

## Commission Évaluation Économique et Santé Publique

19 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 OPDIVO (BRISTOL MYERS SQUIBB)** **- ECO-EFFI 549**

**M<sup>me</sup> PARIS.-** Lionel Perrier doit se déporter et j'invite les chefs de projet à nous présenter le dossier.

*(Lionel Perrier quitte la séance.)*

**Un Chef de Projet, pour la HAS.-** Bonjour à toutes et à tous. Merci de prendre part à l'évaluation médicoéconomique du nivolumab, cette fois-ci en thérapie dans le traitement adjuvant des patients adultes atteints de carcinome urothélial infiltrant le muscle à haut risque de récurrence après exérèse complète et dont les cellules tumorales expriment le marqueur PD-L1 au seuil supérieur ou égal à 1%. Ces patients doivent avoir reçu une chimiothérapie néoadjuvante ou n'avoir pas reçu de chimiothérapie néoadjuvante et être non éligibles ou avoir refusé une chimiothérapie adjuvante à base de cisplatine.

Nous tenons à remercier les rapporteurs, Mesdames Sandrine Loubière et Maria-Laura Silva pour leur disponibilité et leur support tout au long de l'instruction de ce dossier.

Nous allons tout d'abord aborder certains éléments de contexte. Le nivolumab a, depuis le 1<sup>er</sup> avril 2022, une autorisation de mise sur le marché dans l'indication évaluée issue d'une procédure centralisée. Il a fait l'objet, dans l'indication citée précédemment, d'une demande d'autorisation d'accès précoce auprès de la CT. Une évaluation en droit commun par la CT est prévue pour novembre 2022. Par ailleurs, il a fait l'objet d'un passage en GT économique le 5 juillet 2022.

Concernant le mécanisme d'action, le nivolumab est une immunothérapie. C'est-à-dire qu'il est un anticorps monoclonal et ce dernier est dirigé contre les récepteurs PD-1. En bloquant les récepteurs PD-1, le nivolumab stoppe l'inactivation des cellules immunitaires par le cancer et augmente ainsi la capacité du système immunitaire à tuer des cellules cancéreuses.

Concernant la pathologie, le cancer de la vessie est le deuxième cancer urologique le plus fréquent en France après le cancer de la prostate avec une incidence correspondant à 13 074 nouveaux cas en 2018.

Concernant la prise en charge actuelle, une surveillance est préconisée après la chirurgie et ce selon les recommandations françaises du comité de cancérologie de l'Agence française d'urologie et selon les recommandations de l'European association of urology. La place revendiquée dans la stratégie thérapeutique est celle de traitement adjuvant de la chirurgie.

Concernant les revendications du laboratoire, l'industriel revendique un service médical rendu important et une amélioration du service médical rendu de niveau III, c'est-à-dire modérée en termes d'efficacité. L'industriel revendique un prix de 2 481,18 euros TTC par flacon de 24 millilitres et une dépense moyenne d'un peu moins de 42 000 euros TTC par patient.

Concernant les impacts attendus, la population cible est estimée à un maximum de 1 000 patients par an. Le chiffre d'affaires à 2 ans est estimé à environ [REDACTED] d'euros.

L'industriel revendique une incidence sur l'organisation des soins, sur les pratiques professionnelles et les conditions de prise en charge des malades. Par ailleurs, aucune contribution d'association de patients n'a été déposée pour ce dossier.

Dans le présent dossier, l'industriel s'est appuyé sur les données de l'essai clinique CheckMate 274, qui est une étude de phase 3 contrôlée, randomisée, en double aveugle et multicentrique qui a inclus un total de 709 patients. Les options comparées dans l'essai étaient le nivolumab versus la surveillance active. Le critère de jugement principal était la survie sans maladie chez les patients présentant un score PD-L1 supérieur ou égal à 1. Le critère de jugement secondaire était la survie globale et plusieurs critères de jugement exploratoires ont été définis tels que la tolérance au traitement, la survie sans métastase à distance et le délai avant récurrence.

À la date de l'extraction de base du 13 avril 2021, un total de 136 événements ont été observés, dont 55 dans le groupe nivolumab, ce qui équivaut à un peu moins de 40 %, et 81 dans le groupe placebo, c'est-à-dire un peu moins de 60 %. Ainsi, la médiane de survie sans maladie n'était pas atteinte dans le groupe nivolumab et était de 8,4 mois dans le groupe placebo.

Par ailleurs, une réduction statistiquement significative du risque de récurrence de l'ordre de 45 % par rapport au placebo a été obtenue, c'est-à-dire que le HR était de 0,55 avec une p value inférieure à 0,001.

Passons à l'analyse de l'efficacité. Les choix structurants n'ont pas soulevé d'interrogation particulière à l'exception de l'horizon temporel qui, à l'issue des échanges du GT économique, a été défini sur une période de 15 ans.

Je passe la parole pour la suite.

**Un Chef de Projet, pour la HAS.-** Merci. Concernant le modèle, nous avons une population simulée qui correspond à la population de l'essai clinique et l'industriel a comparé les caractéristiques de cette population à la population de l'étude [REDACTED] qui est une étude population issue d'un registre et qui illustre le fait que la population de l'essai clinique n'est pas parfaitement représentative de la population attendue en pratique courante puisque la population de [REDACTED] ne correspond pas exactement à l'indication qui a été obtenue par le

laboratoire. Nous avons donc proposé une réserve mineure sur la transposabilité des résultats observés en pratique clinique par rapport à la pratique attendue.

Concernant la structure du modèle, c'est un modèle de type semi-Markov à 4 états de santé. On a un état de survie sans récurrence par lequel tous les patients entrent dans le modèle. Ils peuvent évoluer vers 3 états distincts : un état de récurrence locorégionale, une récurrence à distance vers laquelle ils peuvent évoluer directement à partir de la survie sans récurrence ou après récurrence locorégionale, et tous les états de santé peuvent aboutir au décès, qui est un état absorbant.

Le modèle intègre une hypothèse de guérison à 5 ans, c'est-à-dire que tous les patients qui n'ont pas progressé à 5 ans n'auraient plus aucune possibilité de présenter une récurrence de leur maladie initiale.

L'industriel utilise les données de l'essai clinique que vous a présenté le chef de projet pour définir la sortie de l'état de survie sans récurrence. Il utilise les courbes de Kaplan-Meier de l'essai clinique en distinguant les deux bras de traitement, le traitement par nivolumab et la surveillance, et en retenant les données dans la population avec un score PD-L1 supérieur ou égal à 1 %.

L'hypothèse des risques proportionnels a été jugée valide donc il n'y a pas de problème pour utiliser la méthode d'extrapolation retenue par l'industriel. Il y a une légère immaturité des données parce que la borne supérieure de l'intervalle de confiance du délai jusqu'à survie sans récurrence du traitement par nivolumab n'était pas encore atteinte mais dans la mesure où elle était complètement atteinte pour le bras surveillance et où la borne supérieure du bras surveillance était inférieure à la borne inférieure du bras traitement, on n'a aucun doute sur le fait qu'il y aura au final une différence statistiquement significative, et il n'y a que la borne de l'intervalle qui n'était pas estimée. Nous avons donc jugé que la maturité était suffisante pour estimer la survie sans maladie.

Par contre, pour la détermination de l'état dans lequel les patients vont évoluer, les données de survie globale de l'essai clinique étaient toujours sous aveugle au moment où l'industriel a gelé les données pour alimenter le modèle, donc il ne pouvait pas définir quel était l'état dans lequel les patients allaient progresser par bras de traitement et pour les différents états de progression. Pour pallier ce manque de données, l'industriel a choisi d'appliquer la répartition entre les trois états post-progression qui a été observée la première année dans CheckMate 274 et qui correspond non pas à l'état dans lequel les patients sont au bout de la première année, mais à l'état dans lequel les patients ont progressé pour le premier événement survenu au cours de l'essai clinique.

Ils n'appliquent aucun effet traitement relatif. C'est-à-dire qu'ils considèrent que cette répartition est équivalente en proportion, que ce soit pour le bras traitement ou pour le bras surveillance, ce

qui apparaît un peu contradictoire avec le fait d'avoir en particulier un critère de jugement qui est le décès dans les critères de jugement de l'essai clinique. On peut donc supposer que l'industriel s'attendait à un effet du traitement sur le décès.

En retenant cette approche, l'industriel pose une hypothèse que le premier événement observé dans l'essai clinique est représentatif de l'évolution au bout de 1 an dans le modèle. Concernant les années 2 à 5, jusqu'à l'hypothèse de guérison à 5 ans, l'industriel utilise une étude externe, l'étude de Mitra and al., pour estimer la part des récides locales et des récides à distance, et il considère que tous les patients qui n'ont pas évalué dans un état de récide locorégionale ou de récide à distance sont décédés à la fin de chaque cycle du modèle.

Concernant la répartition après récide locorégionale, les patients peuvent évoluer soit vers la récide à distance soit vers le décès, et pour cela, l'industriel reprend les courbes de survie de l'essai CheckMate 274 avec un nombre d'événements observés extrêmement limité, puisqu'on a 59 patients à risque et une vingtaine d'événements observés pour alimenter ces courbes. Ce sont des courbes qui sont à la fois fragilisées par le fait que l'étude clinique n'avait pas pour objectif d'observer l'évolution des patients après récide locorégionale et par le fait que les estimations reposent sur des effectifs très limités.

Compte tenu de ces trois fragilités, nous vous proposons une réserve importante sur la modélisation.

Concernant la validation externe, l'industriel a comparé les données obtenues par le modèle aux données de l'étude [REDACTED], qui est donc une étude de type registre, et il a travaillé la validation externe sur la progression dans les trois états que sont la survie sans maladie, la récide locorégionale et la récide à distance. Nous vous proposons une réserve importante sur le fait que l'hypothèse de guérison des patients à partir de 5 ans n'a pas fait l'objet d'une validation externe mais uniquement d'une exploration partielle de l'incertitude, puisque l'industriel n'a pas simulé de modèle dans lequel les patients n'auraient pas cette hypothèse de guérison. Il a seulement fait varier l'horizon auquel les patients guérissaient, à 4 ans et à 6 ans par rapport à l'analyse de référence.

Nous vous proposons également trois réserves mineures qui concernent la validation de la survie sans maladie entre l'essai clinique et l'étude [REDACTED], puisqu'on observe une légère sous-estimation de la survie sans maladie dans le modèle par rapport à ce qui est observé dans l'essai [REDACTED] et un manque de recul par rapport à la récide locorégionale qui limite la validation des extrapolations. Enfin, dans l'état de récide à distance, pour lequel la progression se fait vers le décès, on n'a pas de validation externe compte tenu du manque de données dans la littérature,

et il y a une impossibilité de recourir aux données de l'étude [REDACTED] puisqu'il n'y avait pas de recueil de la mortalité dans l'étude [REDACTED].

Je redonne la parole.

**Un Chef de Projet, pour la HAS.-** Concernant l'estimation des utilités, l'industriel a administré le questionnaire EQ-5D-3L chez les patients inclus dans l'étude CheckMate 274. Les taux de remplissage étaient considérés comme élevés. Les observations étaient plus nombreuses avant la progression. Malheureusement, les observations après progression étaient relativement peu nombreuses, ce qui conduit à des scores d'utilité peu robustes. L'industriel a fait l'hypothèse que les décréments d'utilité liés aux effets indésirables étaient pris en compte dans l'état associé à la survie sans maladie.

Il s'est appuyé sur un modèle linéaire à effet mixte. Cependant, dans un contexte de données limitées, l'incertitude n'a été que partiellement explorée en analyses de sensibilité, et des analyses de sensibilité testant des sources de données externes auraient permis une exploration plus approfondie de l'incertitude entourant les scores d'utilité. Ceci nous a amenés à proposer une réserve mineure sur ce point de méthodologie.

Concernant l'estimation des coûts, l'industriel a mobilisé les données de l'étude [REDACTED] pour renseigner les coûts des traitements ultérieurs. Cependant, il ne prend en compte que les coûts des traitements systémiques pour l'état de santé de récidence à distance, et il ne considère pas les coûts inhérents à la radiothérapie bien qu'elle ait été retrouvée chez [REDACTED] patients ayant bénéficié d'un traitement ultérieur dans la même étude. L'impact attendu sur les conclusions semblant faible, une réserve mineure est proposée sur ce point en particulier.

Concernant les résultats de l'analyse de l'efficacité, les résultats de l'évaluation de l'efficacité sur un horizon temporel de 15 ans montrent qu'au prix public de 2 481 euros, le nivolumab donne lieu à un RDCR d'environ 33 400 euros par QALY versus la surveillance seule, et la probabilité de 80 % pour nivolumab d'être efficace est atteinte pour une disposition à payer d'environ 45 000 euros par QALY.

Pour ce qui est de l'impact budgétaire, l'objectif était d'évaluer l'impact sur les dépenses de l'assurance maladie de l'introduction du nivolumab sur le marché dans le cadre d'une prise en charge par la collectivité. Les choix structurants étaient de façon globale conformes aux attentes méthodologiques.

Pour ce qui est de la modélisation de l'impact budgétaire, les données cliniques nécessaires au calcul des coûts de l'impact budgétaire en analyse de référence sont celles obtenues dans

l'analyse de l'efficience et concernaient notamment les proportions hebdomadaires de patients dans les différents états de santé.

Ce choix méthodologique a fait l'objet d'une réserve importante en analyse de l'efficience. Ainsi, d'après la doctrine de la CEESP, ceci implique que les résultats en lien avec ce choix méthodologique ne peuvent pas être considérés comme valides et ne sont donc pas interprétables, ce qui nous amène à proposer une réserve importante sur ce point.

Pour ce qui est des résultats de l'impact budgétaire, l'introduction de nivolumab dans l'indication évaluée donne lieu au traitement de [REDACTED] patients sur les 3 ans de l'horizon temporel. Ceci induit par ailleurs un coût sur les dépenses de l'assurance maladie de [REDACTED] d'euros, soit une augmentation de 137 % des dépenses de l'assurance maladie dans l'indication d'intérêt. Par ailleurs, le coût d'acquisition représente une augmentation nette de [REDACTED] d'euros, soit à peu près 95,6 % de l'impact budgétaire total.

Nous pouvons passer à la synthèse des réserves.

**Un Chef de Projet, pour la HAS.-** Dans le tableau de synthèse, vous avez l'ensemble des réserves qui sont proposées sur l'analyse d'efficience, donc deux réserves importantes et six réserves mineures, qui vous ont toutes été présentées. Sur l'impact budgétaire, il y a la réserve miroir de l'analyse d'efficience, à savoir une seule réserve importante sur la modélisation.

Nous allons projeter l'avis lui-même. En ce qui concerne les conclusions de la CEESP sur l'efficience, la méthode sur laquelle repose l'analyse coût-résultat du produit dans la population d'indication est acceptable bien qu'elle soulève deux réserves importantes relatives à la modélisation et à la validation d'une hypothèse sous-jacente et six réserves mineures, ce qui conduit à la conclusion suivante en termes d'efficience.

La CEESP retient le RDCR estimé sur un horizon temporel de quinze ans tout en signalant que ce RDCR est sans doute surestimé compte tenu des effets attendus du traitement au-delà de cette échéance. L'analyse intègre plusieurs sources d'incertitude :

- la transposabilité de la population simulée à la population susceptible d'être traitée en pratique ;
- l'effet relatif du traitement du fait de données immatures pour définir l'évolution en cas de progression dans la maladie ;
- la progression dans la maladie après récurrence locorégionale ;
- la mortalité après récurrence locorégionale ou à distance ;
- la qualité de vie après progression.

Le cumul des sources d'incertitude conduit la CEESP à conclure que le RDCR estimé, bien que valide, est associé à une incertitude très forte (incertitude globale majeure). Nous avons essayé de trouver une formulation qui permette de reprendre à la fois la doctrine de la CEESP et les termes de l'accord-cadre du CEPS.

Concernant l'analyse d'impact budgétaire, la méthode soulève une réserve importante relative à la modélisation. En conclusion, l'impact budgétaire sur un horizon temporel de 3 ans de l'introduction et de la diffusion du nivolumab est estimé à [REDACTED] d'euros correspondant à une augmentation des coûts totaux de 137 % pour une population rejointe incidente traitée par nivolumab estimée à [REDACTED] patients.

En conclusion générale, compte tenu de ce qui précède, la commission conclut que sous les hypothèses retenues par l'industriel, le produit est associé à un RDCR de 33 041 euros par QALY gagné ou 22 341 euros par année de vie gagnée par rapport à la surveillance sur 15 ans. La probabilité de 80 % pour le nivolumab d'être efficient est atteinte pour une disposition à payer d'environ 45 000 euros. Néanmoins, l'incertitude générée par les choix méthodologiques retenus dans la modélisation et par la variabilité statistique des paramètres ne permet pas de définir les conditions de l'efficacité du produit versus la surveillance avec un degré acceptable d'incertitude. Les résultats de l'analyse d'impact budgétaire, fondée sur le même modèle que l'analyse d'efficacité, sont également associés à une incertitude très forte.

Enfin, concernant les données complémentaires, nous vous proposons la formulation suivante : « considérant les sources d'incertitude identifiées, les résultats de l'analyse de l'efficacité ont besoin d'être corroborés par des données recueillies en vie réelle visant notamment à documenter l'efficacité du nivolumab à long terme ». Cela renvoie à la fois à la maturité des données de l'essai clinique mais aussi à l'hypothèse de guérison à 5 ans, sur laquelle nous avons proposé une réserve importante.

Voilà pour la présentation.

**M<sup>me</sup> PARIS.-** Merci beaucoup. Nous allons donner la parole aux rapporteurs. Sandrine et Maria-Laura étaient les rapporteurs. Qui souhaite commencer ?

**M<sup>me</sup> SILVA.-** Je peux commencer. Je n'ai pas beaucoup de choses à ajouter. Je remercie les chefs de projet et je remercie aussi les membres de la CEESP d'avoir pris le temps d'évaluer et de nous aider à conclure sur des sujets sensibles, dont l'horizon temporel et la question de l'incertitude des données. Effectivement, nous avons un RDCR inférieur à 50 000 euros par QALY et la conclusion émet toutes les réserves qui sont assez bien nommées de façon à bien les identifier avec d'autres termes, qui sont associés à la doctrine et à l'accord-cadre.

Je les remercie encore et je passe la parole à Sandrine.

**M<sup>me</sup> PARIS.-** Nous n’entendons pas Sandrine. Je vais lui écrire. Est-ce que quelqu’un d’autre a des commentaires à faire ?

**M<sup>me</sup> le D<sup>r</sup> GRANON.-** J’avais une question. Merci aux chefs de projet, mais j’ai peut-être raté quelque chose. Comment a été faite l’estimation du nombre de personnes pour les traitements ? Comment peut-on juger du nombre de personnes qui ont un certain stade ? À partir de quelles études cela a-t-il été fait ? Est-ce que vous vous en souvenez ? Finalement, on aboutit à 1 000 personnes par an qui pourraient bénéficier du traitement et je voulais savoir sur quelle base cela a été calculé. Cela avait peut-être été discuté avant et j’ai peut-être raté quelque chose.

**Un Chef de Projet, pour la HAS.-** Nous allons vous partager l’algorithme par lequel on arrive à l’estimation de la population cible.

**M<sup>me</sup> le D<sup>r</sup> GRANON.-** D’accord. Au départ les 1 000 personnes par an en France, cela viendrait des 3 545 qui viendraient eux-mêmes des données du PMSI ou d’un registre, je suppose.

**Un Chef de Projet, pour la HAS.-** Je n’ai plus en tête exactement la source, mais oui, si c’est de l’exercice complète, il y a des chances que cela vienne de là.

**M<sup>me</sup> le D<sup>r</sup> GRANON.-** D’accord. En tout cas, cela avait été regardé.

**Un Chef de Projet, pour la HAS.-** Oui.

**M<sup>me</sup> le D<sup>r</sup> GRANON.-** Merci.

**M<sup>me</sup> PARIS.-** Sandrine, nous te voyons.

**M<sup>me</sup> LOUBIERE.-** Je vais compléter, mais avec très peu de mots, ce qui a été dit par Maria-Laura. C’est vrai que dans la première lecture que l’on pouvait avoir de ce projet, on voyait qu’il y avait une bonne méthode et une bonne maîtrise de ce que c’est que de rédiger un projet pour un avis d’efficience, donc il était plutôt bien construit.

Après, c’est vrai que le travail des chefs de projet de la HAS est toujours excellent et l’expertise qu’ils ont faite dans un premier temps, complétée par celle des deux rapporteurs, montre quand même que le premier point est le problème de maturité des données. On peut toujours s’interroger sur le fait qu’un industriel présente un projet d’efficience sur des données si peu matures qui amènent toutes les questions sur les hypothèses qui sont faites, la robustesse des hypothèses, et donc le niveau d’incertitude qui pèse sur les résultats.

Le choix que vous avez fait, de présenter l’avis en disant « les résultats sont validés mais entachés d’un niveau d’incertitude important », est une façon de bien conclure. Nous avons hésité entre des réserves majeures ou importantes. Le choix a été fait en collectivité de rester sur des réserves

importantes, donc nous validons les résultats, mais nous soulignons bien le problème d'incertitude des données.

Je remercie les chefs de projet. C'était bien agréable de travailler avec vous et tout le travail que vous faites en amont est vraiment très important pour nous. Je laisse la parole aux membres de la commission s'ils veulent ajouter d'autres choses.

**M<sup>me</sup> PARIS.-** Merci beaucoup. Dominique a levé la main.

**M<sup>me</sup> POLTON.-** J'ai un peu des doutes. Je suis désolée, je crois que je vais vous faire un peu répéter parce que nous avons déjà vu cela en GT et vous venez de l'expliquer. Il y a quelque chose que j'ai du mal à comprendre. Souvent, on se dit qu'il y a une telle incertitude qu'on ne peut pas donner de chiffre. Là, on donne le chiffre, donc quelque part, on donne le signal que l'on croit quand même au fait que c'est inférieur à 45 000, et en même temps on dit que c'est très incertain.

J'avoue que je suis un peu perdue parce que je comprends les sources d'incertitudes et si je comprends bien, ce sont deux sources. Il y a l'immaturation des données qui fait que l'on ne sait pas très bien en réalité comment on peut prolonger les choses et deuxièmement, si je comprends bien, il y a l'hypothèse qu'à 5 ans les patients sont guéris, qui est une hypothèse particulièrement forte.

C'est juste que du coup, j'ai du mal à faire la part des choses avec un dossier comme celui-là où on dit que l'on croit suffisamment à ce chiffre pour le donner, et c'est notre grande règle de savoir si on le donne ou pas et si on dit qu'il est validé ou pas, et où en même temps on dit que c'est très incertain.

On n'a pas non plus d'ordre de grandeur d'incertitude possible ni sur l'un ni sur l'autre, et je peux parfaitement le comprendre, mais quel message envoyons-nous au CEPS avec cela ? Je suis un peu troublée. Pour moi, il y avait un peu deux solutions. Soit c'est incertain et on ne le dit pas, soit c'est peut-être moins incertain et on le donne. Finalement, je ne sais plus où nous sommes avec ce dossier. Tout ce que vous avez dit était très clair, je comprends bien, et nous avons bien suivi tout le raisonnement, mais du coup c'est le point d'arrivée que j'ai du mal à comprendre, en termes de message au CEPS encore une fois.

**Un Chef de Projet, pour la HAS.-** Nous avons essayé de suivre autant que possible la doctrine de la CEESP. C'est-à-dire qu'il n'y a pas de problème méthodologique majeur, donc il n'y a pas de raison d'invalidier l'étude, mais il y a des hypothèses fortes qui sont posées, et on ne peut pas exclure que si ces hypothèses ne sont pas vérifiées, ou si l'on avait les données complètes de l'essai clinique sur l'évolution dans le modèle, on aboutirait à un résultat assez différent, ou en tout cas suffisamment différent pour éventuellement changer la conclusion.

**M<sup>me</sup> POLTON.-** Je pensais que c'était ce qui faisait que l'on disait qu'il n'y avait pas de problème méthodologique mais qu'il y avait une incertitude que l'on a appelée majeure à un moment donné et très forte à un autre moment. Il y a le vocable CEPS et le nôtre. C'est ce que je ne comprends pas. Où est le curseur ? Si je me souviens bien, quand on dit que l'on a une incertitude très forte, on ne donne pas le RDCR. Si ?

**Un Chef de Projet, pour la HAS.-** Il me semble que si. Il n'y a qu'en cas de réserve majeure qu'on ne donne pas le RDCR dans la conclusion de l'avis.

**M<sup>me</sup> POLTON.-** D'accord, alors au temps pour moi. Je n'ai pas encore totalement assimilé les règles et la doctrine. Je vais réviser.

Je crois que nous avons perdu Valérie. Dans la liste des participants, je ne vois pas d'autre demande de prise de parole. Y en a-t-il ? Y a-t-il des questions ou des remarques ? Vous avez déjà présenté la conclusion, donc c'est bon. Votons-nous maintenant ? Peut-être faudrait-il attendre au moins que Valérie soit de retour pour le vote.

**M. BEAUFILS, pour la HAS.-** Je peux essayer de la joindre.

**Un Chef de Projet, pour la HAS.-** Nous pouvons décaler le vote et donc voter les deux avis à la suite l'un de l'autre après la présentation de l'avis suivant.

**M<sup>me</sup> POLTON.-** Elle dit à l'écrit que nous pouvons voter. Elle dit « je vous entends, mais pas l'inverse ». Valérie nous dit que nous pouvons voter. Elle va voter par message.

**M. BEAUFILS, pour la HAS.-** J'ai juste un petit point, Dominique. Je regardais la doctrine de la CEESP, et néanmoins, dans le cadre des incertitudes qui sont majeures, donc des incertitudes globales générées par l'ensemble des choix méthodologiques, il est noté dans la doctrine que dans ce cas, la CEESP conclut à une incertitude globale majeure et les résultats de l'ACR ou de l'AIB ne sont pas considérés comme valides et interprétables.

**M<sup>me</sup> POLTON.-** Ah.

**M. BEAUFILS, pour la HAS.-** Là, je me retourne aussi vers les chefs de projet. Nous avons peut-être d'autres exemples, mais c'est vrai que dans le cadre de la doctrine, quand on conclut à une incertitude globale majeure, il y a cette phrase qui dit que les résultats de l'ACR et de l'AIB ne sont pas considérés comme valides et interprétables.

**M<sup>me</sup> POLTON.-** Ce que je n'ai pas compris, c'est que ce n'est pas exactement le terme utilisé. C'est ce qui m'a troublée aussi. Vous n'avez pas parlé d'incertitude globale majeure. Je n'ai plus en tête le wording, mais c'est un peu différent. Il est marqué « on ne peut pas définir les conditions de l'efficacité du produit versus comparateur avec un degré acceptable d'incertitude ». C'est votre

formulation. Après, vous dites que l'impact budgétaire est associé à une incertitude très forte. Qu'en penses-tu, Valérie ?

**M. BEAUFILS, pour la HAS.-** Pour préciser, si effectivement nous ne reprenons pas ce terme d'incertitude globale majeure tel qu'il est dans la doctrine, il n'y a pas lieu d'invalidier ce RDCR. Néanmoins, si nous reprenons textuellement ces termes, il faudrait effectivement suivre la doctrine et invalider le RDCR. Êtes-vous d'accord avec cela ?

**Un Chef de Projet, pour la HAS.-** J'ai l'impression que le choix du terme « incertitude très forte » a été réalisé afin d'être en accord avec l'usage que fait le CEPS des avis de la CEESP, et il est vrai que quand on utilise le terme « incertitude très forte », du moins du côté de la CEESP, les résultats sont présentés. La suite que va donner le CEPS, c'est qu'ils ne vont potentiellement pas être utilisés.

Par contre, si nous utilisons le terme « incertitude globale majeure », du côté de la CEESP, potentiellement, nous ne validons pas les résultats, mais du côté du CEPS, d'après les échanges que nous avons eus avec eux, du moment que le terme « incertitude très forte » n'est pas utilisé, ils vont utiliser les résultats.

**M<sup>me</sup> POLTON.-** Il faudra peut-être que nous nous reclarifiions les idées là-dessus, parce que j'avais compris qu'à la CEESP nous avions la formulation « incertitude globale majeure » et que finalement, d'après l'une des dernières réunions où nous avons discuté de cela, ce n'était pas la formulation du CEPS et que nous ferions mieux d'utiliser celle du CEPS en équivalence avec notre ancienne formulation. Quand tu dis que « très forte » ce n'est pas « majeure », j'avais compris que maintenant nous dirions plutôt « très forte » parce que c'est le vocable du CEPS et qu'il faudrait s'aligner avec cela.

Cela veut bien dire que si nous disons « incertitude très forte », c'est comme lorsque nous disions autrefois « incertitude globale majeure ». Ce n'est pas ce que vous avez dit. Effectivement, vous avez évoqué une formulation pour dire « il y a de l'incertitude mais nous donnons quand même les résultats ». Je n'ai pas de problème avec cela. Comme le dit Alexandre, nous ne l'avons qualifiée ni de très forte ni de majeure, d'une certaine manière.

**Un Chef de Projet, pour la HAS.-** Nous avons oublié de le reporter dans la partie AIB, mais dans la partie efficience, nous avons mis « incertitude très forte » et entre parenthèses « incertitude globale majeure », il me semble.

**M. BEAUFILS, pour la HAS.-** C'est cela, le doute.

**M<sup>me</sup> POLTON.-** Ce n'est pas le cas dans la conclusion. Dans la conclusion, vous dites « ne permet pas de définir les conditions de l'efficacité du produit versus le comparateur avec un degré acceptable d'incertitude ».

**Un Chef de Projet, pour la HAS.-** C'est la phrase type que nous avons dans notre modèle d'avis pour la conclusion en cas d'incertitude globale majeure. Du coup, il faut peut-être que nous soyons plus clairs sur les termes que nous utilisons.

**M<sup>me</sup> LOUBIERE.-** Souvenez-vous, lors du GT économique, nous avons longtemps discuté sur les réserves et nous étions plutôt dans l'idée que si nous mettions une réserve majeure cela allait invalider les résultats. Quelque part, en discutant, nous nous étions dit qu'au niveau méthodologique nous devions plutôt rester sur des réserves importantes. Finalement, si ce choix a été fait pour que les résultats soient quand même présentés, le fait de dire maintenant « comme on parle d'incertitude très forte ce n'est pas validé », cela remet en cause la discussion que nous avons eue en GT économique. Je me trompe peut-être.

**M<sup>me</sup> POLTON.-** Je donne la parole à Hans-Martin qui l'a demandée. Ensuite, je laisserai la parole aux autres membres pour que nous essayions de clarifier ce que nous voudrions dire. Je pense qu'il faut partir du fond. Si je comprends bien, votre idée est de présenter quand même les résultats, mais il y a quand même de l'incertitude autour. Après, c'est peut-être une question de formulation qu'il faudrait définir ensemble. Je donne la parole à Hans-Martin.

**M. SPATH.-** Je voulais juste faire suite aux propos de Sandrine parce que cela fait écho aux longues discussions que nous avons eues lors du GT économique. Il s'agissait justement de dire qu'il n'y avait pas de réserve majeure, mais plusieurs réserves importantes qui vont ensemble et qui font qu'il y a une incertitude importante, en quelque sorte.

Après, c'est la formulation qu'il fallait trouver. S'il y avait une incertitude globale majeure, ce terme invaliderait le ratio. Si en plus c'est le terme attendu par le CEPS, il faudrait peut-être utiliser « incertitude très forte », cela me va très bien. A ce moment-là, si c'est le problème soulevé par Alexandre, il faut juste supprimer ce qui est entre parenthèses.

**M<sup>me</sup> POLTON.-** Je ne suis pas sûre qu'il faille mettre « incertitude très forte ». Il faut vraiment que nous ayons les idées plus claires là-dessus. Il me semble que nous avons dit que la formulation « incertitude très forte » devenait le terme consacré pour ce que l'on appelait auparavant « incertitude globale majeure », tout simplement pour nous aligner sur la terminologie du CEPS, mais cela veut bien dire qu'une incertitude très forte invaliderait le RDCR. Dans ce cas, mettrions-nous « incertitude importante » ?

**Un Chef de Projet, pour la HAS.-** J'avais compris de la discussion en GT économique que nous n'avions certes pas de réserves méthodologiques, mais que nous avons une incertitude suffisamment forte sur le résultat pour ne pas valider la valeur, compte tenu du fait que nous avons notamment des données qui sont toujours sous aveugle pour la survie globale.

Il y avait trois éléments. Il y avait le manque de recul sur les données cliniques, le manque de validation de l'hypothèse de guérison à 5 ans et l'estimation des transitions après récurrence locorégionale qui se fonde sur une étude qui n'était pas faite pour recueillir cela et qui a très peu de données. Peut-être que ce n'est pas la position de la CEESP. C'est vraiment une question de ce que souhaite la CEESP.

**M. BEAUFILS, pour la HAS.-** Pour reformuler, effectivement, par rapport aux conclusions que l'on met là et qui sont très légitimes puisque c'était la discussion en GT la dernière fois, il y avait une incertitude qui avait été qualifiée de très forte et le choix avait été de ne pas monter sur des réserves majeures. Néanmoins, le fait de mentionner une réserve très forte et de préciser entre parenthèses « incertitude globale majeure » fait que dans la doctrine, nous sommes censés invalider le RDCR. Peut-être que c'est cela qui est à ajouter dans le document. C'est que le RDCR est effectivement invalidé, et c'est ce qui n'apparaissait pas.

**M<sup>me</sup> POLTON.-** Oui, mais cela veut dire que nous changeons complètement notre fusil d'épaule.

**M<sup>me</sup> PARIS.-** Je suis revenue. Je ne suis pas sûre que nous changions par rapport aux conclusions de la CEESP. En relisant l'avis, j'ai été surprise qu'on donne le chiffre tout en disant « il y a une incertitude globale majeure », parce que c'est bien écrit quelque part entre parenthèses. C'est vrai qu'il faut que nous nous décidions. Le chef de projet disait tout à l'heure « d'habitude, nous laissons valeur du RDCR même quand nous parlons d'incertitude globale majeure ».

**Un Chef de Projet, pour la HAS.-** Il me semble. Du coup je vais vérifier parce que j'ai un doute, mais il me semble qu'il n'y a que dans les cas de réserve majeure que nous ne mettions pas le niveau de RDCR. Je revérifie.

**M<sup>me</sup> PARIS.-** De toute façon, la première question à laquelle il faut que nous répondions est de savoir si nous voulons mettre une incertitude globale majeure. J'avais l'impression que c'est ce que nous avons retenu à cause de l'ensemble des réserves importantes.

**M<sup>me</sup> SILVA.-** Si je peux intervenir, je reviens sur ce que Sandrine nous a rappelé. Nous avons bien parlé des divers aspects de la méthodologie et du fait qu'il y avait des réserves importantes. Selon les avis de plusieurs membres qui se sont exprimés lors du GT, si on le compare avec d'autres dossiers, nous n'avons pas une méthodologie qui amène à une réserve majeure.

Nous ne pouvons pas mettre de réserve majeure sur cette méthodologie qui est quand même valide, mais avec plusieurs incertitudes importantes. Ce sont ces points que nous avons bien discutés, et pour moi nous étions d'accord pour mettre plusieurs réserves importantes. Il faut juste voir la question du RDCR, comme le dit bien Valérie. Est-ce que nous le laissons ou non ? Nous avons déjà eu le cas de figure auparavant.

**M<sup>me</sup> PARIS.-** Pourrais-tu afficher la liste des réserves importantes ? La plupart des problèmes sont dus aux données, en fait.

**Un Chef de Projet, pour la HAS.-** Tout à fait.

**M<sup>me</sup> PARIS.-** Je ne sais pas si les rapporteurs souhaitent suggérer quelque chose à propos du niveau d'incertitude.

**M<sup>me</sup> SILVA.-** Comme je le disais tout à l'heure, suite aux discussions que nous avons eues, nous n'avons pas posé cette question de l'affichage du RDCR. Est-ce que cette question change la décision que nous avons prise par rapport à la réserve majeure ? Est-ce que la question de parler d'incertitude majeure va changer la discussion que nous avons eue ? Je ne crois pas. Sandrine ?

**M<sup>me</sup> LOUBIERE.-** Sur ce point, quand j'ai pris la parole tout à l'heure, je pense que j'ai même dû utiliser le terme d'incertitude très forte, d'incertitude majeure. C'est vrai que le niveau d'incertitude est très fort. Si nous disons que « très fort » est comme « incertitude globale majeure » et que normalement on ne présente pas le RDCR, je serais d'avis que nous ne le présentions pas, mais j'ai l'impression que ce n'était pas du tout ce sur quoi nous étions partis dans la discussion précédente.

Finalement, j'avais cru comprendre, parce que cela avait été dit, que nous étions bien d'accord pour dire que pour une réserve méthodologique majeure on invalide, et que si on ne met pas de réserve majeure, on valide le résultat. Nous n'avons pas du tout eu cette discussion sur le niveau d'incertitude pour valider ou pas les résultats. S'il faut faire le choix, je dirais que nous restons sur une incertitude très forte, et si derrière cela veut dire que nous invalidons les résultats, alors nous invalidons les résultats.

**M<sup>me</sup> SILVA.-** Je suis d'accord.

**M<sup>me</sup> PARIS.-** Vous êtes donc plutôt pour invalider les résultats.

**Un Chef de Projet, pour la HAS.-** Du coup, cela veut dire que nous ajoutons la phrase selon laquelle l'incertitude très forte invalide le résultat et nous enlevons le RDCR de la conclusion.

**M. BEAUFILS, pour la HAS.-** Exactement.

**Un Chef de Projet, pour la HAS.-** Nous pouvons le faire maintenant.

**M<sup>me</sup> PARIS.-** Ou alors nous pouvons voter tout à l'heure si vous voulez pouvoir avoir le temps de reformuler l'avis.

**Un Chef de Projet, pour la HAS.-** Nous pourrions vous représenter la conclusion.

**M<sup>me</sup> PARIS.-** Pour être sûre, même avec toutes les analyses de sensibilité présentées, on ne peut pas donner une idée du niveau de ce RDCR ?

**Un Chef de Projet, pour la HAS.-** Sur l'hypothèse de guérison à 5 ans, nous n'avons que des analyses de guérison à 4 ou 6 ans et nous n'avons pas de simulation dans laquelle il n'y aurait pas d'hypothèse de guérison. Sur l'immaturité des données, il n'y a aucune analyse dans laquelle il y a un effet différent selon une répartition différente dans les états de progression selon le bras de traitement. Dans toutes les analyses de sensibilité réalisées, c'est toujours le même effet qui est appliqué aux deux bras.

**M<sup>me</sup> PARIS.-** D'accord. Nous vous laissons reformuler et nous votons tout à l'heure. Pardon, je vois que Jennifer a levé la main.

**M<sup>me</sup> MARGIER.-** Je suis désolée, mais il me semblait que nous avions déjà eu cette conversation et que nous avions mis « incertitude forte » pour ne pas invalider le résultat et pouvoir afficher le RDCR. C'est la discussion que nous avons dans le tchat et je pense que nous sommes plusieurs à être restés sur la même conclusion par rapport au GT.

**M<sup>me</sup> PARIS.-** C'est probablement pour cela qu'il est dans l'avis. Je crois que nous avons un petit flottement sur cette question. Je vais reprendre le compte rendu du 5 juillet. Nous pouvons aussi revenir sur les débats et voter pour les différentes options, aussi. Après tout, s'il y a des désaccords, nous pouvons très bien imaginer voter dessus.

**M<sup>me</sup> POLTON.-** Je n'ai plus le souvenir exactement. Jennifer disait qu'il y avait plusieurs expressions en ce sens. Tu as raison, nous pouvons changer par rapport au GT, ce n'est pas un souci, mais je n'ai plus de souvenir très clair de ce à quoi nous avons conclu en GT.

**M<sup>me</sup> PARIS.-** Nous avons eu une discussion assez longue. Dans l'avis, vous proposez d'indiquer le montant et de dire « incertitude globale majeure », ce qui, il est vrai, est un peu contradictoire. Je suis en train de chercher le compte rendu du GT. Les membres de la CEESP ne l'ont pas encore eu parce qu'il est en validation chez Alexandre et moi-même.

**M. BEAUFILS, pour la HAS.-** Valérie, je confirme que c'était la discussion en GT. Je m'en souviens. La discussion était de ne pas monter sur une réserve majeure et de plutôt trouver une formulation autour de l'incertitude. Pour moi, nous n'avons pas non plus poussé les discussions jusqu'à ce que nous discutons aujourd'hui, c'est-à-dire quant à savoir quelle serait la formulation et, en fonction de la formulation, ce que cela veut dire sur la validation ou l'invalidation du RDCR.

C'est peut-être pour cela que nous en rediscutons aujourd'hui. Je pense qu'il y a deux options. Il faut voir si nous les votons tout de suite ou si nous prenons un peu de temps. Là, je passerai la main aux chefs de projet pour savoir s'il leur faut un peu plus de temps.

Les deux options sont de trouver une formulation autour de l'incertitude qui est importante ou forte, auquel cas n'invaliderions pas le RDCR, ou de tourner la formulation sur l'incertitude très forte, et entre parenthèses « incertitude globale majeure », et alors si nous suivons la doctrine, il faudrait invalider le RDCR et donc ne pas le présenter dans la conclusion. Je pense que ce sont les deux choix qui se présentent à nous aujourd'hui.

**M<sup>me</sup> PARIS.-** Hassan ?

**M. SERRIER.-** C'est un peu en décalage parce que je suis d'accord avec ce qui a été dit. La question de fond sur laquelle il faut revenir est finalement la même. C'est de savoir si nous croyons en ce RDCR ou pas du tout. Si on ne croit pas du tout en ce RDCR, c'est qu'il y a une incertitude très forte, et donc nous invalidons le résultat. Si nous pensons quand même que ce RDCR reflète quand même quelque chose, même s'il y a une incertitude, dans ce cas il faut dire « forte ». J'avoue ne plus me souvenir. Je me souviens des débats du GT mais je ne me souviens plus de la conclusion et de si nous étions partis sur une incertitude forte ou très forte.

**M<sup>me</sup> PARIS.-** Je suis en train de chercher le compte rendu. De toute façon, indépendamment du GT, nous pouvons revenir sur la question. Je vous propose de passer à l'autre dossier. Pendant ce temps, nous retournons au compte rendu du GT et nous regardons si nous faisons voter sur deux options, ce qui après tout est tout à fait possible, ou si nous faisons voter comme d'habitude sur une seule option. Je vous propose que nous réfléchissions à cela et que nous votions tout à l'heure.

*(La séance se poursuit.)*

**M<sup>me</sup> PARIS.-** D'accord, nous commençons par OPDIVO. Il y avait une petite reformulation à faire parce que nous nous sommes demandé si nous mentionnions ces 33 000 euros, avec une incertitude très forte ou une incertitude globale majeure qui conduit la CEESP à ne pas retenir les résultats. Nous le mentionnons dans cette partie.

**Un Chef de Projet, pour la HAS.-** C'est cela. En fait, nous proposons de mentionner, dans la partie « en ce qui concerne l'efficacité », les résultats, les sources d'incertitude et le fait que le RDCR est associé à une incertitude globale majeure, en indiquant entre parenthèses « incertitude très forte ».

C'est la même chose sur l'analyse d'impact budgétaire. Nous rappelons le résultat et nous précisons que l'incertitude globale est majeure, avec « incertitude très forte » entre parenthèses, donc nous aboutissons à la conclusion qui est affichée ici.

« La CEESP conclut que l'incertitude générée par les choix méthodologiques retenus par la modélisation et par la variabilité statistique des paramètres ne permet pas de définir les conditions de l'efficacité du produit versus la surveillance avec un degré acceptable d'incertitude, ce qui conduit la CEESP à ne pas retenir le résultat estimé. Les résultats de l'analyse d'impact budgétaire, fondée sur le même modèle que l'analyse d'efficacité, sont également associés à une incertitude très forte, ce qui conduit la CEESP à ne pas retenir le résultat estimé. »

Nous ne reprenons donc pas les résultats dans la conclusion générale de la commission. Dans l'introduction de l'avis, nous précisons que le RDCR revendiqué n'est pas retenu par la CEESP. Dans les revendications de l'industriel, nous précisons « non retenu par la CEESP ».

**M<sup>me</sup> PARIS.-** D'accord. Entre temps, nous avons reconsulté les rapporteurs, etc. Nous proposons de mettre au vote cette option d'une incertitude globale majeure, et donc d'un RDCR qui n'est pas retenu par la CEESP, et dans l'impact budgétaire non plus. Je propose de voter sur cette proposition. Bien sûr, si vous n'êtes pas d'accord, vous pouvez vous abstenir ou vous y opposer. Il n'y a pas de problème, parce qu'il y avait des discussions avant. Après concertation, c'est ce que nous vous proposons de mettre au vote.

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

Résultat du vote :

Favorable : 22 voix

**M<sup>me</sup> PARIS.-** Très bien, merci.