

Commission Évaluation Économique et Santé Publique

14 décembre 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 476 OPDIVO (BRISTOL-MYERS SQUIBB)

M^{me} PARIS.- Nous passons donc au deuxième dossier qui concerne Opdivo pour la même association, dans la même indication. Les chefs de projet nous présentent ce dossier et les rapporteurs étant Jennifer et Driss.

Une chef de projet du SEESP.- Bonjour à tous. Nous allons vous présenter la suite, le dossier Opdivo en association au Cabometyx dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un carcinome à cellules rénales avancées à cellules claires ou comportant un contingent de cellules claires, dossier qui fait suite au dépôt du laboratoire BMS. On souhaitait remercier tous ceux qui ont contribué sur ce dossier, et particulièrement nos rapporteurs qui ont été très sollicités, Jennifer Margier et Driss Berdaï.

Quelques éléments de contexte. Opdivo a obtenu une AMM en procédure centralisée en avril 2021 en association au Cabometyx dans le traitement des patients en première ligne adultes atteints d'un carcinome à cellules rénales avancé. La demande de remboursement est restreinte en raison de la mention « à cellules claires ou comportant un contingent de cellules claires ».

Concernant les revendications de l'industriel :

- L'industriel a revendiqué un SMR important et une ASMR III par rapport au sunitinib.
- Un prix modélisé de 2 481 euros TTC par flacon de 24 ml pour Opdivo.
- Une population cible estimée par l'industriel entre 5 600 à 7 800 patients.
- Un chiffre d'affaires dans l'indication d'environ [REDACTED] d'euros TTC par an à deux ans et un chiffre d'affaires toutes indications confondues de [REDACTED] d'euros TTC par an.

Je passe rapidement sur la pathologie et la prise en charge qui vous ont été présentées tout à l'heure. La prise en charge est dépendante du pronostic : favorable, intermédiaire ou défavorable, avec, en première ligne, principalement des associations à base d'immunothérapie et les inhibiteurs de tyrosine kinas qui restent préconisés quel que soit le score pronostic comme alternative thérapeutique.

Concernant la source de données intégrée dans la modélisation, on a l'essai clinique CheckMate 9ER de phase 3 multicentrique randomisée en ouvert en groupe parallèle. Les résultats de cet essai clinique utilisé pour la modélisation sont ceux issus de l'extraction de base de septembre 2020 avec cinq mois de suivi supplémentaire par rapport à l'analyse principale.

Quelques résultats de cette extraction :

- Pour la survie sans progression, une amélioration statistiquement significative a été démontrée dans le groupe nivolumab plus cabozantinib par rapport au sunitinib, avec un HR estimé de 0,52 et un intervalle de confiance associée de 0,43 à 0,64 et une médiane de survie sans progression atteinte dans les deux bras.
- Pour la survie globale, une amélioration statistiquement significative a également été démontrée en faveur du groupe nivolumab plus cabozantinib avec un HR estimé de 0,66 et l'intervalle de confiance associé de 0,5 à 0,87. Toutefois, une médiane de survie globale qui reste non atteinte pour le bras nivolumab plus cabozantinib, mais qui est atteinte pour le bras sunitinib.

Concernant l'analyse critique, les choix structurants n'ont pas soulevé de réserves particulières. L'objectif était d'établir la frontière d'efficience pour les traitements de première ligne des patients adultes dans la demande de remboursement. Le type d'analyse était une analyse coût-utilité et coût-efficacité. La perspective retenue était collective et restreinte au système de soins, un horizon temporel de 15 ans et un taux d'actualisation de 2,5 %.

Concernant la population d'analyses et les comparateurs, pour l'analyse de référence et la population totale retenue, quel que soit le score pronostic, correspondent au périmètre de remboursement. Toutefois, l'association de nivolumab plus ipilimumab est restreinte, donc un pronostic intermédiaire défavorable et non-pertinent pour les pronostics favorables.

Ce point a soulevé une réserve importante dont le libellé est reporté à droite : Avec l'intégration du comparateur nivolumab plus ipilumab dans l'analyse de référence en population totale tous pronostics confondus, bien que ce soit un comparateur non pertinent pour 22,6 % de la population. C'est la part qui est observée dans l'essai clinique. Pour suivre cette indication restreinte de ipilumab plus ipilumab, des analyses complémentaires ont été fournies à titre exploratoire avec les deux sous-populations, le pronostic favorable et intermédiaire ou défavorable.

Concernant la modélisation, la structure du modèle. Un modèle aire sous la courbe a été choisi, avec trois états de santé : la survie sans progression, la survie post-progression et le décès. Toutefois, ce choix de ce modèle aire sous la courbe ne décrit que partiellement l'histoire naturelle de la maladie sur l'horizon temporel de 15 ans, puisque la durée de suivi de l'essai pivot n'a pas permis d'obtenir des données matures sur la survie globale, ce qui va limiter la justification de ce type de modèle. L'efficacité des traitements spécifiques à la deuxième ligne n'est pas complètement prise en compte, alors qu'il est attendu que 61 % des patients environ en bénéficient selon l'industriel, ce qui a donc soulevé une réserve importante.

Ensuite, concernant la comparaison indirecte et l'extrapolation, une méta-analyse en réseau a été conduite pour estimer les effets relatifs de sunitinib, le bras commun et historique du réseau, par rapport aux autres comparateurs, nivolumab plus ipilumab, pembrolizumab, axitinib et pazopanib. Le recours à la méta-analyse en réseau selon l'approche des polynômes fractionnaires permet de répondre à la non-proportionnalité des risques pour l'ensemble des traitements, pour la survie progression et la survie globale. Bien que la médiane de survie globale ne soit atteinte que pour le sunitinib, le HR suggère un effet en faveur du produit évalué à court terme. Toutefois, il réside une incertitude sur l'effet du traitement à long terme puisque 27 % environ des événements ont été observés pour le bras nivolumab plus cabozantinib et 35 % pour le bras sunitinib. L'extrapolation de la survie globale au-delà de l'essai repose sur l'extrapolation des données où nous avons des données de survie globale peu matures.

Associée à cela, une réserve importante a été proposée avec le libellé suivant : L'estimation de la survie globale, au-delà de l'essai clinique, repose sur l'extrapolation des données de l'essai clinique CheckMate 9ER dans lequel peu d'événements sont observés, en particulier pour la prise en charge attendue par les traitements de deuxième ligne et sur l'hypothèse d'un maintien d'effet traitement sur tout l'horizon temporel, ce qui fragilise l'extrapolation de la survie globale et la rend incertaine au-delà de l'essai clinique.

Ensuite, les événements intercurrents, tout d'abord les événements indésirables. La méthode de sélection des événements indésirables repose sur tout grade confondu chez au moins 15 % des patients et les grades 3, 4 chez au moins 5 % des patients. Toutefois, cette méthode de sélection permet d'intégrer 26 événements indésirables et de stimuler un peu moins la moitié des événements indésirables observés pour les traitements. Nous vous proposons une réserve importante précisant que la méthode d'estimation des événements indésirables ne reflète pas complètement le profil de tolérance des produits évalués. Ensuite, pour la durée de traitement, un proxy a été retenu, une durée de traitement équivalent à la survie sans progression.

Et pour les traitements post-progression :

- La proportion de patients qui vont bénéficier de traitements post-progression est issue d'une moyenne de deux autres essais cliniques, CheckMate 214 et le Keynote 426, donc 61 % est retenu par l'industriel.
- Une répartition des traitements issue des essais cliniques des comparateurs.
- La durée des traitements post-progression est issue d'une étude de marché menée par l'industriel A + A, c'est environ dix mois qui est retenu.

Concernant la qualité de vie, un modèle mixte à mesure répétée a été utilisé pour estimer les scores d'utilité du modèle. Les scores d'utilité retenus dans le modèle sont indépendants du bras de traitement. On a donc un score d'utilité pour l'état préprogression et pour l'état post-progression. Ensuite, des désutilités liées aux événements indésirables sont appliquées, issues de la littérature et de certaines hypothèses. Par ailleurs, une application d'une désutilité liée aux injections par voie intraveineuse issue de la littérature a été appliquée.

Si on continue sur la partie des coûts, les coûts retenus dans l'analyse sont les coûts classiques que l'on retrouve dans les modèles d'acquisition, d'administration, de suivi, les traitements de deuxième ligne, les événements désirables, les coûts de transport et les coûts de soins de fin de vie.

Si on regarde le graphique, il découpe les postes de coûts par bras de traitement. Si l'on s'intéresse au nivolumab plus cabozantinib, le coût global actualisé sur un horizon temporel de 15 ans est d'environ 309 000 euros. La part la plus importante des coûts est représentée par les coûts d'acquisition, environ 81 % du coût global pour ce bras de traitement.

Sur la partie validation, je vais simplement vous décrire ce qui a été fait pour la validation externe puisque c'est ce qui a suscité une réserve méthodologique. L'industriel, pour la validation externe, justifie le manque de validation en raison de la prise en charge du carcinome rénal après échec d'un traitement antérieur qui a fortement été modifié en 2016. Toutefois, des études de vie réelle dans l'indication étaient disponibles qui auraient pu, a minima, être présentées, même si exploratoires, pour conforter les résultats, notamment pour les comparateurs les plus anciens. Une réserve importante a été proposée sur ce point, une validation externe insuffisante des proportions de patients dans les états de santé du modèle au cours du temps par les données de la littérature ne permettant pas de rassurer sur les résultats à moyen et long terme.

Concernant les résultats et les analyses de sensibilité. Concernant les résultats de l'analyse de référence, l'association nivolumab plus cabozantinib est strictement dominée par l'association nivolumab plus ipilumab. Sur le schéma, la frontière d'efficacité est formée par le pazopanib et l'association nivolumab plus ipilumab. Le RDCR est estimé de nivolumab plus ipilumab par rapport au pazopanib est estimé à 217 310 euros par QALY.

Concernant les analyses de sensibilité associées, la frontière d'efficacité étant formée par le pazopanib et l'association nivolumab plus ipilumab, l'analyse de sensibilité déterministe relative à la variabilité des paramètres est conduite sur le RDCR de nivolumab plus ipilumab par rapport au pazopanib. Si l'on s'intéresse d'abord au diagramme de Tornado, les paramètres qui ont le plus d'impact sur le RDCR, on va retrouver le premier paramètre du polynôme fractionnaire de la

survie globale pour nivolumab plus ipilumab. En deuxième et troisième positions, les paramètres des polynômes fractionnaires pour la survie globale pour le pazopanib et pour la survie sans progression pour nivolumab plus ipilumab et le coût de nivolumab.

Ensuite, sur la droite de la diapositive, vous retrouvez les analyses de sensibilité en scénario. Aucun scénario n'a d'impact sur les traitements qui forment la frontière d'efficacité, excepté un scénario, une analyse qui va utiliser le second meilleur modèle de polynôme fractionnaire pour l'extrapolation de la survie globale, ce qui conduit à modifier la frontière d'efficacité et qui fait revenir l'association nivolumab plus cabozantinib sur la frontière d'efficacité. Ainsi, on a RDCR dans cette analyse estimée de nivolumab plus cabozantinib par rapport au nivolumab plus ipilumab d'environ 69 millions d'euros par QALY.

Une chef de projet du SEESP.- Pour rectifier. Ce n'est pas le second meilleur modèle, c'est le meilleur modèle. Je pense qu'on s'est trompé en écrivant. C'est le meilleur modèle qui va minimiser les critères de qualité, le critère DIC. Ils ont préféré une approche dite conservatrice. Ils ont préféré utiliser la méthode qui faisait sortir l'association de la frontière, alors que le meilleur modèle qui minimise les critères, c'est celui-ci. Il fait revenir nivolumab plus cabozantinib sur la frontière avec un RDCR de 69 millions.

■■■■.- Je pense que c'est le second meilleur modèle selon l'industriel. C'est le meilleur modèle en termes d'ajustement statistique.

Pour les analyses probabilistes, sur le schéma présenté à gauche, le nuage de points montre que la majorité des simulations de l'association nivolumab plus cabozantinib sont associées à des coûts plus élevés que ceux des comparateurs, avec un nuage de points relativement dispersé qui montre l'incertitude autour des résultats. En revanche, on a un nuage de points assez resserré pour sunitinib et pazopanib.

À droite, vous retrouvez la courbe d'acceptabilité multi-options. On constate que jusqu'à une disposition à payer d'environ 240 000 euros par QALY, le pazopanib est la stratégie la plus coût-efficace. Au-delà, la stratégie nivolumab plus ipilumab devient la stratégie la plus coût-efficace. En revanche, il n'y aurait pas de seuil de disposition à payer pour que la stratégie nivolumab plus cabozantinib soit la stratégie avec la plus grande probabilité d'être coût-efficace.

Une petite précision, on a une variation d'environ 20 % du RDCR entre le RDCR déterministe et le RDCR probabiliste.

Je passe la parole à la chef de projet pour l'analyse d'impact budgétaire.

Une chef de projet du SEESP.- Merci beaucoup pour cette présentation. Pour l'analyse d'impact budgétaire, au niveau des choix structurants, aucun point n'a fait l'objet de critiques. Les choix sont conformes et/ou recevables. L'objectif était de déterminer l'impact financier de l'introduction de l'association nivolumab plus cabozantinib dans l'indication évaluée. La population identique à celle de l'analyse de l'efficacité, la perspective Assurance maladie, l'horizon temporel de trois ans et les scénarios intègrent les mêmes comparateurs que ceux retrouvés en analyse de référence. [REDACTED]

[REDACTED] Cependant, le montant diffère puisqu'ici, on a un impact budgétaire établi à [REDACTED] d'euros sur trois ans. C'est le coût d'acquisition des traitements qui va le plus impacter l'augmentation de cet impact budgétaire. Au niveau des analyses en scénario, les prix sont des facteurs qui vont impacter l'impact budgétaire. Le plus intéressant, c'est au niveau des parts de marché où lorsqu'on augmente de 20 % ceux de nivolumab plus cabozantinib, l'augmentation de l'impact budgétaire est de 73 %.

Nous passons à la synthèse des réserves. Au niveau de l'analyse de l'efficacité, nous allons retrouver cinq réserves importantes, les réserves qui vous ont été présentées, et trois réserves mineures, notamment sur la modélisation non homogène des coûts et de l'efficacité des traitements de seconde ligne. Dans l'autre dossier, cela a fait l'objet d'une réserve importante. Ici, cela fait l'objet d'une réserve lumineuse puisque son impact a été mesuré et est négligeable. Cela faisait varier de très peu le RDCR. Une réserve mineure également sur l'analyse de sensibilité au niveau des difficultés qui n'a pas été retrouvée dans le rapport. Et également une réserve mineure au niveau des coûts de suivi des patients qui n'est pas assez détaillé.

Au niveau de l'impact budgétaire, on retrouve les deux réserves : une réserve importante et une mineure identique à l'analyse de l'efficacité, l'une sur l'estimation de la survie globale au-delà de l'essai qui est fragile et l'autre sur la modélisation non homogène des coûts d'efficacité des traitements de seconde ligne. Et ici, pareil, cette réserve mineure n'est pas importante puisque son impact est négligeable.

On va vous présenter la conclusion. Sur l'analyse de l'efficacité en ce qui concerne la conformité méthodologique, nous reprenons les cinq réserves importantes à ce niveau-là. En ce qui concerne l'efficacité, nous mentionnons que l'association nivolumab plus cabozantinib n'est pas efficace, étant dominée par une association du même laboratoire au prix revendiqué dans la stratégie de prise en charge du carcinome rénal dans l'indication évaluée. Cette conclusion ne peut être interprétée indépendamment des résultats explorant l'incertitude autour des choix retenus dans la modélisation.

Cette conclusion ne peut être interprétée indépendamment des résultats explorant l'incertitude autour des choix retenus dans la modélisation. En effet, l'analyse probabiliste met en évidence une incertitude autour des résultats de santé, avec une dispersion des points qui sont globalement superposables entre nivolumab plus cabozantinib, l'association évaluée, et nivolumab plus ipilumab, l'association qui domine nivolumab plus cabozantinib. La mise en scénario utilisant le meilleur modèle d'ajustement statistique pour l'extrapolation de la survie globale conduit à faire revenir sur la frontière d'efficience l'association nivolumab plus cabozantinib, avec un RDCR de 69 millions d'euros. On a repris ces éléments à ce niveau-là.

Ces résultats traduisent la difficulté et l'incertitude quant à l'estimation de l'efficacité relative entre les associations à base d'immunothérapie, et plus particulièrement entre nivolumab plus ipilumab et nivolumab plus cabozantinib. Ils sont donc à interpréter avec prudence en raison de certaines limites de l'analyse.

Ici, on reprend les points qui ont fait l'objet de réserves importantes. Dans l'analyse de référence portant sur la population totale, quel que ce soit le pronostic, l'association nivolumab plus ipilumab est retenue, même si non recommandée pour une partie de la population. L'extrapolation de la survie globale, au-delà de l'essai clinique qui est fragile, avec une médiane de survie globale qui n'est pas atteinte pour le bras nivolumab plus cabozantinib au *cut-off* du 10 septembre 2020, à savoir que ce *cut-off* a un suivi supplémentaire de cinq mois. Ici, on le mentionne.

Au regard de la structure du modèle, de la durée de l'essai et des données disponibles, une incertitude importante persiste sur les résultats contenus, en particulier de l'absence de prise en compte de l'efficacité des traitements en deuxième ligne de traitement. Cette difficulté, est également retrouvée dans l'autre dossier.

Ici, on vous présente les résultats de l'analyse exploratoire sur un des sous-groupes. On a les résultats pour les deux sous-groupes : pour la population intermédiaire défavorable et pour la population favorable. Pour la population favorable, l'étude n'a pas pu être faite en raison du fait que l'on avait peu de patients. L'industriel nous a toutefois présenté l'analyse chez l'autre sous-groupe et le RDCR de l'association nivolumab plus cabozantinib versus nivolumab plus ipilumab est établi dans cette analyse à 10 millions d'euros par QALY, avec une incertitude importante associée à ce résultat.

Sur l'analyse d'impact budgétaire, la méthode est acceptable. Ici, on reprend le montant. L'impact budgétaire de l'introduction de la diffusion de l'association nivolumab plus cabozantinib est estimé à [REDACTED] d'euros à trois ans, pour une population rejointe estimée à [REDACTED] patients.

Le coût total de la prise en charge de ces patients est estimé à [REDACTED] d'euros dans le scénario sans versus [REDACTED] d'euros dans le scénario avec nivolumab plus cabozantinib. Ceci conduit à une augmentation des dépenses d'assurance maladie de 2,38 %.

J'ai repris rapidement ces éléments pour homogénéiser les deux projets d'avis pour souligner d'où provenait la différence de l'impact budgétaire entre les deux dossiers. Ici, c'est complet puisque dans l'autre dossier, l'intensité de la dose a été prise en compte alors qu'ici, ce n'est pas le cas. Ils prennent 100 % de l'intensité. L'extrapolation est également différente entre les deux dossiers. Ces deux points seront à compléter pour mettre en avant d'où provient ce montant d'impact qui diffère entre les deux.

Ici, on vous présente les principaux éléments qui vont impacter l'impact budgétaire. Comme vous vous en doutez, c'est le prix des associations qui vont les impacter.

Je passe à la conclusion de la commission. Compte tenu de ce qui précède, la CEESP conclut :

Au prix revendiqué, l'association nivolumab plus cabozantinib est dominée (plus chère et moins efficace) par l'association nivolumab + ipilimumab sur la population pour laquelle une ASMR III est revendiquée, elle n'est donc pas sur la frontière d'efficience. Ce résultat ne peut être dissocié de l'analyse en scénario retenant le meilleur modèle d'ajustement statistique pour l'extrapolation de la survie globale dans lequel la frontière est modifiée. L'association nivolumab plus cabozantinib revient sur la frontière avec un RDCR de 69 millions versus nivolumab + ipilimumab. Ce résultat est interprété au regard des gains que l'on vous a présentés, puisqu'on a un gain en termes de QALY uniquement de 0,004 et un coût incrémental de 38 000 euros. C'est ce qui expliquerait ces 69 millions puisqu'il est en dénominateur du 0,004.

De manière générale, les analyses de sensibilité confirment l'incertitude importante liée à l'estimation de l'efficacité relative entre les associations à base d'immunothérapie, entre pembrolizumab plus axitinib, nivolumab plus cabozantinib et nivolumab plus ipilimumab, et mettent en évidence la difficulté de les hiérarchiser. Ce point a également été souligné par nos collègues côté transparence.

Par ailleurs, l'extrapolation au-delà de l'essai clinique des données de survie globale immatures est fragile compte tenu de la durée de l'essai et la structure du modèle qui ne permettent pas de modéliser complètement l'efficacité spécifique des traitements de deuxième ligne et plus.

L'application théorique d'un coût d'acquisition de 0 € pour le nivolumab ne permet pas au traitement d'être sur la frontière d'efficience puisque cette réduction impacte également nivolumab plus ipilimumab (le comparateur). Selon l'industriel, une réduction du prix de cabozantinib de 81 % permettrait à cette association de revenir sur la frontière d'efficience avec

un RDCR de 213 000 euros par QALY versus pazopanib. Cependant, cette hypothèse est peu plausible.

Ce résultat confirme l'intérêt de discussion sur la tarification des associations de deux traitements onéreux. L'impact budgétaire est estimé à [REDACTED] d'euros à trois ans pour une population rejointe estimée à [REDACTED] patients, soit une augmentation des dépenses de 2,38 %.

Au niveau des demandes de données complémentaires, il s'agit des mêmes demandes entre les deux dossiers.

M^{me} PARIS.- Merci beaucoup. J'étais en train de méditer sur ce chiffre d'impact budgétaire qui augmente de 2 % les dépenses d'aujourd'hui et dans l'autre dossier dont je ne devrais pas parler lors du traitement de ce dossier, nous avons un impact budgétaire deux fois moins important, mais qui augmente aussi de 2 % les dépenses d'Assurance maladie. Ce n'est pas le moment de soulever cette question. On a travaillé là-dessus.

Je donne la parole aux rapporteurs, Jennifer et Driss. Je ne sais pas qui souhaite prendre la parole en premier.

M^{me} MARGIER.- Je remercie l'ensemble des chefs de projet pour toutes les discussions qu'on a eues. Je vais être brève puisqu'on a discuté point par point de toutes les réserves et j'ai approuvé chacune d'entre elles. Je suis complètement en accord avec les conclusions qui viennent d'être énoncées.

Je voulais juste donner mon avis général sans rentrer dans les détails techniques par rapport à ce projet. Quand on voit qu'il y a cinq réserves importantes, (inaudible son 1 – 03 :05 :27), c'est un bon dossier. Malgré tout, cela reste un dossier fait avec beaucoup de sérieux, mais il souffre de l'absence de données d'efficacité, notamment des données d'efficacité qui intègrent des traitements de seconde ligne. Finalement, cela induit à faire des choix méthodologiques et des hypothèses fortes qui ne sont pas complètement satisfaisantes. Je pense notamment à la structuration du modèle qui fait qu'on n'arrive pas à prendre en compte l'intégralité de la prise en charge du patient. Je pense à l'hypothèse du maintien de l'effet traitement en dehors de l'essai qui fait que là aussi, on est insatisfait de la façon dont on va modéliser l'efficacité des traitements.

À cela, on peut rajouter évidemment les EI. On arrive à représenter 50 % seulement dans la modélisation. À chaque fois, on rajoute et on rajoute de l'incertitude qui fait qu'on n'arrive pas finalement à estimer de façon précise le ratio. Quand bien même, à la fin, on a un certain degré d'incertitude dans le fait que le ratio, en tout cas l'efficacité est, dans le meilleur des cas, avec un ratio très élevé. Même si on n'a pas de seuil, on sait que par rapport à toutes les décisions qui ont été prises, notamment le ratio de 169 millions, on se dit que forcément, c'est inefficace. Dans le

cadre des cas, c'est dominé, donc c'est plus cher et c'est moins efficace. On arrive à se dire que c'est une association dont le coût est trop cher aujourd'hui par rapport au prix sur lequel ils ont travaillé dans le rapport.

Cela pose aussi la question de se dire est-ce qu'on ne pourrait pas aller un peu plus loin. On ne peut pas obliger l'industrie à continuer de recueillir des données, mais de se dire : Est-ce qu'on ne peut pas aller plus loin et continuer le suivi de ces patients-là pour essayer d'améliorer et de voir sur plus long terme ce qui va se passer pour ces patients-là. Nous en concluons, malgré l'incertitude, que cette association est trop chère.

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

M. BERDAÏ.- Merci. L'avantage ou le désavantage de passer dans cet ordre, pour quelqu'un comme moi qui aime bien m'exprimer, c'est que je n'ai absolument rien à rajouter. Merci à toutes.

M^{me} PARIS.- Je tiens à préciser qu'on t'a beaucoup entendu dans les réunions préparatoires, au cas où les gens se poseraient des questions. Merci beaucoup. Être synthétique, c'est aussi une qualité. Y a-t-il des commentaires et des remarques d'autres membres de la CEESP ? Non

████████████████████ Du coup, tout le monde est d'accord à présent. Dans ces cas-là, je propose que l'on passe au vote, à moins que quelqu'un se manifeste.

Madame la chef de projet.

Une chef de projet du SEESP.- Je rajouterai les mêmes mentions qui ont été faites côté Cabometyx à ce niveau-là.

M^{me} PARIS.- Selon les hypothèses.

Une chef de projet du SEESP.- Je rajouterai cet élément et le paragraphe que je vous ai indiqué pour souligner les différences.

M^{me} PARIS.- Merci beaucoup de préciser. Je propose que nous passions au vote.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} FERRETTI.- Il y a 16 votants et 16 votes pour.

M^{me} PARIS.- Très bien. Merci beaucoup.