



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.

▪ **Validation d'un avis économique — Avis économique - EBVALLO dans la Maladie lymphoproliférative post-transplantation positive au virus d'Epstein-Barr récidivante ou réfractaire (PIERRE FABRE SA) – ECO-EFFI 643**

M. GRALL.- On passe au sujet de la validation de l'avis économique sur EBVALLO. Nos deux chefs de projet le présentent, Maria-Laura Silva et Hans Spath rapportent. On y va.

Un chef de projet, pour la HAS.- Bonjour à tous. Tout d'abord, mon collègue vous prie de l'excuser, il était indisponible pour vous présenter l'évaluation économique d'EBVALLO aujourd'hui. On tenait à remercier Maria-Laura et Hans-Martin pour leur accompagnement tout au long du dossier, ainsi qu'un autre chef de projet pour son suivi.

Il s'agit de EBVALLO dans le traitement de la maladie lymphoproliférative post-transplantation et positive au virus d'Epstein-Barr récidivante ou réfractaire. Pierre Fabre a obtenu une autorisation de mise sur le marché en décembre 2022, dans l'indication suivante : *Traitement des patients adultes et pédiatriques âgés de 2 ans et plus atteints d'une maladie lymphoproliférative post-transplantation et positive au virus d'Epstein-Barr récidivante ou réfractaire qui ont reçu au moins un traitement antérieur*. La demande de remboursement associée était bien superposable à l'autorisation de mission marché. Le produit est disponible depuis juillet dernier à la suite d'un avis favorable du collège de la HAS en juin, pour l'accès au titre de l'accès précoce du tabelecleucel dans l'indication.

L'industriel a présenté les revendications suivantes lors du passage en commission de la transparence : un SMR important et une ASMR III dans la stratégie thérapeutique. C'est un SMR important et une ASMR IV dans la stratégie thérapeutique qui ont été octroyés. Aucun ISP n'avait été revendiqué ni retenu.

Le prix revendiqué était de [REDACTED] euros.

Le dossier n'a pas été enrichi de contribution d'association de patients particulière.

Le jeu de données cliniques sur lequel repose l'évaluation économique du tabelecleucel dans l'indication est constitué de l'essai clinique ALLELE de phase III, qui est non comparatif, multicentrique. L'objectif était de déterminer le bénéfice clinique du tabelecleucel tel que mesuré par le taux de réponse objective chez les patients de l'indication. Ces patients pouvaient avoir bénéficié soit d'une transplantation d'organes solides, ou d'une greffe allogénique de cellules hématopoïétiques.

Le critère de jugement principal de l'essai clinique était le taux de réponse global, qui a été évalué par un comité de relecture indépendant. Les critères de jugement secondaires hiérarchisés suivants ont été explorés, notamment la survie globale, les durées de réponse dans chacune des

cohortes prises séparément. La survie sans progression était explorée dans le cadre de critères de jugement exploratoire.

Pour ce qui est de l'étude RS002, il s'agissait d'une étude rétrospective, descriptive, multinationale et non interventionnelle. La population d'analyse est constituée des patients atteints de LPT-EBV+, confirmé par biopsie après une transplantation. Il s'agissait de patients qui ont été traités entre janvier 2000 et décembre 2018. Les données ont été recueillies rétrospectivement, il y avait plus de 29 centres en Europe, avec une proportion relativement importante de patients français au sein de l'étude (avec un ratio environ de 30 pour 80 patients).

Les conclusions de la Commission de la transparence par rapport aux données d'efficacité ont été évaluées sur la base d'une comparaison indirecte entre les données de l'étude ALLELE et les données de l'étude observationnelle RS002. Elles ont suggéré une amélioration de la survie globale dans le groupe traité avec un HR présenté de 0,37, avec un intervalle de confiance à 95 %, entre 0,2 et 0,71.

Différents sujets ont pu être abordés dans le cadre de l'échange technique, et ont pu conduire à des modifications de l'analyse de référence de l'industriel, notamment : une restriction de l'horizon temporel, une redéfinition de la comparaison indirecte réalisée par l'industriel. Nous avons aussi pu interroger les différentes méthodes, l'estimation des scores d'utilité, et explorer la nécessité ou non de conduire des analyses en sous-population.

Le RDCR post-échange technique a aussi grandement augmenté, et principalement en raison de la modification de l'horizon temporel et de la redéfinition de la date index de la comparaison indirecte.

Maintenant, si on s'attarde plus sur les choix structurants de cette analyse d'efficience, l'objectif était bien conforme au périmètre de l'AMM et à la demande de remboursement. L'industriel a fourni une analyse coût-utilité complétée d'une analyse coût-efficacité, selon une perspective restreinte au système de santé ; un horizon temporel de sept ans en analyse de référence, complété d'analyses de sensibilité de cinq ans et de dix ans. Pour ce qui est de la population d'analyse, il s'agissait des patients adultes et pédiatriques âgés de 2 ans et plus, atteints de maladie lymphoproliférative positive au virus d'Epstein-Barr, qui ont reçu au moins un traitement antérieur.

Au sujet de la population d'analyse, nous vous proposons, comme discuté lors du GT Éco, une réserve mineure telle que libellée ci-après : *Manque de discussion sur l'impact de l'hétérogénéité entre les deux sous-populations sur les résultats de l'analyse de l'efficience du tabeclucel par rapport au BSC.*

Pour ce qui est maintenant des comparateurs, la source pour modéliser et intégrer le bras comparateur, dans le cadre de cette évaluation, il s'agissait principalement de l'étude RS002. Par rapport à la construction de ce bras comparateur, il n'y avait pas de consensus en termes de prise en charge qui ait été identifié. Il a été exhaustif au regard des traitements qui pouvaient être identifiés dans le cadre de l'étude rétrospective.

La liste des traitements a été validée sur avis de l'expert. L'important réservoir de patients français au sein de l'étude nous rassure quant à sa potentielle représentativité de la prise en charge en France.

Vous avez présenté ci-contre les différents protocoles de chimiothérapie qui sont inclus dans le bras prise en charge standard.

Pour ce qui est de la population simulée, il s'agissait des patients inclus dans la comparaison indirecte entre les cohortes greffes à l'aide de cellules souches hématopoïétiques ou de transplantation d'organes solides de l'essai ALLELE, et de l'étude rétrospective RS002.

Présentées ci-après les caractéristiques de la population ciblée. Nous regrettons qu'il n'y ait pas eu une analyse de la représentativité des patients de l'étude ALLELE à la population française susceptible de bénéficier du tabecléucel. Celle-ci est présentée comme validée sur avis de l'expert, mais non documentée par l'industriel.

Nous vous proposons la réserve mineure suivante : *La documentation des avis d'experts au sujet de la transposabilité de la population simulée à la population française est incomplète.*

L'analyse de la représentativité se heurtait au contexte de cette maladie rare, avec un profil de patients qui est très hétérogène, avec des patients allant de 2 ans à 75 ans, parmi les patients inclus dans l'étude ALLELE.

Pour ce qui est du modèle développé par l'industriel dans le cadre de son analyse, il s'agissait d'un modèle de survie partitionnée à trois états de santé : survie sans progression, survie post-progression et décès. Une durée de simulation de sept ans, avec des cycles de deux semaines a été considérée. Une correction de demi-cycle a été appliquée, notamment pour ce qui est du calcul des coûts et des états de santé.

Enfin, au regard de la durée de la simulation, différentes hypothèses d'extrapolation ont été retenues par l'industriel, notamment une hypothèse de maintien d'un effet traitement du tabecléucel par rapport au bras comparateur. Nous vous proposons à cet effet une réserve importante telle que libellée ci-après : *L'hypothèse de maintien de l'effet traitement n'est pas conservatrice et ne s'avère pas pertinente. Elle s'appuie sur des données d'efficacité peu matures, des durées médianes de suivi de 6 mois dans la cohorte ayant bénéficié d'une transplantation*

solide et de 8,4 mois dans la cohorte ayant bénéficié d'une greffe de cellules hématopoïétiques. Une modélisation considérant une perte de l'effet traitement dans le temps aurait dû être privilégiée en analyse de référence.

A la suite du GT Éco réalisé, un échange avec un expert a pu être entretenu, confirmant cette grande incertitude vis-à-vis du maintien de l'effet traitement dans le temps du tabecléucel. Dans ce contexte d'incertitude, nous aurions préféré que l'industriel considère une hypothèse plus conservatrice dans le cadre de son analyse de référence, quitte à la compléter d'analyses en scénario, ce qui n'a pas été fait.

Une seconde hypothèse de guérison après cinq ans en survie sans progression a été réalisée par l'industriel. Elle n'impactait pas l'efficacité modélisée. Par contre, elle considérait un gain en utilité après cinq ans, et une diminution des coûts de suivi. Après échanges avec l'expert, cette hypothèse a été considérée comme plausible et n'appelle pas à vous proposer de réserve, mais à faire une potentielle analyse critique qui souligne qu'elle n'est pas démontrée, elle reste incertaine. Toutefois, cette dernière est qualifiée et jugée plausible par l'expert que nous avons pu solliciter.

Enfin, les hypothèses ont été réalisées par rapport aux durées de traitement, en modélisant un taux d'arrêt de traitement par cycle issu de l'étude ALLELE, et l'hypothèse d'un maintien de traitement dans le bras prise en charge standard jusqu'à progression des patients. Nous le verrons après. Ce choix de modélisation a conduit à vous proposer une réserve, notamment.

Pour ce qui est des scores d'utilité qui ont été estimés par état de santé, et des coûts unitaires, ils sont supposés constants dans le temps, à l'exception des coûts de suivi.

Par rapport à la modélisation de la survie globale, il y a eu comme source de données, la comparaison indirecte qui a été ajustée via un score de propension. La date index a été définie comme la date d'initiation du traitement post-rechute. La définition de cette date index a été modifiée à la suite d'une demande dans le cadre de l'échange technique. La pondération de ce score de propension a été réalisée via la méthode SMRW.

Pour ce qui est de la source de données, pour le tabecléucel, il s'agit de l'étude clinique de phase III, ALLELE, et pour la prise en charge standard de l'étude RS002, avec une période d'observation qui a été considérée comme plus restreinte par rapport à celle disponible de 2010 à 2018. Nous vous proposons cette réserve mineure par rapport à cette période d'observation retenue en analyse de référence : *La prise en compte d'une période plus restreinte de l'étude rétrospective RS002 pour l'estimation de l'efficacité relative du tabecléucel par rapport au best standard of care est en faveur de l'intervention. L'argumentaire justifiant ce choix n'est pas étayé.*

L'industriel avançait notamment que cela permettait de prendre en compte une prise en charge qui soit plus proche de la prise en charge actuelle, sans réellement présenter de données relative à cette affirmation.

Maintenant, par rapport à l'extrapolation des données de survie globale, l'industriel a fait le choix d'une extrapolation individuelle, alors que lorsqu'il a vérifié la validité de l'hypothèse des risques proportionnels via les résidus de Schönefeld, le test de Schönefeld ou encore l'observation des courbes des risques de log-cumulés. Comme vous le voyez ici, son rejet est incertain. Elle n'apparaît pas comme clairement rejetée. Le choix réalisé par l'industriel est un choix très favorable à l'intervention. Vous avez notamment une liste de sensibilités qui utilisent les Kaplan-Meier les six premiers mois et qui appliquent ensuite le HR du tabelecleucel par rapport *au best standard of care*. Cela conduit à une augmentation du RDCR de plus de 25 %.

Nous proposons donc cette réserve importante. *La méthode d'extrapolation de la survie globale retenue en analyse de référence est en faveur du tabelecleucel et n'est pas fondée sur l'hypothèse des risques proportionnels demandée par la HAS.* Nous l'avions effectivement demandé dans le cadre de l'échange technique. *La prise en compte de l'hypothèse des risques proportionnels, non invalidée statistiquement, correspond à un choix conservateur non retenu en analyse de référence.* Nous vous précisons ici l'impact de ce choix sur la RDCR.

Par rapport à la survie sans progression, elle n'était pas collectée dans le cadre de l'étude rétrospective. C'est donc un ratio entre la survie globale et la survie sans progression issu de l'essai ALLELE qui a été appliqué à la survie globale des patients observée dans le cadre de l'étude rétrospective. Elle a été appliquée pour obtenir la survie sans progression dans le bras comparateur.

Maintenant, si l'on s'attarde sur la modélisation des évènements intercurrents. Classiquement, deux types d'évènements intercurrents ont été modélisés et intégrés dans l'analyse : les évènements indésirables et les arrêts de traitement. Nous n'avons pas de remarque particulière sur la modélisation des évènements indésirables qui nous paraissaient acceptables. A savoir, elle a été complétée d'une analyse de sensibilité excluant la modélisation, l'intégration des évènements indésirables de l'analyse, soulignant le faible impact de cet aspect de la modélisation sur les résultats.

Enfin, comme abordés précédemment, les arrêts de traitement ont été modélisés de manière différente entre l'intervention et le bras comparateur, notamment avec une modélisation des arrêts de traitement dès le début de la simulation pour le bras tabelecleucel, et une hypothèse d'un maintien du traitement jusqu'à progression dans le bras comparateur.

Ce qui nous conduit à vous proposer une réserve mineure libellée ci-après : *L'hypothèse d'un maintien du traitement par best standard of care jusqu'à progression n'est pas conservatrice et non cohérente avec la modélisation des arrêts de traitement du tabecléucel, à savoir prise en compte des arrêts de traitement observés dans l'essai clinique ALLELE. Son impact sur les résultats du modèle est attendu limité sur les résultats du modèle.*

L'industriel a réalisé un exercice de validation interne en comparant les données cliniques d'entrée de son essai clinique ALLELE et l'étude rétrospective RS002 à différents temps de la simulation : 6 mois, 12 mois et 24 mois. Comme vous le voyez, on peut observer certaines différences, notamment en termes de survie globale, au début de la simulation dans le bras intervention, et en fin de simulation pour le bras comparateur. Ces différences n'ont pas été soulevées, identifiées et commentées par l'industriel, ce qui nous paraît relativement regrettable, notamment au regard de leurs différences et de leurs sens qui semblent en faveur de l'intervention.

Cela nous conduit à vous proposer cette réserve importante. *Absence de discussion et d'interprétation des écarts observés dans le cadre de l'exercice de validation interne, potentielle surestimation de la survie globale dans le bras tabecléucel et sous-estimation de la survie globale dans le bras best standard of care, prise en charge standard.*

Maintenant, si l'on s'intéresse plus particulièrement aux utilités, à la qualité de vie dans ce dossier, différentes sources de données ont été mobilisées. C'est le cas notamment de l'essai clinique ALLELE, pendant lequel des questionnaires de qualité de vie EQ-5D-5L ont été recueillis. Les données ont été valorisées sur la matrice française de l'étude Andrade et al. Il y a eu l'application d'un décrétement d'utilité moyen estimé à partir d'avis d'efficience, dans le lymphome, et l'application de désutilités sur les événements indésirables qui sont issus de la littérature.

Ce sont des sources de données hétérogènes et pour certaines, non-spécifiques de la maladie. Les méthodes d'estimation des scores d'utilité vous sont ici présentées dans ce tableau. Vous avez une distinction pour la survie sans progression, selon que l'on soit avant 5 ans ou après 5 ans, du fait de l'hypothèse de guérison, avec un gain en utilité considéré après 5 ans que vous retrouvez ici.

Pour estimer ces scores d'utilité, le jeu de données varie. Il s'agit des données issues de l'étude ALLELE, considérant l'utilité à l'inclusion des patients. Après 5 ans, il s'agit de l'utilité à l'inclusion des patients répondeurs complets et partiels de l'étude ALLELE. Pour la survie post-progression, vous avez ici le décrétement reposant sur la littérature et d'avis d'efficience.

A ce sujet, et au regard des différentes sources de scores d'utilité et de la méthode d'estimation, nous proposons la réserve majeure suivante : *L'estimation des scores d'utilité est incertaine et sa plausibilité pose problème au regard des limites suivantes :*

- *les sources de données utilisées pour estimer les scores d'utilités des états « survie sans progression » et « survie sans post progression » sont hétérogènes et non cohérentes entre elles. L'estimation du score d'utilité lié à la « survie sans progression » repose sur un nombre faible de questionnaires collectés à l'inclusion excluant les données spécifiques des patients en réponse partielle ou complète recueillies au cours de l'essai ;*
- *la pertinence des données de qualité de vie issues de l'essai clinique ALLELE est incertaine, notamment en raison de la collecte inégale des questionnaires au cours de l'essai clinique ALLELE et des incohérences révélées par l'analyse en scénario n'utilisant que les données de l'essai clinique ALLELE pour estimer les scores d'utilité ;*
- *la méthode d'estimation du score d'utilité associé à la « survie sans post progression » repose sur des données externes, hétérogènes, non spécifiques de la maladie et non cohérentes avec les données d'efficacité modélisées.*

En ce qui concerne la modélisation d'un gain en utilité après cinq ans, l'entretien que nous avons pu avoir avec l'expert sollicité dans le cadre de l'échange médico-technique nous a confirmé que c'était une hypothèse qui pouvait être plausible. Et surtout il a confirmé que le délai à partir duquel il était appliqué était un délai également plausible et utilisé en pratique pour notamment adapter le suivi des patients. Cette remarque était principalement réalisée pour la cohorte ayant bénéficié d'une transplantation d'organes solides, et plus incertaine, par contre, pour la cohorte ayant bénéficié d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques.

Nous ne vous proposons pas réserve particulière sur cet aspect d'estimation des scores d'utilité et sur cette hypothèse.

Concernant la valorisation et l'estimation des coûts, différents postes de coûts ont été pris en compte : classiquement, les coûts d'acquisition, d'administration, de transport, de suivi des événements indésirables, de lignes antérieures ou encore de fin de vie. Il y a eu une modification, comme nous avons pu vous le présenter dans le cadre du GT Eco, des coûts d'administration à la suite de l'échange technique.

Nous proposons cette réserve mineure : *L'estimation du coût lié à l'administration du tabelecleucel est incertaine. Le choix retenu en analyse de référence est faveur de l'intervention, cependant l'impact sur les résultats est limité.* En effet, cet aspect a été exploré dans le cadre d'analyses de sensibilité en scénarios.

Pour les résultats de l'efficacité, c'est l'ensemble de cette évaluation économique du tabecléucel par rapport à la prise en charge standard aboutit à l'estimation d'un RDCR en euros par année de vie gagnée de 287 822 euros, et un RDCR en euros par QALY de 367 590 euros, qui serait invalidé par la réserve méthodologique majeure que nous vous proposons.

Vous avez un incrément en coût qui est de l'ordre de 587 279 euros, pour le bras tabecléucel.

Enfin, pour ce qui est de l'exploration de l'incertitude, dans le cadre de ce dossier, on observait un faible nombre de paramètres dont la variabilité avait un impact sur les résultats. Par contre, classiquement, le nombre de doses médian était celui dont la variabilité avait le plus d'impact sur les résultats et un impact significatif. Par ailleurs, le nombre de doses médian, étant donné l'hétérogénéité des patients et de leur faible nombre, pourrait être amené à varier dans le cadre de l'usage en pratique courante. Il s'accompagnerait d'un impact également important sur les résultats.

L'analyse de sensibilité probabiliste nous permet d'identifier une disposition à payer par QALY, à partir de laquelle le tabecléucel est la stratégie la plus efficiente, dans 80 % des cas, de 390 000 euros. Enfin, le RDCR probabiliste était de 291 000 euros par année de vie gagnée, sensiblement proche de celui estimé dans le cadre de l'analyse de référence.

En ce qui concerne les différents scénarios qui ont été pourvus pour accompagner l'analyse de référence, nous vous proposons la réserve mineure suivante : *La portée des analyses de sensibilité relative à la modélisation de la survie globale est limitée. Compte tenu de l'incertitude entourant l'extrapolation des données de survie, une analyse de sensibilité en scénario qui explore l'impact de la variabilité de l'estimation du HR sur les résultats aurait été pertinente.* En effet, le rejet de l'hypothèse des risques proportionnels a conduit à une modélisation indépendante des données de survie dans le cadre de cette analyse de référence. Ce rejet était incertain à nos yeux et nous aurions souhaité avoir une modélisation dépendante des données de survie, et en complément de cette modélisation dépendante, une exploration de l'impact de l'estimation du HR sur les résultats. Nous ne l'avons pas eu proactivement, ce qui était regrettable.

Vous avez ici présenté les différentes courbes présentant l'évolution du RDCR en fonction des différentes variations de prix, linéaires comme ici présentées, et nous arrivons à la présentation des différentes réserves.

Souhaitez-vous que je les reprenne une à une ? L'ensemble a été présenté dans le cadre de cette présentation.

M. GRALL.- Non, on peut faire de façon synthétique l'ensemble de la synthèse.

Un chef de projet, pour la HAS.- D'accord, je peux aller à ce moment là sur le projet d'avis, si vous le souhaitez, ou si vous avez des questions, je peux rester sur la présentation.

M. GRALL.- On va au projet d'avis. On prend les rapporteurs et on discute s'il y a besoin.

Un chef de projet, pour la HAS.- Souhaitez-vous que je lise la conclusion ou vous avez pu la lire en amont ?

M. GRALL.- Allez-y. Faites-nous la synthèse de la conclusion et on passe la parole aux rapporteurs.

Un chef de projet, pour la HAS.- D'accord. Pour ce qui est de la conclusion de la commission que nous vous proposons : *Compte tenu de ce qui précède, la Commission évaluation économique et de santé publique conclut que :*

l'analyse de référence, fondée sur les années de vie gagnées ajustées par la qualité de vie, est invalidée par la réserve majeure portant sur les sources des données de qualité de vie et la méthode d'estimation des utilités associées aux états de santé du modèle,

l'analyse complémentaire en termes d'années de vie gagnées ne révèle pas de limites susceptibles d'invalider le RDCR. Au prix revendiqué de [REDACTED] euros TTC, elle aboutit à un RDCR de 287 822 euros par année de vie gagnée, versus la prise en charge standard sur 7 ans.

Toutefois, ces résultats doivent être lus avec prudence en raison d'une très forte incertitude structurelle reposant sur des données d'efficacité de niveau de preuve limité affectant :

- l'estimation de la survie globale en faveur du tabecléucel et extrapolée à partir d'une comparaison indirecte fondée sur un essai mono-bras ;*
- la modélisation de l'effet du traitement, l'hypothèse d'un maintien de l'effet traitement au cours du temps est favorable au tabecléucel et incertaine.*

Le tabecléucel est coût-efficace dans 80% des cas pour une disposition à payer d'environ 390 000 euros.

La CEESP attire l'attention sur le fait que la présente évaluation ne permet pas de retraitement des patients par tabecléucel après apparition de nouvelles lésions. En l'absence de stratégie thérapeutique établie, il persiste une incertitude non explorée sur la prise en charge des patients après progression. Compte tenu de l'impact du nombre de doses sur les résultats de l'analyse, la possibilité d'un retraitement par tabecléucel serait associée à un impact significatif sur l'efficacité du tabecléucel.

Enfin la CEESP souligne la forte hétérogénéité des patients de l'indication. A terme, une divergence des parcours de soins peut être attendue.

M. GRALL.- Parfait, merci beaucoup. Je passe la parole à Maria-Laura et à Hans, peut-être pour leur avis.

M. SPATH.- Tu veux commencer Maria-Laura ?

M^{me} SILVA.- Je peux commencer. Je remercie tout de suite les chefs de projet pour leur gros travail et leur aide, notamment en qualité de vie, qui a été bien discutée non seulement sur ces dossiers à un GT, mais aussi les précédents GT sur les (inaudible 0.45.31).

Je voulais aussi remercier l'expert de la commission de la transparence, qui nous a confirmé, sur l'incertitude, les deux points qui ont été soulevés par le chef de projet, dont le maintien de l'effet de traitement d'EBVALLO, qui n'a pas été conservatrice. Cela nous a soutenu sur la position de la réserve importante, et le fait que cela aurait dû être soulevé en analyse des références ou en analyse de scénarios.

Toujours en remerciant l'expert de la CT, par rapport au retraitement des patients. Je ne sais pas si cela a été tout à fait lisible ou audible pour les membres de la commission, mais la question du retraitement des patients n'a pas été considérée. C'est la question de la réapparition des symptômes, des lésions, qui n'a donc pas été considérée par les industriels, chose qui peut effectivement augmenter après l'impact de l'utilisation du traitement.

Nous avons déjà bien discuté sur la question de la collecte des données de qualité de vie des enfants, ce qui a été la source principale de notre réserve majeure. Je ne veux pas m'attarder là-dessus et je vais passer la parole à Hans.

M. SPATH.- Merci beaucoup, Maria-Laura. Merci beaucoup aux chefs de projets, pour les conseils, pour tous les échanges sur ce dossier qui est très complexe, qui n'était pas facile à comprendre avant l'échange technique, pareil notamment pour la comparaison indirecte, et comment être mieux décrit et mieux justifié qu'auparavant. Je reviens sur le fait que c'est vraiment une situation clinique très rare en plus, avec deux sous-populations, et même, on pourrait encore définir des sous-populations en fonction de l'âge, etc. C'est techniquement très difficile d'avoir des données cohérentes.

Mais c'est là où je reviens sur la discussion qu'on a déjà eue à plusieurs reprises. Ils ont eu recours à deux experts, dont un expert qui est le *key opinion leader*, de la pathologie, qui a participé à l'essai clinique. C'est le référent et on voit déjà dans leurs deux experts, c'est lui qui en général, plus en faveur de l'efficacité du traitement. Pour moi, il surestime, c'est mon opinion, probablement un peu l'efficacité du traitement. Parce que rien que le deuxième expert qu'ils ont interrogé n'était pas toujours d'accord, était un peu plus conservateur, et l'expert de la transparence également.

C'est un message pour les industriels, mais surtout aussi pour nous, parce qu'on a déjà parlé plusieurs fois d'organiser un séminaire au niveau de la CEESP pour discuter du recours aux avis d'experts. Quand est-ce utile ? Quand est-ce nécessaire ? Ensuite, quels experts ? Comment les interroger ? Combien d'experts minimum ? Etc. Avoir une variabilité des experts. Deux, c'est sûr, ce n'est pas suffisant. Parce que si après, l'industriel dit : oui, on va prendre ce qu'un des experts dit, et qui va plus en faveur du médicament, donc qui n'est pas conservateur, cela ne me convient pas. C'est plus un message en interne à nous que vers les industriels.

Bien sûr, j'ai discuté aussi sur l'autre dossier, sur les données de qualité de vie. Je préfère effectivement que les industriels essayent de tout faire pour avoir des données de qualité de vie. Là, c'est clair, ce sont des données qui proviennent de sources très différentes, pour certaines sources non pertinentes, parfois incohérentes. Je suis tout à fait d'accord finalement d'invalider la CU, de maintenir la CE. Mais à la limite, je préfère effectivement que les industriels fassent, et qu'après on puisse échanger sur l'échange technique. Pourrait-on peut-être encore mieux faire ? Là, ce n'était pas possible, effectivement, vu le peu de patients et le peu d'informations provenant de l'essai clinique concernant la qualité de vie. C'est effectivement notre choix de mettre une réserve majeure pour les utilités, les sources de données de qualité de vie.

M. GRALL.- Très bien. Merci beaucoup à tous les deux et merci au chef de projet, et à celui qui n'est pas là, qui n'a pu venir sur cet important travail. Y a-t-il des remarques, ou des considérations diverses sur ce projet d'avis ? Hassan.

M. SERRIER.- J'ai vu juste un petit point de détail, rien d'important, mais le chef de projet à corriger en direct une coquille sur les 390 000 euros par QALY, mais il me semble important de remettre la mention par quoi tout à fait. Juste ça.

M. GRALL.- OK. Y a-t-il d'autres prises de parole ou on passe au vote pour cette conclusion sur cet avis ? Non, c'est clair ? Samantha, je vous passe la parole pour le vote.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} FERNANDES, pour la HAS.- 19 favorables.

M. GRALL.- Parfait. Je vous propose qu'on en arrête là. Merci aux uns et aux autres, à l'équipe et à tous les rapporteurs. J'ai trouvé que c'était une séance intéressante et qui a soulevé un certain nombre de sujets de méthode pour l'avenir, pour certains points. Merci aux uns et aux autres et je vous souhaite vraiment une bonne journée, un bon appétit pour ceux qui vont aller déjeuner et à très bientôt.

(La séance est levée à 12 heures 04.)

