

Commission Évaluation Économique et Santé Publique

14 décembre 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 472 CABOMETYX (IPSEN Pharma)

M^{me} PARIS.- Si je comprends bien, nous commençons par Cabometyx en association à Opdivo. Les chefs de projet nous présentent le dossier.

Une chef de projet du SEESP.- Merci beaucoup, Valérie, pour cette introduction. Je profite aussi de la présentation de ce dossier pour remercier chaleureusement Driss Berdaï et Fanny Monmousseau, nos rapporteurs.

M^{me} PARIS.- Tous les rapporteurs de ces deux dossiers, parce qu'ils ont été particulièrement mobilisés.

Une chef de projet du SEESP.- Tout à fait. Les échanges avec vous trois ont été extrêmement fructueux et bénéfiques à l'instruction du dossier. Merci beaucoup.

Nous commençons par Cabometyx en association avec Opdivo dans le traitement en première ligne des patients adultes atteints d'un carcinome à cellule rénale avancé à cellules claires ou comportant un contingent de cellules claires.

Concernant le contexte du produit, il a fait l'objet d'une AMM en procédure centralisée en mars 2021. La demande de remboursement est restreinte par rapport à l'AMM puisqu'elle ne concerne que les patients adultes atteints d'un carcinome à cellules rénales avancées à cellules claires ou comportant un contingent de cellules claires, ce qui représente à peu près 80 % de la population de l'AMM, puisque l'AMM ne précise pas le détail du carcinome à cellules rénales avancées.

Le SMR revendiqué est important. L'ASMR revendiquée est de III versus le sunitinib, le comparateur de l'essai clinique. Vous avez à l'écran les prix modélisés, la population cible pour laquelle l'industriel prévoit une évolution de 6 417 patients la première année à 6 821 patients la troisième année. Le chiffre d'affaires dans l'indication est estimé à [REDACTED] d'euros à deux ans. Et sur la totalité de l'indication, on atteint un chiffre d'affaires de quasiment [REDACTED] d'euros par an à deux ans également.

À l'écran, les différentes recommandations en termes de prise en charge de la pathologie, sachant que le carcinome à cellules rénales représente à peu près 3 % des tumeurs malignes de l'adulte. La forme la plus fréquente, qui représente 70 à 85 % des cas, c'est le carcinome à cellules claires et à peu près 30 à 40 % des stades localisés vont évoluer vers un stade avancé ou métastatique.

La principale information du tableau, c'est que les recommandations varient en fonction du pronostic du patient puisque dans le cas du pronostic favorable, les recommandations prévoient soit l'association pembrolizumab plus axitinib, soit cabozantinib plus nivolumab en première

intention, avec une possibilité de traiter par sunitinib, pazopanib et éventuellement tivozanib selon les recommandations.

À l'inverse, dans le pronostic intermédiaire ou défavorable, vous avez les mêmes traitements, mais il y a également une place pour ipilimumab et nivolumab en association et vous verrez que ce point est un élément important d'analyse critique du dossier.

Concernant les données intégrées dans la modélisation, l'essai principal, c'est l'essai clinique *CheckMate 9ER* qui comparait l'association cabozantinib plus nivolumab au sunitinib. Les critères de jugement, c'était la survie sans progression et la survie globale comme critère secondaire hiérarchisé. C'est un essai de phase 3 multicentrique randomisé en ouvert et en groupe parallèle, qui prévoyait des critères de stratification selon le score pronostic, la région géographique et le statut d'expression PDL1 et qui a inclus 651 patients.

Les résultats de l'essai clinique *CheckMate* avec une extraction à la date du 30 mars 2020, j'insiste sur cette date parce qu'elle est différente entre les deux dossiers. Concernant la survie en progression dans la population en intention de traiter, on a une survie sans progression médiane de 16,59 mois dans l'association cabozantinib plus nivolumab versus 8,31 mois pour le bras sunitinib, ce qui conduit à un HR de 0,51 avec un intervalle de confiance de 0,41 à 0,64.

Concernant la survie globale, toujours dans la population ITT, nous observons que la survie globale n'est pas atteinte dans le bras cabozantinib plus nivolumab, n'est pas non plus atteinte dans le bras sunitinib, même si on a un petit peu plus d'intuition de ce qu'on pourrait observer puisqu'on a la borne basse de l'intervalle de confiance, donc le HR calculé, mais qui est limité et interprétable à court terme uniquement, de 0,60 avec un intervalle de 0,40 à 0,89.

Concernant l'analyse de l'efficacité, les choix structurants n'appellent pas de commentaire particulier. L'objectif est d'établir une frontière d'efficacité avec toutes les options thérapeutiques pertinentes. Le type d'analyse est une analyse utilité compliquée par une analyse en année de vie gagnée. La perspective est collective restreinte au système de soins. L'horizon temporel est de 15 ans et le taux d'actualisation de 2,5 %.

Concernant la population d'analyse et les comparateurs, dans l'analyse de référence, l'industriel a pris la population totale de l'indication qui correspond au périmètre de remboursement et qui regroupe le sous-groupe à pronostic favorable et le sous-groupe à pronostic intermédiaire et défavorable. Comme je vous le disais au moment de la présentation des recommandations de traitement, on voit bien que l'association ipilimumab plus nivolumab n'est indiquée que dans le sous-groupe de la population à pronostic intermédiaire et défavorable, qui représente à peu près 80 % de la population d'analyses.

Des analyses complémentaires ont été proposées par l'industriel en sous-population dans le pronostic favorable qui représente un peu moins de 23 % des patients de l'essai, d'une part, et d'autre part, le sous-groupe à pronostic intermédiaire était favorable avec un peu plus de 77 % des patients. Cela est pertinent puisqu'on n'a pas les mêmes comparateurs entre les sous-groupes. C'est tout à fait pertinent de faire des analyses en sous-groupe, mais l'essai clinique n'ayant pas été désigné pour montrer un résultat dans ces analyses en sous-population, on ne peut retenir ces analyses complémentaires qu'à titre exploratoire. On vous propose une réserve importante sur l'intégration du comparateur nivolumab plus ipilumab dans l'analyse de référence en population totale, tous pronostics confondus compte tenu du fait que ce comparateur n'est pas pertinent pour un peu moins du quart de la population. En tout cas, c'est la part qui est observée dans l'essai clinique.

Concernant la modélisation, l'industriel a choisi un modèle d'aire sous la courbe avec trois états de santé : la survie sans progression, la survie post-progression et le décès, un choix classique pour ce type de pathologie, mais qui soulève une difficulté particulière dans le contexte de ce produit, puisque la survie globale après progression est peu observée dans l'essai clinique. Il y a peu de patients qui passent en deuxième ligne de traitement au cours de l'essai clinique, alors que cette pratique est largement attendue.

Cela nous conduit à une proposition de réserve importante libellée de la façon suivante : Choix d'un modèle d'aire sous la courbe qui ne décrit que partiellement l'histoire naturelle de la maladie sur un horizon temporel de 15 ans. La durée de suivi de l'essai pivot n'a pas permis d'obtenir des données matures sur la survie globale, ce qui limite la justification de ce type de modèle. L'efficacité des traitements spécifiques à la deuxième ligne n'est pas complètement prise en compte, alors qu'il est attendu que 75 % des patients en bénéficient ». Ce 75 % est le chiffre simulé et prévu par le laboratoire qui a soumis. Il s'appuie sur une étude en pratique courante.

Concernant la comparaison indirecte et l'extrapolation des données, le laboratoire a fait une méta-analyse en réseau pour estimer l'effet relatif du sunitinib, qui est le comparateur commun historique à l'ensemble des comparateurs de l'analyse d'efficacité, versus nivolumab et ipilumab d'un côté, pembrolizumab plus axitinib d'un autre côté, et pazopanib comme quatrième comparateur.

Le laboratoire a choisi de retenir la méthode de Ouwens en rejetant une autre analyse fondée sur le hazard ratio du fait de la non-vérification de l'hypothèse de proportionnalité des risques, ce avec quoi on est complètement en accord. L'hypothèse des risques proportionnels n'est effectivement pas vérifiée. Sur le graphique, ce sont les extrapolations des courbes de survie

selon la méthode Ouwens pour la survie globale à gauche et pour la survie sans progression à droite.

Nous vous proposons, sur cette approche, une réserve importante liée à l'immaturité des données observées dans l'essai clinique. Nous vous proposons de la formuler de la façon suivante : « *L'estimation de la survie globale, au-delà de l'essai clinique, repose sur l'extrapolation des données de l'essai clinique tchèque Checkmate 9ER, dans lequel peu d'événements sont observés, en particulier pour la prise en charge attendue par les traitements de deuxième ligne et sur l'hypothèse d'un maintien d'effet traitement sur tout l'horizon temporel, ce qui fragilise l'extrapolation de la survie globale et la rend incertaine au-delà de l'essai clinique* ».

Concernant les événements intercurrents modélisés dans la simulation, il y a des événements indésirables. L'industriel a retenu des événements indésirables de grade 3, 4 liés au traitement observé chez au moins 5 % des patients dans l'un des bras de traitement. La durée de traitement est équivalente à la survie sans progression par hypothèse et les traitements de post-progression sont simulés en prenant l'observation de la proportion de patients depuis l'étude de Thierry Vuillemin. La répartition des traitements est définie à partir d'une étude de marché et la durée de traitement est simulée à partir des durées observées dans les essais cliniques en seconde ligne.

Nous vous proposons ici une réserve importante sur la modélisation non homogène des coûts et de l'efficacité des traitements de seconde ligne, puisque l'industriel n'observe que l'efficacité observée dans l'essai clinique qui concerne une minorité de patients, à peu près 11 % dans le bras cabozantinib plus nivolumab et à peu près 25 % dans le bras sunitinib, alors qu'il simule les coûts pour 75 % des patients dans la modélisation.

Je laisse la chef de projet continuer pour la qualité de vie.

Une chef de projet du SEESP.- Bonjour à tous. Merci. Concernant la qualité de vie, un modèle mixte à mesures répétées a été utilisé pour estimer les scores d'utilité qui vont être intégrés dans le modèle et des scores d'utilité indépendants des bras de traitement ont été appliqués. Quant à l'estimation des scores des désutilités, selon l'industriel, l'étude pivot aurait permis d'estimer la désutilité liée aux EI. Si la mesure de l'utilité a été effectuée lorsque aucun EI n'était apparu, l'utilité était définie comme une utilité non liée aux EI. Je ne sais pas si c'est clair, mais en d'autres termes, une utilité EQ-5D a été considérée comme associée à un EI (événement indésirable) si cette mesure s'est déroulée pendant une période au cours de laquelle un événement indésirable est survenu. Sauf que l'industriel n'a pas justifié cette observation, donc l'application de cette hypothèse. Nous vous proposons une réserve importante sur ce point.

Au niveau des coûts, les catégories de coûts et leur valorisation ont été jugées acceptables. Comme vous pouvez le constater, le coût d'acquisition de Cabometyx et nivolumab représente le poste de coût le plus important, 76 % du coût total. Cela constitue la principale différence de coûts par rapport au comparateur, notamment sunitinib, pazopanib, nivolumab plus ipilumab.

Je passe à la présentation des résultats et des analyses de sensibilité associées. La frontière d'efficience est constituée de Cabometyx plus nivolumab, de nivolumab plus ipilumab et de pazopanib. Pembrolizumab plus axitinib et sunitinib n'apparaissent pas sur la frontière d'efficience. Comme vous pouvez le voir, sunitinib est dominé strictement par pazopanib, étant plus cher et moins efficace et pembrolizumab plus axitinib est dominé par Cabometyx plus nivolumab pour ces mêmes raisons.

Le RDCR de cabozantinib plus nivolumab s'établit par rapport à nivolumab plus ipilumab, s'établit à 287 000 euros par QALY. Ce résultat est invalidé par une incertitude globale majeure en raison des différentes critiques qui vous ont été présentées et qui ont fait l'objet de réserves importantes. Nous reviendrons sur ce point lors de la présentation des conclusions.

Au niveau du diagramme de Tornado, les principaux (inaudible 02 :07 :41) sont les coûts mensuels de Cabometyx et nivolumab respectivement dans leur association et le taux d'actualisation et le scénario ayant l'impact le plus important sur le RDCR est celui retenant la loi Log logistic pour extrapoler les données de survie globale. Ce scénario conduit à augmenter le RDCR de 96 %. Ce scénario témoigne bien d'une incertitude autour de l'extrapolation de ces données de survie globale qui sont immatures, que la chef de projet vous a présentés en début de présentation.

Au niveau des analyses probabilistes, on vous propose une réserve importante à ce niveau puisque l'industriel n'a pas intégré, dans cette analyse de sensibilité, des variables d'efficacité et d'effet relatif des traitements en analyse principale. Cette analyse probabiliste ne peut être interprétée de façon robuste en raison de ce manquement.

Je passe à l'analyse d'impact budgétaire. Concernant les choix structurants, rien à signaler. L'objectif était de déterminer l'impact financier de l'introduction et la diffusion de l'association nivolumab plus ipilumab dans l'indication évaluée. La population est identique à celle de l'analyse de l'efficience. La perspective est conforme au guide méthodologique, donc une perspective d'assurance maladie obligatoire. Un horizon temporel de trois ans a été retenu. Les comparateurs sont identiques également à ceux inclus dans la liste de référence. Un scénario sans pembrolizumab incluant les traitements va être comparé à un scénario avec nivolumab plus cabozantinib qui seront inclus dans ce scénario.

L'impact budgétaire est établi à 38 millions d'euros sur trois ans. L'augmentation des dépenses est principalement portée, comme vous pouvez le constater sur le graphique, par les postes de coûts associés aux coûts d'acquisition et d'administration des traitements. Les autres postes de coûts générant des dépenses supplémentaires, mais dans une moindre mesure, sont les coûts de suivi et les coûts des événements désirables. Les postes de coûts des traitements de deuxième ligne et des coûts de fin de vie génèrent des économies.

Concernant les scénarios faits au niveau de l'analyse d'impact budgétaire, celui ayant l'impact le plus important de 38 % est le scénario dans lequel les traitements de deuxième ligne ne sont pas modélisés.

Je passe à la synthèse des réserves. Au total, nous avons sept réserves importantes au niveau de l'analyse de l'efficacité et deux réserves importantes au niveau de l'impact budgétaire. Vu que toutes ces réserves vous ont été présentées, je ne reviendrai pas sur ces points.

Les deux réserves dans l'impact budgétaire sont des réserves identiques que l'on retrouve dans l'analyse de l'efficacité et qui impactent forcément l'impact budgétaire sur certains points : sur l'estimation de la survie globale au-delà de l'essai qui est fragile, et également la modélisation qui est non homogène entre les coûts et l'efficacité des traitements de seconde ligne.

On passe à la proposition d'avis. En ce qui concerne l'efficacité, l'évaluation déposée par l'industriel ne permet pas de démontrer l'efficacité de Cabometyx plus nivolumab dans l'indication pour laquelle ils demandent le remboursement en raison d'une incertitude globale majeure. Ici, on énumère les différentes sources d'incertitude :

La première incertitude provient de la modélisation des données disponibles, l'extrapolation de la survie globale au-delà de l'essai qui est fragile. C'est ce que vous a présenté la chef de projet en début de présentation. Le deuxième point porte sur le fait que le laboratoire fait l'hypothèse d'une durée de traitement égale à la durée jusqu'à progression, sans explorer l'incertitude associée à ce choix. Par ailleurs, la durée de l'essai conduit à n'observer le traitement de deuxième ligne que chez une minorité de patients, on vous donne ici les pourcentages, alors qu'il est attendu, selon le laboratoire, que 75 % des patients reçoivent un traitement de deuxième ligne. Toutes ces limites sont amplifiées par le choix de la structure du modèle, qui ne permet pas de modéliser l'effet des traitements en deuxième ligne, au-delà des résultats observés dans l'essai clinique.

La deuxième source d'incertitude provient de certains choix structurants, notamment du fait qu'un comparateur n'est pas recommandé pour les patients ayant un pronostic favorable, le comparateur nivolumab plus ipilumab qui représenterait a priori 22 % de la population totale

selon l'essai pivot. Ce choix augmente l'incertitude autour du résultat vu que le RDCR de l'association est défini en fonction de ce comparateur non pertinent pour une partie de la population.

La troisième source d'incertitude provient, comme je vous l'ai présenté, de l'estimation des désutilités liée aux événements indésirables.

La quatrième source d'incertitude provient de l'analyse de sensibilité probabiliste, qui est peu informative en raison de la non-intégration, dans ses paramètres, des données d'efficacité des traitements, ce qui pourrait avoir un impact important sur le RDCR d'après les analyses univariées en scénario dans lequel on voyait une augmentation lorsqu'on changeait la loi d'extrapolation.

Sur l'analyse d'impact budgétaire, nous reprenons les deux réserves importantes qui sont identiques à celles de l'analyse de l'efficacité. L'impact budgétaire de l'introduction et la diffusion de nivolumab plus ipilumab sont estimés à 38 millions d'euros pour une population rejointe estimée à [REDACTED] à trois ans.

Le coût total de prise en charge de ces patients est estimé à 1,86 milliard d'euros dans le scénario sans Cabometyx plus nivolumab versus 1,9 milliard dans le scénario avec cette association. Ceci correspond à une augmentation de 2 % du budget de l'Assurance maladie dans cette indication.

Ensuite, on énumère les différentes hypothèses émises dans l'impact budgétaire et les principaux éléments qui peuvent modifier l'impact budgétaire, les deux scénarios impactant ce résultat.

La conclusion de la commission :

Compte tenu de ce qui précède, la CEESP conclut que l'évaluation déposée par l'industriel ne permet pas de démontrer l'efficacité de l'association Cabometyx plus nivolumab dans l'indication pour laquelle ils demandent le remboursement en raison d'une incertitude globale majeure. L'association Cabometyx plus nivolumab a montré un bénéfice sur la survie globale à court terme et semble associer un surcoût global de la stratégie thérapeutique sur le long terme. L'immaturation des données et les limites de la modélisation, générant plusieurs sources d'incertitude non quantifiables, ne permettent pas d'estimer l'efficacité du produit à long terme, compte tenu de l'effet non modélisé des secondes lignes de traitement attendues chez les patients après progression. Cette incertitude est difficilement quantifiable au regard de l'absence de données externes qui vont permettre de valider les différentes hypothèses d'extrapolation du laboratoire, dans un contexte où la prise en charge des patients évolue rapidement. D'autres hypothèses et choix méthodologiques affectent la transposabilité des résultats en pratique courante de soins et viennent ajouter de l'incertitude autour des résultats, notamment sur la prise en compte des séquences de traitement, donc sur les coûts de prise en charge. Le prix, par le mécanisme de

fixation du prix, devrait être adapté au haut niveau d'incertitude. La CEESP confirme l'intérêt de discussions sur la tarification des associations de traitement onéreux. L'impact budgétaire est estimé à 39 millions d'euros à trois ans, pour une population rejointe estimée à [REDACTED] soit une augmentation des dépenses dans l'indication de 2 %.

Au niveau des demandes de données complémentaires, on énumère les séquences de traitement et les résultats associés aux différentes lignes de traitement et les données de survie globales.

M^{me} PARIS.- Merci beaucoup à toutes les deux de cette présentation très claire. Driss et Fanny étaient les rapporteurs. Voulez-vous ajouter quelque chose.

M^{me} MONMOUSSEAU.- Je remercie nos deux chefs de projet qui avaient en charge l'expertise de ce dossier, mais aussi tous les autres chefs de projet et les membres de la CEESP qui ont été sollicités et qui ont participé aux discussions autour de ce dossier.

Sur le dossier en lui-même, je voudrais juste souligner quelques points. Déjà, sur la forme, je trouvais que le dossier était plutôt bien écrit, ce qui en facilitait la lecture. De même, les réponses du laboratoire lors de l'échange technique étaient plutôt bien rédigées.

S'agissant du contexte, je voulais juste revenir dessus. Cette expertise de dossier s'est faite dans un contexte particulier puisqu'il s'agissait d'évaluer l'association Cabometyx et nivolumab, sachant que le laboratoire fabricant le nivolumab avait également fourni un dossier d'efficience. Forcément, la comparaison des deux dossiers était toute naturelle, d'autant que les choix méthodologiques et les résultats des analyses fournies par ces deux laboratoires étaient différents sur certains aspects. Tout cela me fait dire que l'on gagnerait à demander au laboratoire de fournir un seul dossier d'efficience pour gagner en lisibilité et en temps d'instruction.

Sur le fond, cela fait l'objet de beaucoup de discussions. La modélisation proposée par le laboratoire souffre de nombreuses limites, qui tiennent à la fois des problèmes de choix méthodologiques et à des sources d'incertitude. Je ne vais pas reprendre point par point ce qui a déjà été dit, mais ce qui m'avait le plus frappé, c'est que l'analyse de base repose sur une population tous pronostics confondus. Cela conduit à intégrer tous les comparateurs et, in fine, à exprimer un RDCR par rapport à un comparateur qui n'est pas indiqué pour environ 23 % de la population. Forcément, cela en limite la portée et l'interprétation. Du coup, on serait tenté de privilégier les analyses en sous-groupe. Finalement, on ne peut pas s'y référer réellement parce que leurs résultats ont aussi une portée limitée en raison de leur caractère exploratoire. Au bout du compte, il demeure une certaine insatisfaction.

L'autre écueil important, comme l'ont souligné les chefs de projet, c'est le fait que les traitements de seconde ligne ne sont observés que chez une minorité de patients dans l'essai pivot, alors

même il est attendu que 75 % des patients bénéficient. Donc là aussi, cela conduit à s'interroger sur la pertinence d'une modélisation à 15 ans qui repose sur un modèle d'aire sous la courbe qui utilise les données de cet essai clinique.

Enfin, les hypothèses sur la durée de traitement et sur le maintien de l'effet du traitement sont sources d'une incertitude forte, avec une grande variabilité des RDCR quand le laboratoire change ses hypothèses, notamment sur l'effet du traitement.

Tout ceci fait que je suis complètement en accord avec les conclusions de l'avis économique, notamment sur le fait que l'on invalide le RDCR.

M^{me} PARIS.- Merci beaucoup. Driss.

M. BERDAÏ.- Merci. Je vais être extrêmement bref. Tout a été dit à mon sens et merci à toutes pour la présentation et les différents argumentaires qui ont été développés. Je n'ai rien à rajouter. Je préfère le laisser le temps à la discussion. Merci.

M^{me} PARIS.- Merci. Je sais qu'il y a eu beaucoup de discussions avant. Est-ce que quelqu'un a une question ou quelque chose à ajouter sur ce dossier ? Je vois une main levée. Sandrine.

M^{me} LOUBIERE.- J'avais juste une question. J'ai trouvé que votre conclusion est très bien. Et par rapport à la présentation qui nous a été faite, je trouve qu'elle insiste bien sur les limites de cette étude. Et derrière, on entend la conclusion qui vient, qui est qu'il faut vraiment réfléchir à ce qu'on fait sur ce type de projet avec autant d'incertitudes, même s'il n'y en a aucune qui a été relevée comme étant majeure, mais importante. De fait, on a envie de faire la somme et de se dire que c'est une modélisation qui ne fonctionne pas.

Par contre, je ne comprends pas la conclusion que vous faites sur l'impact budgétaire puisque vous aviez soulevé deux limites. Vous ne l'avez pas fait pour l'efficience. Pour l'efficience, vous revenez sur les limites et pour l'impact budgétaire, vous ne donnez que la conclusion du laboratoire. Derrière, on ne voit pas les limites associées à l'impact budgétaire.

Une chef de projet du SEESP.- Vu que l'impact du terme n'est pas entaché d'incertitudes, donc le résultat que nous donne l'industriel est interprétable. C'est pour ces raisons qu'il figure dans la conclusion. La conclusion doit être assez synthétique pour permettre une lecture plus simple, mais en tout cas, elle n'est pas entachée d'incertitude. Les différentes limites, comme vous l'avez souligné, on les reprend sur l'impact budgétaire. La conclusion est assez synthétique. On croit en ce chiffre. Vu que l'efficience est entachée d'une incertitude globale majeure, on la justifie un petit peu, mais sans rentrer trop dans les détails. L'impact budgétaire ne fait pas l'objet de ces limites-là. Je ne sais pas si j'étais claire ou pas.

Une chef de projet du SEESP.- Pour compléter, le fait que l’horizon temporel soit très différent entre l’analyse d’impact budgétaire et l’analyse d’efficacité fait qu’on s’attend à ce que l’impact des limites soit beaucoup moins fort sur le résultat dans l’analyse d’impact budgétaire.

M^{me} PARIS.- Cela me conduit à faire une remarque inspirée par le traitement concomitant des deux dossiers. Dans les deux cas, l’impact budgétaire est retenu, l’estimation proposée par l’impact budgétaire est retenue et il est très différent, ce qui ne veut pas dire que l’un des deux devrait invalider, mais pour le décideur, c’est peut-être un peu troublant d’avoir deux impacts reconnus.

Je voulais faire une petite suggestion de forme sur l’avis qui n’empêche absolument pas son adoption ici, qui serait de faire attention de réviser un tout petit peu la dernière partie du tableau d’analyse critique où l’on présente les données, populations cibles rejointes et les analyses pour être bien sûr qu’on a les mêmes choses au même endroit. Je voulais vérifier des choses. On était obligé de retourner au dossier original pour les retrouver. Tout est dans le dossier. Les populations ont rejoint, on peut les trouver plus bas, mais si jamais on peut faire un tout petit effort d’harmonisation pour que tout de suite, on trouve les mêmes choses aux mêmes endroits et qu’on puisse se rendre compte qu’il y a des hypothèses différentes en population cible rejointe et parts de marché qui concernent cette molécule, mais aussi les autres et qui sont à l’origine des explications d’impact budgétaire, cela pourrait rendre la lecture plus claire.

Sur les questions de la conclusion, à moins que quelqu’un s’oppose à cette modification qui sera à la marge, puisqu’il s’agit juste de changer, encore une fois, tout est dans les dossiers. C’est juste une question de présentation.

Au regard de la suggestion que faisait à l’instant la chef de projet, les limites très importantes de l’analyse de référence de l’efficacité ne concernent pas l’analyse budgétaire, si je comprends bien. Malgré tout, on peut essayer de mettre quelque chose qui prépare à la lecture des deux dossiers et ce que devrait faire le CEESP.

Driss souhaite parler et je ferai une petite remarque sur l’hypothèse des dossiers conjoints.

M. BERDAÏ.- Je serai très rapide. Dans la continuité de ce qui vient d’être dit par notre Présidente en termes de cohérence entre les documents, on a essayé d’être le plus prudent possible et de le voir en fonction aussi de la formulation retenue concernant ce que l’on observe d’un point de vue d’impact clinique, la parfaite cohésion avec l’avis de la Commission de Transparence correspondant au dossier. Je ne pense pas qu’il y ait de grandes surprises dans la manière, mais d’être très prudents lorsqu’on s’exprime par exemple par rapport à une survie globale de la façon

dont les éléments de pondération peuvent apparaître quelquefois dans l'analyse fine qui est faite, notamment d'un point de vue méthodologique par la Commission de Transparence. Merci.

M^{me} PARIS.- Madame la chef de projet.

Une chef de projet du SEESP.- Sur l'analyse d'impact budgétaire, les limites sont bien observées dans l'analyse d'impact budgétaire. Les limites qu'on a mises, c'est parce qu'on pense que ce sont des limites. Par contre, c'est vrai qu'on en attend un impact plus faible compte tenu de l'horizon temporel beaucoup plus court.

M^{me} PARIS.- Tout à fait. Pour répondre à la question sur le dossier conjoint, je pense que c'est une hypothèse qu'il faudrait que l'on explore. L'initiative ne peut pas venir de la CEESP seule puisque c'est une question qu'on avait essayé de regarder dans un travail réalisé à l'OCDE pour savoir si deux laboratoires pouvaient éventuellement s'entendre sur le prix à accepter ou à consentir pour une association. Il y a des questions de droit de la concurrence, mais qui ne sont peut-être pas complètement insurmontables. Quand on est dans un registre d'achats, de régulation du prix pour le secteur public, on pourrait éventuellement imaginer que même là, des producteurs puissent s'entendre.

Karine fait remarquer – je ne sais pas si on a interrogé le service juridique – que la CEESP ne peut pas demander aux deux laboratoires de présenter un dossier conjoint, mais cela ne veut pas dire que cela ne vaudrait pas la peine d'y réfléchir parce qu'on en aura de plus en plus. Pour nous et pour la CT, il y a toute une partie du dossier qui pourrait tout à fait être commun. Je pense que ce serait dans l'intérêt de tout le monde, *a priori*. Après, comme on vient de le dire sur les hypothèses d'impact budgétaire, de parts de marché, il y a toute une partie qui relèvera du secret commercial. On ne pourra sans doute pas avoir un seul dossier complètement aligné sur tous les éléments. C'était une remarque. Pour l'impact budgétaire, on a modifié un tout petit peu ?

Une chef de projet du SEESP.- Ce qui permet d'alimenter le fait qu'on ait un impact budgétaire différent, c'est que dans la conclusion, apparaissent les hypothèses faites par l'industriel, hypothèses qui seraient différentes dans les deux dossiers. C'est à ce niveau-là. La population cible et les parts de marché sont différents. La prise en compte de l'intensité pour l'un et pas pour l'autre. Et bien évidemment, la méthode utilisée pour l'extrapolation. C'est une petite suggestion, vous me dites ce que vous en pensez. On rajouterait la mention : « Au regard des hypothèses de l'industriel, l'impact budgétaire est estimé à 39 millions ». Et on ferait de même pour l'autre dossier pour dire que c'est vraiment au regard de ces hypothèses.

M^{me} PARIS.- D'accord. Dans l'autre dossier, on a aussi la présentation synthétique des hypothèses. On peut vérifier ce petit ajustement des conclusions pour harmoniser la présentation

– pas les chiffres naturellement – pour qu’on s’y retrouve très vite. On reste sur ce dossier pour ne pas mélanger les deux dossiers, mais peut-être qu’on s’arrange pour harmoniser la présentation.

Une chef de projet du SEESP.- En particulier de rajouter, si j’ai bien noté, la population et les parts de marché dans le tableau synthétique.

M^{me} PARIS.- Oui, c’est cela. Après, cette version sera utile au CEEPS, mais tout cela sera masqué pour la version publique.

Une chef de projet du SEESP.- Les parts de marché sont masquées et le nombre de patients traités par produit également.

M^{me} PARIS.- Tout à fait. Karine, tu voulais ajouter ou dire quelque chose.

M^{me} FERRETTI.- J’ai le retour du service juridique qui me dit qu’on peut essayer d’inciter les laboratoires en s’appuyant sur notre doctrine.

M^{me} PARIS.- Je ne sais pas comment ont eu lieu les rencontres précoces sur ces deux dossiers. Si ce n’est pas trop tard au moment de la rencontre précoce, on pourrait les encourager à utiliser des méthodologies communes. Je ne sais pas jusqu’à quel point on peut aller tant que nous devons recevoir deux dossiers.

Driss.

M. BERDAÏ.- S’agissant de dossiers communs entre différents industriels, peut-être que c’est un sujet à approcher avec les représentants des industries, je pense notamment au LEEM. Cela peut faire l’objet d’ailleurs d’une discussion spécifique lors de rencontres dédiées, que ce soit annuel avec eux. De longue date, les protocoles prévoient l’association systématique, dans un certain nombre de circonstances et de pathologies, de médicaments. J’entends bien que des entités juridiques différentes ont une liberté complète de présentation et de manière autonome de chacun de leurs dossiers, mais ils ont aussi intérêt, très en amont des demandes, en particulier auprès de la HAS, mais pas uniquement de la HAS, de réfléchir ensemble sur des stratégies communes de présentation de dossier.

M^{me} PARIS.- Tout à fait. Je pense que c’est effectivement un sujet que l’on peut traiter sur le long terme, non pas immédiatement à la CEEPS, mais à moyen terme.

Est-ce qu’il y a d’autres commentaires ? Non. Je propose qu’on passe au vote.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} FERRETTI.- Nous avons 18 votants et 18 votes pour.

M^{me} PARIS.- Merci beaucoup. Merci aux rapporteurs et chefs de projet pour ce dossier.