

Commission Évaluation Économique et Santé Publique

5 juillet 2022

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. Adoption d'un projet d'avis : Avis économique KISPLYX (EISAI SAS) - ECO-EFFI 525

M^{me} PARIS.- Nous passons à l'étude du dossier KISPLYX. J'ai oublié de dire qu'il n'y a pas de déport nécessaire sur KISPLYX. Nous pouvons commencer. Les rapporteurs sont Gaëtan Duport et Hassan Serrier, que nous entendrons juste après les chefs de projet.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Bonjour à tous. Nous allons vous présenter le dossier KISPLYX, le lenvatinib, en association à KEYTRUDA, le pembrolizumab, dans le traitement en première ligne des patients adultes atteints d'un carcinome à cellules rénales avancé à cellules claires. Ce dossier fait suite au dépôt du laboratoire EISAI. Nous remercions nos rapporteurs, qui sont Gaëtan Duport et Hassan Serrier, qui nous ont accompagnés pour ce dossier.

Je commence par le contexte administratif et les revendications de l'industriel. KISPLYX a eu une AMM en procédure centralisée en novembre 2021 en première ligne dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome à cellules rénales avancé, en sachant que la demande de remboursement est un peu plus restreinte puisqu'elle concerne les carcinomes à cellules rénales avancés à cellules claires, qui représentent environ 70 % de la population de l'AMM.

Concernant les revendications, le laboratoire a revendiqué un SMR important et une ASMR III par rapport au sunitinib. Le prix qui est modélisé dans l'analyse est de **1 703 euros** par boîte de 30 gélules, quel que soit le dosage, que ce soit pour le dosage de 4 ou de 10 milligrammes.

La population cible est de 5 500 à 8 000 patients. Le chiffre d'affaires dans l'indication est d'environ **28 millions d'euros** TTC à 2 ans, en sachant qu'il n'y a pas eu d'analyse d'impact budgétaire qui a été fournie, puisqu'on a un chiffre d'affaires inférieur à 50 millions d'euros. L'industriel revendique une incidence sur les pratiques professionnelles et il n'y a pas de contribution patients dans le cadre de ce dossier.

Ce qui est ici avait déjà été présenté en GT économique, mais nous vous avons rapporté les précédentes évaluations économiques qu'il y a eu dans l'indication. Il y avait eu quatre dossiers. En 2019, il y avait l'association OPDIVO + YERVOY. En 2020, il y a eu KEYTRUDA en association à l'axitinib. Ensuite, il y a deux dossiers que nous avons vus récemment, en décembre 2021, à savoir OPDIVO en association à CABOMETYX. Il y avait eu deux dossiers puisque ce sont deux laboratoires différents.

Concernant la pathologie, le carcinome à cellules rénales est le septième type de cancer le plus fréquent en France. Il y a plusieurs formes histologiques de ce cancer et majoritairement, la forme qui est retrouvée, c'est le cancer du rein à cellules claires, qui est concerné par la demande.

La prise en charge des patients va reposer principalement sur l'identification des facteurs pronostiques de la maladie. Pour cela, on a deux types de classification : la classification IMDC ou

la classification MSKCC, qui va permettre de différencier les pronostics entre favorables, intermédiaires et défavorables.

Ici, on vous a repris les recommandations récentes européennes de l'ESMO qui ont été mises à jour en 2021. Concernant ces recommandations, quel que soit le score pronostique, on va retrouver trois associations : pembrolizumab + axitinib, cabozantinib + nivolumab et lenvatinib + pembrolizumab, qui vont être recommandées quel que soit le pronostic. En revanche, il y a une association, nivolumab + ipilimumab, qui est indiquée uniquement chez les scores intermédiaires et défavorables.

Concernant les sources de données intégrées, l'essai clinique utilisé est un essai clinique pivot qui s'appelle CLEAR, un essai clinique de phase 3 qui avait pour objectif de démontrer la supériorité de lenvatinib en association avec évérolimus ou pembrolizumab en comparaison du traitement par sunitinib, en termes d'amélioration de la survie sans progression. C'était une étude en ouvert et en groupes parallèles, et il y avait deux critères de stratification, le score pronostic MSKCC et la région géographique. Il y a eu à peu près 1 000 patients randomisés. Le critère de jugement principal était la survie sans progression. Les critères secondaires hiérarchisés étaient la survie globale et le taux de réponse objective.

Quels ont été les principaux résultats de cet essai clinique ? Tout d'abord, pour le critère du jugement principal, donc la survie sans progression, à la date du cut-off du 28 août 2020, qui a été dite comme l'analyse finale de la survie sans progression, avec une durée médiane de suivi de 22,3 mois pour lenvatinib + pembrolizumab et de 16,6 mois pour le sunitinib, on avait une durée médiane de survie sans progression de 23,9 mois pour l'association lenvatinib + pembrolizumab versus 9,2 mois pour le sunitinib, soit un résultat en faveur de l'association lenvatinib + pembrolizumab, avec un HR que l'on retrouve ici à gauche de 0,39, qui était statistiquement significatif par rapport au sunitinib.

Sur la droite, vous allez trouver les résultats de la survie globale. Pour cela, ce sont les résultats du cut-off de mars 2021 qui ont été utilisés, et c'est une analyse qui est intermédiaire et qui a été faite à la demande de l'EMA. Pour ce critère de jugement secondaire, les médianes de survie n'ont pas été atteintes dans les deux bras bien que l'on ait une amélioration statistiquement significative de la survie globale qui a été observée en faveur du pembrolizumab + lenvatinib versus sunitinib, avec un HR de 0,72.

Ensuite, sur l'analyse critique, je commence tout d'abord par les choix structurants. La population d'analyse était cohérente avec la demande de remboursement. Le type d'analyse était classique. Il s'agit d'une analyse coût-utilité et coût-efficacité, avec une perspective collective restreinte au système de santé, un horizon temporel d'une durée déterminée de quinze ans, un taux

d'actualisation de 2,5 %. Ensuite, plusieurs comparateurs ont été retenus dans l'analyse : le pembrolizumab + axitinib, sunitinib, pazopanib, nivolumab + ipilimumab et nivolumab + cabozantinib.

Concernant tout d'abord la population d'analyse et les comparateurs, nous avons une problématique que nous avons déjà retrouvée ultérieurement dans les dossiers. L'analyse de référence porte bien sur la population totale qui correspond au périmètre de remboursement, et des analyses complémentaires ont été fournies avec des sous-populations selon le score MSKCC, qui permet de différencier les pronostics, en sachant que le pronostic favorable concerne environ 27 % des patients de l'essai et que les pronostics intermédiaire et défavorable représentent 73 % des patients de l'essai.

La problématique que l'on retrouve ici et qui a entraîné une proposition de réserve importante est le fait que sur la population totale on inclut l'association nivolumab + ipilimumab, qui n'est pas recommandée pour le pronostic favorable. Pour se conformer à l'indication restreinte de nivolumab + ipilimumab aux scores pronostiques intermédiaires et défavorables, on a donc ces analyses en sous-populations.

La formulation de la réserve proposée est « l'intégration du comparateur nivolumab + ipilimumab dans l'analyse de référence en population totale, tous pronostics confondus, bien que ce comparateur soit non pertinent pour 27 % de la population », c'est-à-dire la part observée dans l'essai clinique.

Je laisse à présent la parole pour la suite sur le type de modèle.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Merci. Nous passons à présent à l'analyse critique de la modélisation concernant le type de modèle. Comme vous pouvez le voir sur la figure de droite, nous sommes sur un modèle classique en oncologie d'aire sous la courbe à trois états de santé où les patients commencent dans l'état préprogression, puis progressent de leur maladie, et enfin décèdent. Ce type de modèle induit de faire une hypothèse forte, qui est l'hypothèse d'une mortalité spécifique. En effet, les patients sont obligés de progresser de leur maladie pour décéder. Or, en présence de données de survie globale immatures, il est possible que les patients puissent décéder d'une autre cause que de la progression de leur maladie.

Le deuxième point, c'est que dans le cancer rénal, nous avons vu récemment quatre dossiers. On a eu une augmentation assez fulgurante de l'arsenal thérapeutique dont disposent les prescripteurs, faisant apparaître différentes séquences de traitement avec des efficacités, notamment des traitements ultérieurs, qui sont hétérogènes et différentes. Ainsi, le modèle proposé par l'industriel ne permet pas de prendre en compte les séquences de traitement en tenant compte notamment des différences d'efficacité sur les lignes ultérieures.

Pour l'ensemble de ces deux raisons, nous vous proposons une réserve importante puisque le choix d'un modèle d'aire sous la courbe ne décrit que partiellement l'histoire naturelle de la maladie sur un horizon temporel de quinze ans.

La deuxième partie de l'analyse critique que nous souhaitons aborder avec vous aujourd'hui concerne la comparaison indirecte. Le chef de projet vous a présenté la manière dont a été estimée l'efficacité de l'association lenvatinib + pembrolizumab par rapport au sunitinib à partir de l'essai pivot CLEAR. Toutefois, comme vous avez pu le voir, il existe de nombreux comparateurs. Il était nécessaire de réaliser une méta-analyse en réseau afin de pouvoir estimer les effets relatifs de sunitinib, qui est donc le traitement commun et historique pour l'ensemble des comparateurs du réseau, par rapport aux comparateurs qui ont été identifiés comme cliniquement pertinents.

Nous souhaitons vous partager l'analyse critique suivante. L'industriel a présenté une hypothèse de proportionnalité des risques qui n'a pas été vérifiée pour l'ensemble des traitements, que ce soit pour la survie sans progression ou la survie globale. Dans le cas d'une telle observation, il est attendu de mener cette méta-analyse avec l'approche des polynômes fractionnaires ou la méthode d'Ouwens, ou toute autre méthode permettant d'intégrer un effet traitement qui n'est pas constant dans le temps.

Il n'est pas attendu de réaliser une approche bayésienne, donc intégrant un HR constant dans le temps, puisque cela ne traduit pas l'hypothèse de proportionnalité des risques qui n'a pas été vérifiée. L'industriel a fait le choix de se baser sur cette approche bayésienne en justifiant que les résultats étaient peu plausibles cliniquement, sans discuter l'incohérence méthodologique d'intégrer en une approche bayésienne en présence d'hypothèse de proportionnalité des risques non vérifiée.

Bien que cette approche soit non conforme, lorsqu'on applique un HR constant dans le temps, il est pertinent de l'appliquer par rapport aux bons comparateurs. Normalement, le HR doit être appliqué par rapport au traitement de référence qui, comme vous avez pu le voir, est sunitinib, qui constitue le traitement de référence des essais cliniques et le traitement historique.

Il n'est pas attendu que ce HR soit appliqué versus l'association évaluée, dans notre cas lenvatinib + pembrolizumab, et c'est le choix qu'en a fait l'industriel, sans justifier ce choix.

L'estimation de ce HR doit également être faite de manière homogène pour l'ensemble des comparateurs. En effet, il est attendu que l'ensemble des HR pour les cinq comparateurs identifiés soient estimés à partir de la méta-analyse, permettant ainsi de s'affranchir des différents biais qu'il peut y avoir avec les hétérogénéités des populations entre les différents essais cliniques.

Il n'est pas attendu d'intégrer des HR de manière hétérogène et de les estimer surtout de manière hétérogène, à partir de la méta-analyse pour les comparateurs, et à partir de l'essai clinique CLEAR pour le traitement évalué, ce qui constitue en fait une comparaison presque naïve, en ne réestimant pas le HR de l'essai CLEAR par rapport à la méta-analyse qui a été menée.

L'industriel a ici fait le choix d'estimer ces HR de manière hétérogène à partir de la méta-analyse pour les comparateurs et de laisser CLEAR pour l'association évaluée sans justifier ce choix. Nous vous proposons donc ici une réserve majeure portant sur l'application d'un HR constant versus lenvatinib + pembrolizumab, qui n'est pas le traitement de référence, malgré une hypothèse des risques proportionnels qui n'est pas vérifiée pour l'ensemble des études incluses dans le réseau.

La deuxième analyse critique que nous souhaitons vous partager concernant la comparaison indirecte concerne différents éléments de méthode. En effet, comme vous le savez, certaines caractéristiques des patients peuvent impacter l'effet traitement. Dans le cadre d'une méta-analyse, on a l'intégration de différentes populations, faisant intervenir différentes caractéristiques et donc induisant une hétérogénéité dans les caractéristiques des populations.

Il est donc nécessaire de discuter de ces effets modificateurs de l'effet traitement, qui peuvent générer un biais important, pour s'assurer de la robustesse de la méta-analyse menée. L'industriel n'a présenté aucune analyse permettant d'identifier les modificateurs de cet effet traitement. De plus, plus une méta-analyse intègre de nombreux traitements, plus son réseau est complexe. C'est assez intuitif. Toutefois, cette complexité doit s'appuyer sur la nécessité d'intégrer l'ensemble des traitements. Ici, comme vous avez pu le voir avec le réseau sur le schéma qui vous a été présenté, qui était très complexe, l'industriel aurait pu se limiter aux traitements qui étaient cliniquement pertinents en France, donc ceux qui vous ont été présentés précédemment, ce qui aurait donc permis de faire une analyse plus homogène entre l'ensemble des traitements.

Pour ce point, nous vous proposons donc une réserve importante concernant le manque de documentation sur certains éléments méthodologiques, qui ne permet pas d'apprécier la robustesse et la recevabilité de la méta-analyse.

Passons à présent à l'analyse critique de la qualité de vie. L'industriel a recueilli l'utilité au cours de l'essai à partir du questionnaire EQ-5D-3L. Comme dans un essai clinique, il est assez attendu que le taux de remplissage des données de qualité de vie soit relativement élevé au cours du temps, ce qui était le cas dans l'essai clinique CLEAR. L'industriel a estimé les scores d'utilité à partir des données brutes et les scores d'utilité sont indépendants du bras traitement.

Nous vous proposons ici l'analyse suivante. Les données d'utilité sont des données répétées, qui sont des données spécifiques. Il est donc nécessaire de tenir compte de plusieurs paramètres. Le premier est la corrélation intra-patient. Le deuxième, ce sont les co-variables, qui peuvent être

l'événement ou les caractéristiques des patients, qui vont influencer la qualité de vie. Pour tenir compte de ces deux éléments clefs, il est nécessaire d'estimer les scores d'utilité à partir d'un modèle mixte à mesures répétées pour s'affranchir des biais générés par l'estimation à partir des données brutes, alors que nous sommes en présence de données spécifiques.

Nous vous proposons donc, sur ce point, une réserve importante, puisqu'il n'y a pas de discussion sur l'estimation des scores d'utilité à partir des moyennes des données brutes et non à partir d'un modèle à mesure répétée induisant de nombreux biais.

Concernant les résultats de l'analyse de référence, au prix public revendiqué par l'industriel, l'association lenvatinib + pembrolizumab est dominée en première ligne de traitement du carcinome rénal à cellules claires. Ce produit est strictement dominé par l'association nivolumab + ipilimumab. Ainsi, la frontière d'efficience se compose du pazopanib, de nivolumab + ipilimumab, qui domine donc strictement l'association évaluée, et enfin de cabozantinib + nivolumab.

À droite, vous pouvez voir la courbe d'acceptabilité qui vous présente qu'à un seuil de 600 000 euros par QALY, l'association lenvatinib + pembrolizumab a une probabilité d'être coût-efficace de 4 %.

En résumé, nous vous proposons donc onze réserves !

- une réserve majeure portant sur l'application d'un HR constant estimé à partir de la méta-analyse ;
- cinq réserves importantes qui vous ont été également précédemment présentées concernant l'intégration d'un comparateur qui n'est pas pertinent pour 27 % de la population, le choix d'un modèle d'aire sous la courbe qui ne décrit que partiellement l'histoire naturelle de la maladie, l'hypothèse d'un effet traitement maintenu sous tout l'horizon temporel, un manque de documentation sur certains éléments méthodologiques ne permettant pas d'apprécier la robustesse et la recevabilité de la méta-analyse, et une absence de discussion sur l'estimation des scores d'utilité à partir des données brutes ;
- Cinq réserves mineures portant sur l'intégration des durées de traitement des lignes ultérieures, sur l'estimation et la valorisation des coûts pour deux d'entre elles, sur la validation interne et enfin sur l'analyse de sensibilité déterministe.

Je vais laisser la main pour la présentation de la conclusion que nous vous proposons.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Nous vous avons simplement remis la diapositive qui avait alimenté les discussions du GT économique précédent, en remettant à gauche l'élément de la doctrine qui rappelle que si la CEESP considère que l'analyse coût-résultat ou l'analyse d'impact

budgétaire présente un manquement méthodologique majeur, le RDCR n'est pas présenté dans l'avis, mais que si elle le juge pertinent, elle peut présenter d'autres résultats économiques ou tout élément permettant d'éclairer la décision qui ne serait pas compromis par la réserve méthodologique majeure.

Suite aux discussions que nous avons eues précédemment, nous avons essayé de faire une proposition de conclusion. Nous allons peut-être vous la projeter directement. Ce sera le plus simple, sauf s'il y a les questions avant, Valérie. Je ne sais pas.

M^{me} PARIS.- Non, à moins que les rapporteurs souhaitent s'exprimer avant la conclusion. Sinon, je vous laisse continuer et nous en parlons après.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Nous allons commencer par la partie qui concerne l'efficience.

Nous avons rappelé que l'analyse de référence proposée par l'industriel ne permet pas de documenter l'efficience de lenvatinib + pembrolizumab dans la population concernée par la demande de remboursement en raison de la réserve méthodologique majeure invalidant l'intégration de l'effet traitement issu de la méta-analyse en réseau dans la modélisation.

Ensuite, nous avons précisé qu'à cette réserve s'ajoutent plusieurs sources d'incertitude. Là, nous avons listé quatre points, à savoir :

- le fait que l'analyse de référence porte sur la population totale quel que soit le pronostic et que l'association nivolumab + ipilimumab est retenue comme comparateur bien que non recommandée pour les patients ayant un score pronostique favorable, représentant environ 27 % de la population totale selon l'essai clinique CLEAR ;
- l'estimation des scores d'utilité à partir des moyennes basées sur les données brutes, induisant de nombreux biais (absence de prise en compte de la corrélation intra-patient, absence de prise en compte de covariables influençant la qualité de vie du patient) ;
- l'intégration de l'effet traitement et le maintien de ce dernier sur tout l'horizon temporel reposant sur une méta-analyse dont la méthode est présentée de manière incomplète ;
- les résultats de la méta-analyse, qui ne permettent pas de définir l'efficience de cette association vis-à-vis des autres associations disponibles :
 - pembrolizumab + axitinib et nivolumab + cabozantinib quel que soit le pronostic,
 - et nivolumab + ipilimumab dans la sous-population de patients avec un pronostic intermédiaire ou mauvais.

Ensuite, sur la conclusion de la commission, compte tenu de ce qui précède, la commission d'évaluation économique et de santé publique conclut que :

- l'efficacité du produit n'est pas démontrée en raison de la réserve majeure, invalidant les résultats de l'évaluation économique. En effet, la méthode d'intégration des données d'efficacité des comparateurs n'est pas méthodologiquement conforme ;
- l'analyse d'efficacité ne concerne qu'une partie de la population de l'AMM, estimée à 70 %. Cette restriction s'explique par le fait que la population demandée au remboursement ne concerne que les patients atteints d'un carcinome rénal à cellules claires, alors que l'AMM couvre l'ensemble des patients atteints d'un carcinome rénal quelle que soit l'histologie ;
- l'association lenvatinib + pembrolizumab a démontré un bénéfice sur la survie globale à court terme par rapport à sunitinib (le HR estimé dans l'essai clinique CLEAR est statistiquement significatif) et semble associée à un surcoût global de la stratégie thérapeutique sur le long terme. Toutefois, les données de survie globale ne sont pas matures (médianes de survie globale non atteintes) et les limites de la modélisation génèrent des sources d'incertitude importantes ;
- malgré la difficulté à hiérarchiser les traitements entre eux, il est souligné le besoin d'estimer l'efficacité relative entre l'ensemble des produits de l'indication visée ;
- au regard de l'augmentation rapide de l'arsenal thérapeutique mis à disposition des prescripteurs, les patients atteints d'un carcinome rénal sont traités par plusieurs lignes de traitement, posant la question de l'évaluation de l'efficacité des séquences de traitement.

Enfin, concernant les données complémentaires, nous vous proposons de mentionner l'efficacité relative de l'ensemble des traitements à moyen et long terme de l'indication visée ainsi que des séquences de traitement.

Voilà pour la conclusion.

M^{me} PARIS.- Merci beaucoup. Les rapporteurs sur ce dossier sont Gaëtan et Hassan. Qui souhaite s'exprimer ?

M. DUPORT.- Merci beaucoup. Bonjour à toutes et à tous. Je suis navré de ne pas pouvoir être présent à la HAS aujourd'hui. Je vais juste revenir sur deux ou trois points assez rapidement.

Le premier point, que j'avais déjà évoqué lors du GT économique, était l'absence de contribution d'association de patients. On voit que dans la conclusion et dans le raisonnement, le fait qu'il y

ait un arsenal thérapeutique déjà assez varié et assez complet fait que l'on aurait eu besoin de cette contribution de patients pour connaître les choix préférentiels des patients dans cette indication. On a encore beaucoup de chemin là-dessus pour éclairer la CEESP sur les préférences des patients.

Sur le modèle de comparaison, on l'a dit, cela ne suit pas le guide méthodologique de HAS. Du coup, il y a une réserve majeure qui est apportée et qui est appropriée.

Sur la question des simulations entre lenvatinib et pembrolizumab contre d'autres lignes de traitement, on voit qu'il y a une situation où il est dominé dans tous les types de simulation, ce qui pose la question de la revendication d'un prix pour ce traitement.

Enfin, sur la question des co-associations, nous avons toujours la même difficulté lorsqu'il y a un traitement qui arrive en co-association. C'est de savoir comment traiter la question quand pembrolizumab est déjà présent, mais dans une autre co-association.

Je suis tout à fait favorable à ce qui est dans l'avis économique. Maintenant, il y a la question de savoir ce qui est à retenir et à transmettre ou non par rapport à tout ou partie des éléments. Merci beaucoup.

M. SERRIER.- Merci aux chefs de projet et à Gaëtan.

Je vais peut-être commencer sur ce dossier par rappeler que si l'avis est clair, le dossier était beaucoup plus complexe et lourd, à la fois en quantité et à la lecture. Je ne l'ai pas trouvé très accessible. C'est un point important parce qu'il y a eu un gros travail là-dessus pour démêler tout cela. C'est un dossier qui se perd parfois en détails là où paradoxalement, comme cela a été dit, on va retrouver un manque de documentation sur des points essentiels comme la méta-analyse, qui est vraiment le cœur de cette analyse.

Je ne vais pas revenir sur les réserves, mais il y a plusieurs réserves importantes qui touchent les différents aspects de l'analyse, à la fois le comparateur, le choix du modèle, le maintien de l'effet traitement et l'utilité. Nous sommes vraiment sur tous les aspects, et à cela s'ajoute le point faible majeur du dossier, puisque cela aboutit à une réserve majeure, à savoir l'intégration de l'effet traitement issu de la méta-analyse qui pour le coup touche vraiment également tous les aspects, puisque cela impacte les coûts, cela impacte les conséquences, cela impacte les résultats. C'est vraiment un point important.

Pour rejoindre un peu ce qu'a esquissé Gaëtan, pour justifier le fait qu'il y ait de nombreuses analyses, et que son produit n'est jamais efficient, l'industriel évoque un déficit d'efficacité. Même si je suis conscient que l'on ne peut pas l'affirmer avec certitude en raison des nombreuses

réerves méthodologiques, pour moi, il est difficile d'imaginer que l'association lenvatinib + pembrolizumab soit efficace dans cette indication.

Je n'irai pas plus loin. Pour conclure, je suis totalement en accord avec l'ensemble des réserves et les conclusions de l'avis.

M^{me} PARIS.- Merci beaucoup. Y a-t-il d'autres questions ou commentaires sur le dossier ? Pas pour l'instant ? Je veux bien une petite précision. Tout à l'heure, vous avez demandé l'avis de la commission sur ce qu'il fallait transmettre dans le dossier ou non. Là, vous avez transmis plutôt la première version. C'est-à-dire qu'on ne dit rien. Est-ce que cette option convient à la commission ?

M^{me} POLTON.- Puis-je juste poser une question ? C'est juste une clarification. Ce n'est pas forcément une réponse à la question que tu viens de poser. Dans la conclusion, il y a un petit passage que je n'ai pas bien compris. C'est l'avant-dernier alinéa, « malgré la difficulté à hiérarchiser les traitements entre eux, il est souligné le besoin d'estimer l'efficacité relative entre l'ensemble des produits de l'indication visée ».

Je me suis demandé à quoi cela faisait référence. Est-ce différent de ce que nous demandons dans les données complémentaires ? Je n'ai pas vu le sens de cette conclusion.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Effectivement, je pense qu'on peut retravailler la forme de cette phrase puisqu'en disant « malgré la difficulté, il est souligné le besoin », c'est vrai que je pense que ce n'est pas forcément très clair. Cela fait complètement appel aux données complémentaires que nous souhaitons demander à être collectées.

Nous pouvons peut-être écrire une phrase un peu plus claire et qui se contredise moins au sein de la même phrase. Je ne sais pas si je réponds à votre remarque.

M^{me} POLTON.- C'était juste pour savoir si j'ai bien compris. C'est bien l'idée que nous aurions besoin d'en savoir plus sur l'efficacité relative de ces différents traitements. C'est bien ce que l'on dit ici ?

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Exactement. La forme prête à confusion. Nous allons la modifier.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- C'est vrai que nous avons voulu faire écho au fait que d'un point de vue clinique, il avait déjà été mentionné que finalement, entre toutes les associations à base d'immunothérapie qu'on avait, en tout cas pour les comparaisons indirectes, ce n'était pas facile à faire. C'est pour cela que nous avons mis cette partie en début de phrase, mais effectivement, probablement que du coup cela ne rend pas le message très clair.

M^{me} PARIS.- On a besoin de données sur l'efficacité relative même si on sait qu'au bout du compte on aura du mal à hiérarchiser les traitements. C'est cela ? Il faut juste l'écrire un tout petit peu différemment.

M^{me} POLTON.- Je ne comprends pas totalement non plus. Si on a plus de données sur l'efficacité relative, pourquoi aurait-on toujours du mal à hiérarchiser les traitements ?

M^{me} PARIS.- Il y en a qui sont plus ou moins équivalents. Non ? C'est comme cela que je l'interprète.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Il y a aussi le fait qu'entre les différents dossiers que nous avons déjà vu passer, il n'y avait pas les mêmes méthodes de comparaison indirecte. Typiquement, là, nous n'avons pas eu la méthode des polynômes fractionnaires alors que cela avait été fait précédemment. Je ne sais pas si c'est un élément de réponse.

M^{me} PARIS.- Cela veut dire que les données qu'on obtient d'un dossier à l'autre sur l'efficacité relative entre deux traitements peuvent être différentes en fonction de la méthode d'estimation utilisée quand il n'y a pas d'évaluation directe.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- C'était aussi pour dire que l'on peut avoir des données disponibles, par exemple, mais que s'ils n'utilisent pas la bonne méthode pour la comparaison indirecte, comme cela a été le cas dans ce dossier, cela entraîne une réserve.

M^{me} POLTON.- C'est un peu différent de ce que vous dites là, quand même. Ce n'est pas tout à fait la même idée.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Oui, complètement. Pour compléter, c'est qu'en fait, il y a aussi un problème de temporalité dans ces indications successives qui sont arrivées. La prise en charge a rapidement évolué. C'est aussi dans ce contexte qu'à partir des données cliniques actuellement disponibles, même si l'on fait une méta-analyse correctement menée, nous sommes conscients qu'il reste difficile de hiérarchiser l'ensemble de ces traitements de par l'arrivée successive de ces stratégies. En tout cas, il y a un besoin réel d'estimer l'efficacité relative de l'ensemble de ces traitements malgré cette difficulté.

M^{me} PARIS.- D'accord. Ces changements rapides de traitement sont-ils indiqués dans la conclusion ? Excusez-moi, je ne sais pas. Je suis sûre qu'on l'a dit dans la présentation, mais je ne sais plus si c'était dans la conclusion.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Je crois que c'est le dernier point, qui indique « au regard de l'augmentation rapide de l'arsenal thérapeutique ».

M^{me} PARIS.- D'accord. Vous cherchez une formulation à cette nouvelle phrase, peut-être ? Si on change le sens de la phrase, Dominique, est-ce que cela te paraît plus clair ? Nous ne t'entendons pas.

M^{me} POLTON.- Je réponds dans le chat.

M^{me} PARIS.- C'est entendu, merci. Y a-t-il d'autres commentaires ? Sébastien ?

M. LAZZAROTTO.- Est-ce qu'on dit « incertitude importante » ou « incertitude forte » tout de suite ? Est-ce que cela n'a pas lieu ?

M^{me} PARIS.- La réserve peut rester majeure. Par contre, ici, nous n'avons pas d'incertitude.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Là, c'est vraiment lié à une erreur méthodologique d'appliquer un HR constant.

M^{me} PARIS.- D'accord. Y a-t-il d'autres questions ? Je vous propose que nous votions.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Résultat du vote :

Favorable : 21 voix

M^{me} PARIS.- Merci beaucoup.