la

méta-analyse pour dériver les courbes de survie sans progression et de survie globale des comparateurs.

Si nous regardons maintenant les événements intercurrents qui sont pris en compte, nous avons bien sûr les événements indésirables. Seuls les événements de grades 3-4 ont été pris en compte, avec une fréquence supérieure à 1 % observée dans l'essai clinique HER2CLIMB. Classiquement, les événements indésirables n'ont d'impact que sur l'utilité et les coûts. Pour simplifier la modélisation, ils ont été pris en compte uniquement au premier cycle du modèle. Cette hypothèse est faite aussi puisqu'il n'y a pas un détail suffisant pour tous les comparateurs pour permettre une prise en compte étalée dans le temps.

En ce qui concerne la durée de traitement, l'industriel a fait l'hypothèse qu'elle était égale à la durée de survie sans progression, ce qui est cohérent avec les RCP des traitements, qui précisent que le patient peut être traité jusqu'à progression, mais cela ne permet pas de prendre en compte les arrêts de traitement liés à une toxicité trop forte, par exemple, ou d'autres causes d'arrêt. C'est une hypothèse simplificatrice, puisqu'il n'y avait pas les courbes de durée de traitement disponibles pour tous les comparateurs. Globalement cela ne pose pas de problème, puisque c'est un choix qui reste plutôt conservateur. On observe des durées de survie sans progression un peu plus longues que les durées de traitement dans l'essai HER2CLIMB.

Il est fait l'hypothèse qu'après la progression, les patientes reçoivent un autre traitement. Les traitements administrés post-progression ne sont pas repris de l'essai clinique, mais sont repris de la fameuse étude observationnelle, menée par Kantar, qui permettait de décrire la prise en charge après la progression.

La raison pour laquelle l'industriel n'a pas utilisé les traitements de l'essai clinique, c'est tout simplement parce qu'il y a beaucoup de traitements administrés dans l'essai qui ne sont pas disponibles en France. En fait, il n'était pas possible de les prendre en compte dans les coûts, par exemple, puisque ce sont des traitements que nous n'avons pas. Au final, cette hypothèse de ne pas utiliser les traitements de l'essai en l'absence de données en France est compréhensible. Néanmoins, cela ne permet pas d'être cohérent avec les courbes observées dans l'essai pour tout ce qui se passe après la progression. De toute façon, les traitements post-progression n'ont d'impact que sur les coûts, et nous avons une analyse de sensibilité qui a été faite, qui modifie ces traitements post-progression pour essayer de se rapprocher au plus de ce qui a été donné dans l'essai. Nous voyons que l'impact sur les résultats reste assez contenu, donc sur ce point nous vous proposons simplement une réserve mineure.

Si nous nous intéressons maintenant aux données d'utilité, l'industriel a collecté dans son essai clinique de l'EQ-5D, la version 5L, avec un questionnaire administré à l'inclusion dans l'essai, puis

tous les 2 cycles jusqu'au cycle 12, puis tous les 3 cycles. Tous les patients ont reçu un questionnaire 30 jours après la progression pour avoir une idée de la valeur d'utilité en post-progression. Nous avons des désutilités qui sont prises en compte, associées aux événements indésirables, et qui sont issues de la littérature.

En ce qui concerne maintenant les coûts, il n'y a pas de remarque particulière sur les différents postes de coût et sur les différents coûts pris en compte dans l'analyse. En revanche, nous avons simplement un point qui pose problème dans les hypothèses du laboratoire, à savoir la façon de calculer les coûts d'acquisition.

Pour certains produits, les doses sont dépendantes du poids et de la surface corporelle, ce n'est pas du tout un problème. Nous avons soulevé un point sur la dose administrée aux patientes, puisque nous nous sommes rendu compte que l'industriel faisait l'hypothèse que les doses reçues étaient inférieures aux posologies décrites dans les RCP des traitements, et pour tous les traitements. Par exemple, nous allons avoir une dose de tucatinib de 89 %, qui est prise en compte dans le modèle, et une dose de capécitabine de 74 %. En revanche, il n'y avait pas la donnée pour le trastuzumab, donc une hypothèse a été faite. Pour les autres comparateurs, ce sont des données issues de la littérature qui ont été utilisées. Le problème est que cette hypothèse de réduction de la dose n'a pas du tout été explicitée dans le rapport technique sur le calcul du coût d'acquisition, alors que finalement cela va quand même impacter de façon importante les coûts totaux.

Nous avons pu faire tourner une analyse qui faisait l'hypothèse d'une dose à 100 %, donc une dose égale à la posologie du RCP, et on se rendait compte que le RDCR augmentait d'environ 28 % si l'on utilisait les posologies recommandées. Sur ce point, nous vous proposons une réserve importante, puisque l'industriel n'a pas du tout présenté cette hypothèse de réduction de la dose. Nous n'avons aucune explication sur le rationnel et la transposabilité en pratique des pourcentages utilisés.

Nous pouvons passer tout de suite aux résultats de l'analyse. Nous avons 4 comparateurs inclus, mais au final nous n'avons que 3 interventions sur la frontière d'efficience. Elle se compose du trastuzumab + capécitabine, du TDM-1, et du tucatinib en association. Le RDCR du tucatinib est finalement calculé versus le TDM-1, et nous avons un RDCR de 298 148 euros par QALY.

Si nous regardons les résultats des analyses de sensibilité probabilistes sur ce RDCR, avec dans un premier temps le nuage de points, nous observons que 18 % des simulations qui sont dans le quadrant nord-ouest indiquent que l'association avec le tucatinib est dominée par le TDM-1. Ce graphique nous montre bien l'incertitude qu'il peut y avoir autour des résultats de la méta-

analyse en réseau, et donc autour des données d'efficacité relative notamment entre ces deux produits.

En face, nous vous avons remis la courbe d'acceptabilité multioptions. On voit que c'est l'association avec le tucatinib qui maximise le bénéfice net à partir d'une disposition à payer d'environ 255 000 euros par QALY. Nous observons que le tucatinib a une probabilité de 70 % d'être coût-efficace à partir d'une disposition à payer d'environ 360 000 euros par QALY. On se rend compte aussi que cette probabilité reste stable autour de 70 % quand on monte ensuite dans les dispositions à payer.

Si nous regardons maintenant les résultats de l'analyse déterministe, nous nous rendons compte que les paramètres qui influencent le plus les résultats sont, dans un premier temps, les hazard ratios sur la survie globale. C'est bien ce que l'on voit aussi dans les analyses probabilistes. Nous avons aussi le poids moyen estimé pour les patients qui peut influencer le résultat, puisque c'est une variable utilisée pour calculer les coûts d'acquisition des traitements. Enfin, un autre paramètre est celui des scores d'utilité dans l'état sans progression.

Enfin, nous avons les analyses en scénario, qui permettent de conforter les choix qui ont été faits, notamment sur les extrapolations, puisque nous voyons que si nous testons différentes fonctions, nous avons des variations du RDCR qui restent contenues entre -12 % et +12 %, et nous n'avons pas d'autres hypothèses qui font trop grimper le RDCR. Une analyse qui est intéressante est l'analyse avec une diminution de l'effet de traitement après les 2 ans de suivi dans l'essai, et nous avons là un RDCR qui augmente de moins de 10 %. L'hypothèse d'absence de partage des flacons fait baisser le RDCR, mais ce sont principalement les comparateurs que cela va impacter, et c'est principalement le prix des comparateurs qui va augmenter, plutôt que celui du tucatinib. Voilà pour les analyses en scénario.

Si nous récapitulons les réserves de l'analyse de l'efficience, nous vous proposons 3 réserves mineures et 1 réserve importante sur les coûts d'acquisition, avec cette hypothèse d'une intensité de la dose qui serait inférieure à celle du RCP.

Nous pouvons maintenant passer à la proposition d'avis de la commission, dans un premier temps en ce qui concerne l'efficience. Nous représentons ici les résultats de l'efficience avec la frontière d'efficience, et le RDCR versus TDM-1, qui est estimé à 298 148 euros par QALY sur un horizon temporel de 8 ans.

Nous précisons bien que ce résultat s'interprète uniquement au regard de l'hypothèse d'une diminution des doses administrées par rapport aux doses recommandées dans les RCP. Nous présentons le RDCR avec l'hypothèse des doses à 100 %, avec un RDCR qui augmente de 28 % pour atteindre 381 333 euros par QALY versus le TDM-1. Nous précisons que l'efficacité relative

du tucatinib, ainsi que son prix, sont les paramètres qui sont susceptibles d'impacter le plus le RDCR, puisque d'après les analyses de sensibilité déterministes, la variable qui influence le plus le résultat est bien le hazard ratio du tucatinib sur la survie globale. Nous notons que cette variation du hazard ratio fait varier le RDCR de plus ou moins 23 % quand on le fait varier de façon arbitraire.

Les analyses de sensibilité probabilistes du RDCR du tucatinib en association versus le TDM-1 mettent en évidence l'incertitude associée à l'efficacité relative entre ces deux traitements, puisqu'on obtient 18 % des simulations dans le quadrant où le tucatinib est dominé, c'est-à-dire qu'il est plus cher et moins efficace.

Cela reflète bien les résultats de la méta-analyse en réseau, qui n'a pas permis de mettre en évidence de gain statistiquement significatif de tucatinib en association versus le TDM-1, sur la survie globale notamment. D'après la courbe d'acceptabilité multioptions, le tucatinib en association devient la stratégie qui maximise le bénéfice net à partir d'une disposition à payer de 255 000 euros par QALY. Nous reprecisons la disposition à payer pour atteindre une probabilité d'être coût-efficace de 70 %. Si on ne monte pas plus haut que 70 %, c'est parce que cette courbe va stagner et ne va pas monter au-delà de 70 %.

Enfin, nous présentons des résultats avec des baisses de prix du tucatinib, en sachant qu'à partir d'une baisse de prix de 10 %, nous avons une modification de la frontière d'efficience, donc le RDCR n'est plus calculé versus le TDM-1 mais versus le trastuzumab + capécitabine. Nous pourrions revenir sur ces baisses de prix juste après puisque nous les présentons de toute façon dans la conclusion.

En ce qui concerne l'analyse d'impact budgétaire, suite à ce qui a été discuté au groupe technique, nous n'avons pas eu d'analyse d'impact budgétaire puisque les estimations de chiffre d'affaires de l'industriel à 2 ans sont inférieures au seuil de 50 millions d'euros, mais nous précisons qu'une analyse d'impact budgétaire aurait été utile pour documenter les impacts financiers attendus de l'introduction du produit sur le marché pour l'assurance maladie, puisque si nous considérons l'incertitude sur la population cible et les parts de marché, au final le chiffre d'affaires reste incertain. Nous sommes sur une estimation de l'industriel et nous ne sommes pas à l'abri qu'il dépasse les 50 millions d'euros.

Nous vous présentons maintenant la conclusion de la commission.

Compte tenu de ce qui précède, la Commission d'évaluation économique et de santé publique conclut que :

- sous les hypothèses retenues par l'industriel, le tucatinib en association au trastuzumab et à la capécitabine est associé à un RDCR de 298 148 euros par QALY versus le TDM-1 sur un horizon temporel de 8 ans ;
- ce résultat est probablement sous-estimé puisqu'il ne prend pas en compte l'utilisation des traitements selon la posologie décrite dans les RCP. Une hypothèse non justifiée de dose moyenne administrée inférieure à celle présentée dans les RCP a été faite, minimisant ainsi les coûts d'acquisition. L'utilisation des doses indiquées dans les RCP augmente le RDCR de 28 % ;
- le résultat de l'analyse de référence apparaît élevé, des baisses de prix significatives sont nécessaires pour diminuer le RDCR. À titre d'exemple, des baisses de prix de 50 % et 70 % modifient la frontière d'efficience et aboutissent à des RDCR de 152 483 euros par QALY et 107 212 euros QALY respectivement versus trastuzumab + capécitabine ;
- des baisses de prix plus importantes seraient nécessaires pour atteindre ces mêmes résultats si l'efficacité relative versus TDM-1 était moindre en pratique courant de soin, et si les posologies étaient équivalentes à celles du RCP.

Pour terminer, nous vous présentons les données complémentaires que nous proposons à l'industriel de collecter en pratique courante de soins. Bien évidemment, nous lui demandons des données d'efficacité comparatives sur le long terme par rapport à tous les traitements d'intérêt en France. Nous demandons aussi à l'industriel de nous donner des informations sur les doses de traitement effectivement administrées aux patients en pratique courante de soins, et enfin de collecter des données de qualité de vie des patients.

Voilà pour notre présentation. Je vais laisser la parole aux rapporteurs.

Mme PARIS.- Merci. Martine et Nicolas, je vous laisse vous coordonner.

Mme BUNGENER.- Je peux commencer. En tout cas, merci pour cette présentation orale particulièrement claire. C'est un dossier certes méthodologiquement bien fait, mais vous l'avez entendu, de la part de l'industriel il y a beaucoup de lacunes sur les explications, et beaucoup d'incertitude demeure. Merci aux chefs de projet pour la richesse des débats et des explications qu'elles nous ont données tout au long de l'analyse de ce dossier, ce qui permet d'apprendre beaucoup de choses et d'entendre véritablement les limites d'un tel dossier.

Je vais être très brève. J'approuve complètement l'ensemble de l'analyse et la conclusion proposée, notamment sa concision, et le fait de l'avoir bien resserrée autour des montants de RDCR, puisque comme vous l'avez entendu, c'est vraiment un gros enjeu de ce dossier. Malgré cet accord, je voulais vous proposer la modification d'un début de phrase, en tout cas dans le

troisième tiret. J'ai été gênée, [REDACTED] nous n'avons pas eu le temps d'en rediscuter. Cela n'a pas d'importance, c'est l'objet aussi aujourd'hui. J'ai été juste gênée par le fait d'écrire « le résultat de l'analyse de référence apparaît élevé ». Bien sûr ce n'est pas faux, mais ce qui me gêne, c'est le verbe « apparaître », qui est un peu subjectif, et le terme « élevé », parce que nous n'avons pas vraiment de référentiel lorsque nous sommes juste au moment de cette phrase. Nous ne savons pas à quoi l'on se réfère.

J'aurais juste proposé, mais c'est vraiment juste de la forme, plutôt qu'« apparaît », d'écrire « conduit à un RDCR élevé, probablement surestimé », ce qui renvoie directement au premier tiret et ne nous pose pas cette question d'avoir un référentiel sur ce qui est élevé ou pas élevé, avec la notion d'apparaître qui est pour moi trop subjective. Après, je reprendrais exactement la suite de la même façon, avec « des baisses de prix significatives ». Vous voyez, c'est quelque chose de complètement superficiel et formel, mais c'est vrai que la notion d'« apparaître » me gêne un peu, dans l'idée d'un surgissement qui est certes explicite dans l'ensemble du dossier, mais qui dans une conclusion me gêne un peu. C'est tout. En tout cas, bravo et merci.

Mme PARIS.- Merci. Nicolas a-t-il des remarques ?

M. VINAY.- Je remercie les chefs de projet pour leur travail et les échanges que nous avons pu avoir en préparation. Comme cela a été dit précédemment, nous sommes sur un dossier qui est d'une bonne qualité méthodologique. Nous avons une analyse coût-résultat qui est jugée acceptable par la CEESP. Nous avons une population de la demande de remboursement qui est superposable à celle de l'AMM, et les comparateurs retenus dans la modélisation étaient ceux qui étaient attendus.

L'industriel revendique un RDCR de 298 148 euros par QALY versus le TDM-1 au prix retenu, mais la CEESP estime que ce RDCR est probablement sous-estimé en raison de la prise en compte de coûts diminués en lien avec une posologie inférieure du tucatinib dans le modèle par rapport aux recommandations de pratique clinique. Ceci n'a été justifié à aucun moment par l'industriel. On estime donc un RDCR qui serait plus proche de 380 000 euros si les posologies étaient conformes aux recommandations de pratique clinique, et ce sont des valeurs de RDCR qui semblent très élevées et pour lesquelles des baisses de prix importantes devraient être consenties afin d'arriver à des chiffres moindres.

En conclusion, la CEESP propose une réserve importante sur les hypothèses de doses réduites, qui n'ont pas été justifiées, mais également deux réserves mineures, qui portent sur la transposabilité de la population simulée par rapport à la population attendue en vie réelle en raison de l'absence de patients avec un score ECOG supérieur à 1, alors que nous en avons une proportion d'environ 30 % généralement attendue dans ce type de cancer. Nous avons également

des traitements post-progression modélisés qui ont été différents de ceux qui étaient vus dans l'essai clinique. C'est également une réserve mineure.

Enfin, nous pouvons regretter l'absence de dépôt de l'AIB, compte tenu d'un chiffre d'affaires revendiqué par l'industriel qui était autour de [REDACTED] d'euros, un chiffre probablement sous-estimé et probablement supérieur à 50 millions d'euros. Voilà mon rapport.

Mme PARIS.- Merci beaucoup, Nicolas. Y a-t-il d'autres commentaires sur cet avis ? Hassan ?

M. SERRIER.- Je fais juste un petit commentaire rapide. Il y avait 2 points, rapidement, peut-être 3. Le premier est que j'ai trouvé très intéressant le point sur le coût d'acquisition. J'ai trouvé très intéressant qu'il apparaisse très clairement, et c'est le cas. Je trouve cela vraiment très bien, parce que c'est un point sur lequel on doute et il apparaît très bien dans la conclusion.

Le deuxième point qui me semble très important, et j'ouvre la discussion là-dessus parce qu'il devrait peut-être apparaître dans la conclusion de manière plus explicite, c'était l'histoire de la courbe d'acceptabilité. Je trouve qu'elle est quand même assez informative. Il faut quand même atteindre 300 000 euros et quelques par QALY pour que l'on commence à voir apparaître tucatinib et je me demande si nous ne devrions pas remettre un mot là-dessus parce que c'est quand même un résultat important. Je trouve qu'il est bien décrit dans l'avis, mais je me demandais si nous ne devions pas le mentionner à un moment dans la conclusion.

D'une manière générale, mais c'est plus un point de doctrine, je me posais la question de savoir s'il fallait qualifier systématiquement le niveau d'incertitude. Je trouve que l'on n'en parle pas explicitement, mais c'est plus une question de doctrine, donc j'anticipe un peu sur de prochaines discussions.

Mme PARIS.- Juste avant de donner la parole à Jean-Claude, sur cette valeur de disposition à payer pour atteindre 70 % de chance d'être coût-efficace, il y a écrit 360 ici tandis que dans la conclusion il est écrit 630. Est-ce moi qui me trompe ?

Un Chef de Projet du SEESP.- C'est peut-être une inversion de chiffre.

Mme PARIS.- Oui, mais du coup, quel est le bon ?

Un Chef de Projet du SEESP.- D'après la courbe, nous sommes bien à 360, quoi que. C'est peut-être une inversion de chiffre.

Mme PARIS.- Là, pour atteindre les 70 %, je vois plutôt 630.

Un Chef de Projet du SEESP.- Oui. Cela monte doucement, mais ça a l'air d'être plutôt cela.

Mme PARIS.- C'est une petite chose à corriger. Jean-Claude, est-ce en rapport direct ? Tu peux peut-être faire ton commentaire maintenant. Nous répondrons aux deux questions ensuite.

M. DUPONT.- Ce n'est pas en rapport direct, donc il n'y a aucun problème pour faire mon commentaire plus tard. Simplement, cette inversion de chiffre renforce la proposition d'Hassan.

Mme PARIS.- Oui, d'ajouter à la conclusion cet aspect. Nous avons déjà cette phrase.

Un Chef de Projet du SEESP.- Oui, nous l'avons écrite à l'endroit où nous présentons les conclusions de l'analyse critique, mais c'est vrai que nous ne l'avons pas reprise dans les conclusions de la CEESP. C'est quelque chose que nous pouvons ajouter à l'endroit où nous finissons de présenter le résultat, avant de parler des baisses de prix, si vous êtes tous d'accord.

Mme PARIS.- Le faisons-nous, en général ?

Un Chef de Projet du SEESP.- Je ne sais plus. Je crois que cela dépend des conclusions. Je crois que nous l'avons déjà mis. Il suffit de rouvrir deux ou trois dossiers.

Un Chef de Projet du SEESP.- C'est une question qu'avait déjà posée Emmanuel la dernière fois par rapport à l'interprétation de la courbe multioptions, et qui rejoint en partie le point de vue de Hassan. Comme il y a plusieurs traitements sur la frontière d'efficience, généralement, quand on fait une interprétation d'une courbe multioptions et que l'on se focalise sur deux traitements, il faut peut-être dire ce qu'il se passe pour l'autre, avant que le traitement en question soit coût-efficace, pour la proportion de probabilité qu'un autre traitement sur la courbe d'efficience soit coût-efficace.

Cela permet de garantir la bonne interprétation de la courbe multioptions, qui est une courbe qui s'interprète avec une continuité. Si l'on dit tout de suite ce qu'il en est à 70 %, que se passe-t-il avant ? Il y a au moins trois options, donc nous ne sommes pas dans un monde binaire où l'on a une interprétation classique. Cela permet de montrer un peu au décideur ou à tout lecteur par la suite que dans une courbe multioptions, sur la frontière, il y a un comparateur qui a une petite part de coût-efficacité, et qu'il y a ensuite un autre comparateur qui a une autre part, ou une grande part, comme ici.

Mme PARIS.- Comment dirais-tu cela, par exemple ici, avec juste un seul des comparateurs ?

Un Chef de Projet du SEESP.- Je ne sais pas. La question que je pose au chef de projet est la suivante. Avant que le tucatinib soit coût-efficace, quelle est la proportion pour que l'autre soit coût-efficace dans le début de la courbe ? Avant cette disposition à payer, il y a certainement un autre traitement qui est coût-efficace.

Un Chef de Projet du SEESP.- Cela a l'air d'être le trastuzumab-capécitabine.

Un Chef de Projet du SEESP.- Voilà. Il faut donner le pourcentage et tout ce qui est associé à ce traitement pour que l'on puisse voir l'intérêt d'une courbe multioptions. Sinon, nous sommes

dans un monde binaire, ce qui n'est apparemment pas le cas ici semble-t-il puisque la frontière d'efficience comprend 3 traitements.

Mme LE GALES.- Je vais dans le même sens. Je pense que le point que vient de soulever notre chef de projet est important par rapport à une situation nous aurions un produit que l'on comparerait à une agrégation de traitements indifférenciés. Cela explique aussi les niveaux de RDCR. C'est-à-dire que les niveaux de RDCR que vous présentez dans la conclusion, c'est juste par rapport au précédent. Ce n'est pas par rapport à une option.

Je pense donc que c'est vraiment important pour comprendre les niveaux de RDCR auxquels on arrive par rapport à une situation où l'on ne comparerait que deux traitements, c'est-à-dire un traitement standard quel qu'il soit. Ici, nous avons plusieurs traitements, donc au final le produit est efficient, mais nous allons être sur des incréments de coût et d'efficacité qui sont calculés sur le dernier. Là, c'était des TDM-1, si je comprends bien ou si je lis correctement les courbes. Cela me paraît important pour comprendre. Je ne sais pas comment l'écrire. Je trouve que c'est très difficile à expliquer, mais il me paraît important de bien faire comprendre par rapport à quoi le RDCR est calculé.

Quelque part, quand on est dans du multioptions, si le produit est à la fin comme ici et suppose des dispositions à payer plus importantes que les autres, il est assez logique que l'on arrive avec des niveaux de disposition à payer très élevés, voire extrêmement élevés, voire plus. Je ne sais pas comment le dire simplement.

Mme PARIS.- À cet endroit-là, tu veux dire ? Dans la conclusion, c'est toujours précisé. J'étais en train de retourner au texte que nous avons eu. Je crois qu'il est systématiquement précisé par rapport à quel comparateur le RDCR a été calculé.

Mme LE GALES.- Oui, tout à fait. Je crois que c'est vraiment important. Quand on compare des RDCR, il faut vraiment faire attention à se rappeler les choses basiques mais que l'on oublie souvent, c'est-à-dire ce par rapport à quoi on compare. On peut arriver à des RDCR extrêmement élevés. Si on compare deux niveaux de RDCR, l'un peut paraître extrêmement élevé alors qu'en réalité la comparaison ne se fait pas du tout par rapport à la même option, et cela peut expliquer en partie pourquoi le RDCR est extrêmement élevé. C'est vrai que là, la question du positionnement par rapport à KADCYLA est quelque chose qui n'est pas négligeable.

Mme PARIS.- Oui.

Mme LE GALES.- KADCYLA est un produit que nous avons vu antérieurement dans la CEESP. Je pense que dans la conclusion c'est bien, mais quand on est à la question dans la suite de la

discussion que nous venons d'avoir sur la façon de présenter les 70 %, il faut vraiment faire attention.

Un Chef de Projet du SEESP.- Du coup, êtes-vous favorables à ce que nous le précisions dans la conclusion, ou est-ce que nous n'ajouterions pas juste des précisions sur la partie en ce qui concerne l'efficacité ? Que souhaitez-vous faire ?

Mme PARIS.- Je ne vois pas d'inconvénient à ce que nous le précisions ici. Catherine, as-tu une idée de nos habitudes ? Pardon, Hassan, tu voulais parler.

M. SERRIER.- C'est peut-être un peu tard maintenant par rapport à ce que je voulais dire. C'était pour revenir sur ce que j'avais évoqué. C'était juste une interprétation que je trouvais forte de ce graphique, mais il y avait deux informations. La première, avec la prudence qu'indique Catherine, est que nous avons un RDCR extrêmement élevé pour arriver à 70 %.

La deuxième est qu'il faut arriver à des RDCR élevés pour dépasser des niveaux ridicules de pourcentage de probabilité d'être coût-efficace puisque le graphique nous dit que pour tucatinib, à 200 euros on doit être à 10 % ou un peu plus. Si l'on monte à 250 000 euros, on est à 30 %. Je trouve malgré tout que ce sont des informations intéressantes, puisque cela veut dire que pour que la probabilité d'être coût-efficace de tucatinib ne soit pas proche de 0, il va falloir des niveaux élevés. Pour qu'elle atteigne un plafond qui se situe à 70 %, et on ne parle pas de 80 %, ce sont des niveaux extrêmement élevés. Cela peut aussi venir appuyer le fait qu'il y ait sans doute besoin de diminuer les prix ou autres pour réussir à diminuer cela.

Je trouve que c'est cela qui manquait dans la conclusion. En soi cela ne manque pas, mais je trouve que c'est une information importante du dossier qui mériterait peut-être d'être remise, peut-être justement au niveau du tiret qui précède le moment où nous évoquons une éventuelle baisse de prix pour appuyer le point et dire « attention, nous sommes certes sur des RDCR élevés, mais nous avons aussi une probabilité d'être coût-efficace en l'état qui est discutable ».

Mme LE GALES.- Si je peux rebondir sur ce que vient de dire Hassan, je trouve que c'est intéressant parce que cela nous fait sortir d'une logique strictement par produit, où l'on ne regarde pas l'efficacité du produit, mais où l'on s'interroge sur la prise en charge thérapeutique la plus efficace pour cette indication.

Je trouve qu'il est intéressant d'ajouter aussi cette entrée-là. C'est-à-dire que toute la conclusion est faite sur le produit, le fait de savoir s'il est efficace ou non, et ce que l'on peut en dire. Maintenant, si nous nous intéressons à la question de savoir quelles seraient les stratégies thérapeutiques à promouvoir sur la base de l'efficacité, nous voyons comme tu le dis que de toute façon, compte tenu des prix des produits qui existent aujourd'hui sur le marché, il faut des

dispositions à payer déjà très élevées, voire extrêmement élevées, pour arriver à des niveaux de pourcentage que l'on pourrait souhaiter voir, à 30 %, 50 %, 70 %, et que l'arrivée de TUKYSA fait encore franchir une étape en termes de niveau de disposition à payer. Je trouve que c'est quand même une information extrêmement intéressante.

Mme PARIS.- D'accord. Je pense que nous pouvons essayer de proposer une formulation et d'y revenir en fin de séance pour vous laisser le temps de rédiger.

Mme LE GALES.- Ce que je comprends, c'est que l'idée est de compléter la conclusion en prenant cette fois-ci une réflexion autour de l'efficacité d'une stratégie thérapeutique pour cette population. Pour cette population de patients, aujourd'hui nous avons tous ces produits. Que pouvons-nous dire sur l'efficacité de tous ces produits, et quel est le niveau d'efficacité pour quelle probabilité ? Comment TUKYSA va-t-il venir se positionner ou non ? Ce que nous voyons, c'est qu'il arrive encore après.

Avec les produits qui sont aujourd'hui sur le marché dans cette indication, on a des niveaux de disposition à payer qui sont très élevés, pour des probabilités qui restent relativement faibles. Si l'on veut passer à des niveaux de probabilité de l'ordre de 50 %, il faut accepter de payer tel niveau, je ne sais plus à quel niveau on arrive, et de toute façon TUKYSA vient encore après, d'une certaine manière. C'est-à-dire qu'il faut une disposition à payer encore plus élevée. Cela ne modifie pas la frontière d'efficacité des stratégies thérapeutiques existantes. C'est cela qui est une information intéressante. Ce n'est pas un produit qui change la hiérarchie des stratégies existantes en matière d'efficacité.

Un Chef de Projet du SEESP.- C'est plutôt commun. Nous ne voyons pas de produit qui arrive moins cher.

Mme LE GALES.- Cela pourrait arriver. On peut rêver. Pourquoi faut-il toujours payer plus cher ?

Mme BUNGENER.- N'est-ce pas déjà inclus dans le tout dernier point de la conclusion de la commission, avec « des baisses de prix encore plus importantes » ? C'est peut-être là qu'il suffirait d'ajouter une phrase parce que pour moi, c'est déjà dit.

Un Chef de Projet du SEESP.- Pourrions-nous dire que tucatinib a une probabilité d'être le traitement le plus efficace à hauteur de 70 % pour une disposition à payer de 530 000 euros par QALY, par exemple ?

Mme PARIS.- Voulez-vous bien remonter la courbe d'acceptabilité multioptions ?

M. SERRIER.- Une solution pourrait être d'être factuel, c'est-à-dire de dire quelque chose comme « pour une disposition à payer de 200 000 euros, le tucatinib n'a une probabilité que d'environ

10 % d'être coût-efficace, et il faut atteindre 630 000 euros pour avoir une probabilité de 70 % ». Je trouve que c'est parlant.

Mme PARIS.- Ou alors nous pourrions commenter l'endroit où les courbes se croisent.

M. SERRIER.- Oui, voilà, nous pouvons dire que tucatinib devient le traitement qui a la probabilité d'être coût-efficace la plus importante à partir de tant. Je pense qu'encore une fois, il y a deux informations. Nous parlons souvent des 80 %, habituellement, mais nous parlons souvent de ce montant qu'il faut atteindre pour avoir une certitude importante, mais il faut qu'il y ait le début de la courbe. Vraiment, elle monte très tard. Nous pourrions être factuels en donnant juste une information sur ces deux parties-là.

Un Chef de Projet du SEESP.- Du coup, nous donnerions des informations à partir de 200 000 euros, disons, en prenant un point à 200 000 euros. Finalement, j'ai vérifié, c'est 630 000 euros par QALY à partir du moment où la courbe commence à se stabiliser. Nous pourrions donc prendre ces deux points. Cela vous convient-il ?

Mme LE GALES.- KADCYLA est bien celui qui est en marron clair ?

Un Chef de Projet du SEESP.- Oui.

Mme LE GALES.- Ce qui me choque, c'est que la fenêtre d'efficience est très, très étroite, quand même.

Un Chef de Projet du SEESP.- C'est-à-dire ?

Mme LE GALES.- Nous sommes quelque part entre 250 000 et un peu moins de 300 000 euros pour 40 %, et après on passe sur tucatinib. Il faudrait peut-être regarder plus précisément, mais je suis étonnée que ce ne soit pas KADCYLA ici. C'est ce que je trouve intéressant aussi. Nous sommes probablement sur des prix faciaux, ce n'est pas le vrai prix, etc., mais cela est aussi vrai pour les autres.

Mme PARIS.- Veux-tu ajouter quelque chose ?

Un Chef de Projet du SEESP.- J'ai une proposition qui rejoint celle de Catherine et Hassan. D'ailleurs c'est la plus classique, dans l'interprétation. Quand on a une courbe multioptions, on l'interprète de manière continue. Tout d'abord, comme le disait Hassan, il faut être factuel. Qu'observons-nous à partir de 0 ? Quelle est la courbe la plus coût-efficace ? On donne l'information sur le traitement qui est coût-efficace pendant cette phase.

Ensuite, quelle est la courbe qui est au-dessous des autres ? On donne l'intervalle de la disposition à payer. Enfin, en deuxième ou en troisième lieu, on donne la phase finale, où tucatinib est coût-efficace par rapport aux autres. Nous avons un continuum de dispositions à payer qui commence

à 0. Il faut donc montrer quel est le traitement qui est coût-efficace, qui se situe sur la frontière d'efficience, pour chaque phase.

Je ne vois pas tous les éléments, mais comme cela le décideur voit, avant d'arriver à 200 000 euros par QALY, quel est le traitement qui est plus coût-efficace par rapport aux autres, parce que nous avons A, B et C, avec donc A par rapport à B et C. À partir de 200 000 euros, par exemple, si nous voyons sur le graphique qu'il y a un traitement qui est au-dessus, nous disons « il est coût-efficace entre 200 000 et 250 000 euros, et à partir de 250 000 euros, par exemple, le tucatinib est plus coût-efficace que les autres, parce qu'il maximise le bénéfice net ». Une courbe d'acceptabilité multioptions, cela s'interprète d'une façon continue. Cela veut dire que l'on ne donne pas une information partielle sur un traitement sur la frontière d'efficience, sinon on peut biaiser le raisonnement. Je pourrai regarder cela en détail tout à l'heure.

Un Chef de Projet du SEESP.- Après, je me pose une question. Cela a-t-il un intérêt d'entrer autant dans le détail de cette courbe multioptions dans la conclusion ?

Mme LE GALES.- Je pense que le point, c'est que nous voulons montrer que de toute façon il faut des niveaux de disposition à payer d'au moins 200 000 euros pour commencer à envisager d'autres stratégies thérapeutiques que la première. C'est cette idée que nous avons envie de transmettre.

Un Chef de Projet du SEESP.- Je suis tout à fait d'accord toi, Catherine. C'est pour cela que la manière dont Hassan le proposait était très bien. Nous pouvons rester là-dessus, si tout le monde est d'accord.

Mme BUNGENER.- Je suis d'accord avec la proposition d'Hassan. Elle est plus factuelle, et il est plus simple de l'envisager lorsque l'on n'est pas entré à fond dans le dossier. Sinon, on est quand même un peu interprétatif.

Mme PARIS.- Nous essayons comme cela ?

M. VINAY.- Essayons comme cela. Nous ne pouvons pas rentrer non plus trop dans les détails de l'interprétation.

Un Chef de Projet du SEESP.- De toute façon, ce sont les courbes. C'est la façon dont on les interprète normalement.

Un Chef de Projet du SEESP.- C'est simplement une description de la courbe en elle-même.

Un Chef de Projet du SEESP.- C'est tout bêtement ce qui est écrit ici. Il faut aller à 255 000 euros pour que ce soit le tucatinib qui maximise le bénéfice net, et de toute façon la probabilité d'être coût-efficace ne va pas aller au-delà de 70 %. Nous pouvons dire un mot sur ce qu'il se passe

avant, et le fait que quoi qu'il arrive le TDM-1 a lui-même la meilleure probabilité d'être coût-efficace entre 200 000 et 250 000 euros, quelque chose comme cela. Nous ne pouvons pas aller beaucoup plus loin que ce que dit le graphique.

Mme BUNGENER.- Oui. Le graphique est clair, je crois. C'est juste la question de savoir si nous remettons un point dans la conclusion.

Un Chef de Projet du SEESP.- C'est dit juste avant dans ce qui concerne l'efficacité, mais nous pouvons ajouter un tiret assez simple si vous voulez que ce soit mis en lumière.

Mme PARIS.- Bon.

Mme LE GALES.- Reviens sur cette phrase. Cela ne revient-il pas simplement à ajouter quelque chose au début ? Après « d'après la courbe d'acceptabilité multioptions », est-ce que cela ne revient pas à ajouter juste « le produit qui est le plus coût-efficace jusqu'à 200 000 euros », avec le reste de la phrase inchangé modulo la modification ? Nous pouvons mettre que d'après la courbe d'acceptabilité multioptions, jusqu'à 200 000 euros par QALY, de toute façon c'est l'association trastuzumab-capécitabine.

Un Chef de Projet du SEESP.- Ensuite, nous avons KADCYLA aux alentours de 200 000 euros, et à 255 000 euros c'est le tucatinib. En fait, nous pouvons écrire littéralement le résultat de la courbe entièrement.

Mme LE GALES.- Voilà. Vous mettez cela. Comme tu le dis, nous l'avons juste avant donc cela permet d'aller à l'essentiel sur la conclusion.

Un Chef de Projet du SEESP.- Après, dans la conclusion, si vous voulez, nous pouvons remettre juste la phrase qui concerne le tucatinib, si vous voulez le mettre en lumière dans la conclusion.

Mme PARIS.- Nous essayons comme cela ?

Un Chef de Projet du SEESP.- Voulez-vous quand même que nous revenions vers vous pour vous présenter cette phrase ? Je pense que nous nous sommes plutôt mis d'accord sur le contenu et sur ce que nous mettions dans cette partie et dans la conclusion. Je ne pense pas que ce soit de nature à nécessiter d'y revenir.

Mme PARIS.- Je suis d'accord. Je pense que nous pouvons voter. Il y a juste Jean-Claude qui a un commentaire.

M. DUPONT.- Oui. J'ai une petite remarque concernant l'avant-dernier alinéa dans la conclusion de la commission, celui qui commence par « le résultat de l'analyse de référence ». La deuxième phrase semble suggérer que la frontière d'efficacité est modifiée seulement à partir d'une baisse de prix de 50 % à 70 %, or on précise qu'elle est modifiée à partir d'une baisse de prix de 10 %. Je

proposerais donc de la modifier de la manière suivante. « À titre d'exemple, la frontière d'efficience est modifiée à partir d'une baisse de prix de 10 % et des baisses de prix de 50 % et 70 % aboutissent à des RDCR, etc. ».

Un Chef de Projet du SEESP.- Ok.

Un Chef de Projet du SEESP.- Au départ c'était pour éviter les redites.

M. DUPONT.- Je comprends, mais dans ce cas on ne mentionne pas la modification de la frontière d'efficience. En l'occurrence, ici on comprend que la frontière d'efficience est modifiée seulement à partir de baisses de prix de 50 % et 70 %, ce qui n'est pas tout à fait exact.

Un Chef de Projet du SEESP.- Dans la conclusion, nous pourrions donc enlever « modifie la frontière d'efficience » et montrer directement les résultats, puisque nous le disons dans la partie juste au-dessus en ce qui concerne l'efficience. C'est cela ?

M. DUPONT.- C'est cela. Ce sont deux solutions possibles.

Un Chef de Projet du SEESP.- Sinon, nous le répétons encore une fois en disant que cela modifie à partir de 10 % et on reprend exactement le même élément.

M. DUPONT.- Je suis d'accord.

Un Chef de Projet du SEESP.- Dans ce cas, nous l'enlevons pour ne pas porter à confusion sur le fait que cela ne modifie qu'à partir de ces niveaux-là.

M. DUPONT.- Si la CEESP est d'accord, cela allège et permet de concentrer l'information, le point étant la modification du RDCR à cet endroit-là.

Un Chef de Projet du SEESP.- Oui, exactement.

Mme PARIS.- C'est entendu. C'est bon ?

Un Chef de Projet du SEESP.- Du coup, c'est tout bon.

Un Chef de Projet du SEESP.- Nous aurons juste deux éléments à ajouter. En ce qui concerne l'efficience, nous retravaillerons l'explication de la courbe multioptions et dans la conclusion, nous mettrons un petit point en ce qui concerne tucatinib dans cette courbe.

Un Chef de Projet du SEESP.- Comme cela. Ici, sur mon écran, nous ajouterons le début de la courbe dans l'explication, et ici nous parlerons simplement du tucatinib.

Mme PARIS.- C'est entendu. Merci beaucoup. Je pense que nous pouvons voter, Carine.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Résultat du vote :

20

Avis favorable : 15 voix

Avis défavorable : 0 voix

Abstention : 0 voix

Mme PARIS.- Merci beaucoup à tous.