

Commission Évaluation Économique et Santé Publique

28 septembre 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 438 - Bavencio (MERCK SERONO)

M^{me} PARIS.- Nous allons commencer cette séance de la CEESP au cours de laquelle nous allons présenter deux avis économiques sur les produits Bavencio et Venclyxto. On va commencer tout de suite, mais je voulais rappeler que nous n'avons identifié aucun lien d'intérêts des membres de la commission pour le traitement de ces dossiers, mais si l'un d'entre vous réalise qu'il a un lien d'intérêt avec les produits concernés, les laboratoires, leurs concurrents ou les indications, merci de nous le signaler.

Je propose qu'on commence sans attendre avec Bavencio. Les chefs de projet nous présentent le dossier.

Une chef de projet.- Bonjour à tous. Nous allons vous présenter les éléments déposés par la société Merck, en alliance avec Pfizer, en vue de l'évaluation économique du produit Bavencio, l'avélumab.

Quelques éléments de contexte pour débiter. La pathologie dont il est question dans le dossier est le cancer urothélial. Les carcinomes urothéliaux sont des tumeurs qui se développent à partir des épithéliums transitionnels revêtant les voies excrétrices. Les cancers de la vessie sont des carcinomes urothéliaux dans 90 % des cas et d'après le dernier rapport de l'INCa publié en 2019, par son incidence, le cancer de la vessie se situe au 4^e rang des tumeurs solides diagnostiquées chez l'homme et au 14^e rang chez la femme. L'âge médian diagnostic est de 73 ans chez l'homme et de 78 ans chez la femme et la médiane de survie des patients est de 14 à 15 mois.

Selon les recommandations de l'ESMO, la prise en charge thérapeutique de première ligne du carcinome urothélial à un stade localement avancée ou métastatique repose sur la chimiothérapie à base de sels de platine :

- Pour les patients éligibles au Cisplatine, les traitements recommandés sont le protocole Gemcitabine + Cisplatine. Le protocole MVAC intensifié est également une option thérapeutique chez certains des patients.
- Pour les patients qui ne sont pas éligibles au Cisplatine, le traitement recommandé le protocole Gemcitabine + Carboplatine.

La diapositive suivante vous permet de situer l'avélumab dans la stratégie thérapeutique. En effet, lorsque la chimiothérapie ne peut plus être utilisée, que ce soit pour des raisons de toxicité ou du nombre de cycles maximal atteints, les patients qui se trouvent en maladie stable ou en réponse objective sont suivis de manière régulière jusqu'à ce que la maladie progresse. Pendant cette période, il leur est proposé des soins de support qui sont toutes les interventions qui

permettent la gestion de la douleur et les symptômes pour maintenir le bien-être du patient. Il n'existait, jusqu'à l'arrivée sur le marché de la vallée de l'avélumab, pas de traitement d'entretien validé et recommandé dans l'indication considérée.

L'avélumab est un traitement administré après le traitement de première ligne qui vise à maîtriser ou à retarder la progression de la maladie. Le traitement de deuxième ligne est envisagé à partir du moment où la maladie progresse.

L'évaluation présentée soutient une demande d'inscription dans le cadre d'une extension d'indication d'avélumab. L'indication concernée et l'utilisation d'avélumab en monothérapie pour le traitement d'entretien de première ligne des patients adultes atteints d'un carcinome urothélial à un stade localement avancé ou métastatique, dont la maladie n'a pas progressé après la chimiothérapie à base de platine.

Dans cette indication :

- L'industriel revendique un SMR important et une ASMR III versus les soins de support.
- Le prix revendiqué pour le produit est de 856,99 euros TTC par boîte d'un flacon de 10 millilitres.
- La population cible est estimée entre 1 950 et 4 450 patients par an.
- Au prix revendiqué, le chiffre d'affaires prévisionnel pour l'indication mentionnée est estimé par l'industriel à [REDACTED] TTC sur la période qui correspond à la deuxième année pleine de commercialisation.

Nous allons vous présenter les caractéristiques de l'évaluation qui a été soumise. Le tableau suivant présente les choix structurants qui ont été formulés par l'industriel :

- L'objectif de l'évaluation économique est cohérent avec la demande de remboursement et correspond au périmètre de l'AMM.
- L'industriel a proposé une analyse co-efficacité en termes d'année de vie gagnée et une analyse coût-utilité en termes de QALY.
- La perspective est collective.
- L'horizon temporel a été fixé à dix ans, avec des analyses de sensibilité sur un horizon temporel à cinq et à quinze ans. Vous disposez, sur ce tableau, de la variation RDCR induite par chacune de ces analyses.
- Le taux d'actualisation a été fixé à 2,5 %, avec des analyses de sensibilité sur l'absence d'actualisation et sur un taux de 4,5 %.

- La population d'analyse correspond à celle de l'indication revendiquée.
- Les options comparées à l'avélumab sont les soins de support tels que je viens de vous les expliciter.

L'ensemble de ces choix est conforme au guide méthodologique de la HAS.

Je laisse la parole à la chef de projet, qui va vous présenter les données cliniques qui ont servi de support à cette évaluation.

Une chef de projet.- Bonjour à tous. Les données cliniques qui sont le support de cette évaluation est JAVELIN BLADDER 100. C'est une étude de phase 3 de supériorité randomisée contrôlée en ouvert. Elle correspondait à l'évaluation de deux groupes parallèles comparant un groupe qui avait un traitement d'entretien par avélumab plus ses soins de support versus un groupe qui avait uniquement des soins de support. La population, c'étaient des patients ayant un cancer Bavencio non résécable localement avancé ou métastatique, dont la maladie n'avait pas progressé pendant ou après une première ligne de chimiothérapie à base de sel de platine.

En termes de résultats, la survie globale était le critère principal. On obtient une médiane de survie globale avec avélumab et soin de support de 21,4 mois, alors que la médiane de survie pour les soins de support était de 14,3 mois, ce qui correspondrait à un gain absolu de survie globale de 7,1 mois en faveur d'avélumab plus soins de support.

En termes de critères secondaires, la médiane de survie sans progression d'avélumab plus les soins de support est de 3,7 mois. Pour les soins de support seuls, on était à deux mois, ce qui correspond à un gain absolu de survie sans progression de 1,7 mois en faveur de d'avélumab plus soins de support.

Nous en venons à l'analyse critique du modèle médico-économique, tout d'abord avec la modélisation. La population ciblée correspond à la population de l'essai clinique JAVELIN BLADDER 100. Cette population de l'essai clinique ne comprenait pas de patients avec un score ECOG > 1. Pour rappel, le score ECOG permet d'évaluer l'état général du patient, sachant que plus le score est avancé, plus l'état du patient est dégradé. On avait plutôt des personnes en bonne santé dans l'essai clinique, ce qui est plutôt commun dans les essais.

En termes de protocole de première ligne de traitement, dans l'essai clinique, on n'avait pas de patient ayant un protocole MVAC dont vous avez parlé, [REDACTED] dans les diapositives précédentes. C'est un protocole plus intensif que les autres, avec de meilleurs résultats. Ce protocole ne faisant pas partie des protocoles de l'essai clinique, on se questionne sur la

transposabilité de la population de l'essai à la population française et on propose une réserve importante sur ce point.

En termes de modèle, le modèle correspondant est un modèle d'air sous la courbe de type cohorte. Il avait trois états de santé mutuellement exclusifs : préprogression, post-progression et décès. Les données d'efficacité étaient issues de l'essai clinique directement, donc un modèle classique en oncologie.

En termes d'événements intercurrents, nous avons les événements indésirables. Là encore, la source était l'essai clinique. On a pris en compte les événements indésirables de grade 3 et 4 avec une fréquence supérieure à 1 %. Ces événements indésirables impactaient l'utilité et les coûts et ils étaient modélisés en une fois au premier cycle du modèle. La faible occurrence de la plupart des événements indésirables rendait la détermination de leur durée fragile dans le modèle. Et sur ce point-là, on vous propose une réserve mineure. Il y avait certains événements indésirables où on n'avait qu'une seule occurrence et du coup, on s'est basé sur cet événement-là pour déterminer la durée de cet événement indésirable.

En termes de durée de traitement, elle dépendait du traitement qu'on avait reçu et elle a été modélisée par l'intermédiaire des courbes de durée de traitement, ce qui est conforme à ce qui se fait d'habitude.

En termes de traitement post-progression, là encore, la source était l'essai clinique. La problématique est que c'est un essai clinique international avec l'utilisation de nombreux traitements non disponibles en France. Pour la modélisation, le laboratoire a fait une hypothèse, notamment pour l'administration d'immunothérapie en deuxième ligne de traitement. Comme seul le pembrolizumab a l'AMM en France, on a fait l'hypothèse que toutes les immunothérapies qui avaient été administrées au cours de l'essai correspondaient, en France, au pembrolizumab. On vous propose une réserve importante sur ce point.

Concernant la mesure des résultats de santé, notamment l'utilité, l'essai clinique a recueilli l'utilité via le questionnaire EQ-5D-5L. Ensuite, ces scores d'utilité ont été introduits dans le modèle via un modèle statistique multivarié dont les co-variables étaient l'utilité à l'inclusion, la progression et la préprogression. Cette méthode a été jugée conforme. Comme vous pouvez le voir en noir sur ce schéma, vous avez la dispersion des utilités de l'essai clinique et, en rose, celle qui a été estimée via le modèle statistique. On peut voir que la dispersion est plus faible, ce qui permet de réduire les valeurs aberrantes qu'on peut retrouver dans le recueil des questionnaires. C'était une méthode conforme et statistiquement robuste pour la détermination de l'utilité d'un modèle.

Le souci sur l'utilité, c'est qu'elle était plutôt en post-progression. Même si la méthodologie était correcte, le nombre de réponses au questionnaire étant plus faible en post-progression, on a un fort risque de surestimation de cette utilité en post-progression. Justement, les analyses de sensibilité où on a une diminution de moins 20 % de l'utilité en post-production font augmenter le RDCR de 7,9 %. Nous proposons une réserve mineure sur ce point.

En ce qui concerne les coûts, un certain nombre de coûts ont été pris en compte, les coûts d'acquisition, d'administration, le suivi médical, les événements indésirables, le coût des transports et le coût des soins de fin de vie. Nous allons seulement développer les coûts sur lesquels nous voulions revenir en détail, notamment le coût d'acquisition des soins de support.

Pour la détermination des coûts des soins de support, le laboratoire a élaboré une méthodologie discutable puisqu'elle a pris les traitements concomitants qui ont été administrés au patient du bras avélumab dans l'essai. On ne comprend pas pourquoi ils ne sont pas partis du bras soins de support directement. Ils sont partis des patients qui avaient le traitement. En termes de fréquence, ils ont pris les dix premières catégories de traitement concomitant administrées aux patients.

Une fois que ces catégories de traitement ont été déterminées, par catégorie de traitement, par exemple pour la douleur, pour valoriser le traitement dans la catégorie douleur, le laboratoire est allé voir dans les bases de données de l'Assurance maladie et il a déterminé le médicament qui était le plus vendu dans cette catégorie-là. Par exemple, pour la douleur, ça pourrait être du paracétamol. Du coup, il a valorisé cette catégorie-là via ce traitement. C'est une méthodologie complètement discutable, mais en considérant l'analyse de sensibilité à un coût d'acquisition de soins de supports nuls, l'augmentation du RDCR est très limitée puisqu'on a une augmentation de 0,3 %. C'est pour cela que l'on vous propose une réserve mineure sur ce point.

Concernant les coûts des transports, en ce qui concerne les transports remboursés, le laboratoire fait une hypothèse : uniquement 36 % des patients en ALD utiliseraient un transport remboursé. Cette hypothèse pourrait sous-estimer ce coût, sachant qu'il s'agit d'une source qui date de 2012. On le sait, le milieu du transport remboursé est un secteur où l'activité a beaucoup augmenté, notamment en oncologie. On pense que cette proportion de patients est sous-estimée. En ce qui concerne le transport non remboursé, une indemnité kilométrique entre le domicile du patient et l'hôpital a été prise en compte.

Les analyses de sensibilité avec une prise en compte de 100 % des patients utilisant un transport remboursé entraînent une augmentation du RDCR de 2 %. Encore une fois, l'augmentation reste limitée. On propose une réserve mineure sur point.

En ce qui concerne les résultats, on obtient un RDCR en analyse de référence de 188 451 euros par QALY. L'avélumab devient la stratégie qui permet de générer du bénéfice au seuil de disposition à payer de 187 697 euros. C'est le point de jonction que vous pouvez voir sur le schéma. La probabilité qu'avélumab plus soins de support soit coût-efficace est de 81 %, avec un seuil de 300 000 euros par QALY.

En ce qui concerne l'analyse de l'incertitude, dans 100 % des simulations, l'avélumab apparaît comme étant une stratégie plus efficace et plus chère que son comparateur soins de support. Les paramètres qui influencent le plus le résultat sont :

- l'efficacité du traitement, donc la survie globale ;
- le temps sous immunothérapie en post-progression ;
- les coûts des traitements de post-progression par cycle.

Voyons maintenant les résultats de l'analyse de l'impact budgétaire. La population cible de l'impact budgétaire était estimée avec une population incidente de 4 450 patients la première année, ce qui conduit à un résultat de [REDACTED].

Si l'on revient sur la synthèse des réserves que l'on a émises sur l'évaluation de ce dossier, nous avons deux réserves importantes. Concernant la population simulée :

- la transposabilité des patients de l'essai clinique à la population française ;
- les traitements post-progression où le laboratoire a pu faire une hypothèse des traitements post-progression par rapport à ceux qui ont été administrés dans l'essai clinique ;
- une réserve mineure sur les événements indésirables compte tenu de la faible occurrence de ces derniers pour déterminer la durée des événements désirables ;
- deux réserves mineures sur la valorisation des utilités :
 - o l'absence de discussion sur l'impact des données manquantes sur le RDCR, notamment dans l'état post-progression,
 - o la méthode d'estimation des utilités en post-progression qui étaient fragiles et qui conduisent à une surestimation des QALY.

On avait un certain nombre d'autres réserves mineures, notamment sur les coûts, trois réserves mineures sur les coûts :

- le coût d'acquisition des soins supports ;
- le coût d'administration. Le rationnel du choix de la source pour calculer ce coût de l'administration avait été non discuté ;
- le coût des transports, une sous-estimation possible des patients utilisant transport remboursé.

Enfin, on a aussi émis deux réserves mineures :

- sur la validation externe rendue caduque par la sélection des données qui avait préalablement été utilisée pour choisir la loi paramétrique des extrapolations des courbes de survie ;
- sur la transposabilité des patients de l'essai à celles des deux études sélectionnées pour la validation externe qui a été non discutée.

Je repasse la parole à [REDACTED] pour la proposition d'avis.

Une chef de projet.- Je voulais préciser qu'on n'avait pas formulé de réserve sur l'analyse d'impact budgétaire.

La proposition d'avis que nous avons formulée concernant l'efficience sur un horizon temporel de dix ans auprès public revendiqué par l'industriel de 856,99 euros TTC, l'analyse de l'efficience d'avélumab dans l'indication considérée a abouti à un incrément de coûts totaux de 125 741 euros par patient pour la stratégie avélumab et les bénéfices de santé de 0,77 et 0,67 respectivement pour les années de vie gagnées et les années de vie gagnées ajustées sur la qualité de vie pour la stratégie avélumab versus les soins de support et un RDCR de 162 315 euros par année de vie gagnée et de 188 451 euros par QALY versus les soins de support.

Le paramètre ayant le plus d'influence sur le RDCR, c'est l'estimation de l'efficacité en termes de survie globale. Nous notons une variation de plus de 75 000 euros du RDCR lorsque les valeurs hautes et basses sont appliquées. Les autres paramètres ne font que peu varier le RDCR. Dans l'ensemble, les analyses de sensibilité en scénario font varier le RDCR de plus ou moins 5 %. Concernant les analyses de sensibilité probabiliste, la probabilité que l'avélumab plus soins de support soit co-efficace est de 81 % à un seuil de 300 000 euros par QALY. Jusqu'à une disposition à payer d'environ 187 697 euros par QALY, la stratégie soins de support maximise le bénéfice net. Au-delà de cette disposition à payer, c'est la stratégie avélumab plus soins de support qui le maximise.

Concernant l'analyse d'impact budgétaire au prix revendiqué de 856,99 euros TTC, l'impact budgétaire sur les dépenses d'assurance maladie d'utilisation d'avélumab dans l'indication revendiquée s'élève à [REDACTED] d'euros sur trois ans.

Nous proposons la conclusion suivante. Compte tenu de ce qui précède, la CEESP conclut que l'analyse de l'efficacité d'avélumab dans l'indication considérée est acceptable. On rappelle les différents chiffres que je viens d'explicitier sur le réseau temporel défini par rapport aux prix revendiqués par l'industriel. Nous avons souhaité mettre en évidence le fait que, malgré la formulation de deux réserves importantes qui pourraient avoir pour effet une augmentation du RDCR, l'incertitude associée au résultat de l'analyse de l'efficacité est limitée. Elle a été documentée par de nombreuses analyses en scénario qui ont été proposées par l'industriel. Le RDCR défini par l'industriel dans le cadre de cette évaluation paraît fiable. Néanmoins, la recevabilité méthodologique du résultat ne préjuge en rien de l'acceptabilité d'un tel niveau de RDCR par la collectivité.

Nous avons également rappelé que l'incertitude associée à ce RDCR provenait majoritairement de l'extrapolation de la survie globale et de la fragilité de la méthode d'estimation des utilités en post-progression du manque de données. Nous avons précisé qu'une baisse de près de 10 % aboutissait à une diminution du RDCR d'environ 10 %.

Nous avons mis en évidence le point d'attention suivant : l'utilisation du pembrolizumab en deuxième ligne chez les patients qui ont reçu avélumab en traitement d'entretien est limitée en raison du mécanisme d'action assez similaire entre ces deux traitements. Cette modification du protocole actuel de deuxième ligne interroge sur les conséquences potentielles sur la survie des patients en post-progression.

Sur l'analyse d'impact budgétaire, on rappelle les principaux résultats. Au prix revendiqué, l'utilisation d'avélumab dans l'indication considérée se traduit par une augmentation des dépenses de l'Assurance maladie de [REDACTED] d'euros cumulés sur trois ans.

On met également évidence le fait que, compte tenu des délais des développements de nouveaux traitements en cours ou susceptibles d'être prochainement initiés dans cette indication, dans les traitements de première ligne, l'estimation des résultats au-delà de trois ans est incertaine. L'arrivée d'un nouveau traitement de première ligne sera en effet susceptible de réduire la population éligible au traitement de maintenance par avélumab.

Considérant les différentes sources d'incertitudes qui ont été identifiées, il nous semble que les résultats d'analyse de l'efficacité auraient besoin d'être corroborés par des données recueillies en vie réelle qui viseraient à documenter :

- la qualité de vie des patients en pratique courante de soins ;
- une caractéristique de la population traitée, notamment en termes de scores ECOG et de protocoles de soins ;
- les coûts de prise en charge des traitements de soins de support en pratique courante ;
- les types et les durées des événements indésirables pour les patients qui bénéficient d'avélumab en traitement d'entretien.

Merci de votre attention.

M^{me} PARIS.- Merci beaucoup. Je n'ai pas la liste des rapporteurs sous les yeux.

Une chef de projet.- Il s'agit de Hassan Serrier et de Nicolas Vinay.

M. VINAY.- Bonjour. Je commence par remercier [REDACTED] pour leur travail sur le dossier. Comme cela a été évoqué, la liste d'efficience présentée ici, c'est un modèle assez simple. Nous l'avons vu méthodologiquement, notamment en raison de l'absence de comparateurs existants à l'heure actuelle dans l'indication avélumab en entretien. On a une comparaison par défaut avec les soins de support seuls.

Malgré deux réserves importantes qui portaient sur la transposabilité de la population simulée en vie réelle, l'absence de patients qui avaient des scores ECOG > 1, l'autre réserve sur les hypothèses formulées et les traitements post-progression, comme cela a été rappelé dans la conclusion, il y a les résultats finaux dans lesquels on peut avoir confiance.

Le RDCR de 188 451 euros par QALY sur dix ans dans un horizon temporel de dix ans et une AIB de [REDACTED] d'euros sur trois ans, ce sont des résultats plutôt fiables, notamment en raison des analyses de sensibilité qui ont été fournies à l'issue d'échanges techniques par l'industriel.

Ce que je voulais souligner, c'est ce qui a été également porté en conclusion, ce sont des résultats qui, malgré tout, ne sont valables qu'à moyen terme puisqu'on peut raisonnablement supposer qu'il y aura le positionnement d'autres traitements innovants dans l'indication, probablement le positionnement d'autres immunothérapies concurrentes à court terme. Effectivement, on risque d'avoir un positionnement d'avélumab dans la stratégie thérapeutique et on pourra s'attendre, peut-être dans l'avenir, à une réduction de la population cible.

Globalement, je n'ai aucune observation supplémentaire sur le projet d'avis qui me paraît tout à fait conforme. Je valide ce projet d'avis.

Je laisse la parole à Hassan.

M^{me} PARIS.- Je laisse la parole à Hassan.

M. SERRIER.- Merci Nicolas. Je vais être relativement bref parce que Nicolas, tu as à peu près tout dit. Ce n'est pas un dossier qui pose d'énormes problèmes. Je m'associe aux remerciements de [REDACTED] sur la qualité des échanges qu'on a pu avoir et la qualité du travail dans la globalité.

Je vais revenir sur un point. Je voulais souligner, dans ce dossier, la rigueur scientifique avec laquelle (inaudible 00 :27 :16) a réalisé et présenté l'évaluation. Les choix étaient systématiquement justifiés. Comme cela a été dit, l'incertitude pour les choix qui était discutable a été systématiquement ou quasi systématiquement testée. On a des dizaines d'analyses de scénarios. C'est un point important parce que cela nous a vraiment permis de lever pas mal de zones d'ombre et d'écartier des points méthodologiques discutables et qui se sont avérés avoir un impact très faible.

Comme cela est bien dit dans l'avis, malgré deux réserves importantes, on a une incertitude faible autour du résultat. Tout porte à croire que ce ratio se situera autour de 200 000 euros, donc on a une évaluation informative. Pour autant, comme c'est dit également dans l'avis, la qualité méthodologique ne préjuge en rien de l'acceptabilité de ce ratio, qui s'élève quand même à 200 000 euros.

Pour conclure, je suis totalement en accord avec l'ensemble des réserves soulevées et les conclusions de l'avis. Merci.

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

M. POLTON.- C'est juste une petite question sur le coût des soins de support sur lequel il y a une réserve sur les sources. Est-ce que c'est le même coût dans le bras contrôle et dans le bras avec traitement ? Est-ce que la différence est nulle ou est-ce qu'il y a des écarts ? J'ai bien compris que ça avait été pris dans le bras traitement, mais est-ce que c'est reproduit exactement à l'identique dans l'autre bras ?

Une chef de projet.- Oui, bien sûr, c'est reproduit à l'identique puisque les soins de support étaient administrés dans les deux groupes.

M^{me} PARIS.- Merci. Claire.

M^{me} GRANON.- J'ai une question sur les médianes de survie puisqu'on a réparti la population des personnes ayant un cancer de la vessie. Les médianes sont globalement à 14 mois, mais là, on est dans le cadre d'une maladie avancée. Est-ce qu'on a des données sur les médianes quand la maladie est localement avancée ou métastasée ? C'est la première question.

Deuxième question, je m'étonne sur l'évaluation du nombre de personnes concernées. Je trouve que la fourchette est très large. Elle va à peu près du simple au double, je ne me souviens plus précisément des chiffres. Est-ce qu'il n'y a pas moyen d'affiner, puisque ce sont des données disponibles sur le nombre de personnes ?

La troisième et dernière question, c'est sur l'arrêt du traitement initial. Il y a l'arrêt du traitement initial parce qu'on est arrivé au bout des cycles prévus et il y a également l'arrêt du traitement initial à la base de Cisplatine parce qu'il y a des intolérances. Est-ce qu'on a une idée du nombre de cas dans lesquels le traitement a été arrêté pour intolérance ou simplement parce que c'était prévu comme ça ?

Une chef de projet.- Je vais commencer par votre dernière question. Dans l'essai clinique, environ 15 % des patients qui ont dû arrêter le traitement d'entretien pour tout type de cause. Pour la première ligne, on n'a pas eu d'accès à ces données. Est-ce que ce sont des patients qui ont dû arrêter la Cisplatine ou pas ? On n'a pas les motifs. Vu qu'on arrivait chez des patients déjà stabilisés après leur première ligne de traitement, on n'avait pas, en amont, des résultats sur cette première ligne de traitement, juste sur les protocoles qui ont été administrés, mais pas plus de détails.

Votre point sur la médiane de survie, on est sur des médianes de survie pour des patients métastatiques ou localement avancés. Je ne sais pas si [REDACTED] tu as plus d'informations. Je n'ai pas les infos.

M^{me} GRANON.- Au contraire, j'avais entendu que c'était tout patient confondu en termes de tumeur. Ce sont bien les avancées. On est bien sur 15 mois de médiane. Sur le nombre de patients concernés, la fourchette me semblait vraiment large.

Une chef de projet.- Effectivement, c'est une fourchette qui est aussi reprise par la Commission de la Transparence. La fourchette pourrait être un petit peu plus basse, mais on n'a pas de certitude là-dessus. Il me semble que c'est en fonction des sources de données qui avaient été prises, si on prenait les sources de l'INCa ou pas. La fourchette était un petit peu différente. On a demandé au laboratoire de nous donner une fourchette en prenant en compte tous types de sources de données.

M^{me} GRANON.- Pour expliciter ma question sur les raisons pour lesquelles le traitement par Cisplatine platine a été arrêté, c'est qu'on ne peut pas avoir des effets indésirables cumulatifs. Suivant le nombre de personnes qui ont arrêté pour effet indésirable de la première ligne de chimio, ce ne sont pas du tout les mêmes natures de produits. C'est intéressant de savoir si l'on

court le risque d'avoir plus ou moins d'effets indésirables de la nouvelle molécule sur ces patients. C'était la raison.

Une chef de projet.- Effectivement, c'est intéressant. Les immunothérapies n'ayant pas trop de toxicité au niveau rénal, comme peut l'avoir le Cisplatine, je ne sais pas si cela interviendrait dans la décision.

M^{me} GRANON.- Peut-être pas, c'est vrai, mais c'est bien de le savoir.

M^{me} PARIS.- Merci. [REDACTED] tu voulais compléter quelque chose ?

Une chef de projet.- Pour revenir sur la population cible, ce qu'a dit [REDACTED] est tout à fait juste. En revanche, pour l'analyse de l'impact budgétaire, ils se sont fondés sur la fourchette haute et ils ont fait une analyse en scénario sur la fourchette basse.

M^{me} PARIS.- Merci. Y a-t-il d'autres commentaires ? Je voulais juste faire un commentaire qui n'a pas d'application immédiate sur les demandes de données en vie réelle. Je ne sais pas si tu peux revenir sur la proposition d'avis. Je ne propose pas du tout qu'on change quoi que ce soit pour cet avis, mais la réflexion m'est venue. Comme vous le savez, on fait très souvent des suggestions de données complémentaires qui, contrairement à celles que peut faire la Commission de la Transparence quand elle émet des avis conditionnels ou des SMR conditionnels, nos demandes ne sont pas des obligations. Néanmoins, je me demande si parfois, on ne devrait pas être plus précis dans chacune des dimensions. Par exemple les caractéristiques de la population traitée, de dire des choses plus précises de manière, si jamais le dossier revient en renouvellement ou si le même laboratoire présente d'autres demandes, qu'on ait des données un peu plus précises.

Dans ce cas précis, les demandes sont relativement précises. C'est parfois moins le cas. En qualité de vie des patients en pratique de soins, on pourrait peut-être préciser, mais encore une fois, c'était une remarque générale sans aucune application immédiate.

Dominique, tu voulais ajouter quelque chose ?

M^{me} POLTON.- Oui, sur le même sujet, ce serait bien de préciser, mais est-ce qu'il ne faudrait pas aussi parfois hiérarchiser les demandes en fonction de ce qui nous paraît avoir le plus d'importance. Certainement, il est important d'avoir, y compris pour d'autres références, des coûts de prise en charge des traitements de soins de support en pratique courante, mais je me suis demandé si c'était fondamentalement une source d'incertitude puisque si on les a de part et d'autre avec et sans traitement, c'est peut-être moins important, en termes d'incertitude sur le résultat, le bénéfice ou le RDCR, que sur d'autres aspects. Est-ce qu'on n'a pas des choses très

prioritaires, à savoir en vie réelle, et d'autres plus secondaires, comme les niveaux de réserve ? C'est juste une question.

Je dis cela aussi parce que j'ai le souvenir, quand on a travaillé avec la Commission de Transparence et le Service d'Évaluation des Médicaments en 2015, à l'époque, ils avaient fait un retour sur l'expérience des études post-inscription, dont ils avaient eux-mêmes conclu qu'ils avaient demandé énormément de choses et qu'ils avaient été amenés à réduire la voilure sur le nombre de questions posées aux industriels pour simplement arriver à collecter les données. C'est aussi un peu ce souci de se centrer sur les besoins les plus essentiels. Mais tu as raison de dire que de toute façon, ça ne constitue pas une obligation.

M^{me} PARIS.- [REDACTED] tu veux dire quelque chose ?

Une chef de projet.- J'étais en train de regarder la hiérarchisation qu'on avait faite. Quand on a instruit le dossier, c'était celle qui nous paraissait dans l'ordre de priorité. C'est vrai qu'on a rajouté la dernière lors d'une discussion qu'on a pu avoir en GT. En tout cas, c'était comme ça qu'on l'avait construit initialement. J'entends bien les deux remarques que vous avez pu formuler sur ces données complémentaires. Effectivement, ce n'est pas la peine de multiplier les demandes et peut-être qu'il faudrait les préciser.

Une chef de projet.- On est plutôt d'accord, en demander moins, mais plus précisément.

M^{me} PARIS.- Entendu, on peut passer au vote.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Résultats du vote :

Favorable : 16 voix

Défavorable : 0 voix

Abstention : 1 voix

M^{me} PARIS.- Merci beaucoup.