



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 en phase contradictoire - TIBSOVO en association avec l'azacitidine, est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints de leucémie aiguë myéloïde (LAM) nouvellement diagnostiquée avec une mutation IDH1 R132, non éligibles à la chimiothérapie d'induction standard (voir section 5.1) (LABORATOIRE SERVIER) – ECO-EFFI 663

M^{me} CHEVREUL.- Si cela vous convient, on va passer au point suivant, qui est là encore un avis en phase contradictoire. J'imagine que c'est un dossier qui a déjà été présenté et pour lequel vous avez eu des retours de l'industriel. Je vais laisser la parole au chef de projet pour nous présenter les changements potentiels, les remarques qui ont été faites et les demandes.

Un chef de projet, pour la HAS.- Merci beaucoup, Madame la Présidente. Vous examinez aujourd'hui la phase contradictoire de TIBSOVO, l'ivosidenib, indiquée dans le traitement de la leucémie aiguë myéloïde nouvellement diagnostiquée avec une mutation IDH1 chez les sujets adultes non éligibles à la chimiothérapie d'induction intensive. Je rappelle que les rapporteurs étaient Aurore Pélissier et Sébastien Lazzarotto, avec un autre chef de projet comme support méthodologique.

Petit rappel de l'avis CEESP qui a été donné en janvier dernier. Elle portait sur quatre réserves importantes et une réserve méthodologique majeure qui invalidait l'avis économique.

Je ne vous refais pas le topo d'introduction. Voici le tableau des réserves. Il y avait une réserve méthodologiquement majeure qui invalidait le modèle qui était l'estimation des effets traitements qui étaient non recevables, notamment en raison du statut IDH1 non pris en compte dans la méta-analyse ainsi que son extrapolation avec une hypothèse des risques proportionnels qui n'était pas vérifiée pour la comparaison entre le traitement historique et le comparateur principal qui était le venetoclax, l'azacitidine pour la survie globale.

Quelques points de synthèse de cette phase contradictoire. Le laboratoire ne demande pas de venir en audition défendre leurs observations. Le laboratoire ne revient pas sur la réserve méthodologique majeure et revient sur une seule des quatre réserves importantes émises par la commission et fait quelques propositions qui portent sur les conclusions de la CEESP.

On passe aux conclusions de la CEESP. Dans un premier temps, le laboratoire souhaite revenir sur la façon de présenter la proportion des comparateurs inclus dans le modèle. Il explique que moins de 5 % des utilisations en pratique courante en France ont été exclues dans la modélisation et préfère présenter le pourcentage de comparateurs retenus et pas le pourcentage de comparateurs exclus en précisant que ce chiffre est *a minima*.

De notre côté, nous avons initialement volontairement précisé le « environ » parce que ce calcul était approximatif. En revanche, le « *a minima* » repose sur des hypothèses cliniques qui peuvent être discutées et non sur des valeurs issues de parts de marché.

Nous vous proposons de rester sur le verbatim « environ » et nous vous proposons de garder cette proportion de comparateurs exclus dans l'analyse.

Sur le deuxième point qui concerne les conclusions de l'avis CEESP. Cela concerne la hiérarchisation des traitements. Le laboratoire souhaite revenir sur l'impact des limites méthodologiques de la comparaison indirecte quant à la portée de l'interprétation des résultats. Il ne veut pas supprimer la partie « au-delà des limites méthodologiques sur la comparaison indirecte... » On ne peut pas hiérarchiser les traitements évalués en termes d'efficacité, puisque c'est incertain. Il propose de lever ce commentaire et précise qu'il existe une incertitude autour de l'estimation de l'efficacité comparative des traitements.

Il ajoute que la réserve méthodologique majeure n'est pas de nature à invalider les données brutes extrapolées du bras ivosidenib-azacitidine. C'est vrai que nous sommes dans une démarche plutôt comparative. On vous propose de ne pas retenir cette dernière phrase dans notre avis.

Voici les propositions apportées quant à la hiérarchisation des traitements en termes de conclusion. « Au-delà des limites méthodologiques majeures de la comparaison indirecte, il existe une incertitude autour de l'estimation de l'efficacité comparative des traitements, notamment sur la hiérarchie de l'association de l'ivosidenib vis-à-vis du venetoclax en termes d'efficacité. » On précise envers qui il n'était pas possible de hiérarchiser les traitements.

On passe maintenant à la modification de la réserve importante. Le laboratoire souhaite supprimer cette réserve qui concerne le proxy sur la durée de traitement. « Choix d'un proxy pour estimer la durée de traitement du venetoclax qui surestime la durée de traitement favorisant le produit évalué. » C'était la réserve importante que nous avons rédigée.

Nous, on souhaite revenir effectivement sur cette réserve, non pas la supprimer, mais la modifier en réserve mineure. Celle-ci se traduit par le choix d'utilisation d'un proxy, la survie sans événement, pour estimer la durée de traitement alors que les données étaient disponibles.

Suite à cette modification, on vous propose des précisions qui se situent dans le complément d'analyse critique, dans le paramètre : durée de traitement. On précise bien que pour le bras ivosidenib, c'était un proxy qui avait été utilisé pour définir la durée de traitement, pour la modéliser.

Voici les modifications apportées en bleu : « Selon le laboratoire, en raison de la non-disponibilité des courbes de durée de traitement de l'essai VIALE-A, un proxy de courbe survie sans événement était appliqué. » On a ajouté « selon le laboratoire » parce que finalement, on voit qu'en analyse de sensibilité, ils ont tout de même utilisé la durée de traitement du comparateur. Celle-ci était donc disponible. C'est ce qui est expliqué en bleu à la fin de ce paragraphe. « Toutefois, l'une des analyses de sensibilité proposées retient les données de durée de traitement de l'étude AGILE pour le bras ivosidenib et la courbe extrapolée digitalisée de durée de traitement de venetoclax, issu de l'avis économique venetoclax pour le bras venetoclax. Ce résultat confirme que la méthode retenue en analyse de référence est conservatrice, mais aussi que les données étaient disponibles pour le bras venetoclax.

Merci pour votre attention. On peut passer aux échanges, aux questions si besoin.

M^{me} CHEVREUL.- Merci beaucoup. Je vois qu'il y avait deux rapporteurs qui étaient mentionnés, Monsieur Lazzarotto et Madame Pélissier. Je vais vous laisser la parole en premier lieu, si vous le voulez bien.

M. LAZZAROTTO.- Bonjour. On va être rapide, il n'y a pas trop de choses à rajouter. Un grand merci aux trois chefs de projet. Je n'ai rien de particulier à rajouter. C'est juste que nous attendons peut-être vos questions, si vous en avez.

M^{me} CHEVREUL.- Merci. Madame Pélissier ?

M. LAZZAROTTO.- Je crois qu'Aurore n'est pas là.

M^{me} CHEVREUL.- Y a-t-il d'autres membres de la CEESP qui ont des commentaires ou des questions ? Je ne vois aucune main levée. Cela veut dire qu'on peut procéder directement au vote, si tout le monde est d'accord. Je vous donne la parole, Madame Fernandes.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} FERNANDES, pour la HAS.- 22 votes pour.

M^{me} CHEVREUL.- Merci beaucoup.