

Commission Évaluation Économique et Santé Publique

26 octobre 2021

TRANSCRIPTION DES DÉBATS

AVERTISSEMENT

En application des articles L. 1451-1-1 et R. 1451-6 du Code de la santé publique, la HAS réalise un enregistrement des séances de la commission de la transparence (CT), de la Commission d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé (CNEDIMTS) et de la Commission évaluation économique et santé publique (CEESP). Pour en faciliter la communication et la compréhension, la HAS a fait le choix de recourir à une transcription des débats par l'intermédiaire d'une société prestataire.

Cette prestation associe une saisie directe des débats par sténotypie et une transcription assistée par ordinateur ainsi qu'une relecture médicale. L'objet de cette transcription est de permettre de tracer le déroulé des débats dans un souci de transparence et non de fournir une information scientifique validée. En effet, malgré le professionnalisme de cette prestation, il peut persister dans le texte final des incongruités ou des inexactitudes liées à l'usage d'un vocabulaire hautement spécialisé ou à la nature même des échanges verbaux. La HAS n'effectue aucune validation de ces documents.

La HAS rappelle que les seuls documents validés et opposables sont le procès-verbal de la séance et l'avis définitif de la Commission qui sont mis en ligne sur le site de la HAS.

Pour la publication des transcriptions, et dans un but de protection du secret industriel et commercial, certains mots peuvent avoir été occultés. Les occultations éventuelles sont de la responsabilité de l'entreprise exploitant le produit évalué.

Toute reprise d'un ou plusieurs extraits d'une transcription doit être accompagnée d'une mention en précisant la source et respecter la législation sur la publicité.

Les membres des commissions s'expriment à titre personnel dans le cadre de leur mission d'expertise. Les agents de la HAS (chefs de service, adjoints, chefs de projet) représentent l'institution et s'expriment en son nom.

La HAS rappelle que la connaissance des propos tenus en séance par les membres des commissions et les agents de la HAS ne peut en aucun cas justifier des contacts directs de quelque nature que ce soit avec ces personnes, lesquelles sont tenues à une obligation de confidentialité conformément à l'article R. 161-85 du code de la sécurité sociale.

1. Avis économique ECO-EFFI 466, Keytruda (MSD France)

M^{me} PARIS.- Nous pouvons passer au deuxième point de l'ordre du jour, l'examen de Keytruda. Merci. Lionel Perrier se déporte. Merci.

Une chef de projet du CEESP.- On va vous présenter l'avis de Keytruda dans le cancer colorectal. Nous avons eu les précieux commentaires des rapporteurs, Emmanuelle Fourneyron et Sylvain Pichetti, que nous remercions. Je laisse la parole au chef de projet pour vous rappeler quelques éléments de contexte.

Un chef de projet du CEESP.- Merci. Abordons tout d'abord quelques éléments de contexte. Keytruda bénéficie, depuis janvier 2021, d'une autorisation de mise sur le marché issue d'une procédure centralisée pour le traitement en monothérapie en première ligne des patients adultes atteints d'un cancer colorectal métastatique avec une instabilité microsatellitaire élevée (MSI-H) ou une déficience du système de réparation des mésappariements de l'ADN, appelée dMMR.

La présente évaluation est la dixième portant sur la spécialité Keytruda. Notre population d'analyse est estimée à 1 354 patients et le chiffre d'affaires toutes indications confondues est estimé à [REDACTED] d'euros. Aucune contribution de patients n'a été apportée au dossier.

Concernant la pathologie en elle-même, il est important de noter que le cancer colorectal représente la deuxième cause de décès par cancer en France. Par ailleurs, les tumeurs MSI sont caractérisées par une forte infiltration immunitaire. Elles sont ainsi d'excellentes candidates à l'immunothérapie.

Actuellement, aucun traitement n'étant indiqué spécifiquement dans le traitement des cancers MSI-H et dMMR, ils sont pris en charge par les traitements recommandés dans le traitement des cancers colorectaux métastatiques. L'industriel s'est appuyé, dans son analyse, sur les résultats d'un essai clinique de phase 3. Les critères de jugement principaux étaient représentés par :

- La survie sans progression qui avait comme résultat un *hazard ratio* de 0,6 qui était significatif au seuil de 1 %.
- La survie globale qui présentait un *hazard ratio* de 0,77, mais qui n'était pas significatif au seuil de 5 %.

Une chef de projet du CEESP.- Je vais vous présenter l'analyse critique de l'efficience. On va se focaliser uniquement sur les points-clés du dossier. Tout d'abord, rappelons les choix structurants. La population d'analyse correspond à la population de remboursement, donc le traitement en première ligne des patients adultes atteints d'un cancer colorectal métastatique avec une instabilité microsatellitaire élevée ou une déficience du système de réparation de

mésappariement de l'ADN. La perspective est collective. L'horizon temporel est fixé à une durée déterminée de 15 ans. L'objectif de cette analyse est de comparer deux interventions, le pembrolizumab par rapport au traitement standard. Pour nous, l'ensemble de ces choix est conforme.

Concernant la structure du modèle, l'industrie a réalisé un modèle semi-markovien pour les deux raisons suivantes : en raison de l'immaturation des données de survie globale et également dans un besoin de prendre en compte le temps passé dans les différents états de santé. Vous voyez ici, le modèle présenté par l'industriel, un modèle classique en oncologie comportant trois états de santé : l'état pré-progression, l'état post-progression et décès. La structure du modèle proposé par l'industriel est acceptable.

Concernant la première limite du dossier, le bras comparateur regroupe plusieurs chimiothérapies, qu'on appellera par la suite traitement standard. Il a donc été réalisé une hypothèse d'équivalence entre les différents traitements. L'industriel s'est appuyé sur une source pour documenter cette équivalence, qui concerne l'étude de Tougeron, qui a démontré que la survie sans progression était équivalente entre les différents traitements. Seulement, cette étude n'inclut pas comme comparateur l'une des chimiothérapies qui est le panitumumab, qui n'est pas inclus dans cette étude alors qu'il est actuellement disponible en France.

L'efficacité du panitumumab par rapport à l'ensemble des autres chimiothérapies a été évaluée à partir d'une méta-analyse réalisée par le NICE qui a estimé une différence d'efficacité statistiquement significative en termes de survie sans progression et de survie globale en faveur du panitumumab. La conséquence de ce choix concerne une incertitude quant au positionnement du panitumumab sur la frontière d'efficience, bien que seuls 10 % des patients traités par les traitements standards recevront le panitumumab.

La deuxième conséquence concerne l'efficacité du bras comparateur dans l'essai KEYNOTE, puisque l'essai n'intègre pas le panitumumab, qui semble avoir une meilleure efficacité que le reste des chimiothérapies. On a potentiellement une diminution. L'effet du bras comparateur pourrait être sous-estimé, donc l'estimation de l'effet pembrolizumab augmenté. On propose sur ce point une réserve importante.

La deuxième limite concerne la validation. En effet, à la suite de l'échange technique, il avait été demandé la réalisation d'un modèle mixte pour estimer les scores d'utilité. Ce modèle a été réalisé et a été présenté en analyse de référence dans le rapport technique par l'industriel, mais il n'a pas été intégré dans le modèle d'efficience déposé. Nous proposons une réserve importante sur la validation interne du modèle.

Concernant les résultats de l'analyse de référence. Pour rappel, l'objectif était de comparer le pembrolizumab par rapport au traitement standard représenté par l'ensemble des chimiothérapies. Le RDCR obtenu est de 47 333 euros par QALY au prix public de 2 647 euros sur un horizon temporel de 15 ans.

Sur la droite, vous pouvez voir la courbe d'acceptabilité, qui montre que le pembrolizumab a une probabilité d'être coût-efficace de 80 % à un seuil de 51 000 euros par QALY.

Je repasse maintenant la parole au chef de projet pour vous présenter l'analyse critique de l'impact budgétaire.

Un chef de projet du CEESP.- Pour les choix structurants de l'analyse de l'impact budgétaire, l'objectif a été d'étudier l'impact sur les dépenses de l'Assurance maladie de l'introduction de pembrolizumab en monothérapie dans le traitement en première ligne du cancer colorectal métastatique MSI-H dMMR, et ce, sur trois années.

Les parts de marché retenues pour pembrolizumab étaient de ■■■ % pour la première année et de ■■■ % pour les deuxième et troisième années, ceci pour une population cible estimée à 1 354 patients pour chaque année.

Les choix structurants retenus par l'industriel sont jugés acceptables et conformes aux recommandations méthodologiques.

Les résultats de l'analyse d'impact budgétaire montrent un impact sur les dépenses de l'Assurance maladie de ■■■■■ d'euros, ce qui se traduirait par une augmentation de 110 % des dépenses de l'Assurance maladie dans cette indication, et ce, pour traiter un total de ■■■ patients. Par ailleurs, il est important de noter que le coût du pembrolizumab représente 76 % du coût total de la prise en charge des patients.

Je repasse la parole à la chef de projet pour la suite.

Une chef de projet du CEESP.- Concernant la synthèse des réserves, je vous ai présenté, pour l'efficience, les deux réserves importantes que nous vous avons proposées. Ces deux réserves importantes sont aussi associées à cinq réserves mineures portant sur :

- l'absence d'analyse en sous-population ;
- un manque de transposabilité concernant les patients avec un score ECOG supérieur à un ;
- la validation externe qui manque un tout petit peu de robustesse ;
- la méthode permettant d'estimer les désutilités relatives aux effets indésirables qui ne permettent pas de capter correctement leur impact sur la qualité de vie ;

- la valorisation des coûts. Il y a une incohérence entre les données d'efficacité et de coûts concernant l'estimation du coût des traitements standards.

Concernant l'impact budgétaire, nous avons uniquement une réserve mineure portant sur un manque de clarté sur la présentation des paramètres intégrés dans l'analyse de sensibilité déterministe.

Nous passons à l'avis de la commission que nous vous proposons.

En ce qui concerne l'efficacité, la méthode sur laquelle repose l'analyse coût-résultat dans la population de l'indication est acceptable alors qu'elle soulève deux réserves importantes portant sur l'hypothèse d'équivalence d'efficacité et sur la validation interne du modèle.

Nous rappelons ici le résultat. Sur un horizon temporel de 15 ans au prix public de 2 647 euros, selon les choix structurants retenus et présentés dans l'évaluation économique, le RDCR est estimé à 47 333 euros par QALY par rapport au traitement standard.

Nous souhaitons quand même souligner certaines limites méthodologiques qui génèrent une incertitude concernant la transposabilité de ces résultats en pratique clinique courante, notamment sur la population simulée, qui n'intègre aucun patient de score ECOG supérieur à un. L'efficacité est alors estimée sur une population qui semble être en meilleur état de santé que celle qui pourra réellement être traitée en vie réelle. Ce manque de transposabilité peut avoir un impact non négligeable sur l'estimation de la qualité de vie et l'efficacité relative en pratique clinique courante.

Concernant l'analyse d'impact budgétaire, cette méthode est également acceptable bien qu'elle soulève une réserve mineure que nous avons mentionnée précédemment.

Concernant les résultats, le prix public du pembrolizumab et selon les parts de marché prévisionnelles envisagées par l'industriel, l'impact budgétaire sur les dépenses de l'Assurance maladie est de [REDACTED] d'euros pour le traitement de [REDACTED] patients sur un horizon temporel de trois ans. Cet impact budgétaire représente une augmentation de 110 % dans cette indication.

Concernant la conclusion, compte tenu de ce qui précède, on rappelle que le résultat au prix public de 2 647 euros, le RDCR est de 47 333 euros par QALY *versus* les traitements standards. Nous souhaitons également écrire que l'incertitude entourant ces résultats est limitée compte tenu des nombreuses analyses de sensibilité présentées et confortant la robustesse des résultats. Il est cependant important de souligner que les résultats sont conditionnés à deux éléments :

- Le premier concerne la proportion de patients qui ont un score ECOG supérieur à un qui seront traités en vie réelle.

- Le deuxième point concerne la durée de traitement par pembrolizumab qui, dans le cadre de cette analyse, a été fixée à un maximum de deux ans, sans que cela ne soit vraiment spécifié dans la posologie de l'AMM.

Concernant les résultats de l'impact budgétaire, comme nous l'avons déjà dit, l'introduction de pembrolizumab dans cette nouvelle indication engendrerait un surcoût de [REDACTED] d'euros sur trois ans, soit une augmentation de 110 % dans cette indication, dont le coût du pembrolizumab serait majoritaire, représentant 76 % du coût total de la prise en charge.

Enfin, nous souhaitons également rajouter un point dont nous pourrions discuter par la suite concernant le mécanisme d'action systémique des immunothérapies, qui se traduit par une multiplication des indications dans la prise en charge des cancers, dont les impacts budgétaires attendus mettent en danger la soutenabilité et l'équité du système de santé. Le déploiement massif des immunothérapies dans le traitement du cancer justifierait la mise en place d'un mécanisme de régulation de leur prix qui ne soit pas fondé sur une approche par indication.

Comme nous vous l'avons dit précédemment, les résultats sont conditionnés à deux points. Pour cela, nous souhaitons demander différentes données complémentaires afin de corroborer les données estimées dans le cadre de cette analyse. Le premier point concerne la survie à long terme, notamment la proportion de patients qui seraient considérés comme guéris et qui auraient arrêté le pembrolizumab à deux ans. Le deuxième point concerne également le recueil de données de qualité de vie en vie réelle.

Merci de votre attention et nous sommes à l'écoute de vos questions.

M^{me} PARIS.- Merci beaucoup. Nous commençons par les questions ou par les rapporteurs. On écoute les rapporteurs. Sylvain Pichetti est là. Je ne vois pas Emmanuelle Fourneyron.

Sylvain.

M. PICHETTI.- De toute façon, on avait une vision assez convergente avec Emmanuelle sur le dossier. Dans ce dossier, je pense qu'on peut commencer par saluer la qualité des analyses mises en œuvre par l'industriel, puisque les analyses ont plutôt été bien réalisées, avec une certaine rigueur méthodologique, ce qui, peut-être, est aussi l'effet de l'expérience de l'industriel, puisque cet avis est le dixième rendu par la CEESP pour le produit pembrolizumab – je reviendrai sur ce point.

Je vais parler de rigueur méthodologique, mais elle n'empêche pas que le dossier présente deux réserves importantes :

- La première tient à l'absence de prise en compte d'une méta-analyse publiée par le NICE qui introduit une incertitude sur le positionnement du traitement panitumumab sur la frontière d'efficience.
- La seconde est en lien avec la validation interne. Le modèle mixte qui estime les scores d'utilité présentés en analyse de référence dans le rapport technique n'a pas été intégré dans le modèle d'efficience déposé.

En outre, on a quand même envie de souligner que la population simulée n'intègre aucun patient de score ECOG supérieur à un, ce qui va générer un doute sur la transposabilité des résultats obtenus, avec un impact potentiellement non négligeable sur l'estimation de la qualité de vie et de l'efficacité relative en pratique clinique courante.

Enfin, j'ai envie de terminer par une réflexion plus générale sur le choix de la tarification pour les médicaments pour lesquels on a une multiplication des indications, comme dans le cas précis des immunothérapies pour le traitement du cancer. On perçoit les limites d'une tarification par indication qui peut avoir un côté très inflationniste. Il pourrait y avoir un intérêt collectif à réfléchir à des mécanismes de régulation de prix qui ne soient pas fondés sur une approche par indication.

Merci à l'équipe du service qui a traité ce dossier avec grande rigueur et merci pour les échanges que nous avons eus.

M^{me} PARIS.- Merci beaucoup. Je vois une main levée. Dominique avait une question.

M^{me} POLTON.- Est-ce qu'on pourrait revenir à la diapositive où on présente le résumé ? Je voulais juste souligner quelque chose. Dans la façon dont on le présente, on dit que l'incertitude entourant ces résultats est limitée, c'est-à-dire que, manifestement, il y a eu beaucoup d'analyses de sensibilité, probabilistes, déterministes, etc. Manifestement, le dossier était bien fait, c'est peut-être la façon dont on le formule, mais en même temps, après, ce que vous avez signalé dans les réserves majeures ou dans les sources, ce sont de grosses sources d'incertitude aussi. C'est cela que je trouve sur la façon de dire, parce qu'on dit que l'incertitude entourant les résultats est limitée, mais pas tant que cela, si je comprends bien, parce que si on n'a aucun résultat sur le score ECOG, je ne sais pas ce que cela représente dans la population. Si j'ai bien compris, le panitumumab, comme il n'y a que 10 % des patients, ce n'est peut-être pas énorme.

Ma question sur les scores ECOG, parce qu'on voit à chaque fois qu'en réalité, la différence avec la vie réelle, c'est que ces patients ne sont pas inclus dans les essais. Est-ce qu'on a une petite idée ? Je sais bien qu'on ne peut pas avoir d'idée, puisque justement ils ne sont pas inclus, mais quelque part, est-ce qu'à l'expérience ou est-ce qu'avec d'autres données de vie réelle, on se dit c'est le type même d'incertitude majeure, qui peut doubler, tripler ? Je sais qu'en disant cela,

vous allez me dire : « Ce n'est pas possible de le dire », mais à un moment donné, est-ce qu'il ne faudrait pas essayer de s'outiller pour se dire par rapport à ce delta de la vie réelle, c'est quelque chose qui pèse lourd dans la balance de l'incertitude ou pas ? Je n'en sais rien, parce que je ne connais pas bien les proportions ni les deltas observés dans la vie réelle.

Finalement, quand on fait la liste des incertitudes liées aux réserves, plus les incertitudes que vous soulignez – sur le score ECOG, je ne sais pas si vous avez émis une réserve ou pas – en tout cas, il n'y a peut-être pas tout. La durée de traitement, il n'y a pas de réserve importante non plus, mais c'est aussi une source d'incertitude. Je finis par me demander, on est à 47 000 euros, ce n'est pas si mal que cela. C'est à la fois très cher et en même temps, par rapport à ce qu'on voit parfois, ce n'est pas si mal. Cela a l'air bien fait comme modèle. Qu'est-ce qu'on pense de ce que pourrait être la zone d'incertitude liée à ces phénomènes-là ? Je pense qu'on n'en a pas forcément l'idée, mais je voulais juste poser la question.

M^{me} PARIS.- Merci. Tu peux répondre tout de suite ?

Une chef de projet du CEESP.- Pour rappel, il n'y a pas de réserve majeure. Ce sont deux réserves importantes où l'incertitude a pu être estimée, notamment sur le panitumumab. C'est une incertitude qui reste limitée dans la mesure où il est attendu que 10 % des patients sont traités. Concernant le score ECOG, l'étude en vie réelle de Tougeron, je n'ai pas le chiffre exact en tête, mais c'est aux alentours de 20 % des patients qui seraient avec un score ECOG supérieur à un. Effectivement, l'incertitude entourant ce résultat sur cette population reste limitée, si on peut dire, en raison uniquement de 19 % de patients qui auraient un ECOG supérieur à un.

M^{me} POLTON.- Merci beaucoup.

M^{me} PARIS.- Merci. Maria-Laura voulait poser une question, mais peut-être que c'était la même et qu'on a répondu.

M^{me} SILVA.- C'était justement pour revenir un petit peu naïvement sur le score ECOG pour les nouveaux, pour expliquer les différences, parce que c'est de zéro à deux et l'impact, puisque c'est une réserve majeure, un tout petit peu plus d'informations là-dessus s'il vous plaît, si possible.

M. PICHETTI.- Il y a une réserve mineure sur le score ECOG, il me semble.

M^{me} SILVA.- C'est mineur. OK.

Une chef de projet du CEESP.- Pour rappel, il n'y a aucune réserve majeure sur ce dossier. Il y a uniquement deux réserves importantes et cinq réserves mineures sur l'efficacité. Le score ECOG, en oncologie, est un score qui permet de qualifier l'état de santé du patient. On dit que le score ECOG 0,1 peut être qualifié pour un patient de bon état de santé et au-delà d'un, les patients peuvent être déclarés en mauvais état de santé. C'est un score classique d'inclusion dans les

essais cliniques en oncologie, puisque dans les essais cliniques, seuls les patients en bon état de santé sont généralement inclus dans l'essai. C'est pour cela que c'est souvent une limite qui revient, puisqu'on se base sur les données de l'essai clinique qui intègre rarement les patients avec un score ECOG supérieur à un. Je ne sais pas si j'ai répondu à votre question.

M^{me} SILVA.- Oui, merci.

M^{me} PARIS.- Merci beaucoup. Je n'ai pas l'impression qu'Emmanuelle nous ait rejoints. Elle a peut-être eu un souci. Est-ce qu'on peut revenir sur la dernière phrase de la formulation de la conclusion ? Cette question de multiplication des indications des immunothérapies, j'aurais dû réagir avant, on en a parlé la dernière fois, mais à propos du mécanisme de régulation des prix qui ne soit pas fondé sur une approche par indication, peut-être qu'on ne s'est pas complètement arrêté sur ce sujet la dernière fois et je me demande si on a un accord unanime de la CEESP sur cette question. Il y a différentes façons de tarifier les médicaments multi-indications.

Une des options souvent adoptées par un certain nombre de pays, en partie par le CEPS aujourd'hui, c'est d'essayer de faire un prix par indication et de recueillir des données sur l'utilisation par indication, puisque c'est possible, en tout cas pour les médicaments de la liste en sus, puisque, si un médicament a plus de valeur clinique dans une indication ou dans une autre, et un meilleur ratio coût-efficacité dans une indication que dans une autre, on peut imaginer que la volonté à payer soit différente pour les différentes indications.

Du coup, il est exact que ces médicaments ont un impact budgétaire très important, mais je me demande si, à ce stade, on devrait écrire la dernière phrase et si on a un accord global sur cette dernière phrase. Je suis désolée, j'aurais dû réagir avant parce qu'en plus, on a vu ce dossier en détail en groupe de travail. *A priori*, nous étions tous d'accord. Je ne sais pas s'il y a des réactions.

M^{me} POLTON.- Peut-être qu'on pourrait écrire une phrase plus générique. Cela peut inciter à réfléchir au mécanisme de tarification et de régulation, peut-être plus que de préciser que ce serait des mécanismes qui ne seraient pas par indication, qui là nous entraîne peut-être trop loin.

M^{me} PARIS.- Dans un débat de fond que nous n'avons pas eu depuis un petit moment. Il y a ne serait-ce qu'un an ou deux ans, on ne réfléchissait pas forcément avec les mêmes connaissances sur les pratiques. Effectivement, je serais pour une formule moins engageante.

Driss.

M. BERDAI.- C'était pour aller dans le même sens. Il y a une préoccupation par rapport à un sujet qui est bien déterminé dans la première partie du paragraphe. Proposer d'emmener une solution qui pourrait passer par une approche spécifique par indication a des conséquences en termes organisationnels, en termes de mécanique, qui pourraient être compliquées. J'ai en tête

l'exemple des médicaments orphelins pour lesquels, pour un même principe actif, on peut avoir deux statuts réglementaires. Je ne fais pas référence au prix, mais *in fine*, c'est une conséquence sur le prix. Cela va nécessiter notamment le fait qu'il s'agisse maintenant de deux spécialités différentes, c'est-à-dire qu'on demande deux non-spécialités et deux circuits différents pris en charge. C'est pour aller dans le même sens, c'est-à-dire de soulever la question sans suggérer une solution dont la déclinaison pratique pourrait être compliquée et pour laquelle il pourrait y avoir toute une réflexion sur la mise en œuvre pratique. Soulever la question me paraît important.

M^{me} PARIS.- On pourrait garder le début de la phrase : « Le déploiement massif des immunothérapies justifierait la mise en place de mécanismes de régulation spécifiques. »

M^{me} POLTON.- « Justifierait d'une réflexion. »

M. VINAY.- Je suis d'accord avec Dominique, réflexion, c'est pas mal.

M^{me} PARIS.- Sur le mécanisme de régulation des prix.

M^{me} POLTON.- De régulation et de tarification. Est-ce que je peux me permettre ? On n'avait pas dit que « mettait en danger la soutenabilité et l'équité », c'était un peu moins clair, la question de l'équité que la question de la soutenabilité qui est directe ? On avait conclu qu'il fallait le laisser, mais j'ai tout à fait le souvenir de la discussion qu'on avait eue.

Une chef de projet du CEESP.- Oui, complètement. C'est pour cela que j'ai remis cette phrase. Comme on avait été un petit peu pressé à la fin de la dernière commission, je pensais que c'était important que l'on repare plus précisément des termes exacts aujourd'hui.

M^{me} PARIS.- Frédéric.

M. PIERRU.- J'aimerais comprendre les attendus de ce débat. Je vois bien le risque inflationniste d'une tarification par indication. Est-ce qu'il existe des alternatives dans d'autres pays qui permettent justement de contrecarrer cet effet inflationniste ? C'est une question de profane, mais est-ce qu'on a le choix, par rapport à ce mécanisme de régulation et de tarification de ces produits ? Je sais bien qu'un RDCR de 47 333 euros par QALY, on a vu pire. Cela fait plusieurs fois que j'entends qu'on a vu pire, mais ce n'est quand même pas rien. Je voulais savoir quelle est l'alternative éventuellement d'un autre mode de tarification.

M^{me} PARIS.- Je peux répondre en partie, parce qu'on a regardé, à l'époque où j'étais à l'OCDE, comment faisaient les autres pays, comment on peut faire avec cela. L'idée d'une tarification à l'indication qui, je pense, a dû être proposée par les industriels et peut-être par les annonces d'évaluation, c'est que, si on a deux indications qui ont un ratio coût-efficacité très différent, c'est-à-dire une indication à 150 000 euros par QALY et l'autre à 50 000 euros par QALY, on a deux solutions. Je parle de prix net, parce qu'en général, ce qui se passe aujourd'hui dans l'ensemble

des pays, c'est qu'on a un prix facial qui ne change pas et, par une remise, on obtient un prix net. Soit on a un prix net unique que le payeur va essayer de caler entre deux valeurs, en se basant ou non d'ailleurs sur l'évaluation médico-économique, cela dépend des pays. Parfois, il va juste se baser sur le volume vendu et prendre un prix moyen qui va se rapprocher du prix le plus bas ou du prix le plus haut, si jamais il s'appuie sur l'évaluation médico-économique.

L'autre solution, c'est de dire dans cette indication, le produit est très coût-efficace, donc je suis prêt à payer le prix que l'industriel demande. Dans l'autre indication, en général, il est moins efficace, c'est cela que cela veut dire, j'aimerais bien payer un peu moins. Le payeur va chercher à comprendre quel volume, quelle population cible est traitée avec chacune des indications pour ensuite payer plus cher l'indication dans laquelle le médicament est efficace, moins cher quand le produit est moins efficace. Ce n'est pas, par essence, inflationniste. Tout dépend comment sont fixés les prix de chaque indication ou comment est fixé le prix moyen quand il n'y en a qu'un. Ce n'est pas nécessairement inflationniste.

M. PIERRU.- J'ai une autre question. C'est une question de convention. À partir de quel RDCR les membres de la CEESP commencent à sauter sur leur fauteuil ? Ces prix sont impressionnants. Je me demande à partir de quel moment les gens commencent à tomber de leur chaise.

M^{me} PARIS.- On l'a dit sur ce dossier en parlant des autres indications de Keytruda et en parlant d'autres médicaments que l'on a vu passer en CEESP, que le RDCR est relativement faible. On ne peut pas dire faible, mais par rapport à d'autres choses que l'on a vues.

M^{me} POLTON.- On a vu des 800 000 euros par QALY.

M^{me} PARIS.- La question de la valeur de référence, nous l'avions abordée avec l'ancienne CEESP. Faut-il retravailler sur cette question d'une valeur de référence, c'est-à-dire une valeur à partir de laquelle on dirait non, il serait déraisonnable de payer un prix ou un RDCR supérieur à cette valeur ? Je pense qu'il faut qu'on la remette sur notre établi, puisque personne ne s'en empare politiquement. On pourrait peut-être suggérer quelque chose. La réponse, on ne l'a pas encore, mais la question est posée. Ce n'est pas une question qu'on ignore.

M. PIERRU.- Je voulais juste savoir s'il y avait une convention implicite.

M^{me} PARIS.- Pas encore.

M^{me} POLTON.- On peut dire quand même qu'il y en a dans d'autres pays, pas beaucoup d'ailleurs, notamment en Angleterre avec le NICE qui avait un seuil. Tout cela est maintenant beaucoup plus flou que ça ne l'était auparavant. Il avait un seuil à 30 000 pour les médicaments courants et qui était monté à 50 000 pour des médicaments qui étaient destinés à allonger la vie en fin de vie.

M. PIERRU.- On n'est pas loin avec 47 333.

M^{me} POLTON.- Dans certains pays, on a des valeurs un peu plus élevées.

M^{me} PARIS.- Un certain nombre de pays ne publient pas un seuil explicite, mais travaillent avec des seuils en réalité. Dans les pays européens, on invoque plus souvent des 80 000 euros par QALY, mais comme un maximum. Cela ne veut pas dire que tout médicament peut revendiquer un RDCR de 80 000 euros.

J'ai deux demandes de parole, Hans-Martin, puis Claire.

M. SPATH.- Merci. Juste un complément d'information par rapport à la première question à laquelle Valérie Paris a très bien répondu. C'est bien un industriel qui a proposé cette façon de négocier les prix par indication. C'est Roche. Depuis les années 2000, ils savaient qu'ils allaient avoir beaucoup de médicaments de chimiothérapie et de médecine personnalisée qui allaient être utilisés dans plusieurs indications.

Pour revenir à cette discussion, comme Dominique Polton l'a déjà dit, même le NICE qui a affiché 30 000 livres d'emblée, comme (inaudible 00 :45 :44) maximale, il a modulé ses traitements en fin de vie, de cancer. Le fonds pour le cancer a été créé pour accepter peut-être au-dessus, pour évaluer encore plus en vie réelle. Il a mis de l'eau dans son vin, dans sa bière anglaise plutôt. Il y a quand même aussi une référence, Valérie Paris pourra me corriger, proposée par l'OMS, je crois que c'est trois fois le PIB.

M^{me} PARIS.- L'OMS a avancé ce chiffre de trois fois le PIB *per capita*, puis ils sont revenus sur cette affirmation. Ils refusent maintenant qu'on leur attribue. Ils disent que ce n'est pas exactement ce qu'ils ont voulu dire.

██████ tu veux compléter sur ce point particulier ?

██████ Ils sont revenus sur ce critère qui avait été établi dans un contexte extrêmement particulier et en particulier dans le cadre d'un travail qui concernait plutôt des pays en développement et des pays dans lesquels le système de santé déjà mis en place était beaucoup moins élaboré que celui qu'on peut connaître. Ils ont dit très clairement que cela ne devait pas être utilisé comme une référence pour les évaluations coût-efficacité dans des pays qui seraient plutôt du niveau de la France.

M^{me} PARIS.- Merci. C'est ce que j'ai retenu aussi.

Claire.

M^{me} GRANON.- Je voulais juste préciser que l'état général dans les essais cliniques, c'est à la volonté de l'industriel ou du promoteur de l'essai. Il n'y a pas de règle disant : « Il faut que dans les essais cliniques, on ait des patients en bon état », en tout cas en phase 3, puisqu'on est sur de

l'efficacité. Si les industriels voulaient que leurs produits puissent être représentatifs de la population générale, ils pourraient tout à fait décider d'inclure d'autres patients, puisque les études de toxicité ont été faites auparavant.

D'autre part, je trouve qu'il y a une ambiguïté justement sur l'état général, entre l'état général lié à l'âge et l'état général lié à l'évolution, en particulier en cancérologie, de la tumeur. Et là, on n'a pas d'éléments entre les deux et on n'a pas non plus d'éléments statistiques pour savoir quelle part représente cette population de tel état général parmi la population générale ayant la même maladie. Là, je trouve qu'il y a un petit manque de données, en tout cas à ma connaissance. Ce serait intéressant de regarder s'il y a des enregistrements de données ou de nous les indiquer.

M^{me} PARIS.- Entendu. C'est une réflexion plus large que pour cet avis, n'est-ce pas ?

M^{me} GRANON.- Oui, tout à fait.

M^{me} PARIS.- Merci. Est-ce que nous modifions la partie de la phrase sur l'équité ? Je vois bien ce qu'on veut dire par là. Si en consacrant ce montant du budget à des stratégies thérapeutiques qui ont un RDCR malgré tout relativement élevé par rapport à d'autres choses, on aspire une partie du budget qui pourrait être potentiellement utilisée de manière plus efficiente. Ce n'est pas complètement direct. J'ai bien entendu que c'était une phrase qu'on a utilisée à plusieurs reprises dans les avis dans le passé. Je n'ai pas de vue très forte. Je trouve que ce n'est pas immédiat comme interprétation.

M^{me} POLTON.- Frédéric a indiqué dans le *chat* qu'il fallait, selon lui, la garder. Je le signale, parce que je l'ai vu s'afficher.

M^{me} PARIS.- Merci de me le dire, parce que je ne l'avais pas vu. Il faut la garder.

Hans-Martin.

M. SPATH.- Il faut peut-être séparer dans la phrase les deux idées, soutenabilité du système de santé et l'équité entre les prises en charge ou quelque chose comme ça. Dans la même phrase, mais séparer les deux idées. Ce n'est pas vraiment l'équité du système de santé. C'est l'équité entre les patients, entre les personnes.

M^{me} PARIS.- La soutenabilité du système de santé et l'équité.

M^{me} POLTON.- Gardons la formulation précédente.

M^{me} PARIS.- Driss.

M. DEBAI.- Effectivement, l'équité, quel que soit le coût que représentent certaines prises en charge, le système devrait compenser en assurant la garantie d'une équité *in fine*, en répartissant les charges de manière à maintenir l'équité. C'est peut-être une vision naïve. Néanmoins, je suis,

comme cela a été dit par d'autres, en faveur du maintien parce qu'on est dans un système qui doit garantir l'équité. Effectivement, en pratique, je vois mal, lorsque certaines prises en charge extrêmement coûteuses auront accaparé une partie des moyens disponibles, comment cette équité, *in fine*, pourra être garantie. Je serai assez en faveur du maintien de la formulation initiale, parce que c'est aussi l'équité du système de santé que l'on doit maintenir. C'est notre principe général d'Assurance maladie qui est basé sur cette équité.

M^{me} PARIS.- Dominique.

M^{me} POLTON.- Je n'ai pas de problème pour le maintenir du tout. Je voulais juste dire qu'une forme d'équité, c'est typiquement la raison pour laquelle les Anglais l'ont fait, c'est pour avoir une forme d'équité qui est de dire une vie ou une année de vie à QALY doit valoir la même chose et on n'admettra pas que le QALY de certains soit beaucoup plus valorisé que le QALY d'autres. C'est exactement une raison d'équité. D'une certaine façon, on pourrait dire que la multiplication de ces indications, si elles avaient toutes des RDCR acceptables, il n'y a pas de raison que cela impacte l'équité dans un sens négatif. Cela dépend complètement du ratio coût-efficacité qui est aussi une forme de distribution de l'argent qui est qu'une vie vaut une année de vie partout, en tout cas, on doit être dans une fourchette qui garantit une forme d'équité. C'est exactement le sens de ces seuils. Je trouve, d'un point de vue contractuel, que c'est discutable, mais cela ne pose aucun problème de le garder.

M^{me} PARIS.- Entendu. Hans-Martin.

M. SPATH.- (inaudible) formulation quand Driss a parlé : « L'équité dans l'allocation des ressources ».

M^{me} PARIS.- Pourquoi pas. J'ai la soutenabilité du système et l'équité dans l'allocation des ressources. Je pense que nous sommes prêts à voter. L'allocation des ressources, je pense que c'est bien. Sommes-nous prêts à voter ? Je pense que oui.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} FERRETI.- Il y a 18 votants, 18 votes pour le compte rendu.

M^{me} PARIS.- Merci beaucoup pour vos présentations.