

## 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 486 LIBTAYO (Sanofi Aventis France)**

**M<sup>me</sup> PARIS.-** Nous pouvons commencer par le dossier Libtayo. Les chefs de projet vont nous présenter le dossier et Aurore et Maria-Laura sont les rapporteurs.

**Une chef de projet du SEESP.-** On va commencer cette CEESP avec le dossier Libtayo pour lequel vous avez eu un point d'information avant. Les rapporteurs, comme l'a précisé Valérie, sont Aurore Pelissier et Maria-Laura Silva.

Tout d'abord, quelques éléments de contexte. Ce produit a obtenu son AMM le 21 juin 2021 en procédure centralisée en monothérapie pour le traitement en première intention des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules exprimant PDL1 dans plus de 50 % des cellules sans aberration du gène EGFR, ALK ou ROS1 et qui ont un CBNPC localement avancé et ne sont pas candidats à une radio-chimiothérapie définitive, ou alors un CBNPC métastatique. Voici pour l'indication précise de l'AMM.

L'industriel revendique un remboursement pour cette population. Il a revendiqué un SMR important et une ASMR III comme pembrolizumab dans la stratégie thérapeutique. Il est important ici de noter qu'il y a une spécificité. Ce dossier a été évalué par la Commission Transparence le 6 octobre 2021. Suite à cette évaluation, il a obtenu une ASMR V dans la stratégie thérapeutique. Dans ce contexte, l'industriel, suite à l'échange technique, a déposé un dossier incluant une baisse de prix par rapport au dossier.

Concernant les impacts attendus, il n'y a aucune revendication sur l'organisation des soins, les pratiques professionnelles ou les conditions de prise en charge. La population est estimée à environ 7 400 patients par an dans l'ensemble de l'indication précédemment citée.

Concernant le chiffre d'affaires, toutes indications confondues, la deuxième année de commercialisation, nous sommes sur un chiffre d'affaires de [REDACTED] d'euros, ce qui a comme conséquence d'être un chiffre d'affaires inférieur à 50 millions d'euros. Le dépôt d'une analyse d'impact budgétaire n'est donc pas requis. Ce dossier comporte uniquement une analyse de l'efficacité.

Enfin, nous n'avons pas de contribution de patients.

Concernant la prise en charge de ce cancer, l'objectif est de retarder la progression de la maladie, de prolonger la survie et d'améliorer la qualité de vie. Aujourd'hui, le traitement de référence dans l'indication exacte du traitement évalué, ce sont les immunothérapies en monothérapie. Il y a, à ce jour, deux immunothérapies : le pembrolizumab, l'actuel traitement de référence, et

l'atezolizumab qui a été évalué récemment et dont le développement a été concomitant à cemiplimab.

Il y a également d'autres alternatives disponibles. On peut également avoir des associations d'immunothérapie et de chimiothérapie. Dans ce cas, c'est une association avec le pembrolizumab. Il y a également les traitements historiques qui étaient les chimiothérapies standards.

Concernant l'essai clinique, le cemiplimab a démontré son efficacité en termes de survie globale et de survie sans progression à partir de l'essai R280. C'est un essai de phase 3 multicentrique randomisé en ouvert, qui a inclus 710 patients. Comme vous pouvez le voir sur le tableau ci-dessous, la démonstration de l'efficacité en termes de survie globale et de survie en progression a été statistiquement significative.

Nous passons à l'analyse critique de l'efficience et on va se focaliser uniquement sur les points clés de ce dossier.

Concernant les choix structurants, pour la population d'analyse, elle correspond bien à la population de remboursement, donc la population de l'AMM précédemment citée. Le type d'analyse est une analyse coût-utilité complétée d'une analyse coût-efficacité en analyse de sensibilité. La perspective est collective et restreinte au système de santé. Nous sommes sur un horizon temporel vie entière de dix ans dans le cadre de ce dossier. Le taux d'actualisation est de 2,5 % sur les coûts et les résultats. L'ensemble de ces choix est acceptable et conforme au guide méthodologique.

Concernant les interventions comparées, l'industriel a présenté, dans son dossier, deux comparaisons avec le pembrolizumab et les chimiothérapies standards. Nous proposons une réserve sur l'exclusion d'un comparateur qui est la combinaison pembrolizumab plus chimiothérapie puisqu'une partie de l'indication est superposable à celle du cemiplimab. De plus, nous avons pu voir qu'en pratique clinique courante, cette association est utilisée chez 17 % des patients. La justification avancée était que cette combinaison n'était pas administrée chez des patients dont les caractéristiques cliniques étaient similaires. Or, l'indication demandée au remboursement ne spécifie en aucun cas ces caractéristiques cliniques.

L'impact cependant de cette non-inclusion de ce comparateur est attendu comme étant faible parce que l'efficacité a été estimée comme étant similaire à partir d'une comparaison indirecte qui a été réalisée, le profil similaire avec la monothérapie en pembrolizumab. Le profil de tolérance de cette association est attendu comme étant défavorable, puisqu'on associe une chimiothérapie et une immunothérapie. En plus de cela, le prix du cemiplimab est attendu comme

étant inférieur en monothérapie par rapport à cette combinaison qui associe pembrolizumab plus les chimiothérapies.

Compte tenu de cet impact attendu faible, nous proposons, sur ce point, une réserve mineure.

Ici, nous souhaitons vous rappeler la structure du modèle. Nous sommes dans un modèle classique en oncologie des cancers avancés, sur un modèle de survie partitionné en raison de la maturité des données de survie globale. Cette structure du modèle est tout à fait acceptable dans le cadre de cette pathologie.

Concernant l'intégration des données d'efficacité, l'essai clinique a comparé le cemiplimab avec les chimiothérapies standards. Dans ce contexte, le pembrolizumab, qui est le traitement de référence aujourd'hui, n'était pas intégré en comparaison directe. L'industriel a donc dû mener une méta-analyse en réseau, donc une comparaison indirecte, pour pouvoir estimer l'efficacité relative de pembrolizumab par rapport aux chimiothérapies standards et au cemiplimab.

À l'issue de cette méta-analyse en réseau, il en ressort un bénéfice comparable en termes de survie globale et de survie en progression entre le cemiplimab et le pembrolizumab en monothérapie. Dans le cadre de ce dossier, une application d'un hazard ratio de 1 a été appliquée, ce qui correspond à une hypothèse d'équivalence totale en termes d'efficacité entre cemiplimab et pembrolizumab. La méthodologie réalisée pour effectuer cette comparaison indirecte est acceptable.

Concernant les données de survie globale, nous avons ici un cas un peu spécifique. Les patients pouvaient, dans l'essai, recevoir en préprogression, donc avant la progression de la maladie, soit le cemiplimab, un traitement d'analyse, soit les chimiothérapies standards. Une fois que le patient avait progressé, le patient pouvait recevoir soit une chimiothérapie dans la majeure partie des cas, soit être traité par le cemiplimab, que ce soit pour les patients qui avaient reçu, de façon antérieure, le cemiplimab ou chez les patients qui avait reçu, de façon antérieure, la chimiothérapie.

Quelle est ici la problématique ? En vie réelle, les immunothérapies ne sont pas indiquées après la progression. En tout cas, le cemiplimab n'est pas indiqué après la progression de la maladie, ce qui a comme conséquence d'augmenter la survie globale qui ne sera pas observée en pratique clinique courante. Pourquoi cette survie globale est augmentée ? Puisqu'en effet, le cemiplimab est attendu comme ayant une meilleure efficacité que la chimiothérapie, donc on aura une amélioration de cette survie globale. L'impact est cependant attendu comme étant limité parce que les patients du bras chimiothérapie sont également traités par une immunothérapie en post-progression. Un choix plus ou moins conservateur a donc été fait puisque les patients du bras

chimiothérapie peuvent également avoir une amélioration de cette survie globale qui ne sera pas observée en pratique clinique courante.

De plus, les données de validité externe de la survie globale présentées par l'industriel chez les patients qui ne reçoivent pas d'immunothérapie en post-progression, montrent qu'il y a tout de même une cohérence avec les données de survie globale issues du modèle, donc il y a une incertitude qui reste modérée sur ce choix.

Compte tenu de cet impact limité, nous proposons une réserve mineure concernant la représentativité de l'estimation de la survie globale avec la pratique clinique courante, dans la mesure où les patients, dans la vraie vie, ne recevront pas le cemiplimab après la progression de la maladie.

Concernant la méthode de valorisation des utilités, il y a eu une absence de recueil de qualité de vie à partir de l'EQ-5D au sein de l'essai. Les données de qualité de vie ont été recueillies à partir d'un questionnaire classique en oncologie et reconnu, le QLQ-C30. L'industriel a réalisé un mapping validé dans le BIM méthodologique entre le questionnaire QLQ-C30 et l'EQ-5D-3L. On souhaite tout de même souligner un point. Il est à ce jour étonnant de ne pas mener un essai clinique pivot qui évalue en plus une immunothérapie sans recueillir l'utilité à partir du questionnaire EQ-5D.

En termes de méthodologie, l'industriel a utilisé la méthode des moyennes simples afin d'estimer les scores d'utilité, en raison d'une incohérence qu'il avait observée lorsqu'il avait réalisé le modèle mixte. On souhaite tout de même souligner que cette méthode est peu robuste puisqu'elle induit de nombreux biais dans l'estimation. Nous proposons donc, sur ce point, une réserve mineure.

Nous allons à présent vous présenter les résultats de l'analyse de référence sélectionnés par le service. Pourquoi sélectionnés par le service puisque l'industriel a présenté, en analyse de référence, uniquement la comparaison du cemiplimab par rapport au pembrolizumab. Il avait également réalisé une analyse en scénario comparant le cemiplimab, le pembrolizumab avec les chimiothérapies standards. Dans la mesure où les chimiothérapies sont administrées chez 10 % des patients et que le comparateur de l'essai clinique a permis d'évaluer le cemiplimab, on propose de présenter, en analyse de référence, l'analyse intégrant les chimiothérapies.

Dans ce contexte, vous pouvez voir qu'au prix de [REDACTED] euros, le cemiplimab est moins cher et tout aussi efficace que le pembrolizumab, donc le cemiplimab est dominant par rapport au pembrolizumab. La frontière d'efficience se compose donc des chimiothérapies standards et du

cemiplimab et le RDCR versus les chimiothérapies sur un horizon temporel de dix ans est estimé à 61 866 euros par QALY.

À droite, les courbes qui vous permettent d'estimer, à partir d'une disposition à payer, à environ 50 000 euros par QALY. Le cemiplimab maximise donc le bénéfice net. La probabilité maximale pour le cemiplimab d'être efficient est de 70 %, à un seuil de 120 000 euros. Ici, vous pouvez voir les trois traitements sur le graphique de droite.

Je laisse maintenant la parole à la chef de projet pour vous présenter la synthèse des réserves.

**Une chef de projet du SEESP.-** Au total, on a six réserves mineures. Ce n'est pas un dossier qui a posé beaucoup de problèmes méthodologiques. Je ne vais pas revenir dessus puisque la chef de projet a présenté les plus importantes. Celles qu'on n'a pas présentées sont des réserves classiques, par exemple l'absence de patients avec un score ECOG supérieur à 1 et une transposabilité pas assurée à la pratique clinique courante. La présentation des analyses de sensibilité déterministes n'ont pas été convenablement menées, donc leur interprétation est limitée, mais cela ne fait l'objet que d'une réserve mineure.

On peut passer tout de suite à la proposition d'avis de la commission. Sur le contexte, je ne vais pas redécrire l'indication exacte, la chef de projet l'a faite en début de présentation. Nous avons cette population cible estimée à 7 400 nouveaux patients par an et le chiffre d'affaires à deux ans est estimé à [REDACTED] d'euros. Comme vous l'a dit la chef de projet, nous n'avons pas d'analyse d'impact budgétaire déposé pour ce dossier.

L'objectif de l'analyse de l'efficience est cohérent avec la demande de remboursement et la demande d'AMM. En ce qui concerne la qualité méthodologique, la méthode sur laquelle repose l'analyse est acceptable et ne soulève que six réserves mineures.

En ce qui concerne l'efficience, on vous propose de dire que le cemiplimab domine le pembrolizumab en monothérapie puisqu'il est moins cher pour une efficacité supposée équivalente. La frontière d'efficience se compose alors des chimiothérapies standards et du cemiplimab, avec un RDCR de 61 866 euros par QALY versus les chimiothérapies sur un horizon temporel de dix ans.

Nous reprenons les résultats des analyses de sensibilité probabilistes que vient de vous présenter la chef de projet. Nous notons que le cemiplimab devient la stratégie qui maximise le bénéfice net à partir d'une disposition à payer d'environ 50 000 euros par QALY. On précise que ces résultats sont influencés par les paramètres d'extrapolation du bras de traitement de référence, ainsi que par l'efficacité relative du cemiplimab versus les chimiothérapies sur la survie sans progression, mais aussi sur la survie globale.

On précise également que le prix du cemiplimab est un autre facteur clé de l'analyse de l'efficience. En modélisant différentes baisses de prix du cemiplimab, la dominance par rapport au pembrolizumab persiste. Il n'y a pas de souci là-dessus. En revanche, on aura un RDCR du cemiplimab par rapport aux chimiothérapies qui va diminuer, par exemple de 23 % pour une baisse de prix du cemiplimab de 10 % et de 68 % pour une baisse de prix du cemiplimab de 30 %.

On note aussi qu'une baisse de prix de 20 % du cemiplimab positionne l'immunothérapie sur la frontière déficiente, donc elle revient sur la frontière, et l'on aboutit finalement à un RDCR de cemiplimab versus pembrolizumab de plus de [REDACTED] par QALY.

Pour terminer, un dernier point sur la population simulée. Comme je vous l'ai dit, elle n'intègre aucun patient avec un score ECOG supérieur à 1. C'est dû aux patients inclus dans l'essai. On a une efficience estimée sur une population en meilleur état de santé de celle qui pourrait être observée en vie réelle. Ce manque de transposabilité peut avoir un impact sur l'estimation de la qualité de vie et de l'efficacité relative en pratique clinique courante.

Voici ce qu'on vous propose en conclusion. Compte tenu de ce qui précède, la CEESP conclue que sous les hypothèses retenues par l'industriel, cemiplimab domine le pembrolizumab puisqu'il est moins cher pour une efficacité estimée équivalente. La frontière d'efficience se compose des chimiothérapies et du cemiplimab. Le RDCR du cemiplimab versus les chimiothérapies est estimé à 61 866 euros par QALY sur un horizon temporel de dix ans.

On vous propose de présenter des baisses de prix, par exemple de 20 et 30 %, qui génèrent des RDCR d'environ 33 000 euros par QALY et 20 000 euros par QALY respectivement. Au regard de l'état des connaissances, l'incertitude autour de ce résultat est faible. Ces résultats sont conditionnés à un prix inférieur de cemiplimab par rapport à celui du pembrolizumab et à la proportion de patients ayant un score ECOG supérieur à 1 qui sera traité en vie réelle.

On vous propose de terminer sur cette petite phrase : malgré le fait que l'analyse d'impact budgétaire ne soit pas obligatoire dans le cadre du chiffre d'affaires du cemiplimab, elle aurait été intéressante puisqu'elle aurait permis d'estimer l'économie générée par l'arrivée du cemiplimab dans la mesure où une dominance de ce traitement est observée par rapport au pembrolizumab.

Pour finir, voici les données complémentaires que l'on vous propose de demander au laboratoire puisque nous avons identifié, comme source d'incertitude principale, l'efficacité relative entre le cemiplimab et le pembrolizumab. Étant donné qu'il n'y avait pas de EQ-5D collecté dans l'essai, on vous propose de demander la collection de ce questionnaire en pratique courante de soins.

Merci à tous pour votre attention. On laisse la parole au rapporteur.

---

**M<sup>me</sup> SILVA.-** Merci beaucoup, Mesdames les chefs de projet, pour cette présentation claire, précise et efficace. Je tenais à vous remercier pour les échanges qu'on a eus avant l'échange technique avec le laboratoire et après. Je n'ai pas beaucoup de choses à dire. Effectivement, le dossier était assez complet. Peut-être par manque d'expérience, comme disait Hassan, nous passons peut-être vite à réfléchir, comme nous en avons déjà discuté.

L'industriel a présenté beaucoup des données et beaucoup des tests qui se sont un peu noyés dans le document mais après l'échange technique, il y a eu pas mal d'explications assez claires de leur part. Comme on a vu, le Libtayo a été déjà pris en charge sur une autre indication. C'est une nouvelle indication CBNPC. Ce qui a aussi beaucoup changé en cours de route, c'est l'ASMR V qui est venu faire une base des prix qui a tout de suite fait la dominance du cemiplimab.

Par rapport à l'analyse d'impact budgétaire, on a aussi discuté aussi de la recommandation malgré le fait que les 50 millions d'euros n'ont pas été revendiqués. Est-ce que cela ne serait pas nécessaire de demander à l'industriel de donner une analyse d'impact budgétaire de façon plus régulière ou systématique ? À réfléchir également.

Je passe la parole à Aurore.

**M<sup>me</sup> PELLISSIER.-** Je me joins aux remerciements de Maria-Laura pour le travail effectué par les chefs de projet et pour les échanges qu'on a eus sur ce sujet. Je soutiens effectivement ce qui vient d'être présenté. Je voulais redresser un petit peu le portrait, très rapide, en pointant cinq éléments. Il y a un élément sur la forme, trois sur le fond et un concernant les données complémentaires.

Le premier élément sur la forme, même si le dossier était dense, comme tu as dit Maria-Laura, il était bien rédigé et relativement propre. Il était très fourni en référence. Des questions avaient émergé à la première lecture et sur lesquelles on avait échangé. L'échange technique a permis de lever les incertitudes qu'il pouvait y avoir par rapport au premier dossier, donc de répondre aux questions qui étaient posées.

Au final, il n'y a que des réserves mineures au nombre de six. Il n'y a pas d'autres types de réserves, comme on peut le voir parfois.

Concernant les éléments de fond, je ne vais pas rappeler les détails du cemiplimab, mais je vais appuyer plutôt sur trois points qui ont déjà été soulignés. Le prix est une variable clé de l'analyse d'efficacité. Du coup, ce prix par rapport au pembrolizumab, pour que cela reste sur la frontière, il faut que le prix soit inférieur.

Sur le score ECOG, on s'est quand même posé la question, puisque c'est une limite des essais cliniques, mais c'est une limite récurrente. On s'est posé la question d'en discuter au sein de la CEESP. Est-ce qu'il faut continuer d'insister sur ce point ? Est-ce qu'il faut à chaque fois le souligner comme une réserve mineure puisque c'est quelque chose auquel on a à faire assez régulièrement, le fait qu'on n'ait pas de patients qui ont un score ECOG supérieur à 1 dans les essais cliniques, mais qui a un impact potentiel en vie réelle. C'est toujours bien de le mettre en évidence pour le décideur.

Sur l'analyse d'impact budgétaire qui n'a pas été présentée, certes, elle n'était pas obligatoire, mais eu égard aux économies que peut générer ce produit, l'idée, c'est d'aider à la décision au maximum le régulateur. Cela nous semblait important, sur ce genre de produit sur lequel il peut y avoir des économies générées importantes, d'appuyer sur le point. Ce n'est pas obligatoire. Malgré tout, c'est un complément d'information intéressant.

Pour terminer, je trouve importante la dernière recommandation de collecter des données en vie réelle sur l'efficacité relative en dessous des deux produits. Il faut vraiment appuyer sur ce point, sur le fait que c'est nécessaire de pouvoir suivre après, en dehors des évaluations et des essais cliniques, la vie de ces deux produits et d'avoir des nouvelles données pour pouvoir continuer d'informer sur l'efficacité du produit, même s'il est passé en commission.

Je vous remercie.

**M<sup>me</sup> PARIS.-** Merci beaucoup. Y a-t-il d'autres commentaires ? Je retiens la proposition de discuter ces réserves sur les scores ECOG. C'est vrai que c'est à peu près systématique. Cela fait du sens probablement pour les promoteurs d'essais cliniques. On pourra y réfléchir. On ne va pas répondre aujourd'hui. Après, on aura un souci de cohérence si jamais on décide qu'à partir de maintenant, on n'en met plus. ■■■■, je te donne la parole. En tout cas, c'est vrai que c'est à peu près systématique.

■■■■.

**■■■■ pour la HAS.-** J'ai une question plutôt de forme. Je n'ai pas regardé les éléments méthodologiques en détail, donc je n'ai pas d'éléments. Dans les données complémentaires, il est demandé à documenter l'efficacité relative entre l'utilité des patients, les scores d'utilité associés au questionnaire EQ-5D. C'est juste une question de forme. L'utilité des patients, cela fait un peu l'utilité de la chose. C'est juste de la forme.

**Une chef de projet du SEESP.-** Merci ■■■■. On va changer.

**M<sup>me</sup> PARIS.-** Je voulais faire une remarque, à moins qu'il y ait d'autres remarques sur le dossier.

Dominique, je t'en prie.

**M<sup>me</sup> POLTON.-** Je voulais juste signaler que l'efficacité relative, c'est assez difficile à documenter en vie réelle. On sait que cela fait partie des choses les plus compliquées à démontrer de façon claire en vie réelle. Je voulais juste attirer votre attention là-dessus. Les données de vie réelle documentent l'usage facilement. Elles documentent les effets indésirables relativement sans que l'on fasse trop d'erreurs. Quand on arrive dans les domaines d'efficacité, c'est relativement plus compliqué, mais c'est très bien d'essayer de le faire. C'était juste pour le signaler.

**M<sup>me</sup> PARIS.-** Merci. Je voulais rappeler le contexte de la régulation des prix. Nous avons à traiter un dossier pour lequel le médicament a obtenu un ASMR V. Si c'était ce qu'il avait revendiqué depuis le début, le dossier n'aurait pas été éligible à un passage en CEESP. Revendiquer un ASMR III au même titre que pembrolizumab, c'est pour cela que nous avons un dossier. Nous sommes donc dans une situation particulière. Il n'empêche que nous instruisons ce dossier jusqu'au bout. C'est ce que nous avons fait jusqu'à maintenant. Nous allons voter sauf s'il y a d'autres remarques de fond ou de forme ou des propositions d'amendement sur le dossier.

**M<sup>me</sup> SILVA.-** Nous avons discuté sur ce sujet, non seulement par rapport au prix, mais aussi au niveau de l'échelle ECOG qui est rappelée systématiquement ou de façon très régulière. Quelle est la réelle utilisation de la part du décideur de ce type de remarques que nous mettons ? Est-ce qu'il faudrait faire un point de l'utilisation de ce qu'on met ? On parle beaucoup d'aider les décideurs, mais est-ce qu'on les aide vraiment avec ce type de remarques, avec ce type de d'éléments supplémentaires ?

**M<sup>me</sup> PARIS.-** Mon intuition serait que oui, mais il faudrait peut-être qu'on fasse un sondage. L'idée, sous réserve que tout cela soit exact dans le cancer, mais en général, quand dans les essais cliniques, on choisit de traiter des gens qui ont un meilleur pronostic au départ. On peut imaginer que l'on attend des résultats plus favorables pour le produit. On peut imaginer que si en vie réelle, on prescrit ces traitements à des personnes qui ont un pronostic plus défavorable, l'efficacité du produit en sera moindre.

Dominique, tu veux peut-être dire quelque chose ?

**M<sup>me</sup> POLTON.-** Ce qui pourrait être plus utile que de réitérer tout le temps la même remarque pour les décideurs, c'est : « Attention, il n'y a pas de score ECOG supérieur à 1, donc probablement, c'est moins efficient que ce que cela apparaît ». C'est essayer d'organiser une étude en vie réelle. Je ne sais pas exactement qui fixe les règles des essais, mais je ne pense pas qu'on puisse imposer des essais dans lesquels on a des personnes très proches de la vie réelle parce qu'elles sont très sélectionnées et très hétérogènes, etc. En revanche, peut-être que la HAS

pourrait essayer de contribuer à l'émergence d'une étude en vie réelle pour essayer de voir, sur la part des patients qui n'est pas dans l'essai clinique, quelles différences en termes de conséquences, d'efficacité, de durée de traitement, d'évènements indésirables, etc., par rapport aux autres et avoir une espèce de point de référence qui pourrait nous donner une idée de ce que cela représente. Ce serait très intéressant à faire, je pense. Après, pour le décideur, je ne sais pas. Il n'y aurait pas forcément de modélisation derrière. Si on prenait les scores ECOG tels qu'ils se présentent en vie réelle, sans doute, on aurait une efficacité diminuée de tant et tant. On n'irait sans doute pas jusque-là. En revanche, on pourrait au moins dire, on voit bien que c'est vrai pour X % des patients et que pour X %, on ne l'observe pas du tout.

**M<sup>me</sup> PARIS.-** Oui, tout à fait. Est-ce qu'il y a d'autres remarques ou est-ce que nous sommes prêts à voter pour cet avis ? Je propose qu'on vote.

*(Il est procédé au vote par appel nominatif.)*

**M<sup>me</sup> FERRETTI.-** Donc 19 votants, 18 votes pour, 1 abstention.

**M<sup>me</sup> PARIS.-** Merci.