



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.

Avis économique KYMRIA (NOVARTIS PHARMA SAS) - ECO-EFFI 561 – Phase contradictoire

M^{me} PARIS.- D'accord. C'est une phase contradictoire, c'est-à-dire qu'on examine les propositions de modifications demandées par le laboratoire.

Un chef de projet du SEM.- Parfait. Bonjour à tous. Effectivement, c'est la phase contradictoire de KYMRIA, le tisagenlecleucel qu'on avait vu précédemment dans le traitement du lymphome folliculaire en rechute ou réfractaire, après la deuxième ligne, ou plus d'un traitement systémique. Les rapporteurs sur ce dossier étaient Fanny Monmousseau et Marc Bardou.

Un chef de projet du SEM.- On s'excuse d'avance sur le fait de ne pas avoir transmis le projet *[coupure de connexion 0.05.05 - 0.05.27]*, comme vous verrez, il n'y aura pas grand-chose.

Désolée pour le petit contretemps. Juste pour vous redonner un peu le contexte de ce dossier, c'était dans l'indication demandée au remboursement, c'étaient les patients atteints d'un lymphome folliculaire en rechute ou réfractaire, après la seconde ligne, ou plus d'un traitement systémique, en précisant qui présentent une maladie réfractaire ou en rechute pendant ou dans les six mois qui suivent la fin de leur traitement d'entretien, ou en rechute après une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques.

En termes de revendications pour ce dossier, c'est une extension de modification, un SMR important et une ASMR III revendiquée dans la prise en charge actuelle, et un RDCR de 295 406 euros par QALY par rapport à la prise en charge usuelle, au prix de [REDACTED] pour une ingestion unique de KYMRIA.

Pour rappel qu'est-ce qui avait été proposé comme conclusion lors de la CEESP ? Il y avait quatre réserves importantes, trois réserves mineures sur l'analyse de l'efficience, et une réserve importante sur l'AIB.

On ne va peut-être pas tout relire la conclusion, mais juste pour vous rappeler que le RDCR de KYMRIA versus les traitements usuels sur un horizon temporel de 15 ans était estimé à 295 406 euros par QALY, en précisant qu'il était très probablement sous-estimé compte tenu des choix favorables retenus sur l'horizon temporel, et l'extrapolation des courbes de survie sans traitement ultérieur du bras pris en charge usuelle.

On vous propose de le relire parce que l'industriel est revenu dessus lors de la phase contradictoire, on a eu un certain nombre de commentaires et de demandes de modifications, des commentaires parfois un peu directifs de la part de l'industriel dans la phase contradictoire. Il n'y avait pas de réserve majeure dans le cadre de ce dossier. On n'avait pas invalidé l'analyse économique.

En revanche, sur deux réserves importantes, il y a une demande de suppression d'une réserve importante, et une demande de requalification d'une réserve importante en mineure. Pour les réserves mineures, pas de demande de modification.

On vous propose de revenir sur les deux réserves importantes, une dans l'extrapolation des données survie et une autre dans les analyses sur l'effet de traitement.

Un chef de projet du SEM.- Je vais vous présenter la première réserve importante sur laquelle l'industriel revient. C'est sur la réserve importante qui portait sur l'application de la Log normale pour l'extrapolation des courbes de survie sans traitement ultérieur des deux bras de traitement engendre une sous-estimation de la survie associée au bras comparateur, démontrée notamment par la (inaudible 0.09.17) interne du modèle. Aucune discussion sur la plausibilité technique n'est apportée. Ce choix est favorable au produit évalué.

Je ne sais pas si vous vous souvenez, lors de la CEESP, on vous avait présenté les courbes *extrapolées* du bras comparateur. On voyait clairement que pour le bras comparateur, le choix qui avait été retenu en liste de référence sous-estimait l'efficacité de la survie sans traitement ultérieur du bras comparateur. On avait émis une réserve sur ce point.

Je ne sais pas également si vous vous rappelez, mais il y avait une loi qui *fitait* mieux les données du bras comparateur. L'industriel demande à ce que l'on supprime cette réserve. Ils nous disent qu'en cohérence avec le guide de la HAS, l'exercice de l'extrapolation doit rester plausible sur le plan clinique. Cette phrase fait écho au fait que justement, quand on extrapole, c'est la courbe d'après, ils nous disent : regardez, ce n'est pas plausible cliniquement puisqu'à dix ans, KYMRIA[®] devient pire, il est en dessous du bras comparateur. Ils nous remettent cela en nous disant : la loi que vous privilégiez pour le bras comparateur, ce n'est pas plausible sur un point de vue clinique. Ce sont ces courbes.

Ensuite, ils nous disent que l'hypothèse d'un plateau pour les traitements usuels et d'une absence de plateau (inaudible 0.10.40) n'est pas possible cliniquement, puisqu'on observe un plateau pour la loi Gompertz, c'est celle que l'on aurait privilégiée. Cependant, ce plateau est également observé sur les données de Kaplan-Meier, donc finalement, extrapoler un plateau qui existe déjà pour les données cliniques dont on dispose, c'est plausible.

Ensuite, l'industriel nous dit que cette fameuse loi qu'on privilégie. [*coupure de connexion 0.11.05 - 0.14.33*]

Un chef de projet du SEM.- Vous avez déjà évoqué ce problème de courbe qui n'ajuste pas bien. Non seulement il n'y a pas de plausibilité statistique, mais il y a vraisemblablement une plausibilité clinique qui manque.

Après, dans la même ligne, peut-être en partie de Hassan, de dire peut-être d'une manière modérée, si on considère un scénario conservateur dans lequel on considère ou on retient une fonction d'extrapolation. Cela entraînerait une variation deux, en modérant comme cela la citation du scénario conservateur, on se protège un peu puisque l'analyse elle-même du service est sujette à une incertitude, une invalidité externe. Du coup, gardez la réserve puisque le bien-fondé demeure encore et il est valable, et après, modérez un peu, après dix ans, sans parler de l'épuisement. Parce que l'épuisement, je ne sais pas si ce terme est probant. Éviter ce terme en disant « après dix ans, en considérant un scénario conservateur, il semblerait », je pense que quelque chose comme cela pourrait peut-être répondre à la question.

Un chef de projet du SEM.- Je me permets, mais encore une fois, l'industriel est d'accord pour qu'on présente ses analyses. Lui, ce qu'il demande, c'est juste qu'on mette cette fameuse phrase ou on suppose un épuisement plus rapide de l'effet traitement, lorsqu'on choisit notre fameuse loi Gompertz. Lui est à peu près d'accord qu'on présente ces deux RDCR, mais il veut que l'on précise que c'est un épuisement plus rapide de KYMRIA versus le comparateur.

Soit vous supprimez votre analyse, soit vous la mettez, mais avec une phrase explicitant qu'il y a un épuisement plus rapide.

Un chef de projet du SEM.- Mais il n'a pas à dicter sa loi parce qu'on est dans le flou, puisque quand on extrapole, on ne sait pas nous-mêmes, quand on fait des scénarios, on dit que ce sont des scénarios conservateurs, mais on ne peut pas affirmer cela, ni statistiquement ni cliniquement.

Un chef de projet du SEM.- Là, on est un peu gêné, c'est que dans cette analyse, effectivement, les courbes se croisent à un moment donné, et KYMRIA devient moins bon que le comparateur. La seule chose, c'est que sur la plausibilité clinique, nous n'avons pas plus d'éléments que cela à présenter, dans la mesure où cela n'avait pas forcément été discuté avec cette loi.

M^{me} PARIS.- En réalité, je ne comprends pas très bien pourquoi la formulation de l'industriel nous ennuie.

M^{me} POLTON.- Je voulais dire exactement la même chose. Je pense qu'il faut garder les simulations. La formulation de l'industriel ne me pose pas de problème. Troisièmement, sur la réserve, admettons, je me souviens qu'on avait été un peu choqués sur le caractère de sous-estimation du bras comparateur, ce qui peut donner lieu à une réserve importante. Mais je me demande si dans ce cas, il ne faut pas le formuler. Parce que dans votre formulation, je n'ai pas compris d'ailleurs dans votre tableau, si ce qu'il y a à droite, c'est la nouvelle formulation de la réserve ou si ce sont les commentaires.

Un chef de projet du SEM.- Ce sont uniquement les commentaires. On resterait sur la même formulation de réserve.

Un chef de projet du SEM.- Ils demandent juste la suppression.

M^{me} POLTON.- C'est montré notamment par l'organisation ? Je ne sais pas, peut-être. C'est sûr qu'une fois qu'on est dans le dossier, on voit tout de suite, c'est peut-être parce que c'est déjà un peu loin, mais je trouve que quand on l'avait regardé, cela paraissait assez clair. Là, tel quel, c'est vrai qu'on voit moins la sous-estimation. Parce que là, vous ne dites pas « engendrant une sous-estimation de la survie associée, démontrée notamment par la validation interne du modèle ». C'était quoi la validation interne du modèle ?

C'est un peu sur la formulation de la réserve, mais la réserve est uniquement sur le fait qu'on sous-estime l'impact du bras comparateur.

Un chef de projet du SEM.- On est resté assez factuel sur la formulation de la réserve. C'était de dire qu'il y a une sous-estimation de l'extrapolation du bras comparateur. Après, comme vous dites, on peut très bien *[coupure de connexion 0.19.30 - 0.19.46]*.

M^{me} POLTON.- En revanche, la proposition de ■■■ de dire un « scénario conservateur ». Hassan disait « un scénario un peu extrême ». La question de la plausibilité clinique plane un peu au-dessus de ce scénario malgré tout. Donc ne peut-on pas dire quelque chose qui est un peu plus que conservateur ?

Un chef de projet du SEM.- Le truc c'est que « conservateur », l'industriel mentionnait que leurs analyses sont déjà *[coupure de connexion 0.20.10 - 0.20.26]*.

M^{me} POLTON.- ... clinique peut être discutée. Je ne dis pas d'ailleurs qu'elle n'est pas... Je n'en sais rien. Personne n'a commenté là-dessus, mais c'est en cela que je pense qu'il faut dire que je ne sais pas si c'est un scénario extrême, sans doute pas, parce qu'il y a sans doute des possibilités que le RDCR soit encore plus élevé, mais c'est tout de même un scénario qui est une hypothèse qui interroge. C'est tout. C'est pour cela que je trouve que dire juste « un scénario conservateur donne cela », c'est un peu..., si on reprend la formulation du chef de service...

M^{me} PARIS.- Par ailleurs, excusez-moi, mais la formule proposée par l'industriel où est-elle censée se placer ?

Un chef de projet du SEM.- Elle supprimerait tout le paragraphe : « selon les (inaudible 0.21.10), toutes choses égales par ailleurs », elle supprimerait tout cela et elle viendrait se placer là. La conclusion on la remet peut-être.

M^{me} PARIS.- Non, on ne peut pas.

M^{me} POLTON.- Il faudrait dans ce cas mettre le +24 % et +29 %, il faudrait tout de même les mettre.

M^{me} PARIS.- On ne peut pas supprimer cela, sinon, si on n'a plus « une fonction paramétrique ajustant le mieux visuellement... », on ne comprend pas du tout ce que cela veut dire en supposant un épuisement relatif. Là, c'est vraiment un jeu de devinettes pas possible.

Un chef de projet du SEM.- Restons sur cela, alors.

Un chef de projet du SEM.- On peut juste garder cela, et on introduit dans ce paragraphe juste de dire « dans cette analyse », et reprendre la phrase de l'industriel de dire [*coupure de connexion 0.21.59 - 0.22.15*].

M^{me} PARIS.- « ou avec cette hypothèse, l'effet traitement ou même la SSTU devient inférieure à celle de la prise en charge. » On pourra juste ajouter ce morceau de phrase pour expliquer que c'est tout de même une hypothèse extrême, non ? Enfin extrême, on ne sait pas, c'est une hypothèse, comme vous l'avez dit.

Un chef de projet du SEM.- « Simule un épuisement ».

Un chef de projet du SEM.- « suppose ».

M^{me} PARIS.- Non, ce n'est pas « qu'il le suppose », c'est « qu'il aboutit à ».

Un chef de projet du SEM.- « Il la simule ».

M^{me} PARIS.- « Ce scénario aboutit à » ou « simule », oui, c'est bien, puisqu'en fait, c'est ce que l'on fait. On extrapole.

Un chef de projet du SEM.- « simule un épuisement » (inaudible 0.23.01).

M^{me} PARIS.- C'était « inférieur à celle du bras comparateur », pour finir la phrase.

[*coupure de connexion 0.23.12 - 0.23.29*]

Un chef de projet du SEM.- Ou par rapport, il y a écrit « l'effet traitement relatif ».

M^{me} POLTON.- Non, c'est le contraire.

M^{me} PARIS.- Ou même plus simplement quelque chose comme « dans ce scénario, toutefois, la SSTU avec KYMRIA devient inférieure au bras ». Je ne sais pas.

M^{me} POLTON.- Je ne sais pas si « toutefois », c'est bien parce que « toutefois » renvoie à l'idée que tu as développée précédemment, mais en réalité, ce n'est pas...

Un chef de projet du SEM.- « Ce scénario simule un épuisement plus rapide de l'effet relatif de KYMRIA, dont la survie sans traitement ultérieur devient inférieure à celle du bras prise en charge usuelle, à partir de (inaudible 0.24.17).

M^{me} POLTON.- Ce que je trouve un peu gênant, mais pour les initiés on comprend tout cela, mais c'est qu'on ne voit pas très bien finalement en quoi c'est problématique ou pas problématique.

Un chef de projet du SEM.- On rajoute le « plausible ».

M^{me} POLTON.- Non, on ne peut pas rajouter cela, enfin je ne sais pas.

M^{me} MONMOUSSEAU.- Finalement, ce n'est pas plutôt de dire qu'on utilise la fonction Gompertz. « L'utilisation de la fonction Gompertz ajuste le mieux visuellement les courbes, ».

M^{me} PARIS.- Non, c'est écrit juste au-dessus.

M^{me} MONMOUSSEAU.- Oui, c'est cela, mais il faut lier les deux. « L'utilisation de la fonction Gompertz permet d'ajuster le mieux visuellement ». C'est mal écrit aussi. « Cela ajuste mieux les courbes de survie sans traitement ultérieur, tout en simulant un épuisement plus rapide. Ce scénario conduit à une estimation du RDCR de 365 639 euros, soit une augmentation de 24 %. » On est d'abord factuel, après on regarde la conséquence sur le RDCR.

M^{me} POLTON.- Mais la fonction Gompertz, si je comprends bien, on a gardé celle qui était pour le KYMRIA et on ne change pas celle de KYMRIA ?

M^{me} MONMOUSSEAU.- Oui, c'est Gompertz pour la prise en charge usuelle.

M^{me} POLTON.- Pour la prise en charge usuelle, d'accord. Il faut le mettre « pour la prise en charge usuelle », parce que quand on dit la fonction ...

Un chef de projet du SEM.- Au-dessus, on dit qu'on a un problème d'extrapolation. Le premier paragraphe « sous-estimé, compte tenu des choix favorables retenus sur le non temporel et l'extrapolation des courbes de survie (inaudible 0.26.09) du bras prise en charge usuelle. » C'est pour cela qu'après on peut le répéter, mais on voit le lien avec le premier du paragraphe.

M^{me} PARIS.- Après, peut-être qu'on peut travailler cela.

Un chef de projet du SEM.- On pourrait mettre une phrase d'abord en disant le pourquoi du scénario, en disant que l'épuisement est plus rapide, après on fait les trois *bullet point* pour dire : cela augmente de 24 %, réduction à dix ans au nombre de 29, et en couplant les deux 30 %.

M^{me} MONMOUSSEAU.- J'avais encore une question sur l'horizon temporel. En haut, c'est « toutes choses égales par ailleurs ». Pour moi, la réduction de l'horizon temporel à dix ans c'était en tenant compte de la log normale pour les deux, non ?

Un chef de projet du SEM.- Il faudrait le retirer « toutes choses égales par ailleurs », il faut l'enlever.

Une intervenante.- Peut-on avoir une (inaudible 0.26.59) égale par ailleurs, avec deux paramètres qui changent ?

Un chef de projet du SEM.- C'est la question qu'on s'est posée.

M^{me} MONMOUSSEAU.- Le 29 %, c'est dans quel contexte ? C'est avec quelle loi ?

Un chef de projet du SEM.- Non, le 29 %, il me semble que ce n'est que l'horizon temporel, parce qu'après, on dit « en couplant ces deux analyses augmentent de 30 ».

Une intervenante.- Il faudrait le préciser peut-être.

M^{me} LOUBIERE.- Puis-je proposer quelque chose ?

M^{me} PARIS.- Oui, bien sûr.

M^{me} LOUBIERE.- *[coupure de connexion 0.27.32 - 0.27.48]* tout de même l'industriel n'est pas content en disant « oui, mais au final, la plausibilité clinique n'est pas bonne », mais nous voulons garder la réserve importante. Or c'est là-dessus que l'industriel peine. Ne peut-on pas juste dire ce qui a été dit pour la réserve importante, que cela n'ajuste pas bien la survie observée pour le bras comparateur ? C'est vrai que c'est embêtant. Vous avez fait des analyses de sensibilité, vous voulez démontrer quelque chose, mais j'ai l'impression que ce paragraphe, il heurte les uns et les autres. On a envie de l'améliorer, le modifier et on n'y arrive pas. On l'enlève et on met juste : « il n'y a pas un bon ajustement des données observées pour le bras comparateur avec la loi log normale. » Et on passe à la suite. Ainsi, cela vous permet que l'industriel ne peut rien reprocher, puisque c'est la vérité. On sort de ce dilemme de fonction paramétrique haute. Ne serait-ce pas une solution ?

Un chef de projet du SEM.- C'est une option de ne pas présenter d'analyses réalisées. On garde la réserve qui, pour le coup, est factuelle, et on ne montre pas les analyses réalisées par le SEM. C'est une option aussi.

Un chef de projet du SEM.- Hansom 0.29.11 n'était pas contre qu'on les présente.

Un chef de projet du SEM.- Il y avait deux options : il y avait tout de même « vous la retirez, mais si vous voulez vraiment la mettre, il faut expliciter la plausibilité clinique.

M^{me} PARIS.- Le principal avantage de cette simulation, c'est de donner une idée de la magnitude de la variation que cela peut entraîner. Mais c'est vrai que si on se dit : non, ce n'est pas plausible finalement, et cela a un effet trop grand. Du coup, l'effet qui nous permet de choisir entre une

réserve mineure et une réserve majeure, notamment la magnitude de l'effet, on ne l'a plus, mais est-elle bonne ?

Dominique, tu veux ajouter quelque chose ?

M^{me} POLTON.- Je n'avais pas baissé ma main. Je ne sais plus. Là, franchement, je trouve qu'on tourne en rond.

M^{me} PARIS.- Moi, non plus, je ne sais plus.

M^{me} POLTON.- Il faut se reposer et regardez plus tard.

Un chef de projet du SEM.- Il y a deux choses. Soit il faut peut-être reprendre, parce que quand on lit le paragraphe, après on ne voit pas le message donné. Soit reprendre tranquillement et travailler le paragraphe. Soit la solution qui a été dite tout à l'heure proposait l'option, c'est de justifier la réserve et de dire que la plausibilité, c'est statistique, on peut justifier, sans donner un résultat. Parce que si l'on donne les résultats, le service a fait cela et si je suis à la place de l'industriel, je vais revenir et dire : « oui, vous avez raison, mais dans votre justification, vous manquez de validation externe.

Du coup, soit vraiment reprendre le paragraphe et faire le pour et le contre et chercher le fil conducteur qui n'est pas facile, puisqu'on a discuté. Soit garder l'option la plus intuitive de critiquer la réserve et de dire que la fonction qui était proposée n'est pas la bonne, parce que soit qu'elle manque de validité interne via les éléments d'ajustement qui ont été décrits, ou de validation externe.

Je penche plus vers la deuxième, sans donner le scénario de la GESP 0.31.38, parce que lui aussi est sujet à son tour à une incertitude. Quand on extrapole, le diable est dans les détails parce qu'on ne connaît pas la vraie fonction.

M^{me} PARIS.- OK, on adopte la proposition de Sandrine ?

Un chef de projet du SEM.- Oui, c'est cela. Je suis complètement d'accord avec Sandrine.

M^{me} PARIS.- Ça marche. Merci pour cette suggestion. Il y avait autre chose.

Un chef de projet du SEM.- Le maintien de la réserve importante vous convient-il ?

M^{me} PARIS.- Oui.

Un chef de projet du SEM.- La deuxième et dernière.

M^{me} PARIS.- C'est une demande de requalification.

Un chef de projet du SEM.- Là, c'est une demande de requalification de importante en mineure/reformulation. La réserve importante initiale, c'était sur « l'hypothèse d'un effet de traitement maintenu dans le temps, non justifié et non testé en analyse de sensibilité.

La proposition de l'industriel, c'est de la passer en mineure et de la reformuler en disant : « que l'hypothèse selon laquelle la fonction de distribution ajustant les données observées peut être extrapolée sur toute la durée de simulation n'a pas été testée en analyse de sensibilité. » Leur argument est de dire que « la fonction log normale modélise un risque non constant ». On a repris le graphique en dessous, le bleu c'est KYMRIAH et la courbe orange, la prise en charge actuelle. « L'effet de traitement ne peut donc être qualifié de maintenu. Cette fonction estime par ailleurs des risques supérieurs pour KYMRIAH dès l'année 5 de modélisation. »

Ce que l'on propose ici, c'est qu'aujourd'hui, dans le guide, les analyses de sensibilité à fournir sont très explicites. On a essayé de refaire le lien avec le guide en proposant : « absence d'analyse de sensibilité concernant les différents scénarios recommandés par le guide méthodologique sur l'hypothèse d'un effet de traitement. »

Parce qu'il nous semblait que ces analyses en scénario étaient importantes dans la mesure où l'estimation de l'efficacité repose sur une comparaison indirecte sur laquelle on avait tout de même pas mal discuté en prenant partie de ne pas invalider, mais d'y pointer toutes les limites, et que, les analyses en scénario sur cet effet de traitement étaient importantes à fournir en totalité. Bien que de ce que l'industriel dit, il y a une partie qui aurait été explorée dans la mesure où la fonction log normale modélise un risque non constant.

Ce qu'on vous propose, c'est de garder cette réserve importante, mais de la reformuler.

M^{me} POLTON.- Je peux poser une question ? Parce que tout de même, la réserve importante était « l'hypothèse d'un effet de traitement maintenu dans le temps non justifié. » Ce que je comprends, c'est que l'industriel dit : « mais non, on n'a pas un effet de traitement maintenu dans le temps. » Quand je dis cela, c'est juste de le dire cela ou pas ?

M^{me} PARIS.- Je pense.

Un chef de projet du SEM.- Oui, on a eu beaucoup de mal de dire...

M^{me} POLTON.- C'est tout de même embêtant d'écrire une réserve. Je trouve, si je dépasse ce dossier, cela me... (inaudible 0.35.21).

M^{me} PARIS.- Procédural.

M^{me} POLTON.- Oui, mais même, je ne sais pas comment le qualifier. On écrit une réserve, dont on nous dit : « non, mais ce n'est pas le cas ». On dit : « ce n'est pas grave. On garde la réserve, mais on va changer la formulation. »

Un chef de projet du SEM.- Non, ce qui nous embêtait, c'était probablement que la réserve était mal formulée au départ.

Un chef de projet du SEM.- C'est surtout le justificatif de l'industriel. En échange technique, on leur a demandé : « comment justifiez-vous un effet de traitement maintenu dans le temps ? » La seule réponse apportée, c'est par l'extrapolation, on capte, on fait décroître l'effet traitement dans le temps. Sur le moment, on n'y croyait pas trop. Sauf que lors de cette phase contradictoire, ils nous ont apporté des éléments supplémentaires, dont ce schéma que vous voyez, où on peut voir que l'écart, l'effet relatif entre les deux traitements, au cours du temps, vous voyez, les deux courbes qui vont se rapprocher. Donc, on aura un effet relatif qui n'est finalement pas maintenu dans le temps. C'est pour ces raisons que l'on reformule cette réserve.

M^{me} PARIS.- Le graphique, c'est un élément nouveau ?

Un chef de projet du SEM.- Il était dans les annexes. Je l'ai retrouvé dans les annexes.

M^{me} PARIS.- Il était dans les annexes, donc quoi qu'ils disent, on aurait pu ou du ou je ne sais pas comment voir, qu'ils ne faisaient pas une hypothèse d'effet traitement maintenu.

Un chef de projet du SEM.- C'est le mot « maintenu », je pense, qui pose surtout problème.

Un chef de projet du SEM.- Ce qui nous gêne aussi, c'est qu'il ne faut pas oublier qu'on a tout de même mis une réserve. Là, les courbes qui ont été retenues en analyse de référence sont problématiques de base. C'est la réserve qu'on a émise juste avant sur l'extrapolation du bras comparateur, etc. C'est aussi pour cela que nous voulions vraiment que cette hypothèse soit suffisamment discutée et surtout testée en sensibilité. Ce qui n'a pas été fait, ce qu'on leur a demandé en échange technique.

C'est pour cela qu'on a émis cette réserve, c'est le fait qu'on a ce non-maintien dans le temps, mais avec des courbes auxquelles on n'est pas tout à fait finalement d'accord, puisque l'extrapolation de bras comparateurs, on la remet en cause.

M^{me} POLTON.- Oui, mais cela fait déjà l'objet d'une réserve. On ne peut pas remettre la même chose dans une deuxième réserve. On a déjà réglé d'une certaine manière le problème précédent. Il faut tout de même séparer les sujets. Cela me choque un peu, je vais vous le dire, très honnêtement. Je ne suis pas complètement en raccord avec le fait de maintenir comme cela en disant : oui, mais on change la formulation. Parce qu'effectivement, c'est vrai qu'on voit

finalement que cela n'a pas été maintenu dans le temps, mais malheureusement, c'était tout de même ce qu'on avait écrit, et c'est un peu gênant.

M^{me} PARIS.- Le chef de projet voulait dire quelque chose ?

Un chef de projet du SEM.- Merci Valérie. On en a déjà parlé lors du GT. Là, on mélange beaucoup de choses. Il y a deux choses. Il y a l'extrapolation du risque de décès au cours du temps, qui est traduit par plusieurs paramètres qui sont dans chacune des fonctions. Là, c'est dans le cadre de la fonction log normale. Et il y a l'extrapolation de l'effet traitement.

Là, sauf si je me suis peut-être un peu emmêlé les pinceaux avec toutes les distributions paramétriques qui ont été utilisées, mais dans l'analyse de référence, c'est bien une fonction log normale qui est modélisée pour les deux bras. Le risque de décès, si leur argument est de dire que c'est basé sur la log normale, c'est dans les deux cas, pour le bras traitement usuel et pour le bras KYMRIAH. Cet argument n'est pas retenable, dans la mesure où cela diminue, cela décroît dans le temps pour les deux bras.

Par contre, la différence d'effet qu'il y a entre les deux bras, pour le coup, c'est l'effet traitement. Ce n'est pas lié à la fonction log normale, c'est lié à l'extrapolation indépendante qu'ils ont faite. Là, c'est différent. Il y a bien un maintien dans le temps de l'effet traitement, dans la mesure où ils ont extrapolé les deux avec une fonction de log normale où dans les deux cas, il y a une diminution du risque de décès au cours du temps.

Il faut faire attention, il y a vraiment deux éléments. Il y a l'extrapolation des courbes de survie et il y a l'extrapolation de l'effet traitement et ce sont deux éléments différents.

M^{me} PARIS.- Pourquoi l'effet traitement n'est-il pas directement tiré de l'extrapolation des deux courbes de survie ? Il y a quelque chose qui m'échappe.

Un chef de projet du SEM.- Si, il est lié dans cette extrapolation. Là, on assure une extrapolation indépendante, mais dans la mesure où les deux courbes utilisent le même paramètre, la même fonction normale, dans les deux courbes, on a bien une diminution du risque de décès au cours du temps. Ils utilisent comme argument de dire que dans la fonction log normale, on a une diminution du risque de décès. Mais finalement, c'est fait dans les deux bras cette diminution de risque de décès.

Un chef de projet du SEM.- Je ne suis pas tout à fait d'accord. Je suis d'accord avec la première partie, mais pas la seconde, parce qu'ici, on critique uniquement l'effet traitement, c'est-à-dire le risque relatif entre les deux traitements. On voit clairement sur la courbe que cet effet n'est pas la même dans le temps. On voit que l'écart va moins se creuser au cours du temps.

Je suis d'accord pour dire que la réserve, on l'a peut-être mal formulée. Ce qu'on veut ici vous proposer, c'est de retirer que l'hypothèse d'un effet de traitement maintenu dans le temps n'est pas justifié, parce que finalement, ce n'est pas le cas. Nous n'avons pas une hypothèse d'un effet de traitement maintenu. Je pense que ce n'est pas le cas. Ce que l'on veut critiquer, c'est le fait que l'on n'a pas d'analyse de sensibilité.

Pourtant, dans le guide, il est clairement écrit, c'est clair dans le guide qu'il faut faire des analyses de sensibilité sur l'effet traitement dans le temps. Trois scénarios sont proposés. C'est un effet traitement nul après l'essai, un effet traitement nul après la durée de traitement et une décroissance de l'effet traitement. On leur a dit en échange technique de nous les fournir et ils ne nous les ont pas fournis.

M^{me} PARIS.- Dans le dossier que je n'ai pas sous les yeux, on n'avait pas fait de réserve sur les analyses de sensibilité à l'endroit où d'habitude, on fait les réserves sur les analyses de sensibilité.

Un chef de projet du SEM.- Elle est mise dedans. Si on reprend sur le tableau. *[coupure de connexion 0.41.37 - 0.41.53]*

Un chef de projet du SEM.- Là, on propose vraiment de reformuler sur cette absence d'analyse de sensibilité. Après, Valérie, on est d'accord, on peut bien évidemment reprendre cette réserve, et la mettre dans la partie sensibilité. Parce que là, pour le coup, on ne parle que de l'analyse de sensibilité, mais on vous propose cette reformulation tout en gardant cette réserve importante.

M^{me} PARIS.- Le chef de projet veut parler.

Un chef de projet du SEM.- Rapidement, je l'ai déjà dit dans le tchat, tu l'as bien dit à la fin. Là, c'est par rapport aux analyses de sensibilité. C'est assez clair, par rapport à l'effet, par rapport au guide HAS. Même là, c'est-à-dire les scénarios qui doivent être testés. Après, peu importe si les extrapolations suivent ou non. Le plus important, c'est sur ces hypothèses qu'ils n'ont pas faites ou peut-être qu'ils n'ont pas fait toutes ces hypothèses. Il faut aller un peu dans le même sens du guide et le sens du NICE à ce propos.

M^{me} PARIS.- Pourquoi pas ? Mais du coup, il faut changer complètement l'endroit où tout cela a été évoqué.

Un chef de projet du SEM.- Oui, bien sûr. On vous propose de reformuler : « absence d'analyse de sensibilité concernant les différents scénarios recommandés par le guide », on met en avant le guide, « sur l'hypothèse d'un effet traitement ». Et bien sûr on retire cette réserve des extrapolations et on la met dans analyse de sensibilité.

M^{me} PARIS.- OK, et on n'a aucune idée évidemment sur la magnitude, encore une fois, l'ampleur des variations possibles, ou de l'incertitude qui pourraient nous faire pencher pour réserve mineure plutôt que importante ?

Un chef de projet du SEM.- On n'a rien.

Un chef de projet du SEM.- On n'a pas les scénarios qui nous permettent d'avoir quantitativement l'impact. Juste comme dans le modèle, ils ne mettaient pas d'effet sur la survie globale puisqu'ils avaient *poolé* les deux survies globales, les résultats du modèle sont probablement fortement impactés par la survie sans traitement ultérieur.

Si l'on « touche » à la survie sans traitement ultérieur dans le modèle, probablement que cela aura un impact sur les résultats, mais nous ne sommes pas capables de le quantifier.

M^{me} PARIS.- D'accord.

Un chef de projet du SEM.- Ce n'est pas un dossier qui a été invalidé. Il y a quatre réserves importantes.

M^{me} PARIS.- Tout à fait J'ai bien cela en tête. Ce n'est pas invalidé.

Un chef de projet du SEM.- Valérie, la teneur de la réserve importante, d'après la description des chefs de projet, porte plus sur le manquement de ces scénarios qui sont très importants depuis dix ans. Parce qu'on est incertain, nous-mêmes, on ne sait pas. C'est une des options, des réserves importantes. Je me souviens, Hassan, une fois a évoqué cela. Parfois, on a le manque de plausibilité, mais on a de l'incertitude et on penche vers cette vision un peu conservatrice d'accorder une réserve importante. C'est ma compréhension.

M^{me} PARIS.- Oui, quand on ne sait pas l'ampleur, on reste en important. OK, de toute façon, la cohérence sur ce genre de décision qui un peu arbitraire, n'est tout de même pas facile. Quand on ne sait pas, on met majeur, mais bon. Dominique.

M^{me} POLTON.- Je me dis qu'après échanges effectivement, si vraiment ces scénarios sont demandés de manière systématique et qu'ils ne sont pas là, c'est vrai que cela mérite une réserve. Effectivement, il faut le déplacer dans la catégorie qui correspond à cela. Je retire un peu de ce que je disais. C'est-à-dire qu'il y avait deux choses qui étaient dites dans une seule réserve. La deuxième moitié reste valable, si je comprends bien, parce que cela correspond vraiment à des choses qui sont recommandées par le guide et qui ne sont pas faites dans ce cas.

Après, sur la gradation des réserves, je n'ai pas de *[coupure de connexion 0.46.15 - 0.46.32]*.

M^{me} PARIS.- ...sur ce dossier. Fanny.

M^{me} MONMOUSSEAU.- Je relisais la conclusion. Je reprends l'avis qui nous a été envoyé. Je projette la conclusion en enlevant les scénarios du SEM. C'est vrai que je me dis que la conclusion va finir sur « est très probablement sous-estimée compte tenu des choix retenus sur l'horizon temporel et l'extrapolation des courbes de survie. » Du coup, on annonce que c'est sous-estimé, mais on n'étaye pas plus. On peut aussi avoir le sentiment qu'on reste sur notre faim, et on peut se demander sur quoi on se base pour dire que finalement, c'est probablement sous-estimé.

Je comprends les arguments de dire on a fait des scénarios, mais on n'est pas certains de la plausibilité clinique, on n'a pas de validité. Mais en même temps, on amorce un truc sur la sous-estimation sans donner des éléments chiffrés.

Une intervenante.- Sans revenir sur le RDCR et le chiffrage du RDCR, ne peut-on pas revenir sur le tableau que le chef de projet nous avait présenté au GT Eco, qui montrait les pourcentages de survie de l'essai avec la loi log normale ?

Juste en revenant sur « la sous-estimation au pourcentage de survie entre l'observé et la loi. » Après, on laissera la phrase « ce qui laisse probablement une sous-estimation du RDCR », sans chiffrer cette sous-estimation. Là où on est sûr, c'est sur le pourcentage que donne la loi log normale. On peut le donner et on peut donner ce qui est observé. Ce tableau était clair. C'était même sur ce tableau qu'on avait [*coupure de connexion 0.48.37 – 0.48.53*].

Un chef de projet du SEM.- On peut tout à fait mettre les pourcentages de survie que l'on avait dans le tableau. C'est juste qu'on n'aura pas l'impact sur les résultats. On aura le pourcentage de sous-estimation de la survie estimée, mais pas le [*coupure de connexion 0.49.06 - 0.49.37*].

M^{me} PARIS.- OK. Ça marche comme cela ? Vous avez tout ce qu'il faut. Peut-on voter cet avis ?

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Résultat du vote :

Favorable : 19 voix

Défavorable : 0 voix

Abstention : 0 voix

(L'avis est adopté à l'unanimité.)

M^{me} PARIS.- Merci.