

Commission Évaluation Économique et Santé Publique

21 juin 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. Avis économique — QINLOCK (HANSA BIOPHARMA) — ECO-EFFI 527

Mme PARIS.- Nous allons commencer tout de suite par l'adoption de l'avis économique QINLOCK.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Nous allons commencer. Je pense que vous voyez tous la slide. Nous allons vous présenter le dossier QINLOCK, riprétinib. Sur ce dossier, nos rapporteurs étaient Driss Berdaï et Sylvain Pichetti, que nous remercions beaucoup.

Au niveau du contexte, QINLOCK a obtenu une AMM en décembre 2021 dans le traitement des patients adultes atteints d'une tumeur stromale gastro-intestinale avancée, ayant reçu au préalable un traitement par au moins trois ITK dont l'imatinib.

Dans cette indication, l'industriel revendique un SMR important et une ASMR de niveau II dans la stratégie thérapeutique. Il n'y a pas d'impact revendiqué sur l'incidence de l'organisation des soins, les pratiques professionnelles ou les conditions de prise en charge des malades. La population est estimée à environ 180 patients par an et le chiffre d'affaires est estimé à [REDACTED] d'euros, pour un prix revendiqué de [REDACTED] euros pour une cure de 30 jours. Le produit n'est donc éligible qu'à l'évaluation de l'analyse de l'efficacité. Nous n'avons pas reçu de contribution de patients.

S'agissant de la pathologie, qu'est-ce que le GIST ? C'est le sarcome des tissus mous le plus fréquent chez l'adulte. Néanmoins, cela reste une pathologie assez rare, avec une incidence en France estimée entre 8,5 et 10 cas par million d'habitants. Généralement, il peut y avoir deux types de mutations : la mutation KIT, à hauteur de 75 %, et la mutation PDGFR α , à hauteur d'environ 7 %. Il y a aussi la possibilité d'avoir des mutations secondaires liées à un mécanisme de résistance par les traitements inhibiteurs de tyrosine kinase, qui sont actuellement les seuls traitements recommandés.

Au niveau de la stratégie thérapeutique, jusqu'à la troisième ligne c'est assez clair et c'est assez bien décrit, avec des ITK. Par contre, en quatrième ligne de traitement, il y a une sorte de vide en termes d'option thérapeutique, puisqu'il n'y a aucun traitement approuvé. La seule option, ce sont les soins de support, avec une survie sans progression médiane de 1 mois. C'est dans ce cadre de quatrième ligne de traitement que se positionnerait QINLOCK.

Je laisse la parole à l'autre chef de projet.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Nous passons au design de l'essai clinique INVICTUS, sur lequel repose principalement la demande de remboursement de riprétinib. Les patients ont été randomisés dans deux bras 2 pour 1, un bras riprétinib ou un bras placebo. Pour le bras placebo, après progression, ils avaient la possibilité de switcher vers riprétinib, mais nous reverrons cela

par la suite. Pour rîpr  tinib, ils avaient la possibilité, après progression, soit de s'orienter vers un plan d'augmentation de dose, soit de poursuivre le traitement, soit d'interrompre le traitement.

Le critère de jugement principal de l'essai était la survie sans progression et les critères de jugement secondaires étaient, dans l'ordre hiérarchique, la réponse, puis la survie globale, et enfin des critères de tolérance.

Vous sont présentées actuellement les courbes de survie sans progression, donc le critère de jugement principal de l'essai. Vous observez que la survie médiane était de 6,3 mois pour le groupe r  pr  tinib et de 1 mois pour le groupe placebo. Ces résultats sont associés à un hazard ratio de 0,16 avec un intervalle de confiance de 0,10 à 0,27.

Nous allons pouvoir débuter la présentation de l'analyse critique de l'analyse de l'efficacité à travers une présentation rapide des principaux choix structurants. La population d'analyse correspond à la population de la demande de remboursement. Le type d'analyse proposé était une analyse coût-utilité accompagnée d'une analyse coût-efficacité, ce qui est conforme. La perspective qu'a souhaité retenir l'industriel était une perspective collective, car il s'était attaché à intégrer l'impact de la stratégie sur les aidants. Toutefois, cela fait l'objet d'une réserve méthodologique mineure car cette intégration des aidants se fait uniquement à travers des coûts qui se révèlent par ailleurs être des coûts indirects. Toutefois, ce choix étant conservateur, cela est associé à une réserve méthodologique mineure.

Les actualisations sont conformes aux recommandations. Concernant les interventions comparées, il s'agit du r  pr  tinib associé aux soins de support comparé au placebo associé aux soins de support. L'horizon temporel est de 10 ans. Cela fait l'objet d'une réserve méthodologique mineure car l'argumentation proposée est jugée peu convaincante. Enfin, le type de modèle sur lequel repose la modélisation est un modèle d'aire sous la courbe à trois   tats, ce qui est acceptable dans cette indication.

Comme convenu, nous souhaitons revenir avec vous, comme nous avons pu le faire à l'occasion du GT économique, sur le protocole particulier de l'essai INVICTUS et sur les résultats associés. En bas à droite de l'écran, on observe donc, pour les patients du bras placebo qui ont progressé, que 68 % d'entre eux ont switch   vers le r  pr  tinib. On observe donc, à travers les courbes de survie, et en particulier la courbe grise en pointillés, que celle-ci ne se superpose pas à celle en rouge, qui représente la survie globale des patients sous placebo. On observe donc qu'il y a un effet suggéré du switch du traitement pour ces patients sous placebo.

De même, pour les patients du bras r  pr  tinib, on observe que 66 % d'entre eux ont suivi un plan d'augmentation de la dose et que 34 % d'entre eux ayant progressé ont soit continué le traitement, soit interrompu le traitement. Cela est associé à des courbes distinctes, à savoir la

courbe turquoise en haut, qui représente les patients ayant suivi un plan d'augmentation de la dose, et la courbe bleue en pointillés, qui représente l'ensemble des patients du bras riprétinib.

En comparaison avec la pratique courante attendue, il n'est pas attendu qu'après l'administration de soins de support les patients switchent vers le riprétinib. Cela reviendrait à une cinquième ligne de riprétinib. Il n'est pas non plus attendu que les patients qui reçoivent riprétinib en quatrième ligne poursuivent le traitement après progression. Nous avons pu en discuter en GT économique et compte tenu de cette pratique attendue, cela va biaiser l'estimation de la survie globale à partir des données de l'essai clinique. Il nous est donc apparu nécessaire d'ajuster les courbes de survie globale par des méthodes spécifiques.

En ce qui concerne l'estimation de la survie globale du bras placebo + soins de support, justement, un ajustement sur le switch a été proposé par l'industriel. Plusieurs méthodes ont été envisagées et décrites, et c'est la méthode d'estimation dite en deux étapes, ou « two-stage estimation », qui a été retenue par l'industriel. Les covariables retenues sont le temps jusqu'à progression, le statut de performance, l'âge et la qualité de vie, avec une recensure des données. Vous pouvez observer sur votre droite un aplatissement de la courbe bleue, qui représente donc la survie globale des patients ayant reçu le placebo plus les soins de support.

À partir de cela, l'industriel a exploré l'incertitude à travers des scénarios, notamment testant un modèle plus parcimonieux que le temps jusqu'à progression comme covariable et une absence d'ajustement. Globalement, il nous apparaît que l'ajustement sur le switch était nécessaire et que le choix de l'approche retenue est décrit et discuté. Cependant, le choix et l'exhaustivité des facteurs de confusion retenus n'ont pas été suffisamment discutés.

Je passe la parole pour le bras riprétinib + soins de support.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Finalement, alors que pour le bras comparateur globalement la méthode adoptée et tout ce qui accompagne la description est acceptable, on se retrouve dans une difficulté pour l'estimation de la survie globale du bras expérimental, donc riprétinib + best supportive care, que je vais peut-être appeler « riprétinib » pour que ce soit plus simple.

Finalement, l'industriel n'a pas proposé, en analyse de référence, un ajustement sur la poursuite du traitement post-progression par riprétinib. Il ne justifie pas son choix en analyse de référence. Malgré nos questions et demandes de clarification dans l'échange technique et nos demandes de modifications dans l'échange technique, cela n'a pas été fait.

Ce que nous regrettons aussi, c'est que l'industriel n'a pas discuté ou essayé de discuter de l'impact de cette pratique sur l'estimation de la survie globale pour au moins nous rassurer sur le fait que ce que l'on observe dans l'essai clinique n'a pas valeur à impacter énormément la survie

globale, par exemple en comparant la survie globale des patients qui ont progressé et continué le traitement à celle des patients qui ont progressé mais n'ont pas continué le traitement. Si cela se superposait, cela aurait pu nous rassurer. Cela n'a pas été fait.

Par ailleurs, finalement, nous nous trouvons dans un cas où le choix fait en analyse de référence d'absence d'ajustement n'est pas cohérent avec la pratique courante attendue. Là, vous avez deux verbatim qui sont assez clairs. Le premier est le RCP de QINLOCK qui dit « le traitement par QINLOCK doit être poursuivi aussi longtemps qu'un bénéfice est observé ou jusqu'à la survenue d'une toxicité inacceptable ». Si on regarde le RCP, finalement, la poursuite du traitement post-progression n'est pas recommandée, puisque ce serait contraire à la balance bénéfice/risque.

Un deuxième point important est l'argument que l'industriel lui-même présente dans son dossier, dans lequel il dit « la poursuite du traitement au-delà de la progression de la maladie n'est pas une pratique courante en France, et il n'est pas prévu que les patients continuent à prendre du riprétinib au-delà de la progression de la maladie ». Face à ce constat, il semblait logique de faire un ajustement de la survie globale sur cette pratique observée dans l'essai mais qui n'est pas celle qui sera attendue en vraie vie.

Le deuxième aspect qui n'est pas cohérent est que beaucoup d'efforts ont été menés pour ajuster la survie globale sur le switch, et on voit très bien que la courbe du bras placebo s'est aplatie, donc que l'écart avec le bras expérimental s'est creusé, alors que finalement rien n'a été fait pour le bras expérimental, donc riprétinib. C'était une recommandation très claire du consultant du laboratoire qui a participé à l'élaboration de toutes ces méthodes d'ajustement. Ce consultant a très bien dit que s'il y avait un ajustement sur le switch, il fallait par ailleurs aussi faire un ajustement sur tout ce que nous racontons depuis tout à l'heure, c'est-à-dire la poursuite du traitement post-progression dans le bras expérimental.

Finalement, c'est assez logique, ce n'est pas un choix conservateur. C'est assez favorable au produit puisqu'on discerne un effet dose, et dans la mesure où il y a énormément de patients qui ont doublé leur dose, ce qui est certain, c'est que le fait de ne pas faire d'ajustement biaise l'estimation de la survie globale, et cela pourrait aussi favorablement augmenter la survie globale des patients. Finalement, on a un scénario avec un ajustement qui était dans le dossier et dans lequel on voit que le RDCR augmente de 31 %, donc c'est un impact assez important. Par contre, nous avons très peu de confiance dans ce scénario puisqu'il n'a pas été suffisamment décrit ou présenté, en termes de méthode. Par exemple, nous ne connaissons pas les covariables d'ajustement. Nous ne savons pas quelles étaient ces covariables. Nous n'avons rien du tout, en termes de présentation de cette méthode.

Pour toutes ces raisons, nous avons souhaité vous proposer une réserve majeure puisque le but même de l'évaluation médicoéconomique est de modéliser l'effet du traitement dans l'indication visée, donc ici en quatrième ligne. Or, comme on a des écarts entre les modalités de traitement dans l'essai clinique et ce qui est attendu en vraie vie, finalement on n'arrive pas à capter l'effet propre du traitement en quatrième ligne et on a une espèce de confusion entre la quatrième ligne et la cinquième ligne.

La réserve majeure est donc « absence d'ajustement de l'estimation de la survie globale du bras riprétinib + best supportive care sur la poursuite du traitement chez les patients en progression, choix incohérent avec la pratique clinique attendue et l'ajustement sur le switch pourtant réalisé pour l'estimation de la survie globale du bras comparateur, ce qui surestime le bénéfice attribuable au produit. »

Nous avons un deuxième problème assez secondaire, mais cela montre aussi l'incohérence dans le dossier. Pour modéliser la durée de traitement, ils ont pris la survie sans progression. Finalement, ce choix est assez cohérent avec leur argumentaire premier dans lequel ils disaient que la poursuite du traitement après la progression n'était pas attendue, sauf que nous nous rendons compte que dans l'essai, la TTD est très supérieure à la survie sans progression. La TTD est la courbe verte, et la survie sans progression est la courbe bleue.

Ils modélisent la courbe bleue, donc finalement ils sous-estiment les coûts, puisqu'on se rend compte qu'il y a beaucoup de patients qui continuent le traitement après la progression. Finalement, il y a un décalage entre la méthode utilisée pour estimer les coûts de traitement, où ils sous-estiment les coûts, et le fait que par ailleurs, ils conservent tout le bénéfice du riprétinib en ne faisant pas d'ajustement de la survie globale.

Finalement, l'analyse de référence est assez favorable au produit puisqu'ils sous-estiment les coûts et ils maintiennent ce biais dans l'estimation de la survie globale. Au niveau de la réserve, nous proposons une réserve qui ne soit qu'importante, en centrant la réserve sur la méthode d'estimation des coûts, en disant que la modélisation de la durée de traitement du riprétinib à partir de la survie sans progression plutôt que de la TTD sous-estime les coûts d'acquisition des traitements.

Ensuite, il y a deux points que nous avons souhaité mettre en regard, puisque cela fait écho à des choses assez similaires. Il y a le manque de documentation alors qu'il y aurait eu potentiellement des sources de données exploitables. D'une part, il y a un manque de documentation pour valider la comparabilité de la population de l'essai à la population française, et d'autre part, il y a un manque de documentation aussi pour faire une validation externe des résultats de survie sans progression et de survie globale simulés par le modèle.

Pour tout ce qui concerne la comparabilité, finalement il n'y a rien qui a été proposé par l'industriel. La seule chose qui ait été faite, c'est une validation à partir d'un avis d'expert qui a globalement validé les critères d'inclusion et les caractéristiques des populations dans l'essai INVICTUS par rapport à d'autres essais dans des lignes avancées. Pour nous, cela n'entre pas réellement dans le scope d'une validation de la comparabilité. Pour la validation externe, en réalité, ils n'ont fait qu'une validation interne où ils ont regardé les résultats simulés avec une courbe de Kaplan-Meier. Nous n'avons une validation que sur la durée de l'essai clinique, donc 130 semaines.

On se rend compte qu'en réalité, les réseaux NetSARC et EURACAN auraient pu documenter tout ce qui est caractéristiques des patients français et valider les estimations de la survie globale et de la survie sans progression pour le bras best supportive care. C'est une question que nous avons soulevée lors de la présentation du laboratoire en GT économique. Finalement, on comprend bien qu'ils sont en contact avec le réseau NetSARC mais qu'ils n'avaient a priori pas suffisamment anticipé les démarches pour recueillir ces informations dans le dossier.

Par ailleurs, pour la validité externe, il y a un certain nombre de données dans la littérature qui auraient pu permettre a minima de valider les tendances observées dans le bras best supportive care, même si ce n'était pas exactement en quatrième ligne. Il y a des choses qui auraient pu être faites pour améliorer et rassurer dans les projections.

Finalement, nous proposons deux réserves importantes, avec d'une part une représentativité de la population simulée à la population française non documentée, et d'autre part une réserve importante sur la validation, avec absence de validation externe des résultats.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Au cours de l'essai clinique, le questionnaire EQ5D-5L a été administré. C'est sur la base de ces questionnaires qu'ont été valorisés, à partir des préférences de la population française, des scores d'utilité. La méthode d'estimation mise en œuvre a été le calcul d'une moyenne arithmétique des scores récoltés selon le stade de progression des patients en ne considérant que les données des patients non censurés.

Cela a résulté aux scores d'utilité suivants :

- Un score de 0,90 pour l'état survie sans progression ;
- un score de 0,89 pour l'état survie post-progression.

L'analyse qui en est faite est la suivante. D'une part, la moyenne arithmétique ne permet pas de tenir compte notamment de l'aspect longitudinal des mesures, et cette moyenne n'est pas testée en analyse de sensibilité. D'autre part, la considération des patients non censurés apparaît nécessaire pour documenter précisément la progression des patients, toutefois, l'impact de ce

choix sur l'estimation des scores est inconnu, notamment en l'absence de comparaison des caractéristiques des patients censurés ou non, ce qui avait d'ailleurs été demandé à travers l'échange technique, et en raison des taux élevés de censure.

Pour ces raisons, l'estimation des scores d'utilité associés aux états de santé est à interpréter avec précaution compte tenu de la méthode mise en œuvre et de la considération uniquement des patients non censurés, dont l'impact sur les résultats est inconnu, mais toutefois circonscrit par le différentiel observé entre états de santé. Effectivement, les scores estimés sont relativement proches. Cela est associé à une réserve méthodologique importante.

D'une manière générale, l'identification de la mesure ou la valorisation des coûts a été imprécise, voire fragile. Nous allons passer rapidement en revue les différents postes de coûts et les principales analyses critiques qui ont pu être apportées.

Concernant les coûts d'acquisition de traitement, l'industriel a considéré une constitution des différents traitements constitutifs du best supportive care différente selon le bras de traitement sans le justifier, et cela a conduit à un coût d'acquisition supérieur pour le bras placebo.

Concernant le coût de suivi de la maladie, l'identification et la mesure des ressources consommées ont reposé sur une étude étrangère et l'industriel n'a pas apporté de discussion quant à la comparabilité de la prise en charge telle que décrite dans cette étude anglaise à la prise en charge en France.

Il n'y a pas de critique particulière sur le poste de coût des traitements ultérieurs.

Concernant le poste de coût de prise en charge des événements indésirables, l'identification du diagnostic ayant permis par la suite l'identification des groupes homogènes de patients n'a pas été présentée, et la valorisation via l'étude nationale des coûts n'a pas été discutée au regard de l'incertitude entourant l'estimation de ces derniers, conformément au guide méthodologique.

Concernant le poste de coût des aidants, la valorisation repose sur une source traduisant des coûts indirects, comme cela est porté par la réserve méthodologique mineure sur la perspective retenue.

Concernant les coûts de transport sanitaire, la mesure des ressources consommées est approximative, avec par exemple une absence de prise en charge des transports sanitaires pour la prise en charge des événements indésirables, mais qui est systématique pour l'ensemble des examens biologiques pris en compte dans la modélisation.

Enfin, il n'y a pas de remarque particulière pour le poste de coût des soins de fin de vie.

Dans l'ensemble, l'estimation des coûts est associée à une réserve méthodologique importante avec le libellé « identification, mesure et valorisation des coûts imprécises et fragiles s'agissant notamment de l'estimation des coûts de suivi à travers une étude étrangère dont la comparabilité à la pratique française n'a pas été discutée ».

Nous allons pouvoir passer à la synthèse des réserves.

L'analyse de l'efficience fait l'objet de deux réserves méthodologiques mineures qui vous ont été présentées, de six réserves méthodologiques importantes, qui vous ont été présentées dans leur quasi-totalité, et d'une réserve méthodologique majeure.

Nous allons pouvoir passer à la proposition de conclusion et basculer sur le projet d'avis.

Tout d'abord, est rappelé le contexte, avec les informations générales de la demande. Sont rappelées également les revendications de l'industriel, qui sont accompagnées d'une invalidation par la CEESP en ce qui concerne le rappel de la revendication du RDCR. Il est rappelé qu'aucune étude n'est susceptible de donner lieu à une extension d'indication et qu'aucune contribution d'association de patients n'a été transmise dans le cadre du dossier.

Sur l'analyse de l'efficience, l'objectif de l'analyse est rappelé, c'est-à-dire l'évaluation de l'efficience du riprétinib associé aux soins de support en comparaison aux soins de support plus placebo dans l'indication sollicitée au remboursement.

En ce qui concerne la conformité méthodologique, la méthode sur laquelle repose l'analyse coût-résultat du riprétinib associé aux soins de support dans la population analysée soulève une réserve majeure, six réserves importantes et deux réserves mineures.

La réserve majeure porte sur l'absence d'ajustement de l'estimation de la survie globale du bas riprétinib + soins de support sur la poursuite du traitement. Ce choix est incohérent avec la pratique clinique attendue et avec la mise en œuvre dans le bras comparateur d'un ajustement de l'estimation de la survie globale sur le switch de traitement chez les patients en progression, et a pour conséquence de surestimer le bénéfice attribuable au produit.

Sont ensuite rappelés les principaux sujets des réserves méthodologiques importantes, à savoir, respectivement :

- l'absence de documentation de la représentativité de la population simulée ;
- l'hypothèse de persistance de l'effet traitement sans exploration de l'incertitude associée ;
- la modélisation non conservatrice de la durée de traitement ;
- la fragilité de la méthode estimant les scores d'utilité par état de santé ;

- la mesure et la valorisation des coûts ;
- enfin, l'absence de validation externe des résultats.

En ce qui concerne l'efficience, en conséquence de la réserve méthodologique majeure, l'analyse coût-résultat est invalidée, en dépit des orientations suggérées à l'occasion de l'échange technique qui a été réalisé. Il est rappelé que l'industriel n'a pas souhaité déposer d'analyse d'impact budgétaire compte tenu du chiffre d'affaires revendiqué.

Enfin, en conclusion, compte tenu de ce qui précède, la CEESP conclut que l'efficience du rîprétinib associé aux soins de support dans la population pour laquelle le remboursement est sollicité n'est pas démontrée en raison de la réserve méthodologique majeure relative à l'estimation de la survie globale du traitement évalué.

Enfin, vous sont proposés deux points complémentaires. La commission souhaite attirer l'attention sur la différence entre les modalités de poursuite du traitement de l'essai clinique pivot, qui permettait le maintien et l'augmentation de dose après progression, et les termes de l'autorisation de mise sur le marché, recommandant la poursuite aussi longtemps qu'un bénéfice est observé.

Compte tenu de cette différence, l'estimation de la durée de traitement en pratique courante pourrait être approchée par la durée de survie sans progression. D'une manière générale, lorsque des écarts ayant un effet suggéré sur l'efficacité des produits évalués sont observés entre les modalités de traitement dans l'essai et la pratique attendue, la commission souligne la nécessité de discuter de la mise en œuvre de méthodes d'ajustement adéquates et robustes afin d'estimer l'effet propre des produits, permettant ainsi d'établir les conditions d'efficience en pratique courante.

Enfin, concernant les données complémentaires, considérant les sources d'incertitude identifiées, les résultats de l'analyse de l'efficience ont besoin d'être corroborés par des données recueillies en vie réelle, visant notamment à documenter les caractéristiques et la survie des patients traités en France.

Voilà pour la présentation de l'avis de la CEESP.

Mme PARIS.- Merci à tous les deux. Les rapporteurs sont Driss Berdaï et Sylvain Pichetti. Souhaitez-vous prendre la parole ?

M. PICHETTI.- Merci pour cette présentation. Je vais commencer par les remerciements. Je souhaite remercier les chefs de projet pour leur travail rigoureux et très approfondi de ce dossier, ainsi que pour les échanges fructueux que nous avons eus avec Driss sur le sujet depuis plusieurs semaines.

Si je devais résumer rapidement mon impression sur le dossier, je dirais qu'il présente un certain niveau de difficulté technique, car nous avons vu qu'il y avait beaucoup de patients qui changeaient de traitement au cours du temps. Il y a un haut niveau de cross-overs dans ce dossier. Dans le même temps, nous avons pu noter quelques lacunes importantes au niveau des données concernant aussi bien l'utilité que les coûts, donc c'est un dossier qui soulève quand même une certaine complexité.

Après l'examen de ce dossier, nous avons vu que l'analyse faisait apparaître une réserve majeure, six réserves importantes et deux réserves mineures. La réserve majeure porte sur la modélisation incohérente qui est réalisée sur la survie globale. Compte tenu du taux élevé de changements de traitement dans le dossier, un ajustement de la courbe de survie globale du bras placebo sur le switch a été réalisé, ce qui est plutôt conforme à ce que nous attendons. En revanche, et de façon très surprenante, dans le bras riprétinib et meilleurs soins de support, aucun ajustement de la courbe de survie globale sur la poursuite du traitement n'a été réalisé en analyse de référence en dépit de la demande qui a été formulée par le service lors de l'échange technique.

Cet ajustement avait aussi été recommandé d'ailleurs par le consultant externe du laboratoire. Cette absence d'ajustement n'est pas sans conséquence sur l'analyse, puisque si on regarde les données qui sont transmises par l'industriel, on voit bien qu'il y a un effet dose observable, ce qui implique que l'absence d'ajustement surestime le bénéfice attribuable au produit. De mon point de vue, cette réserve majeure est vraiment incontestable.

Parmi les réserves importantes, celle qui porte sur l'absence de documentation de la représentativité de la population simulée attire plus particulièrement mon attention. Il me semble que tout n'a pas été fait, du côté du laboratoire, pour essayer de réduire l'incertitude sur ce point. Le laboratoire aurait pu notamment interroger les réseaux NetSARC et EURACAN pour collecter des données descriptives agrégées, ce qui aurait pu permettre de nous rassurer un peu sur la représentativité de la population sur ces différents points.

Pour conclure, je souscris à l'ensemble des réserves qui ont été présentées et à l'avis qui nous est proposé aujourd'hui. Merci beaucoup.

Mme PARIS.- Driss ?

M. le Dr BERDAÏ.- Je serai bref, tout a été dit. Je souligne bien évidemment le travail remarquable d'évaluation qui a été effectué par les chefs de projet, très précis, complet, et, notamment au moment des échanges avec l'industriel, l'exhaustivité et la précision des questions, et aussi l'assistance à l'industriel pour les aider à répondre.

Malheureusement, globalement, l'industriel n'a, à mon sens, pas véritablement été suffisamment complet dans ses réponses, et même insuffisant par rapport à la liste des questions précises qui lui a été transmise, même si l'on peut comprendre que sur certains éléments il manquait de données. Merci aussi à Sylvain pour son expertise et sa patience par rapport à mes épisodes de logorrhée au cours des échanges que nous avons eus dans la préparation de cet avis.

Au risque de répéter ce qui a été dit, mais simplement pour insister, l'exercice d'évaluation médicoéconomique n'est évidemment pas simple puisqu'il est basé sur des circonstances de prise en charge de patients particuliers au cours d'une étude pivot qui, à un moment donné du développement du médicament, catalyse un certain nombre de décisions sur des stratégies d'utilisation du médicament évalué.

En l'occurrence, la grosse difficulté, et la réserve majeure, sont liées à cette disparité entre la prise en charge des patients par le traitement au cours de l'essai clinique et l'élément qui est en particulier et avant tout l'augmentation de dose qui était prévue au protocole pour les patients qui étaient en rechute sous traitement, avec une possibilité de doublement de dose, mais aussi, selon le jugement de l'investigateur, une poursuite ou un arrêt du traitement.

En l'occurrence, dans deux tiers des cas, et par rapport à la réponse observée, logiquement les investigateurs ont décidé, par rapport à la prise en charge de leurs patients dans cet essai, d'augmenter la dose. Comme cela a été montré sur les diapositives, nous avons bien vu qu'il y avait une réponse plus importante chez ceux qui bénéficiaient d'une augmentation de dose.

L'autorisation de mise sur le marché, après évaluation, prend acte y compris de l'intérêt de ce médicament et de la mise à disposition de ce médicament, comme cela a été souligné par la commission de transparence avec un SMR important et une ASMR III, et les résultats ainsi que la méthodologie de l'essai sont intéressants. Néanmoins, il y a un gros défaut de discussion du demandeur dans le dossier présenté pour l'évaluation médicoéconomique de ces différences, puisque c'en est une parmi d'autres. J'insiste sur ce point, puisque vraiment c'est la base de la remarque majeure.

Au-delà de cela, cela n'a pas été dit, mais de coutume, dans les essais cliniques en oncologie, sont inclus des patients en bon état général. Même si globalement les patients étaient relativement représentatifs de ceux qui seront pris en charge probablement en soins courants, dans cet essai, n'ont été inclus que des patients d'ECOG 0 à 2. Cela fait partie des critères d'inclusion. Or, on peut s'attendre à ce que des patients dans un état général moins bon que ceux qui ont été inclus soient pris en charge en pratique courante, d'autant plus que l'AMM ne restreint absolument pas les niveaux d'ECOG. Là aussi c'est habituel, mais le défaut est que cela n'a pas

été non plus discuté dans le dossier. C'est moins important que ce qui a été souligné concernant les stratégies de prise en charge sur notamment les doses de médicament évaluées.

Je souligne peut-être rapidement aussi le fait qu'il n'y a pas eu de discussion, de la part du laboratoire, sur une hypothèse que l'on peut là aussi qualifier de classique, et qui est l'hypothèse de persistance d'un effet du traitement sur l'horizon temporel de dix ans qui a été proposé, chez des patients en quatrième ligne d'un sarcome dont je rappelle que les médianes de survie étaient, en résultat de l'essai pivot INVICTUS, de 15 mois dans le groupe traité versus 6 mois et demi dans le groupe placebo, avec là aussi dans le groupe placebo, de façon tout à fait logique, un switch sur riprétinib mais dont l'impact sur l'exercice de modélisation médicoéconomique n'a pas été suffisamment discuté. Je ne reviendrai pas sur ce qui a déjà été présenté et souligné.

Je trouve dommage aussi qu'il n'y ait pas eu suffisamment d'exploitation des données disponibles, notamment de l'investigateur principal et du premier auteur de l'étude INVICTUS publiée dans une revue phare, qui est le Lancet Oncology. Ces données étaient relativement disponibles pour DECIPHERA, le laboratoire, pour nourrir la discussion qui a été suscitée au cours de l'échange technique. Nous n'avons pas eu de retour. [REDACTED]

Enfin, et c'est l'un des points qui ont été abordés au cours de l'échange technique lorsque nous avons entendu le laboratoire, on a un médicament qui a été autorisé sur le marché aux USA par la FDA il y a deux ans. Je comprends qu'au bout de deux ans il n'y ait pas énormément de données disponibles par rapport à la situation clinique des patients, néanmoins, par rapport à une population relativement rare, puisque je rappelle que pour la France ce sont environ 200 patients, je pense que cela aurait été intéressant et j'ai des difficultés à penser qu'il n'y ait aucun élément disponible, en termes de données cliniques, sur l'utilisation des médicaments aux États-Unis.

Là aussi, vous avez entendu comme moi l'absence de réponse du laboratoire. C'est un peu décevant. Cela peut peut-être se comprendre par la distance qu'il peut y avoir entre des filiales et une maison-mère, mais là aussi c'est regrettable.

Je m'arrêterai là, mais effectivement j'approuve complètement les conclusions détaillées qui viennent d'être exposées et la rédaction du projet d'avis tel que préparé. Merci.

Mme PARIS.- Merci beaucoup. Y a-t-il d'autres questions ? Je voulais poser une question, ou plutôt avoir un rappel, parce que je pense que vous nous l'avez dit. À un moment, vous dites que l'industriel a présenté un scénario avec l'ajustement sur le bras riprétinib mais que le scénario n'était pas très documenté. Est-ce qu'il avait fait cela en réponse à l'échange technique ou est-ce que c'était déjà dans le dossier initial ?

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Ce qui est assez étrange, c'est que ce scénario était déjà dans le dossier initial. Lors de l'échange technique, nous leur avons clairement dit de présenter ce scénario en analyse de référence et de l'expliquer. Cela n'a pas été fait. Lors de la présentation du laboratoire en GT économique, ce que nous avons compris — mais c'était assez étrange -, c'est qu'il était impossible de faire ce type de scénario. Nous les avons justement interrogés en leur disant « pourtant, dans le dossier il y a bien un scénario X qui existe », et ils avaient du mal à savoir de quoi nous parlions. Effectivement, dans le dossier initial il y avait bien ce scénario qui était présent.

Mme PARIS.- D'accord. DECIPHERA est-elle une petite entreprise ? Je ne sais pas. Je devrais savoir.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Oui, il a semblé que c'était une petite structure.

Mme PARIS.- D'accord, merci. Emmanuel ?

M. le Pr RUSCH.- J'ai juste une petite question par rapport aux coûts. Dans l'une des réserves, il y a le constat que les best supportive cares ne sont pas les mêmes entre les deux bras de traitement. Qu'est-ce qui diffère ? Est-ce que vous vous souvenez ?

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Il y a un éventail de différents traitements qui ont été considérés. Je n'ai pas en tête l'ensemble des traitements, mais ce sont des soins de support classiques. Ensuite, il y a une ventilation selon ce qui avait été observé pendant l'essai clinique notamment, mais avec une absence de justification et une absence de description alors que cela avait été questionné également à l'occasion de l'échange technique.

M. le Pr RUSCH.- D'accord. Du coup, l'hétérogénéité entre les bras de traitement n'est pas forcément une hétérogénéité des best supportive cares dans chaque bras de traitement ?

Un Chef de Projet, pour la HAS.- De mémoire, c'est la ventilation entre les deux bras qui diffère, avec un socle commun. Ce n'est pas conservateur et ce n'est pas discuté.

M. le Pr RUSCH.- Merci.

Mme PARIS.- Jennifer ?

Mme MARGIER.- J'ai juste une question de curiosité. Vous avez parlé du coût des aidants en parlant du fait qu'ils aient utilisé des coûts indirects. Comment ont-ils fait exactement ?

Un Chef de Projet, pour la HAS.- En fait, ils ont utilisé une publication qui s'intéressait au burden of disease, donc au fardeau de plusieurs maladies. Ils se sont intéressés particulièrement aux coûts d'opportunité liés aux informal cares, donc pour les aidants, pour le travail et les loisirs, et ils ont divisé ensuite. Il y a eu différentes étapes de calcul pour arriver à une population prévalente

pour estimer le nombre d'aidants et diviser le coût total supporté par ces informal cares et l'appliquer ensuite dans l'essai. En fait, ces coûts s'apparentent à des coûts d'opportunité, donc à des coûts indirects, ce qu'il n'est pas recommandé d'intégrer en analyse de référence.

Mme MARGIER.- Pour moi, c'est quand même un peu ambigu de leur mettre cela ainsi. Comment auriez-vous aimé qu'ils fassent ?

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Dans un premier temps, nous avons demandé à l'industriel de bien discuter la nature des coûts au regard de la perspective retenue et également de discuter de l'absence d'intégration sur les effets de santé de cette prise en compte des aidants. Il y a d'autres données qui auraient pu être mobilisées, et notamment les coûts directs à la charge des aidants. En tout cas, c'est ce qui est attendu au regard de la définition.

Mme MARGIER.- Je ne connais pas assez le dossier, mais je ne suis pas convaincue que le fait de leur mettre comme cela soit très clair.

M. PICHETTI.- Effectivement, j'entends ta remarque sur le coût des aidants, mais sur tous les autres coûts, quand même, globalement, le travail qui a été fait est complètement imprécis, donc de toute façon je pense que la réserve est...

Mme MARGIER.- Ce n'était pas sur la réserve. C'est sur le fait de leur dire qu'il y a des coûts indirects et que du coup ce n'est pas valide. Il faut faire attention à ne pas créer de précédent pour les autres, parce qu'il n'y a pas non plus 36 000 méthodes pour intégrer le coût des aidants. Il y a quand même un effort qui a été fait, donc je ne sais pas si cette réserve tient vraiment.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- La question a été assez fléchée à travers l'échange technique pour justement pointer cette discordance. Après, ce sont les recommandations.

Mme MARGIER.- Sur le coût des aidants, les recommandations ne sont pas si claires que cela.

Mme PARIS.- Dans le guide, tu veux dire ?

Mme MARGIER.- Nous en discutons quand même très souvent entre nous, et ce n'est quand même pas très clair pour tout le monde. Là, on fait quand même un choix qui est drastique de leur dire que cela ne va pas.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- En réalité, je crois que la réserve que nous avons présentée se centrait aussi sur la définition de la perspective.

Mme MARGIER.- Qu'avaient-ils pris comme perspective ?

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Ils avaient pris une perspective collective parce que justement ils intégraient les aidants, sauf que quand on veut intégrer les aidants, on veut des coûts directs des aidants et éventuellement l'impact sur la qualité de vie. On se rend compte que ce n'est pas

une réelle perspective collective, puisque la source utilisée intègre des coûts indirects et qu'il n'y a pas par ailleurs tout ce qui est qualité de vie, mais on peut le comprendre. Peut-être que la réserve n'est pas suffisamment claire et qu'il faut la recentrer en disant que ce n'est pas une réelle perspective collective, mais système de santé.

Mme PARIS.- Mais une perspective système de santé, au contraire, c'est plus réduit. On n'a pas les coûts indirects.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- C'est plus réduit, exactement. Déjà, il y avait une imprécision dans le dossier initialement pour bien comprendre quelle perspective était retenue. On avait parfois une perspective collective et parfois une perspective système de santé, donc nous avons demandé la précision. Je reconnais que peut-être les méthodes d'intégration des coûts ne sont pas forcément claires, mais en tout cas, le choix de la perspective, ici, se heurte à une problématique d'ordre méthodologique. Si cela vous semble trop sévère, nous pouvons l'ajuster.

Mme MARGIER.- Je ne sais pas si c'est une question de sévérité, mais pour moi, le coût des aidants, cela n'a jamais été très clair. Je ne vois pas comment on peut faire autrement que d'intégrer des aidants via des coûts indirects. Finalement, c'est un coût d'opportunité.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Justement, c'est pour cela qu'il y a également une flexibilité qui est donnée et que la perspective collective n'est pas toujours possible, mais on pourrait estimer par exemple les coûts de transport directement supportés par les aidants, et ce sont des coûts directs.

Mme MARGIER.- Oui, mais je sais qu'en tant qu'économistes, quand nous travaillons sur cela, ce sont tout le temps des coûts d'opportunité avec du temps. Pour moi, c'est une question méthodologique qui n'est pas claire pour la plupart d'entre nous. Du coup, en rapportant cela ainsi, on prend un risque de créer un précédent et de leur dire « finalement, quand on prend les aidants, ce n'est pas du temps qu'il faut considérer parce que c'est du coût indirect et on n'est pas censé le prendre en compte ».

Là, je trouve que nous sommes en train de répondre à une question méthodologique. Il n'y a pas de souci, mais du coup nous nous engageons sur cette voie et cela veut dire que dorénavant, le coût des aidants, ce n'est pas du coût de temps perdu pour les aidants. C'est ce que la plupart d'entre nous font aujourd'hui.

Mme PARIS.- Je vois ce que tu veux dire, Jennifer. C'est-à-dire qu'effectivement, on ne prend pas par exemple les coûts indirects dus au fait que le patient ne peut pas travailler, etc., mais quand il s'agit de valoriser le temps des aidants dans la prise en charge, on n'a pas beaucoup d'autre

choix que celui-là, non pas par volonté de prendre des coûts indirects en compte, mais par manque de méthode pour estimer le coût des aidants. C'est ce que je comprends.

Mme MARGIER.- En tout cas, aujourd'hui nous avons plusieurs méthodes et ce n'est pas tranché entre nous. C'est un point qui revient souvent dans les discussions méthodologiques.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Nous pouvons vous proposer de garder l'analyse critique associée, mais de ne pas le faire figurer à travers une réserve méthodologique mineure.

Mme MARGIER.- Oui, je pense.

Mme PARIS.- Oui. Je crois avoir compris la question de Jennifer, et effectivement nous allons faire attention particulièrement à la mention de cet aspect. Peut-être que nous allons revenir vers Jennifer. Nous ne mettons pas de réserve mineure sur ce sujet ? Sommes-nous d'accord ?

Mme MARGIER.- Si vous voulez mettre une réserve, ce serait peut-être plus vers le fait de dire qu'il y avait peut-être d'autres options possibles, qu'il faut les discuter ou discuter de la pertinence de cette source de données, ou ce genre de chose, mais sur le choix de la méthode, en disant que c'est un coût indirect, je ne sais pas ce qu'en pensent les autres économistes, mais pour moi cette histoire des aidants n'est pas claire et je pense que ce n'est pas clair pour plein d'économistes.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- L'analyse était également en deux temps. Finalement, il y avait d'une part la façon de valoriser les coûts, la source, mais il y avait également la problématique qu'en théorie, on est censé s'intéresser aux effets sur les coûts et également aux bénéfices sur la santé. Or, on a une absence de discussion sur la non-intégration des bénéfices sur la santé à travers les aidants.

Mme MARGIER.- Peut-être qu'il faut le tourner comme cela. Ce n'est pas choquant, parce qu'on a bien cela en tête, et c'est aussi une question que l'on se pose de savoir comment l'on intègre les bénéfices pour les aidants, mais finalement on ne tranche pas sur un truc méthodologique qui pourrait faire jurisprudence. Cela me choque moins de le dire comme cela.

Mme PARIS.- D'accord. Il y a plusieurs demandes de prise de parole. Fanny ?

Mme MONMOUSSEAU.- Je remercie Jennifer d'avoir soulevé la question parce que j'avais voulu la poser en GT économique, mais finalement le GT économique s'était concentré sur la réserve majeure et nous avons un peu oublié ces petites réserves qui à mon sens sont quand même importantes à discuter. Je partage l'avis de Jennifer, parce que c'est un point méthodologique sur lequel on n'est pas clair, et le guide non plus ne s'est pas étendu sur la question.

Là, nous avons un dossier où finalement c'était une perspective collective qui essayait d'intégrer les aidants alors que jusque-là, les dossiers formulent une perspective collective restreinte au système de santé justement pour éviter d'avoir à prendre en compte ces autres sphères, notamment domestique. C'est vrai qu'il est dommage de trop les critiquer sur ce point alors qu'ils ont essayé de faire un effort.

Je pense qu'il y a une réelle question méthodologique sur la prise en compte du temps des aidants. Il est important de valoriser ce temps. Après, je n'ai pas vu le papier sur lequel ils se reposent, mais quand on passe un questionnaire RUD dans un essai clinique, on cherche à recueillir le temps que passent les aidants auprès des patients donc après, il est important de pouvoir valoriser le temps qu'ils passent.

Ensuite, la question est de savoir comment on le valorise. Est-ce qu'on le valorise par rapport au salaire que l'on aurait versé à une personne que l'on aurait embauchée pour faire le même travail, par exemple une aide-soignante ou un autre profil de personnel ?

Je trouve que c'est une question importante et qu'il faut effectivement soigner la formulation de la critique.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Pour répondre dans le fond sur la problématique des coûts d'opportunité, ce n'est pas rejeté et il est même recommandé de les intégrer en analyse complémentaire, mais en tout cas, à des fins d'uniformisation, dans ma compréhension des choses, ce n'est pas demandé en analyse de référence. De la même manière, on pourrait, pour les patients, se demander aussi quels sont leurs coûts d'opportunité des soins. Pendant le temps qu'ils sont soignés, ils ne travaillent pas, ils ne font plus de loisirs, donc on pourrait aussi se questionner sur ces coûts-là.

Maintenant, je reconnais que c'est problématique, que c'est compliqué en particulier pour les aidants, et que c'est l'une des voies pour chercher à les intégrer. En tout cas, nous allons soit supprimer cette réserve, soit retravailler sa formulation de façon à n'être pas trop fermés.

Mme PARIS.- C'est entendu. Océane ?

Mme le Dr MINKA.- Merci pour toute cette présentation très claire. J'ai une question sur la réserve importante sur l'estimation des scores d'utilité. J'aimerais savoir si les industriels ont fourni des analyses d'incertitude en utilisant des modèles à effet mixte. Si j'ai bien compris, la réserve importante repose sur le fait que l'estimation des scores d'utilité a été faite à partir d'une moyenne arithmétique n'intégrant pas les données longitudinales.

Mme PARIS.- Tout à fait. Je ne sais pas qui souhaite répondre.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Effectivement, c'est uniquement une moyenne arithmétique qui a été proposée, et un modèle plus complexe n'a pas été envisagé.

Mme le Dr MINKA.- D'accord. Merci beaucoup.

Mme PARIS.- Lionel ?

M. PERRIER.- Merci. Je voudrais simplement revenir sur les éléments de contexte présentés par les chefs de projet, que je remercie. L'organisation de la prise en charge des sarcomes est en effet exemplaire en France, avec la structuration en réseau depuis 2009, avec le réseau RRePS pour la relecture systématique, ResOs pour les sarcomes osseux et puis NetSARC pour les sarcomes du tissu mou, qui ont été maintenant fusionnés en un seul réseau que l'on appelle NetSARC+. De façon concomitante à la prise en charge en réseau, la base de données NetSARC a été créée, avec maintenant pratiquement une décennie de recul, et donc des données précieuses en vie réelle.

Mme PARIS.- Merci. Christophe ?

M. DUGUET.- C'était une intervention sur la question des aidants. Je vois bien l'intérêt de relever cette difficulté. En même temps, c'est plutôt positif que l'on ait un industriel qui se préoccupe d'essayer de faire quelque chose sur le sujet. Suite à la discussion qu'il y a eu, je serais plutôt d'avis de ne pas formuler cela sous la forme d'une réserve. Sinon, cela risque d'être dissuasif pour tout autre industriel, sur un sujet qui n'est pas stabilisé, d'autant plus que nous voyons bien que cela n'a pas un impact majeur sur l'avis général du dossier. Je pense qu'il serait préférable de ne pas mettre de réserve.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- D'accord. Nous nous orientons donc vers cette piste.

Mme PARIS.- D'accord. Nous actons donc que nous faisons des commentaires, mais pas de réserve. Y a-t-il d'autres questions ? Je me posais une dernière question, mais je crois que je l'ai déjà posée en GT, sur ce qu'il va se passer dans la pratique clinique. Effectivement, on compare au RCP, au fait qu'il n'est pas attendu la même chose en pratique réelle, et je suis complètement d'accord avec l'ensemble du dossier, il n'y a aucun problème.

J'ai juste un petit doute sur ce qu'il va se passer en pratique réelle, étant donné qu'il semble que le doublement des doses après progression aboutisse à des résultats positifs pour un certain nombre de patients. Pouvons-nous être vraiment certains de ce qu'il va se passer en pratique réelle ?

M. le Dr BERDAÏ.- Si je peux réagir sur ce point, malheureusement nous le savons tous, on n'est jamais certain de ce qu'il va se passer en pratique réelle et c'est tout l'intérêt des études réalisées après mise sur le marché effective pour pouvoir confirmer ou non des usages qui ont été prévus

par des stratégies de développement clinique, par des autorisations de mise sur le marché ou par des conditions de prise en charge particulières définies au niveau des systèmes de HTA.

Néanmoins, dans le cadre de cet exercice, mon sentiment était que l'on devait respecter d'une part les dispositions d'autorisation de mise sur le marché, et d'autre part l'avis de la commission de transparence. Effectivement, on peut s'interroger légitimement sur le fait que pour un patient qui supporte bien ce traitement par ITK en quatrième ligne, pour lequel aucune autre option thérapeutique n'est disponible, il puisse y avoir un intérêt potentiel, au vu des résultats des essais cliniques, à augmenter les doses. C'est juste.

Mme PARIS.- Oui. Cela veut dire qu'en toute rigueur, si la facturation se passe comme elle doit se passer, à ce moment-là on sera dans une prise en charge hors AMM, ou même sans prise en charge d'ailleurs.

M. le Dr BERDAÏ.- Non, sauf à ce que les pharmaciens de PUI aient une acuité suffisante pour pouvoir voir cette différence dans l'utilisation du produit, ce qui est possible, puisqu'avec un doublement de dose, il va y avoir des posologies plus importantes. En pratique, je travaille dans un établissement dans lequel il y a des traitements anticancéreux, et je ne veux pas anticiper mais c'est toujours difficile de suivre de façon très précise. C'est bien évidemment basé sur le retour de ce que les collègues prescripteurs transmettent comme information, mais je ne peux pas exclure que la prise en charge soit poursuivie.

Mme PARIS.- Merci beaucoup. Je pense que nous sommes prêts à voter sur ce dossier. Je ne vois plus de mains levées. Je propose que l'on démarre le vote.

Mme FERRETTI, pour la HAS.- Est-ce que je procède à l'appel comme d'habitude ? Je ne me souviens plus de ce que nous avons dit.

Mme PARIS.- Oui. Qu'avions-nous dit ? De toute façon, il y a un relatif consensus. Je pense que c'est vraiment une formalité.

Mme FERRETTI, pour la HAS.- Nous votons donc sur l'avis tel qu'il est, avec la modification sur la réserve.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Résultat du vote :

Favorable : 21 voix

Abstention : 1 voix

Mme PARIS.- Merci beaucoup.