

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 474 KEYTRUDA (MSD France)

M^{me} PARIS.- Nous passons au dernier dossier de la journée, Keytruda. C'était un peu marathon aujourd'hui, quand même, les dossiers. Donc le dernier, Keytruda présenté par les chefs de projet et les rapporteurs sont Claire et Hassan.

Mesdames les chefs de projet, je vous donne la parole. Pour vous aussi, c'était marathon, celles qui ont présenté plusieurs dossiers.

Une chef de projet du SEESP.- Bonjour à tous. On va vous présenter le dossier Keytruda, pembrolizumab, dans le traitement des patients adultes et pédiatriques âgés de trois ans et plus atteints d'un lymphome de Hodgkin classique en rechute ou réfractaire après échec d'une greffe de cellules souches (GCS) autologue ou après au moins deux traitements antérieurs quand la greffe autologue n'est pas une option de traitement. Cela fait suite au dépôt du laboratoire MSD. Nous remercions nos rapporteurs, Claire Granon et Hassan Serrier avec qui nous avons eu des échanges très intéressants.

Tout d'abord, le contexte et l'objectif. Keytruda a reçu une AMM conditionnelle en mars 2021 en monothérapie dans le traitement des patients adultes et pédiatriques âgés de trois ans et plus dans le lymphome de Hodgkin classique en rechute ou réfractaire après le succès d'une greffe ou après au moins deux traitements antérieurs quand la greffe n'est pas une option. La population est superposable à la demande de remboursement.

Pour vous donner un peu de contexte, en termes de revendications, ce dossier s'inscrit dans le cadre d'une extension d'indication et d'une réévaluation. L'extension de l'indication concerne les enfants à partir de trois ans et plus, et on avance également d'une ligne.

Le laboratoire a revendiqué un SMR important et une ASMR III par rapport au brentuximab vedotin. Dans la présentation, il est repris sous BV comme acronyme :

- Le prix modélisé est de [REDACTED] euros TTC par dose de 200 mg par administration, une population cible estimée de 240 patients en 2021, dont environ 35 patients pédiatriques.
- Un chiffre d'affaires toute indication de [REDACTED] d'euros TTC en deuxième année de commercialisation, dont [REDACTED] environ dans l'indication évaluée.

Dans le cadre de ce dossier, une contribution patient de l'association française France Lymphome Espoir a été ajoutée au dossier et intégrée dans le projet d'avis qui vous a été envoyé.

Concernant la pathologie et la prise en charge, on se situe dans le lymphome de Hodgkin qui est une hémopathie maligne peu fréquente liée à une prolifération tumorale des cellules lymphoïdes

dans un ou plusieurs organes lymphoïdes, avec parfois une extension dans des sites extra-ganglionnaires.

Il y a deux pics d'incidence. Le plus élevé survient chez l'adulte jeune et un second pic est observé entre 80 et 84 ans dans les deux sexes.

Au niveau des traitements actuels :

- Le traitement de première ligne du lymphome de Hodgkin repose sur un protocole de chimiothérapie, éventuellement suivi par une radiothérapie.
- En deuxième ligne, le traitement repose principalement sur des protocoles de polychimiothérapie suivie d'une greffe autologue si le patient est éligible et en cas d'inéligibilité, on peut retrouver des chimiothérapies moins intensives qui peuvent être proposées, pouvant être associées à du BV.
- En troisième ligne, chez les patients en rechute ou réfractaire après une greffe ou chez les patients inéligibles, un traitement par brentuximab vedotin (BV) est recommandé et après échec d'un traitement par BV, il y a deux options. Le pembrolizumab et le nivolumab sont recommandés en rechute ou réfractaire après échec d'une greffe et le pembrolizumab seulement pour les patients inéligibles à la greffe.

Il est rappelé que la prise en charge les patients et les adolescents atteints d'un lymphome de Hodgkin classique est similaire à celle des adultes.

Concernant la source de données intégrée, concernant le développement clinique, le laboratoire présente trois essais cliniques dans le dossier :

- Deux essais cliniques chez la population adulte, à savoir l'essai clinique KEYNOTE-204, étude de phase 3 de supériorité multicentrique randomisée en ouvert en groupes parallèles comparatifs par rapport au BV, dans lequel une amélioration de la survie sans progression statistiquement significative a été démontrée en faveur du pembrolizumab. En revanche, les données de survie globale sont non disponibles en raison d'un nombre d'événements de décès survenus à la (inaudible son 2 – 00 :44 :35) qui n'est pas suffisant pour pouvoir réaliser l'analyse de la survie globale. C'est cette étude clinique qui est retenue pour la modélisation.
- Ensuite, l'essai clinique KEYNOTE-87, étude de phase 2 non-comparative qui a évalué le taux de réponse globale et un essai clinique KEYNOTE-051 chez la population pédiatrique, étude phase 1, 2 non-comparative.

On vous propose de passer à l'analyse critique du dossier. Tout d'abord, les choix structurants concernant l'objectif. L'objectif était d'évaluer l'efficacité du pembrolizumab par rapport aux stratégies thérapeutiques cliniquement pertinentes dans la prise en charge des patients de l'indication en France. Toutefois, l'analyse proposée ne répond pas complètement à cet objectif qui semble être plus restreint puisqu'on analyse l'efficacité du pembrolizumab en troisième ligne de traitement uniquement et pas en troisième ligne et plus, mais aucune discussion n'a été apportée sur cet élément-là. C'est une limite reprise dans la conclusion qui vous sera présentée dans l'avis.

Les types d'analyses proposées, une analyse coût utilité et une analyse coût efficacité. La perspective retenue est une perspective collective restreinte au système de soins. Un horizon temporel de 20 ans a été retenu. Les interventions comparées sont le pembrolizumab et le BV. Toutefois, une réserve importante a été proposée puisqu'on a une exclusion du comparateur nivolumab qui est pertinent pour une partie de l'indication évaluée dans l'analyse principale, mais sans aucune discussion. L'impact de ce choix n'est pas non plus mesuré dans une analyse de sensibilité.

Concernant la population simulée, l'industriel utilise la population IDV de l'essai clinique KEYNOTE-204 en retenant les caractéristiques des patients français de l'essai qui ont un âge moyen de 54,5 ans et un poids moyen de 76,6 kilos.

Concernant la population simulée, deux éléments ont attiré notre attention :

- Le premier concerne l'âge puisque les patients français de l'essai sont plus âgés que la population ITT. Néanmoins, un âge moyen est présenté par l'industriel issu de publications françaises, qui semble plus proche de la population ITT.
- Le deuxième élément, c'est la proportion en vie réelle de patients en échec d'une greffe versus après au moins deux traitements quand la greffe n'est pas une option qui est différente de l'essai avec un impact non négligeable sur les résultats.

Une réserve importante est proposée sur la transposabilité des caractéristiques de la population simulée à celle de la population susceptible d'être traitée en pratique technique française, qui est non assurée.

Passons à la modélisation et l'extrapolation des courbes de survie. Pour la survie sans progression, les durées de suivi de l'essai clinique KEYNOTE-204 sont inférieures à la durée de l'horizon temporel. Il y a eu la nécessité d'extrapoler les données de la survie sans progression. Pour cela, l'industriel a proposé plusieurs étapes :

- La première étape, c'est le test de Chow qui a été utilisé pour examiner de potentielles ruptures de tendance dans les courbes de survie en progression et les points de rupture temporels les plus cohérents observés pour la survie sans progression. Dans les deux bras, très nettement, à partir d'une analyse visuelle des courbes, ils sont à 26 semaines et 52 semaines.
- Ensuite, une vérification de l'hypothèse des risques proportionnels a été rejetée. Par conséquent, les modèles paramétriques sont établis séparément pour chaque bras de traitement. L'industriel a ensuite choisi d'extrapoler en morceau les courbes à 26 semaines. Pour la survie sans progression, il a fait le choix de retenir la loi Gompertz pour l'extrapolation des deux bras de traitement. Ce choix repose sur les recommandations du NICE pour l'extrapolation, en utilisant notamment les critères AIC et BIC d'ajustement statistique et la plausibilité clinique.

Qu'est-ce qu'on obtient en termes d'extrapolation de la survie sans progression pour les deux bras ? A gauche, c'est pour le bras pembrolizumab, et à droite, c'est pour le bras BV. Dans les deux cas, c'est la loi Gompertz qui a été retenue. C'est ce que vous voyez en vert pomme sur les courbes. On constate un certain plateau modélisé à partir d'environ quatre, cinq ans et tiré ensuite sur le moyen long terme dans les deux bras.

Ensuite, pour les courbes de survie globale, l'approche qui a été retenue en analyse de référence, c'est d'utiliser directement les courbes de survie globale de la littérature issue de l'étude Chen et al. pour les deux bras comparés, puis d'appliquer des fonctions paramétriques standards pour extrapoler les données. Cette approche suppose qu'un traitement par pembrolizumab n'entraîne aucun gain en termes de survie globale. Ce choix a été fait puisqu'en vous présentant tout à l'heure les résultats de l'étude clinique KEYNOTE-204, l'analyse de la survie globale n'avait pas été possible lors de l'analyse principale.

Voici les courbes de survie globale et de survie sans progression retenues dans le modèle. Sur le graphique, pour la survie en progression, la courbe rose, c'est la courbe de survie sans progression pour le bras BV. La courbe turquoise, c'est la courbe de survie sans progression pour le bras pembrolizumab. Ensuite, la courbe rouge et rose, c'est la survie globale puisqu'il n'y a pas de gain entre les traitements pour la survie globale. Lorsque les courbes de survie sont en progression et croisent la courbe de la survie globale, la courbe de la survie globale est considérée.

Au regard des différents éléments présentés pour l'extrapolation des courbes de survie, deux réserves importantes sont proposées :

- L'hypothèse d'un maintien de l'effet de traitement sur la survie sans progression après le traitement et sur le long terme non explicité n'est pas testée en analyse de sensibilité.
- La méthode extrapolation de la survie en progression qui, comme vous avez pu le constater sur les courbes précédentes, modélise un plateau sur les courbes de survie non suffisamment étayé par des données à long terme permettant de justifier ce choix. C'est une hypothèse en faveur du pembrolizumab avec un impact important sur le RDCR.

Je passe la parole à la chef de projet pour l'estimation des scores d'utilité.

Une chef de projet du SEESP.- Merci. On attire votre attention sur ce point puisqu'on vous propose une réserve majeure à ce niveau-là. Au niveau de l'estimation des scores d'utilité, un modèle linéaire à effet mixte a été utilisé pour estimer ces scores dans les états pré et post-progression. La petite subtilité se situe au niveau de l'état préprogression puisque des scores d'utilité dépendants du bras de traitement ont été appliqués, tandis que dans l'état post-progression, c'est une valeur d'utilité moyenne et commune qui a été appliquée pour les deux bras traitements.

Pour les deux utilités liées aux EI, ils n'ont pas été inclus dans l'analyse car considérés comme intégrés dans les utilités et son impact a été mesuré en analyse de sensibilité. Son impact est négligeable. Les désutilités liées à l'âge ont été également considérées dans cette estimation.

Comment l'industriel justifie cette application de score d'utilité différente entre les deux bras de traitement dans l'état préprogression ? Les différents arguments avancés sont :

- On observe une différence statistiquement significative entre les scores d'utilité des deux bras de traitement dans cet état préprogression à la semaine 24.
- Au niveau des dimensions mesurées dans l'EQ-5D, on avait une amélioration de ces dimensions qui sont la mobilité, l'autonomie, l'activité courante, douleur, gêne et anxiété dépression pour le bras pembrolizumab et une détérioration dans le bras BV à 48 semaines.
- On observait dans l'essai une disparition des symptômes systémiques B. Il s'agit d'événements indésirables liés au lymphome Hodgkinien. On observait une diminution dans le bras pembrolizumab entre l'inclusion et au cours du temps, contrairement au bras BV.
- Le profil de toxicité serait différent entre les deux traitements, notamment au niveau de l'apparition des neuropathies périphériques plus importantes dans le bras BV par rapport

au bras pembrolizumab. Il s'agirait d'un événement indésirable qui impacterait la qualité de vie du patient au cours du temps.

Ces observations constat sont recevables, mais ces données ne permettent pas suffisamment de justifier l'application de scores d'utilité différents dans les deux bras de traitement, notamment après l'arrêt de traitement et sur l'ensemble de l'horizon temporel.

Si l'on regarde la première partie de la diapositive, ce choix conduit à observer un score d'utilité plus important dans l'état post-progression par rapport aux patients sous BV dans l'état préprogression. Dans l'état post-progression, on a 0,669 versus en pré, 0,664, ce qui n'est pas plausible. Voilà en termes de scores d'utilité retenus en analyse de référence.

Si l'on regarde la deuxième partie de la diapositive, on s'aperçoit que ce choix a un impact important sur le résultat puisque l'application de score identique entre les deux bras de traitement dans l'état de survie préprogression avec la même approche pour l'état post-progression, augmente le RDCR de 600 %. On passerait d'un RDCR de 40 000 euros par QALY à 286 000 euros par QALY.

On vous propose une réserve majeure sur ce point, sur le fait que le différentiel des valeurs d'utilité entre les traitements comparés dans l'état préprogression appliqués et extrapolés après arrêt de traitement, sans argumentation et l'incohérence que je vous ai soulignée concernant l'estimation du score d'utilité associée à l'état post-progression par rapport à celui associé au bras BV dans l'état préprogression. L'impact de ce choix sur les résultats de l'analyse est accentué par le fait d'être appliqué sur un horizon temporel de 20 ans et avec l'hypothèse d'une rémission sur le long terme.

Il s'agit ici d'une problématique qui, prise seule, n'aurait pas eu le même impact indépendamment des autres choix qui ont été faits, à savoir l'horizon temporel et l'hypothèse de rémission sur le long terme.

Concernant l'estimation des coûts, a été retenue en analyse de référence la durée de traitement observée dans l'essai, qui était de 35 cycles, soit 105 semaines pour les deux bras de traitement. Ils avaient des durées comparables dans l'essai. Par contre, on s'est aperçu que dans l'AMM du bras comparateur, la durée maximale autorisée était de 16 cycles, soit 48 semaines, donc une grosse diminution par rapport à ce que l'on observait dans l'essai. Cet impact a été mesuré en analyse de sensibilité suite à l'échange technique, donc le RDCR augmenterait de 82 % si on considérait les durées de traitement conformément au RCP de l'AMM du bras comparateur, le bras BV.

On vous propose une réserve importante sur le choix d'une durée de traitement pour le bras BV issu de l'essai et appliqué en analyse de référence, donc non conservateur et dont l'impact sur les résultats est important.

Au niveau des traitements post-progression, le premier tableau représente les pourcentages bruts que l'on retrouve dans l'essai. Il s'agit de tous les traitements post-progression observés dans l'essai. Ce qu'a fait l'industriel, comme des traitements ne sont disponibles en France, ils ont repondéré ces pourcentages par rapport aux traitements disponibles en France. Et ici, la problématique est qu'ils ont également pris en compte, dans cette repondération, les patients qui n'avaient pas reçu de traitement de lignes ultérieures. On passait entre 28 % et 9 % de patients qui n'avaient pas de traitement ultérieur avant la pondération à 39 et 17 %. Il aurait été peut-être plus judicieux de ne pas considérer ces patients-là puisque la proportion aura été la même avant et après pondération.

On vous propose une réserve importante sur la répartition des traitements post-progression issus de l'essai pivot repondéré suite à l'exclusion des traitements non disponibles en France. Les patients ne recevant pas de traitement ultérieur ont également été pris en compte dans cette nouvelle répartition, sans justification de la part de l'industriel. Je tiens à rajouter que ce point, dans le projet d'avis qui vous a été envoyé, n'était pas précisé. Il a été rajouté hier suite à des discussions dans le projet d'avis.

Concernant les recettes de l'analyse de référence. Le RDCR de pembrolizumab versus BV est établi à 39 000 euros par QALY. Ce résultat est invalidé par la réserve majeure que l'on vous propose au niveau de l'estimation des scores d'utilité. Je ne vais donc pas trop m'attarder sur les analyses de sensibilité.

Les *key drivers* identifiés dans le diagramme de Tornado sont les coûts d'acquisition de pembrolizumab et de BV. Comme vous pouvez le voir en analyse de scénario, les scénarios qui ont le plus d'impact sur les résultats sont les deux scénarios qui ont fait l'objet de réserves importantes pour la première concernant la durée des traitements et des réserves majeurs pour le second. Ces deux réserves vous ont été présentées.

Au niveau des analyses probabilistes, cela n'a pas fait l'objet de réserves non plus. Néanmoins, le résultat moyen issu de l'analyse probabiliste conduit à un RDCR de 54 000 euros par QALY, soit une augmentation de 16 % par rapport à celui présenté en analyse de référence.

Concernant l'analyse d'impact budgétaire, au niveau des choix structurants, il s'agit d'une perspective Assurance maladie avec un horizon temporel de trois ans. Au niveau des scénarios comparés, dans l'indication, on a deux indications : les patients qui seront en rechute ou

réfractaire après une greffe et des patients qui n'ont pas pu recevoir cette greffe et qui vont recevoir d'autres traitements. Dans ces scénarios comparés, ce distinguo est fait puisqu'on a un traitement supplémentaire dans ce deuxième sous-groupe qui est l'absence de traitement plus soins palliatifs. En d'autres termes, dans le premier sous-groupe, on a pembrolizumab plus BV, et dans le second, pour les patients qui n'ont pas reçu de greffe, on a cette absence de traitement puis soins palliatifs qui a été considéré pour [REDACTED] des patients.

On vous propose une réserve importante sur le recours à une hypothèse retenant que [REDACTED] des patients pour lesquels une greffe n'est pas une option de traitement ne recevraient que des soins palliatifs et aucun traitement médicamenteux. Ce sont les patients en troisième ligne inéligibles à une greffe. Ce choix est peu argumenté et discuté par l'industriel et semble sous-estimer l'impact budgétaire puisque si on ne considère pas ce bras de traitement, on a un impact budgétaire qui augmente. C'est nous qui avons simulé des parts de marché. Ce n'est pas forcément très robuste.

Au niveau des résultats de l'impact budgétaire, qui est sous-estimé, il s'établit à [REDACTED] d'euros sur trois ans.

Au niveau des analyses en scénario présentées sur l'impact budgétaire, une nouvelle fois, le scénario qui impacte de façon assez importante l'impact budgétaire et l'utilisation des durées de traitement en respectant le RCP de BV, on augmente l'impact budgétaire de 485 %. Il s'agit d'une limite que l'on retrouve de façon assez importante dans l'impact budgétaire. Le deuxième scénario ayant un impact très important également, c'est l'exclusion des lignes en post-progression. Ce scénario conduit à une augmentation de l'impact budgétaire de 321 %. Dans le scénario pour lequel les durées de traitement utilisent la survie sans progression, diminue l'impact budgétaire de 1 500 %, mais ce scénario n'est pas plausible puisque la durée de traitement n'est pas jusqu'à progression et avec un cycle bien déterminé.

Au niveau du récapitulatif des réserves, on retrouve une réserve majeure au niveau de l'analyse de l'efficacité, six réserves importantes et une mineure.

Au niveau de l'impact budgétaire, on retrouve trois réserves importantes, dont une propre à la liste d'impact budgétaire et une réserve mineure identique analyse de l'efficacité.

Passons à la conclusion.

Sur l'analyse de l'efficacité, l'industriel indique que l'objectif est d'analyser l'efficacité du pembrolizumab par rapport aux stratégies thérapeutiques dans l'indication évaluée. On précise que l'analyse proposée ne répond pas à cet objectif et semble plus restreinte puisque l'objectif de l'évaluation proposée est d'analyser l'efficacité du pembrolizumab en troisième ligne de

traitement après échec d'une greffe ou après au moins deux traitements antérieurs quand la greffe n'est pas une option de traitement et pas en troisième ligne et plus, comme le suggère l'indication.

La méthode sur laquelle repose l'analyse coût résultat du produit dans la population analysée soulève une réserve majeure portant sur l'application d'un différentiel d'utilité entre les traitements, même après arrêt de traitement et si réserves importantes.

Le RDCR du pembrolizumab versus BV estimé par l'industriel à 39 000 euros par QALY est invalidé. L'analyse soulève une réserve majeure en raison de l'application et de l'extrapolation après arrêt de traitement d'un différentiel des valeurs de l'utilité entre les traitements comparés dans l'état préprogression sans argumentation et une incohérence de l'estimation du score d'utilité associé à l'état post-progression par rapport à celui associé au bras BV dans l'état préprogression.

L'impact de ce choix sur les résultats de l'analyse est accentué par le fait d'être appliqué sur un horizon temporel assez long de 20 ans, avec l'hypothèse d'une rémission sur le long terme. Il s'agissait du fameux plateau que vous a présenté la chef de projet. Ce choix est favorable à pembrolizumab puisque l'application de scores d'utilité identique dans l'état de santé préprogression aux deux bras de traitement augmente le RDCR de 600 %.

L'évaluation soumise permet de dégager des enseignements généraux sur l'efficacité du traitement. Il est fait l'hypothèse que les résultats de l'essai KEYNOTE-204 étudiant la population des adultes sont transposables à ceux de la population pédiatrique. Ainsi, compte tenu de la non-disponibilité des données de l'analyse de l'efficacité chez la population pédiatrique et plus repose sur les données issues de la population adulte et est associé à une forte incertitude.

Le deuxième point est que la transposabilité des caractéristiques de la population similaire à celle de la population susceptible d'être traitée en pratique française n'est pas assurée. Il s'agit du point que vous a présenté la chef de projet concernant la proportion de patients un échec versus ceux qui n'ont pas reçu cette greffe. Lorsque l'on applique les proportions que l'on observe en pratique courante française, le RDCR augmente de 81 %. Enfin, les durées de traitement retenues selon le RCP ou à partir de l'essai clinique impactent fortement les résultats de l'analyse.

Au niveau de l'analyse d'impact budgétaire, l'objectif est énoncé à ce niveau-là. On passe à la conformité méthodologique. La méthode sur laquelle repose l'évaluation de l'impact budgétaire est acceptable, bien qu'elle soulève trois réserves importantes. Il s'agit des trois réserves importantes que j'ai énumérées tout à l'heure.

L'impact budgétaire lié à l'arrivée de pembrolizumab en mono dès la troisième ligne de traitement dans l'analyse de référence est estimé à [REDACTED] en année 1, [REDACTED] en année 2 et + [REDACTED] en année 3, soit [REDACTED] cumulé sur trois ans dans l'indication évaluée.

Dans cette indication, le nombre de patients traités par pembrolizumab s'élève à [REDACTED] sur trois ans pour un total de [REDACTED] patients, tous traitements confondus.

Le coût total de prise en charge de ces patients est estimé à [REDACTED] d'euros dans le scénario sans pembrolizumab versus [REDACTED] d'euros dans le scénario avec pembrolizumab, soit une augmentation de 2 % des dépenses d'assurance maladie.

Les principaux éléments qui peuvent modifier cet impact budgétaire, on reprend les scénarios qui impactent fortement l'impact budgétaire, à savoir la durée de traitement, l'exclusion des traitements post-progression et la diminution du prix de pembrolizumab de 50 %, qui induit une diminution de l'impact budgétaire de 1 876 %.

Au vu de ces éléments, l'impact budgétaire pourrait être sous-estimé.

Passons à la conclusion de la commission. Compte tenu de ce qui précède, la CEESP conclue l'efficacité n'est pas démontrée en raison d'une réserve méthodologique majeure invalidant l'analyse coût utilité. Dans l'analyse coût efficacité sous l'hypothèse d'une absence d'effet de traitement sur la survie globale pour les comparateurs en analyse de référence, aucun bénéfice n'est attendu en termes d'année de vie gagnée chez les patients traités par pembrolizumab par rapport à ceux traités par BV, avec un coût total pour le bras pembrolizumab supérieur au bras BV sur un horizon temporel de 20 ans, le pembrolizumab est dominé par le BV.

D'après les hypothèses de l'industriel, l'introduction du pembrolizumab engendrerait un surcoût de [REDACTED] d'euros sur trois ans pour le traitement de [REDACTED]. Ce montant pourrait être probablement sous-estimé au regard des durées de traitement appliquées dans le modèle. En effet, la durée de traitement observée dans l'essai pour le bras BV est supérieure à la durée maximale prévue dans le RCP de ce traitement, entraînant une hausse des coûts associés au bras BV, donc une sous-estimation de l'impact budgétaire de l'introduction au pembrolizumab.

L'impact budgétaire à trois ans du pembrolizumab est attendu compris entre [REDACTED] d'euros. Et les postes de coûts associés spécifiquement au pembrolizumab, les coûts d'acquisition, administration et transports représentent tout de même 96 % de la dépense totale.

Voilà pour les points de conclusion.

Concernant les demandes de données complémentaires, on vous propose de demander à recueillir les données de qualité de vie à plus long terme, les durées de traitement en vie réelle et les données d'efficacité sur la survie globale puisque cela n'a pas été récolté dans l'essai.

J'espère ne pas vous avoir trop perdus.

M^{me} PARIS.- Merci beaucoup pour cette présentation. Claire et Hassan étaient les rapporteurs. Souhaitez-vous dire quelque chose ?

M^{me} GRANON.- Je vais parler rapidement. C'était mon premier dossier. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] C'était vraiment très riche.

Ce que j'en ai retenu, c'est que les premières impressions sont souvent assez fausses. On a un joli essai de phase 3, un dossier bien monté et quand on gratte et que l'on regarde derrière, on a des surprises, puis on est allé de surprise en surprise jusqu'à aujourd'hui, puisqu'on a eu notre dernière discussion il y a moins d'une heure. Cela demande du temps et de l'attention et si l'on ne fait pas ce travail, on risque d'aller un peu trop vite. J'étais en coupure travaux ce matin. Je n'ai pas entendu ce que disait Hassan, mais c'est vrai qu'il nous faudrait plus de temps sur des dossiers comme ça.

Sur le dossier lui-même, cette reproductibilité des résultats avec des populations trop âgées par rapport aux populations qu'on a habituellement dans les lymphomes en France, justement, il y avait un lien entre le fait qu'on avait un pourcentage de personnes qui ne peuvent pas être greffées plus important puisqu'on avait des personnes âgées. C'est ce qui pénalise les résultats. Si l'on n'est pas reproductible, on n'a pas les mêmes résultats par rapport au traitement. Le reste, on l'a dit, sur les utilités.

Un dossier très riche, beaucoup plus complexe que ce que je pensais au début, et une équipe qui m'a vraiment beaucoup aidée pour mon premier dossier.

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

M. SERRIER.- Je vais compléter tout cela, même si beaucoup de choses ont déjà été dites et que je rejoins. Merci les chefs de projet et Claire. C'est vrai qu'on a eu des échanges très riches et qu'il a fallu gratter un peu, comme tu l'as dit. C'est un dossier qui, de prime abord, ne laissait pas présager qu'on irait vers ce nombre de réserves parce qu'il est très bien rédigé, très bien amené et qu'on a le sentiment, à la première lecture, que les choix sont pour la plupart globalement bien justifiés, bien argumentés. C'est vrai que quand on creuse, il y a malheureusement plusieurs

choix, trop de choix qui, en plus, sont non conservateurs et ne s'appuient pas sur des données solides. Ils ont un impact important sur les résultats ou ils ne sont pas testés en analyse de sensibilité.

Je ne vais pas tous les reprendre, mais c'est le cas de l'hypothèse d'un maintien de l'effet traitement après l'arrêt de traitement ou encore de la modélisation d'un plateau sur les groupes de survie. Ce sont des choix qui vont s'auto-entretenir, vont accentuer l'incertitude et qui sont fortement liés à l'horizon temporel. On ne remet pas en cause l'horizon temporel de 20 ans, mais si c'est un choix qui dépend de la durée de l'analyse, l'incertitude va augmenter, augmenter par ce choix.

C'est un dossier entaché d'une réserve majeure. Pour revenir deux secondes sur la réserve majeure, sans remettre en cause le fait que les industriels choisissent d'utiliser des valeurs d'utilité différentes selon les deux bras, malheureusement, cela conduit à de grosses incohérences. Ça a été dit, mais le fait de conserver un différentiel de traitement, même après l'arrêt de celui-ci, est aussi une incohérence sur les utilités, entre les états pré et post-progression. Tout cela cumulé fait qu'à la fin, on ne croit plus dans les résultats de l'évaluation. Du coup, on ne peut pas conclure l'efficacité de ce traitement.

Pour conclure, je suis totalement d'accord avec l'ensemble des réserves soulevées et avec les conclusions de l'avis.

M^{me} PARIS.- Merci beaucoup. Y a-t-il d'autres commentaires ou remarques sur ce dossier ? Non. Je n'ai pas l'impression. Je ne sais pas si nous avons épuisé les membres de la CEESP ou le sujet sur ce dossier. Peut-être les deux. En tout cas, je n'ai pas de commentaire non plus, ni de remarques.

Une petite précision, est-ce que vous avez fait des révisions parce que vous disiez à l'instant que vous parliez encore, il y a quelques heures. Les petites révisions par rapport au texte transmis, j'imagine que vous n'avez pas changé le grade des réserves ou la nature. Est-ce que vous seriez capables de dire ?

Une chef de projet du SEESP.- Au niveau des réserves, il y avait la réserve que vous a présentée la chef de projet sur les traitements post-progression qui a été ajoutée. Après, ce sont des réserves dans l'impact budgétaire qui n'avaient pas été mises initialement, mais elles sont identiques entre l'efficacité et l'impact budgétaire. Du coup, elles ont été ajoutées à l'impact budgétaire puisque cela touchait également.

M^{me} PARIS.- Ajouter dans la conclusion ou dans le dossier.

Une chef de projet du SEESP.- Dans le dossier et du coup, dans la conclusion.

M^{me} PARIS.- Par rapport au dossier qui avait été transmis en avance à la CEESP, c'est ça ?

Une chef de projet du SEESP.- Ce sont les réserves communes entre les deux qui ont été ajoutées et la réserve sur la post-progression. Après, il me semble que ce sont juste des ajustements à la marge.

M^{me} PARIS.- Très bien. C'était juste pour clarifier et que tout le monde soit bien au fait des révisions qui ont été faites.

Une chef de projet du SEESP.- Cette réserve a été rajoutée.

M^{me} PARIS.- Très bien. Merci. Pas de commentaire sur ces éléments ?

Une chef de projet du SEESP.- J'ai une petite question. Le fait que l'on vous donne un intervalle au niveau de l'impact budgétaire, est-ce que la CEESP y est favorable ? Vu qu'on est incertain et qu'on dit qu'elle est sous-estimée, on s'est permis de donner un intervalle. On ne sait pas si vous êtes d'accord ou pas.

M^{me} PARIS.- Personnellement, cela me va très bien, en intervalle.

Dominique.

M^{me} POLTON.- Je trouve que plus on essaie de donner des informations qui bornent, qui donnent justement des valeurs éventuellement plus hautes, mieux c'est.

M^{me} PARIS.- Tout à fait. S'il n'y a pas d'autres remarques, je pense que nous pouvons voter.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} FERRETTI.- 18 votants, 18 votes pour.

M^{me} PARIS.- Merci beaucoup.