



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.

Validation d'un avis économique - Avis économique – LONSURF en association au bévacizumab chez les adultes atteints d'un cancer colorectal métastatique (CCRm) précédemment traités par deux protocoles de traitement comprenant les chimiothérapies à base de fluoropyrimidine, d'oxaliplatine et d'irinotecan, les agents anti-VEGF et/ou les agents anti-EGFR (LES LABORATOIRES SERVIER) – ECO-EFFI 759

M^{me} CHEVREUL.- Je vous propose qu'on passe au dossier d'efficience suivant. On a pris du retard. On va faire un dossier plus classique, comme dirait Salah. Merci, on vous laisse la parole.

Un chef de projet, pour la HAS.- Bonjour à tous. Vous allez évaluer LONSURF en association bévacizumab chez les adultes atteints d'un cancer colorectal métastatique. Nous remercions les rapporteurs Nadège Costa et Jennifer Margier pour leur accompagnement tout au long de l'instruction de ce dossier, ainsi que notre référent méthodologique.

Concernant le cancer colorectal, il est caractérisé par une tumeur maligne de la muqueuse du colon ou du rectum. À partir de la troisième ligne, il s'agit d'une maladie associée à un pronostic sombre et la survie globale médiane est en général comprise entre 5 et 7 mois, selon les alternatives thérapeutiques actuellement disponibles.

Pour ce qui est de la prise en charge, en premier lieu, elle est fonction de l'évaluation du caractère résécable ou non de la tumeur primitive et des métastases. Dans les lignes ultérieures, il y a de nombreux traitements disponibles. Nous aurons l'occasion de vous les présenter par la suite. D'un point de vue épidémiologique, il s'agit du troisième cancer le plus fréquent en France chez l'homme, le deuxième chez la femme et on estime environ 50 000 nouveaux cas en 2023, dont 55 % survenus chez l'homme. Pour ce dossier, nous n'avons pas bénéficié d'une contribution d'association de patients.

Concernant LONSURF, il s'agit d'un antinéoplasique composé d'un inhibiteur de la thymidine également qui a bénéficié d'une première évaluation dans le cancer colorectal métastatique. Cette première évaluation avait abouti à un SMR faible et une ASMR V dans la stratégie thérapeutique. L'indication exacte était le traitement du cancer colorectal métastatique, précédemment traité par les traitements disponibles, comprenant les chimiothérapies à base de fluoropyrimidine, d'oxaliplatine, d'irinotecan, les agents anti-VEGF et les agents anti-EGFR.

Nous sommes dans le cadre d'une extension d'indications. Le produit a bénéficié d'une autorisation de mise sur le marché octroyée à la suite d'une procédure centralisée le 4 mai 2023 dans une indication qui est superposable à l'indication qui a été évaluée au remboursement. Il s'agit bien de LONSURF en association au bévacizumab.

Les revendications de l'industriel étaient initialement un SMR important, une ASMR III dans la stratégie thérapeutique. Les conclusions de la CT sont non publiques complètement, mais ont été arrêtées à la suite d'une audition avec l'industriel. Elles concluent à un SMR modéré dans un périmètre restreint que nous vous présenterons, et une ASMR V dans la stratégie thérapeutique. Vous avez ici les différentes composantes de l'ASMR qui ont été retenues par la Commission de la Transparence.

La population cible qui a été retenue est entre 4 000 et 6 000 patients par an pour un coût par boîte de 60 comprimés de 20 milligrammes de [REDACTED] euros toutes taxes comprises, un chiffre d'affaires prévisionnel en deuxième année pleine de commercialisation dans l'indication évaluée uniquement de [REDACTED] d'euros hors taxes cette fois.

Le socle de données cliniques sur lequel repose cette évaluation économique est caractérisé par l'étude SUNLIGHT, qui est une étude de phase III, multicentrique, internationale, randomisée en ouvert, contrôlée versus un comparateur actif. On attire votre attention sur le design de l'essai clinique, car l'objectif était de démontrer la supériorité de LONSURF en association au bévacizumab par rapport à LONSURF en monothérapie en termes de survie globale. C'est un premier point d'intérêt de ce dossier, notamment sur la construction de cet essai clinique. Vous avez en dessous présenté le schéma avec une randomisation qui a été réalisée sur un ratio 1 : 1.

Pour le critère de jugement principal, il s'agissait de la survie globale. Le gain absolu médian en survie globale de 3,3 mois avec l'association LONSURF plus bévacizumab par rapport à LONSURF en monothérapie est statistiquement significatif et associé à un HR de 0,61.

De même pour le critère de jugement secondaire hiérarchisé avec protection du risque alpha avec un HR de 0,44, et différents critères de jugement secondaire, tels que : le taux de réponse globale, le contrôle de la maladie. La qualité de vie a également été explorée dans le cadre de cet essai, toutefois à titre exploratoire. Un questionnaire de type QLQ-C30 a été collecté, de même que l'EQ-5D-5L, qui sera utilisé notamment pour renseigner les scores d'utilité.

Je vais laisser la parole à la cheffe de projet pour présenter le cadre de l'évaluation.

Une cheffe de projet, pour la HAS. - Nous allons passer maintenant à l'analyse critique de l'analyse de l'efficacité. Concernant les choix structurants de l'analyse, l'objectif était d'établir la frontière d'efficacité en considérant toutes les stratégies thérapeutiques pertinentes dans la population éligible à LONSURF dans son indication d'AMM. Cet objectif est cohérent avec la demande de remboursement ainsi qu'avec l'AMM obtenue.

Toutefois, en cohérence avec les critères d'inclusion de l'essai SUNLIGHT ainsi que de l'indication retenue lors de la primo inscription de LONSURF, l'objectif de l'analyse aurait pu être restreint

aux patients avec un score ECOG de 0 à 1. C'est pour cela que nous proposons une réserve mineure qui a pour libellé : « *L'objectif de l'analyse aurait pu intégrer les critères d'éligibilité au remboursement relatifs au score ECOG des patients.* »

L'industriel a réalisé une analyse coût-utilité accompagnée d'une analyse coût-efficacité. La perspective retenue était celle du système de santé. L'horizon temporel a été fixé à cinq ans. L'industriel a justifié cet horizon notamment par l'âge médian des patients au diagnostic qui est d'environ 70 ans ; l'espérance de vie des patients qui sont atteints d'un cancer colorectal métastatique avec une médiane de survie de 30 mois en première ligne de traitement ; enfin le nombre de patients encore en vie à la fin de l'horizon temporel selon les choix de modélisation réalisés qui sont plus que de 5 % dans le bras LONSURF plus bévacicumab et de 1 % dans le bras LONSURF en mono thérapie.

Un horizon temporel plus court aurait pu être retenu en analyse de référence considérant la faible espérance de vie des patients dans cette indication. Cependant, l'industriel a réalisé des analyses en sensibilité et il a considéré un horizon temporel de trois ans en scénario qui vient augmenter le RDCR de 10 %. Le taux d'actualisation est fixé à 2,5 % conformément au guide méthodologique.

Concernant la population d'analyse, celle-ci est cohérente avec la population de l'AMM et la population demandée au remboursement. Concernant les analyses en sous-population, suite à l'échange technique, l'industriel a réalisé deux analyses en scénario en sous-population, une chez les patients non précédemment traités par bévacicumab et une chez les patients qui ont précédemment été traités par bévacicumab.

Ces analyses sont pertinentes notamment au regard des *Forest plots* et des tests d'interaction des analyses en population qui ont été définies a priori et qui montrent que la variable traitement antérieure par bévacicumab semble être une variable modificatrice de l'effet traitement. Lors de la Commission de la transparence étudiant cette association, le risque de surestimation de l'effet de LONSURF en association chez les patients qui étaient précédemment traités par bévacicumab avait été relevé par les experts. Cette analyse est d'autant plus intéressante qu'elle est susceptible d'être la plus représentative de la population française qui sera traitée par LONSURF plus bévacicumab, comme nous le verrons dans la partie population simulée.

Toutefois, nous regrettons que l'industriel n'ait pas discuté les résultats de cette analyse qui vient augmenter le RDCR de 10 %. Nous proposons ainsi une réserve mineure à ce sujet ayant pour libellé : « La discussion relative à la réalisation d'analyses en sous-population en fonction d'un traitement antérieur par bévacicumab est limitée. »

L'industriel a identifié les comparateurs à l'aide des recommandations françaises et internationales de prise en charge d'une étude de marché qui a été menée par le laboratoire sur

l'ensemble des patients traités en troisième ligne d'un cancer colorectal métastatique. Il a également fait appel à des avis d'experts.

Ainsi, les options de traitement dans cette indication sont variées. Elles se font en fonction du statut tumoral et mutationnel des tumeurs et des chimios qui ont précédemment été administrées. Les deux comparateurs qui ont été intégrés dans l'analyse sont LONSURF en monothérapie et STIVARGA.

Toutefois, nous regrettons l'exclusion de certains traitements qui peuvent aussi être utilisés en troisième ligne lorsqu'ils ne sont pas utilisés en ligne antérieure, par exemple le cetuximab ou panitumumab. Nous regrettons également l'exclusion des soins de support qui peuvent représenter un comparateur chez les patients qui ont un état de santé trop dégradé pour pouvoir recevoir LONSURF ou STIVARGA, donc les patients avec un score ECOG supérieur à 1. Nous notons également qu'il n'y a pas de données robustes sur les taux d'utilisation de traitements en troisième ligne.

Ainsi, nous proposons une réserve mineure qui a pour libellé : « La sélection des comparateurs se limite aux traitements indiqués en troisième ligne du cancer colorectal métastatique et exclut de l'analyse les traitements des lignes antérieures pouvant potentiellement être utilisés au même stade de la prise en charge. »

Nous allons maintenant passer à la partie population simulée. La population simulée correspond à la population de l'essai SUNLIGHT. L'analyse de la représentativité a été réalisée à l'aide de l'étude PROMETCO qui est une étude de cohortes prospectives dont l'objectif était de générer des données en vie réelle sur des patients adultes atteints d'un cancer colorectal métastatique qui avait été précédemment traité par deux lignes de chimiothérapie. Le rapport final de cette étude est attendu en décembre 2024.

L'analyse de la représentativité relève plusieurs différences entre les patients de l'essai et les patients français qui seront susceptibles d'être traités par cette association. On a notamment une différence en termes d'âge moyen avec des patients plus jeunes dans le bras SUNLIGHT. On a également une différence en termes de scores ECOG étant donné que l'essai SUNLIGHT incluait seulement des patients qui avaient un score ECOG 0 à 1, alors que dans l'étude PROMETCO, on a également des patients en vie réelle qui ont un score ECOG supérieur à 1 et qui sont du coup beaucoup plus sévères. L'âge moyen a été testé en analyse de sensibilité.

Malheureusement, les données concernant le nombre de lignes antérieures reçues au stade métastatique ainsi que les traitements qui ont été reçus antérieurement ne sont pas encore disponibles à travers l'étude PROMETCO, mais nous notons que selon avis d'experts HAS, la proportion des patients de l'essai SUNLIGHT, les 70 %, qui ont précédemment été traités par

bévacizumab est très probablement inférieure à la proportion qui est attendue en vie réelle, étant donné qu'en France, le fait de ne pas avoir reçu de bévacizumab dans les lignes antérieures, c'est considéré comme une perte de chance pour les patients.

Nous proposons ainsi une réserve importante ayant pour libellé : « La transposabilité de la population simulée à la population française est partiellement vérifiée sur certaines caractéristiques, et reste incertaine en l'absence de données sur les traitements antérieurs des patients. »

Pour la structure du modèle, l'industriel a opté pour un modèle de survie partitionnée de type aire sous la courbe. Ce modèle comprend trois états de santé qui sont la survie sans progression, la survie post-progression et le décès. Cette partie nous a semblé acceptable étant donné que ce modèle est cohérent avec les modèles qui sont publiés en oncologie.

Concernant l'intégration des événements intercurrents, l'industriel a modélisé les événements indésirables de grades 3 et 4 à un seuil supérieur ou égal à 2 % pour les trois bras, LONSURF plus bévacizumab, LONSURF en monothérapie et STIVARGA. Ces données sont issues de l'essai SUNLIGHT pour LONSURF et de l'avis du NICE pour STIVARGA. L'industriel n'a pas pris en compte la récurrence en analyse de référence en raison de l'absence de données disponibles pour STIVARGA, mais cette hypothèse est testée en analyse en scénario.

Les traitements post-progressions sont issus des données poolées de LONSURF plus bévacizumab et de LONSURF en monothérapie dans l'essai SUNLIGHT. Il est fait une hypothèse d'équivalence entre les trois bras de traitement concernant les traitements post-progressions qui sont reçus.

Cette hypothèse nous semble acceptable, notamment car il n'existe pas de consensus sur les traitements en quatrième ligne et qu'il n'y a aucune donnée permettant de renseigner les traitements dans le bras STIVARGA.

Je laisse la parole au chef de projet pour la suite.

Un chef de projet, pour la HAS. - Concernant la gestion de la dimension temporelle, la simulation qu'on prend est une durée de cinq ans en considérant des cycles de sept jours. Des analyses de sensibilité ont été fournies afin de tester la sensibilité des résultats par rapport à la durée de la simulation. Nous les présenterons par la suite. Pour ce qui est de la modélisation des cycles, elle a été cohérente avec les posologies des traitements afin de faciliter leur intégration également et de les modéliser de manière plus précise.

La modélisation a nécessité la prise d'hypothèses par l'industriel, notamment par rapport aux données d'efficacité. Concernant LONSURF en monothérapie, l'industriel a procédé à un ajustement des données observées dans l'essai SUNLIGHT à partir de fonctions paramétriques et

à extrapoler au-delà de la suivie de l'essai. Pour ce qui est de LONSURF en association au bévacicumab, il y a eu une vérification que l'hypothèse des risques proportionnels soit vérifiée et une application des HR qui ont été estimés au moyen d'une comparaison indirecte d'une méta-analyse en réseau, et qui a été appliquée aux courbes de LONSURF en monothérapie afin d'estimer les courbes de survie, que ce soit survie globale ou la survie sans progression, de LONSURF en association et de STIVARGA.

Pour ce qui est de la durée de traitement, l'hypothèse d'un maintien des traitements jusqu'à progression des patients est prise par l'industriel, ce que nous n'avons « challengé ». Pour ce qui est de la persistance de l'effet de traitement au-delà de la durée de suivi, il est fait l'hypothèse d'un maintien des effets relatifs dans le temps, de LONSURF en association et de STIVARGA par rapport à LONSURF en monothérapie. Les rationnels présentés par l'industriel, c'est notamment l'absence de données disponibles afin de modéliser précisément une atténuation des effets relatifs ainsi que la maturité des données de l'essai SUNLIGHT.

On apporte des guillemets par rapport à la maturité des données de l'essai. Pour ce qui est du manque de données disponibles afin de modéliser l'atténuation des effets dans un contexte d'incertitude, on se serait attendu à ce que l'industriel modélise à minima une diminution progressive de l'effet traitement entre la durée de suivi et la fin de la simulation. Aussi, nous vous proposons la réserve mineure associée : « L'hypothèse d'un maintien de l'effet de traitement de LONSURF plus bévacicumab tout au long de l'horizon temporel est incertaine. Toutefois, son impact sur les résultats est exploré. » Il est associé à une augmentation du RDCR de 10 % dans le cadre d'une baisse progressive.

Pour ce qui est de l'analyse de sensibilité, considérant une absence d'effets à la fin de l'essai, une augmentation de 46 %, mais à laquelle on accorde moins d'intérêt du fait de ce caractère « extrême ».

Pour ce qui est de l'extrapolation des données de survie et des durées de traitement, comme vous l'avez compris, les sources de données utilisées sont l'essai SUNLIGHT pour le bras, LONSURF en monothérapie et les résultats de la MAR pour les autres traitements, LONSURF en association et STIVARGA. Pour LONSURF en monothérapie, il y a une extrapolation des courbes de Kaplan-Meyer au moyen d'une distribution log normal et d'une distribution gamma généralisée pour respectivement la survie globale et la survie sans progression. Du fait d'une vérification de l'hypothèse des risques proportionnels, notamment après l'analyse des courbes de risques cumulées logarithmiques et des tracés des résidus de Schoenfeld.

Pour ce qui était de la sélection des distributions, l'industriel les a justifiées, notamment après l'analyse des critères d'ajustement statistiques AIC et BIC ainsi que l'inspection visuelle des courbes enfin la plausibilité clinique qui avait été validée sur avis d'experts.

Pour ce qui est de LONSURF en association au bévacicumab et STIVARGA, il y a une vérification de l'hypothèse des risques proportionnels à travers les différentes études composant le réseau de la comparaison indirecte. Cela a été fait notamment au moyen de l'étude de la méthode de Grambsch et Therneau.

Il y avait toutefois seulement deux études qui, au sein de la MAR, ne vérifiaient pas l'hypothèse des risques proportionnels. Il s'agissait notamment de l'étude RECOURSE et de l'étude TERRA.

Nous avons aussi fait part d'un rapport d'experts qui avait été sollicité au sujet de la comparaison indirecte et à sa mobilisation dans le cadre de l'évaluation CT. La Commission de la transparence n'a pas retenu les résultats de la comparaison indirecte du fait d'un certain nombre de limites.

Nous vous proposons de vous attarder principalement sur l'une qui concerne le profil des patients qui ont été considérés dans le cadre de la comparaison indirecte. L'estimation des efficacités relatives repose notamment sur des patients qui pouvaient être à la fois en deuxième ou en troisième ligne de traitement, ce qui vient se heurter à l'indication ici évaluée en remboursement et qui n'assure pas une transposabilité parfaite entre les résultats de la comparaison indirecte et la population que l'on a essayé de simuler.

Aussi nous vous proposons aussi cette réserve importante par rapport à la mobilisation des données de la MAR, à savoir : l'estimation d'efficacité spécifique de patients en deuxième ou troisième ligne de traitement métastatique issues de la MAR n'est pas cohérente avec la population demandée au remboursement et est susceptible d'avoir un impact important sur les résultats. » Ici, nous faisons le choix de retenir les résultats de l'analyse. Cette situation, où la Commission de la transparence ne retient pas les résultats de la comparaison indirecte, et quelque part nous les « retenons » pour pouvoir alimenter le modèle et inclure un comparateur, est assez fréquente et là, c'est un sujet à discussion.

Concernant les données de qualité de vie, les sources mobilisées, il s'agit des questionnaires EQ-5D-5L recueillis dans le cadre de l'essai clinique SUNLIGHT. Les scores d'utilité ont ensuite été valorisés selon les préférences françaises. Un modèle linéaire mixte à mesures répétées a été employé. Il intègre comme co-variable unique la progression des patients. Il avait été question d'intégrer également le traitement des patients comme co-variable. Cette variable n'étant pas significative, elle n'a pas été retenue. Vous avez ici présenté les différents scores qui ont été estimés à la fois pour la survie sans progression et pour la progression des patients.

En parallèle, dans le cadre d'une analyse de sensibilité, la robustesse de ces scores a été interrogée, un exercice de validité externe avait été réalisé. On observait des différences assez importantes avec les scores présentés dans le cadre de l'étude CORRECT. Toutefois, l'utilisation de ces scores présente des limites. Nous ne sommes pas tout à fait sur le même type de questionnaire. Pour l'essai CORRECT, c'étaient des questionnaires du type EQ-5D-3L, valorisés selon les préférences anglaises.

Aussi, pour le contexte, l'étude CORRECT est l'essai pivot sur lequel a reposé l'évaluation de STIVARGA, un des comparateurs inclus dans l'analyse. L'utilisation de ces scores induit une hausse du RDCR associée à la comparaison de LONSURF en association versus STIVARGA. Toutefois, nous n'avons pas forcément de réels arguments pour dire que les scores d'utilité estimés dans le cadre de l'essai CORRECT sont à considérer de manière ferme.

Nous vous proposons la simple réserve mineure : « Les scores d'utilité estimés à partir des données de la littérature, étude CORRECT, questionnent la robustesse de ceux estimés à partir de l'étude pivot SUNLIGHT. Toutefois, la transposabilité entre les populations de ces études n'est pas assurée ».

Les désutilités sont considérées dans le modèle, notamment liées aux événements indésirables. Un profil de tolérance marqué avait été soulevé dans le cadre de l'évaluation par la Commission de la transparence, notamment en lien avec la survenue de neutropénies assez fréquentes, et assez étonnamment par rapport à ce que l'on peut voir, et un impact associé aux analyses de sensibilité qui considèrent ou non les événements indésirables dans la modélisation, à savoir en termes de coût, mais aussi en termes d'utilités.

Cela nous a interrogés sur comment le profil de tolérance pouvait être réellement intégré dans la modélisation. Les justifications relatives à la sélection des sources afin de documenter les désutilités liées à chacun des événements indésirables sont très parcellaires dans le rapport technique. Il ne nous permet pas de dire pourquoi telle source a été utilisée au détriment d'une autre disponible.

C'était cette réserve mineure qui vous est proposée, plus un point d'alerte sur ce sujet, dans un contexte où l'utilité peut avoir un impact sur les résultats. L'inclusion ou l'exclusion des événements indésirables étant associées à une variation du RDCR de 5 %. Nous vous proposons la réserve mineure suivante : « La sélection des sources ainsi que les hypothèses permettant de documenter les désutilités liées aux événements indésirables sont insuffisamment décrites et justifiées, notamment dans le contexte de l'évaluation d'une intervention présentant un profil de tolérance marqué. »

Nous vous proposons de passer relativement brièvement sur les coûts intégrés dans le modèle. Ils ont été estimés, identifiés et valorisés selon les recommandations préconisées dans le guide de la HAS. Les différents coûts intégrés étaient des coûts d'acquisition, d'administration, de suivi de la pathologie, des événements indésirables, des traitements ultérieurs, de transport et de fin de vie. Une hypothèse nous a attirés, en particulier le fait que les traitements post-progression étaient supposés identiques entre les bras. Toutefois, ils étaient recalculés selon le traitement initial administré ce qui pouvait induire une légère variation du RDCR.

La variation étant minime, nous ne vous proposons pas de réserve associée à cette hypothèse.

Enfin, les quatre exercices de validation, validation technique, interne, externe et croisée, ont été réalisés de manière correcte par l'industriel. L'exercice de validation interne, à savoir la comparaison des données prédites par le modèle à celle de l'essai SUNLIGHT, témoigne d'une bonne concordance entre les différentes estimations.

De même, pour ce qui est de l'exercice de validation externe qui compare pour ce qui est du bras LONSURF en monothérapie, les données prédites à celles de l'essai RECOURSE et de l'étude Bullement, les données ici sont présentées à titre indicatif. Mais de manière générale, on observe une bonne concordance entre les différentes estimations prédites ou observées. Il en était de même pour ce qui était de la validation croisée, à savoir la comparaison des choix méthodologiques du modèle évalué et des publications qui ont pu être retenues pour la validation externe. Ont été mobilisées dans ce cadre, des publications HTA ainsi que de la littérature et cela avait été très bien documenté par l'industriel.

Une cheffe de projet, pour la HAS.- Nous allons maintenant passer aux résultats de l'analyse de référence. Le RDCR de LONSURF plus bévacicumab versus STIVARGA est de 100 396 euros. LONSURF en monothérapie est dominé, bien que la dominance soit très incertaine, notamment car STIVARGA et LONSURF en monothérapie sont très proches, que ce soit en termes de gain de santé ou en termes de coûts. Ils sont très proches dans le plan coût-efficacité.

La probabilité de 80 % pour LONSURF plus bévacicumab d'être coût efficace est atteinte pour une disposition à payer de 145 000 euros par QALY. Les analyses en scénario qui ont le plus d'impact sur le RDCR sont celles considérant un effet traitement relatif nul après la période d'observation. Comme l'a dit le chef de projet, c'est une analyse extrême et qui est très peu plausible cliniquement en vie réelle.

La deuxième analyse qui a le plus d'impact est celle sur les utilités qui considèrent les données de l'essai CORRECT, qui vient augmenter le RDCR de 26 %.

Enfin, la troisième analyse qui a le plus d'impact est celle considérant une extrapolation de la survie sans progression par une fonction log normal qui vient quant à elle diminuer le RDCR de 15 %.

Les analyses en scénario considérant une diminution du prix de 15, 25 et 35 % viennent diminuer le RDCR de 8, 13 et 18 % respectivement.

Nous allons maintenant passer à l'analyse critique de l'impact budgétaire.

M^{me} CHEVREUL.- Avez-vous des questions ou passons-nous à l'analyse critique de l'impact budgétaire ?

Une cheffe de projet, pour la HAS.- OK. L'objectif de l'analyse était d'estimer les conséquences financières en France liées au remboursement de l'extension d'indication de LONSURF en association au bévacizumab dans son indication d'AMM. Conformément à l'analyse critique qui a été faite dans l'analyse de l'efficacité, l'objectif de l'analyse aurait pu être restreint aux patients avec un score ECOG de 0 à 1. C'est pour cela que nous mettons une réserve mineure en cohérence.

La perspective était celle de l'Assurance-maladie obligatoire. L'horizon temporel retenu est de cinq ans, justifié notamment par la stabilisation des parts de marché de LONSURF plus bévacizumab à partir de l'année 4.

Concernant la population d'analyse, l'industriel n'a pas réalisé d'analyse en sous-population et n'a pas justifié l'absence de ces analyses. Ainsi, nous proposons une réserve mineure à ce sujet.

La population cible est estimée entre 4 000 et 6 000 patients par an. Cette population est du même ordre de grandeur que la population estimée par la CT dans les avis de LONSURF en monothérapie et STIVARGA dans cette même indication, elle nous semble donc acceptable.

Concernant les scénarios comparés, ils font à l'objet de la même réserve mineure que pour l'analyse d'efficacité concernant l'exclusion de l'analyse de certains traitements des lignes antérieures, qui peuvent être utilisés dans cette ligne.

Nous allons maintenant passer aux parts de marché.

L'industriel simule une prise de part de marché de ■ % en année une pour LONSURF plus bévacizumab, avec un pic et une stabilisation de cette part de marché atteinte en année 4 avec ■ % des parts de marché. LONSURF plus bévacizumab prend des parts de marché uniquement à LONSURF en monothérapie. Il est supposé que les parts de marché de STIVARGA restent stables au cours du temps. Cette hypothèse est forte au regard de ce que revendique l'industriel en

termes de résultats et d'efficacité supérieure à STIVARGA. Elle fait toutefois l'objet d'une analyse en scénario dans laquelle les parts de marché de STIVARGA passent de ■ % à ■ % en année 5.

Cette analyse en scénario aurait pu être poussée un peu plus loin et nous regrettons qu'ils n'aient pas testé une analyse en scénario qui teste une diminution plus forte des parts de marché de STIVARGA. C'est pour cela que nous proposons une réserve mineure qui a pour libellé : « La modélisation de parts de marché de STIVARGA constante au cours du temps malgré l'introduction de LONSURF plus bévacicumab, semble plus plausible et est insuffisamment explorée. »

Concernant les données cliniques mobilisées, celles-ci sont similaires à celles utilisées dans l'analyse de l'efficacité et font l'objet d'analyses critiques similaires. Une première réserve importante sur la transposabilité des patients qui est partiellement vérifiée et qui reste incertaine. Une autre réserve importante sur l'utilisation des données de la marche et des patients en deuxième et troisième ligne de traitement. Enfin une réserve mineure sur l'estimation d'un hazard ratio de LONSURF plus bévacicumab par rapport à STIVARGA qui induit la modélisation d'un bénéfice sur la survie globale qui n'a pas été démontré.

Il est également fait dans l'analyse d'impact budgétaire l'hypothèse d'un maintien de l'effet de traitement de LONSURF plus bévacicumab tout au long de l'horizon temporel. Cette hypothèse est incertaine et, contrairement à l'analyse de l'efficacité, elle n'a pas été explorée en analyse de sensibilité.

C'est pour cela que nous proposons une réserve importante qui a pour libellé : « L'hypothèse d'un maintien de l'effet de traitement de LONSURF plus bévacicumab tout au long de l'horizon temporel est incertaine. De plus, l'extrapolation de l'incertitude relative à cette hypothèse n'a pas été réalisée.

Concernant les résultats de l'AIB, la population cumulée à cinq ans est de ■ patients pour un impact budgétaire de 489 millions d'euros sur cinq ans qui est porté à ■ % par les coûts d'acquisition et d'administration des produits. Cela correspond à une augmentation de 47 % des dépenses dans cette indication.

Les analyses de sensibilité en scénario qui ont le plus d'impact sur l'impact budgétaire sont celles considérant une extrapolation de la survie sans progression par une fonction log normal qui vient de diminuer l'impact budgétaire de 12 % et l'analyse en scénario qui considère une diminution des parts de marché de STIVARGA de ■ à ■ % et qui vient augmenter l'impact budgétaire de 8 %. Une diminution du prix de LONSURF de -15 %, -25 % et -35 % viennent faire diminuer l'impact budgétaire, respectivement de -4 %, -7 % et -10 %.

Je laisse maintenant la parole à l'autre chef de projet pour la synthèse des réserves.

Un chef de projet, pour la HAS.- Merci. Au total, nous avons présenté concernant l'analyse de l'efficience deux réserves importantes et sept réserves mineures. N'hésitez pas si vous avez des questions et si vous avez des interrogations concernant le niveau de réserve associé à ces dernières. Pour ce qui était de l'analyse d'impact budgétaire, trois réserves importantes et cinq réserves mineures. Nous proposons par la suite d'aller sur la conclusion afin de vous la présenter et en amont, si les rapporteurs du dossier souhaitent intervenir.

M^{me} CHEVREUL.- Jennifer.

M^{me} MARGIER.- Je n'ai pas beaucoup de remarques sur ce dossier qui, comme vous l'avez pu le constater, est beaucoup plus facile que le précédent. Il n'y a pas de dossier facile, mais il y a des dossiers qui sont plus conventionnels que d'autres, auxquels on a le plus l'habitude. Celui-là en fait partie. Ils avaient tout de même pas mal de données pour alimenter le modèle, il y a une incertitude qui est tout de même largement contrôlée, même si le point majeur reste cette méta-analyse en réseau où ils poolent un peu des données qui sont assez hétérogènes et qui ne concernent pas toujours la population dont on est en train de parler. Cela nous questionne, c'est pour cela qu'ils ont une réserve, y compris sur la population qu'ils ont simulée.

Une cheffe de projet me disait : on est tatillons, mais on n'est pas si tatillons que cela. Il y a une différence d'âge qui est de plus ou moins cinq ans sur une population qui a une espérance de vie assez faible. Ce n'est pas rien en termes de potentielles incertitudes que cela peut générer.

Globalement, c'est un bon dossier. Il y a peu de remarques et on est globalement assez serein pour dire que l'on peut retenir le RDCR sans trop d'inquiétude.

M^{me} CHEVREUL.- Merci, Jennifer, pour l'expertise et le retour. Y a-t-il des questions ou des commentaires ? Clémence ?

M^{me} THEBAUT.- J'ai une question. Je lisais dans l'analyse critique sur les hazard ratio, qu'il y a une discussion sur le fait de retenir les HR estimés chez les patients en deuxième ou troisième ligne, et qu'il était envisageable de retenir ceux pour les 3 et plus au stade métastatique, et que ça engendrait une augmentation de 50 % du RDCR. Juste pour comprendre, pour quelle raison, vous choisissez ou pas de basculer avec ce résultat en analyse principale ? Vous ne le présentez que comme une analyse de sensibilité.

Une intervenante.- Parce que cela a fait l'objet d'une réserve importante.

Un chef de projet, pour la HAS.- Sur ce sujet, ça avait été l'objet des questions dans le cadre de l'échange technique. Ils n'étaient pas forcément présentés dans le premier dossier. On avait demandé à voir ces résultats et dans le dossier qui nous a été remis, il n'a pas été fait le choix de retenir ces résultats en analyse de référence. On nous les a présentés et on nous a présenté

l'impact associé. On sait que l'impact est conséquent. On sait que c'est un choix qui ne semble pas en phase avec l'indication qui est demandée. Après, par contre, on n'a pas le round d'après. On peut redemander à remodifier l'analyse de référence.

M^{me} THEBAUT.- Vous avez tout le résultat au moins, mais vous n'avez pas les analyses de sensibilité qui vous permettraient de basculer en analyse de référence pour vous dans le RDCR qui est présenté ?

Une cheffe de projet, pour la HAS.- C'est un peu ce qu'on disait tout à l'heure, c'est qu'on peut leur faire des remarques, mais s'ils ne les prennent pas en compte, on ne peut pas le faire à leur place.

M^{me} THEBAUT.- Mais vous l'avez demandé ?

Une cheffe de projet, pour la HAS.- À l'échange il me semble que oui.

Un chef de projet, pour la HAS.- Je vérifie de suite, pour ne pas vous dire de bêtises.

M^{me} THEBAUT.- Parce que c'est tout de même important 50 % de RDCR en plus.

M^{me} MARGIER.- Après, à part mettre une réserve importante, on peut faire quoi ?

M^{me} THEBAUT.- Choisir d'utiliser la valeur du RDCR avec les 50 % de plus en résultat principal.

M^{me} MARGIER.- Sans les analyses de sensibilité.

M^{me} THEBAUT.- Exactement. Et cela pose une question sur le process. [REDACTED]
[REDACTED] et c'est vrai que c'est une très grosse difficulté d'arriver à anticiper dans la question qu'on pose sur une modification de variables et de dire, de façon un peu systématique : donnez-nous les données de sensibilité en retenant ça en analyse centrale. Sinon, après, on est coincé et on ne peut plus présenter l'avis avec cette hypothèse plus pessimiste.

Une cheffe de projet, pour la HAS.- C'est compliqué, en même temps, de leur exiger, parce que peut-être qu'ils vont avoir un argument béton pour ne pas changer. Donc c'est compliqué.

M^{me} THEBAUT.- Si vous demandez juste en échange technique d'avoir les données de sensibilité et probabilistes comme ça, si jamais la CEESP décide que finalement c'est tellement important qu'ils préfèrent retenir ce ratio du différentiel coût-résultat, du coup on peut basculer complètement là-dessus. Au moins, ça ouvre cette possibilité.

Une cheffe de projet, pour la HAS.- Le problème, c'est que c'est très lourd de demander à chaque fois à l'industriel, peut-être sur tous les choix où l'on va justement avoir un doute, de conduire une analyse complète avec toutes les analyses de sensibilité, déterministes, probabilistes et en

scénario. C'est vrai que cette problématique, c'est quelque chose que l'on rencontre souvent. Après, comme ça a été dit, c'est un peu lié au process. On n'a qu'un seul échange avec l'industriel, donc on n'a pas cette possibilité de retour. C'est très dur d'anticiper, mais la liste est parfois longue de ce type d'analyse.

M^{me} THEBAUT.- Je comprends, mais là, vous avez un RDCR qui est tout de même dans des zones acceptables au prix revendiqué, enfin qui n'est pas très élevé. Si vous retenez 50 % de plus, là, ça justifie une baisse de prix. J'ai parfaitement conscience de cette difficulté et j'ai été dans cette position, donc je sais. C'est pour ça que je dis : attention à bien demander toutes les analyses de sensibilité probabiliste et déterministe, pour que la CEESP puisse changer, choisir en analyse principale un scénario qui était plus pessimiste.

Un chef de projet, pour la HAS.- Je me sens aussi obligé de réagir et de me ranger d'une certaine manière du côté de la cheffe de projet. Parce que l'échange technique est effectivement un exercice fondamental et structurant dans l'instruction du dossier. Maintenant, et on le précise bien en *disclaimer*, il n'a pas pour vocation d'être exhaustif. A posteriori, quand on arrive en commission, effectivement, on peut se dire on aurait dû faire ça ou mettre l'accent sur certains choix. Mais on pourrait aussi passer à côté d'une problématique avant l'échange technique, dont on se saisisait par la suite. Il ne faudrait pas non plus que le poids de l'instruction repose, et de la possibilité de conclure repose sur l'échange technique. L'échange technique permet d'améliorer la qualité de l'instruction du dossier, mais ce n'est pas non plus la solution pour conclure et arriver au résultat parfait. C'est un dossier et une instruction qui reposent sur ce qui a, à la fin et in fine, dans ce dossier actualisé suite à l'échange technique.

M^{me} CHEVREUL.- J'ai vu qu'il y avait deux prises de parole, et moi aussi. La question qui se pose et qui est suggérée par Clémence, c'est que quand vous leur faites la suggestion de regarder autrement et quand ils arrivent justement à une possible modification du RDCR de 50 %, alors spontanément, ils devraient eux-mêmes... C'est peut-être ça ce qu'il faut leur donner. Quand vous voyez que c'est important, on va attendre de vous que vous le preniez en compte et que vous fassiez l'ensemble des analyses de sensibilité et autres associées. C'est important parce que c'est tout de même un choix. Comme le dit Clémence, si tu avais fait l'autre choix, tu as une modification de 50 %. 50 % on pourrait se dire dans ces cas, est-ce une réserve importante ou c'est une réserve majeure ? C'est une discussion qu'il doit y avoir dans ce cas parce qu'effectivement, on peut totalement changer le résultat. Je ne te demande pas de me répondre. Après, on va d'abord laisser un chef de projet et Hassan intervenir.

M. SERRIER.- C'était pour aller dans le sens de l'échange technique et remettre un peu dans le contexte. Ce qu'il est important de comprendre, c'est que l'échange technique au départ, au tout

départ, n'était pas obligatoire, que la vocation de l'échange technique n'est pas à la base pour nous de faire des demandes à l'industriel de modification. C'est une possibilité pour nous d'avoir des clarifications. C'est aussi dangereux d'être très directif parce qu'on fait avec les informations qu'on a à ce moment-là. Si on dit : changez votre analyse principale, modifiez cela et qu'on se rend compte après qu'avec les informations qui sont fournies lors de l'échange technique, finalement, ce n'était peut-être pas le meilleur choix. On peut les inciter en fonction des choix, mais c'est très difficile. Il faut être aussi prudent là-dessus. Vous verrez qu'il y a des dossiers où le dossier arrive au stade de l'échange technique, il y a énormément de questions parce qu'il y a peu d'informations et du coup c'est dangereux. Parfois, même c'est très frustrant parce qu'après l'échange technique, on a les réponses à nos questions, mais, cela nous inciterait à remodifier encore, mais on n'a pas de deuxième round.

Il ne faut pas oublier que l'échange technique, normalement, est facultatif à la base, il est devenu automatique, mais qu'il est là pour demander des précisions. On ne peut pas non plus leur demander, exiger une modification, c'est compliqué. On peut les inciter fortement, sauf à justifier, mais c'est difficile d'aller plus loin.

Un chef de projet, pour la HAS.- Justement, c'est vrai que dans l'échange technique, il n'est pas à vocation d'être exhaustif. Dans le cadre du fonctionnement en France, on a fait des choix où on n'a pas de marge de manœuvre globale parce que c'est une équipe à la HAS qui fait cela, en Angleterre ou aux Pays-Bas, il y a plus de cohésion. J'ai bien aimé votre remarque tout à l'heure concernant CESP et CT. Il n'y a pas de CEESP et CT séparés. Il y a un seul bloc, c'est un bloc intégré. Cela facilitera beaucoup la marge de manœuvre des personnes qui font *l'assessment* ou le *brezance* de faire tout ce qu'ils veulent, même si l'industriel n'a pas fait tel ou tel choix.

Notre marge de manœuvre, on l'a optimisée, mais elle reste tout de même limitée. Comme l'a dit Hassan et le chef de projet, c'est vrai que si on demande des analyses de sensibilité pour tous les aspects qui nous paraissent importants, dans ce cas, on ne s'en sort pas parce qu'on aura un fléau d'informations, d'analyses de sensibilité qui ne sont pas interdépendantes, toutes choses égales par ailleurs, et ainsi de suite, il faut discriminer.

En revanche, là où je suis d'accord avec Clémence, c'est qu'il nous arrive parfois des situations où on dit où la CEESP, vous aujourd'hui maintenant à cet instant : cet élément clinique, sa pertinence par rapport aux 50 %, si on juge que c'est un élément important et pertinent, la CEESP peut privilégier le RDCR correspondant à cette augmentation de 50 %, puisque le jugement de la CEESP est délibératif.

Nous avons eu des cas dans le passé. Par exemple, l'industriel a choisi un horizon temporel. On dit dans la conclusion que la CEESP préfère plus l'horizon temporel. Mais l'inconvénient, c'est

qu'on n'aura pas toujours des analyses de sensibilité associées à ce choix que la CEESP juge que c'est un choix important.

Il y a deux options. La première option, laisse-t-on réserve importante et dans la conclusion, on ajoute une phrase qualitative par rapport à l'importance de choix, parce qu'il y a toujours une information qualitative après, à savoir sa portée pour le décideur et pour le lecteur à l'échelle nationale. La deuxième option, c'est qu'on privilégie plutôt, comme disait Clémence, peut-être le RDCR qui correspond à 50 %, cependant, on donne une information commune qui sera très utile pour le négociateur dans le process de négociation. En revanche, elle ne sera pas accompagnée par les analyses de sensibilité. Il y a deux options, à mon avis, là.

M^{me} CHEVREUL.- Deux options. Ce que ça interroge, c'est effectivement et la suite, c'est-à-dire que peut-être que lors de l'échange technique, on va faire des suggestions ou on va demander à l'industriel de regarder quelque chose, mais par là même, on ne l'a jamais guidé sur : si vous voyez que ça change beaucoup, il faut que vous changiez d'analyse principale. C'est peut-être ça, justement, qu'on peut juste améliorer. Je vois l'un des chefs de projet qui fait le poisson rouge, je vais te laisser la parole après, Christophe, d'accord. Mais pour le coup, c'est peut-être ça qu'il faut qu'on clarifie sur comment ça se passe. Effectivement, leur a-t-on dit : tout de même 50 %, ce n'est pas rien, donc si vous voyez que ça change beaucoup, changez vous-mêmes d'analyse principale. Et on leur dit clairement, ils ne le font pas, alors on est en droit de présenter leurs résultats sans l'analyse de sensibilité.

Christophe, je te laisse après, le chef de projet répond.

M. LE RAT.- Ça va être une question naïve de quelqu'un qui vient d'intégrer la CEESP. Dans les rapports, on voit qu'à chaque fois, normalement, il y a consultation d'associations d'utilisateurs. Là, on n'est pas dans le cadre d'une maladie rare, etc. Peut-être que dans ce cas de figure, ça a moins de sens. Ma question est naïve, et là, je parle sous le contrôle des uns et des autres, le fait qu'ils n'aient pas consulté des associations d'utilisateurs, est-ce assez classique ou pas ?

M^{me} CHEVREUL.- Gaëtan.

M. DUPORT.- Les appels sont ouverts sur le site de la Haute Autorité de Santé. Je parle en tant que presque Autorité de santé – je ne suis pas à la CEESP –, mais ils sont ouverts pour chaque médicament ou dispositif médical qui va être évalué. S'il y a une association de patients deux ou trois qui participent, là, il n'y en a pas eu. C'est plus souvent le cas dans le cadre du cancer où il y a peu d'associations de patients répondants, que dans le cadre d'associations de maladies rares qui se positionnent.

M^{me} CHEVREUL.- Michaël.

M. SCHWARZINGER.- C'est plus une remarque générale parce que ce deuxième dossier.

Je me disais que peut-être dans l'évolution future, si à chaque fois, il y a deux dossiers qui sont présentés et évalués en même temps, là, chacun tourne autour de [REDACTED] d'euros en cinq années pour des bénéfices extrêmement modérés. On pourrait choisir collectivement un, voire aucun, sur les deux, à titre subjectif, puisqu'on est toujours dans du domaine subjectif, mais pour donner quelque part une nouvelle piste d'évaluation de médicaments qui concernent des populations très différentes, avec orphelins, pas orphelins, enfin, c'est [REDACTED] à chaque fois.

M^{me} CHEVREUL.- Pour le coup, ce n'est pas dans nos missions, malheureusement. Enfin, je n'en sais rien parce que je serais très gênée d'avoir à me prononcer aujourd'hui. Par contre, effectivement, quand on dit qu'on a la possibilité, et j'espère qu'on va lancer ça, de travailler avec les services de la HAS sur le benchmark, comment on interprète ce résultat ? Le trouve-t-on élevé, pas élevé ? Pour guider la décision, c'est le seul biais par lequel on peut rentrer pour donner une idée de ce qu'on en pense en tant que commission. C'est dans la doctrine, ce n'est pas encore fait. C'est aussi pour cela que l'on commence à faire un bel ensemble avec des approches différentes pour essayer d'orienter la lecture de cet avis, de ce RDCR en disant : in fine, qu'en pensons-nous, plutôt que de le rendre brut comme ça, sans comparateur ?

Donc, non Michaël, on ne va pas choisir aujourd'hui entre les deux. On dépensera tous les deux notre demi-milliard en cinq ans et on verra. Mais, ce n'est pas de notre responsabilité.

Le chef de projet a-t-il un point brûlant après les échanges qu'il y a eu ?

Un chef de projet, pour la HAS.- C'est beaucoup moins brûlant et peut-être que cela mériterait d'être approfondi après entre commission et service. L'état de l'art aujourd'hui de l'échange technique nous a permis d'aboutir à des formulations assez travaillées, où l'on arrive à la lumière de ces éléments, une modification de l'analyse de références pourrait, devrait, doit être envisagée. Ce sont des choses que l'on fait actuellement.

L'enjeu parfois aussi, c'est que l'on a l'intuition qu'un item est problématique, mais pour autant, on n'a pas, dans notre rôle, la légitimité pour dire : c'est cette hypothèse qu'il faudrait faire. C'est séquentiel. Il faut dire : cela est problématique, à vous de proposer des scénarios, à la lumière de ces résultats, il faudrait peut-être envisager une modification d'analyse de références. Avant l'échange technique, on n'a parfois pas tout cela. Il faut se ramener au cas général et parfois ce n'est pas évident. Cela peut être sur dix items dans un échange technique, dix explorations d'incertitude, probabilistes, etc., c'est compliqué.

M^{me} THEBAUT.- J'avais juste en tête une formulation qui a été utilisée qui était : pouvez-vous fournir en analyse complémentaire une analyse retenant ça et des analyses de sensibilité et probabilistes, qui laissent tout ouvert.

M^{me} CHEVREUL.- Oui, je pense que c'est bien. Je trouve très bien ce qui est fait, mais comme tout doit évoluer, j'imagine qu'on peut toujours tous s'améliorer, se perfectionner, même quand on est arrivés là, on peut encore arriver là. C'est certainement l'objectif pour rendre quelque chose qui soit le plus acceptable possible. L'avance qui a été faite par Clémence de dire qu'il y a tout de même 50 % de changement, on aurait bien aimé savoir ce que cela fait, c'est important de le dire. Je ne sais pas comment on le dit aujourd'hui, donc il y a les deux choix que je ne laisserai pas cela vous répéter, je vais essayer de vous les répéter. C'est soit on se dit que quelque part, on prend l'avis et on dit : on pense que ça aurait été mieux de faire celui-là en analyse principale, et on met cela dans l'avis, donc le résultat du RDCR, même s'il n'y a pas d'analyse de sensibilité, charge à eux de les produire après s'ils veulent. Ou on garde le résultat qui est là en disant : mais attention, il y a une réserve très importante là-dessus qui modifie de 50 %, etc. C'est juste le choix qu'on doit faire aujourd'hui.

Comment fait-on le choix ? Quelle est la proposition ? Hassan.

M. SERRIER.- Justement, c'est ce qui est intéressant, là où on a une marge de manœuvre, c'est que dans la conclusion, c'est nos conclusions justement sur l'évaluation. Par exemple, on parle d'un RDCR autour de 100 000 euros dans le dossier. J'aime bien remettre, même si c'est dans le document, dans la conclusion, déjà le 80 %, en l'absence d'une valeur de référence, plutôt que de donner le pourcentage de probabilité pour cette valeur de référence, de donner la valeur du RDCR pour 80 %, parce que ça monte déjà à 150 000 euros pour 80 %. Et si on juge qu'il y a un point important qui n'a pas été modifié comme celui-là, rien ne nous empêche, si on le décide, de rappeler dans la conclusion : attention, si ce choix avait été le RDCR, monte d'autant.

M^{me} CHEVREUL.- C'est ce qu'on vient de dire, mais quel choix on fait ?

M. SERRIER.-Je serais d'avis de mettre toutes les infos qu'on juge pertinentes. Je rajouterais que le 80 % monte à 150 000 euros, et pour ce choix, attention, c'est un fait et ça donne l'information.

M. BEAUFILS, pour la HAS.- Dans ces deux options, je vais juste clarifier un élément. Ce point, on s'en est rendu compte après l'échange technique, je viens d'en échanger là. Si on met effectivement ces éléments en avant, c'est un calcul fait main de chez nous, qu'on a fait nous-mêmes, ce n'est même pas un calcul laboratoire. Sur les 50 %, c'est nous-mêmes qui sommes allés chercher l'info, justement parce qu'il y avait une zone d'ombre qui a été vue post-échange technique, donc on a fait le travail nous-mêmes. On a remis un peu les réponses dans les choix que vous avez.

M^{me} CHEVREUL.- On ne change pas l'ordre de la réserve, dans ce cas ? C'est une question parce qu'on ne l'a pas encore posée.

M. BEAUFILS, pour la HAS.- Vous avez deux choix.

M^{me} CHEVREUL.- Devient-elle importante ou majeure ?

M. BEAUFILS, pour la HAS.- Soit elle est majeure, c'est-à-dire qu'il aurait fallu faire autrement et que le laboratoire ne l'a pas fait, soit c'est important et on peut mettre en avant aussi un calcul fait de notre côté. On l'a déjà fait.

M^{me} THEBAUT.- On peut formuler de façon qualitative la conclusion.

M. BEAUFILS, pour la HAS.- On l'a déjà fait.

M^{me} THEBAUT.- Disons comme vous l'avez mis dans le texte, mais cela n'apparaît pas dans votre conclusion de dire : cet élément, cette réserve est importante, elle conduirait à une augmentation significative du RDCR.

M. BEAUFILS, pour la HAS.- On peut même préciser par un calcul fait par les services de la HAS, on l'a déjà fait. Tout à fait.

M. BENARD.- Ça pourrait même être une réserve majeure, parce que si on est déjà à 150 000 euros par QALY *inaudible* ..., pour une efficience à 80 %, si on doit encore augmenter de 50 % avec ce paramètre, on serait vraiment à....

M^{me} THEBAUT.- Oui, mais la réserve majeure, c'est quand on n'arrive pas du tout à se rendre compte.

M^{me} CHEVREUL.- Pour le coup, à moins qu'il y ait quelqu'un qui a autre chose à dire, la proposition qui est faite aujourd'hui. Vas-y.

Un chef de projet, pour la HAS.- En post-échange technique, nous avons également présenté les résultats de la NMA, que ce soit poolant les patients en deuxième et troisième ligne ou uniquement les patients en troisième ligne à un expert côté CT de la HAS. Les résultats qui avaient été obtenus sur avis d'expert semblaient toutefois aller dans le sens attendu entre LONSURF en association versus STIVARGA, et les estimations des différents HR semblaient également cliniquement plausibles. C'est ce qui aussi nous conduisait à ne pas forcément vous proposer plus de sévérité dans l'analyse de ce point.

M^{me} CHEVREUL.- Parfait. Je comprends aujourd'hui qu'on s'oriente plus vers garder une réserve importante et intégrer dans la conclusion une attention sur cette variation qui peut être découverte par les services en la quantifiant, en disant que c'est un calcul par les services. Comment on fait dans ces cas, si l'avis est voté sous cette condition, pendant la commission. À ce

moment-là, c'est le bureau qui valide par derrière, parce qu'on considère que dans le bureau, il y a des vice-présidents, Hassan, Laetitia, moi-même, Alexandre et Monsieur Thierry qui n'est pas là en représentant des usagers.

On considère dans ce cas-là que vous nous faites confiance, on valide l'expression et l'avis est passé dans ces conditions. Il y a aussi les chefs de projet associés qui viennent le représenter devant le bureau. On s'oriente plutôt vers cette solution ? Quelqu'un a-t-il des propositions modificatrices encore sur cet avis ?

Dans ce cas, je vais passer la parole à Samantha. Voulez-vous regarder la conclusion ? On va relire la conclusion. Allez-y, bien sûr, c'est mieux. J'ai sauté une étape.

Une cheffe de projet, pour la HAS.- On va tout de même vous lire la conclusion. « Étant donné ce qui précède, la Commission d'évaluation économique et de santé publique conclut que, au prix revendiqué de [REDACTED] euros, toutes taxes comprises, par boîte de 66 comprimés de 20 milligrammes, l'analyse de référence de l'efficacité de LONSURF en association au bévacizumab dans l'indication aboutit à un RDCR de 100 396 euros par QALY versus STIVARGA.

Néanmoins, ces résultats sont associés à une forte incertitude et doivent être lus avec précaution en raison du design de l'essai clinique SUNLIGHT, ne permettant pas de documenter l'apport de LONSURF dans l'association par rapport au bévacizumab ; de l'absence de données permettant d'identifier la proportion de patients français précédemment traités par le bévacizumab ; de l'intégration de données d'efficacité relatives issues de la MAR au regard de la forte hétérogénéité des études qui la composent.

L'impact budgétaire s'élève à 489 millions d'euros sur cinq ans pour une population rejointe estimée à [REDACTED] patients, ce qui correspond à une augmentation des dépenses de 47 % de l'Assurance-maladie dans cette indication.

M^{me} TUBEUF.- J'ai juste un commentaire. Je ne comprends pas pourquoi le « néanmoins ». C'est factuel, normalement il n'y a pas besoin du néanmoins.

Une cheffe de projet, pour la HAS.- Juste dire « Ces résultats sont associés à une forte incertitude » ?

M^{me} TUBEUF.- Oui, pour moi c'est factuel, il n'y a pas de néanmoins.

M^{me} CHEVREUL.- Izabela.

M^{me} JELOVAC.- Oui, un détail, ne manquait-il pas aussi un comparateur dans leur analyse ?

Une cheffe de projet, pour la HAS.- Vous pensiez à quel comparateur ? Sur la réserve ?

M^{me} JELOVAC.- Au tout début.