

Commission Évaluation Économique et Santé Publique

1^{er} février 2022

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 497 KEYTRUDA (MSD France)

M^{me} PARIS.- On réexamine le dossier Keytruda. Les chefs de projet vont nous parler de ce dossier. Hassan est absent aujourd'hui, mais il nous a remis un rapport écrit et Nicolas nous a remis aussi un rapport, mais il sera là pour présenter son avis.

Mesdames les chefs de projet, je vous invite à présenter le dossier.

Une chef de projet, pour la CEESP.- On va vous présenter le dossier Keytruda dans le cancer de l'œsophage. Nos rapporteurs étaient Hassan Serrier et Nicolas Vinay.

Nous allons vous présenter quelques éléments de contexte. Keytruda a obtenu son AMM en procédure centralisée le 24 juin 2021. Il a obtenu son AMM dans l'indication suivante : En association à une chimiothérapie à base de sels de platine et de fluoropyrimidine dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un cancer de l'œsophage ou d'un adénocarcinome de la jonction gastro-œsophagienne HER-2 négatif, localement avancés non résécables ou métastatiques dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un CPS $\geq$ 10.

L'industriel revendique un remboursement pour la population de l'AMM. Il revendique un SMR important, une amélioration du service médical rendu de niveau II par rapport aux chimiothérapies seules. Le modèle est fait avec le prix de vente publique en vigueur au moment du dépôt du dossier.

En termes d'impact attendu, l'industriel revendique également un impact sur les conditions de prise en charge des malades en raison du bénéfice clinique de l'association qui a été démontrée dans l'essai clinique. La population estimée est de 1 875 patients par an dans l'ensemble de cette indication et le chiffre d'affaires attendu est de [REDACTED] d'euros la deuxième année pleine suivant l'introduction de cette nouvelle indication.

Il n'y a pas eu de contribution de patients.

Concernant la pathologie, le cancer de l'œsophage se situe au septième rang des cancers les plus fréquents dans le monde et au neuvième rang des cancers les plus mortels en France. C'est une maladie grave qui alterne considérablement la qualité de vie des patients et engage le pronostic vital à très court terme. En effet, c'est un cancer caractérisé par un pronostic très défavorable puisque tout stade confondu, il fait partie des cinq cancers avec le taux de survie à cinq ans le plus faible en France.

Dans le cadre de ce présent dossier, on se situe au stade métastatique où le taux de survie relatif à cinq ans est de 5 % et la médiane de survie de moins d'un an. En plus de ce caractère avec un

pronostic défavorable, ce cancer est le plus souvent diagnostiqué à un stade localement avancé, conférant au patient un pronostic encore plus sombre.

Concernant la prise en charge, l'objectif du traitement est classique en oncologie. C'est prolonger la survie, soulager les symptômes et améliorer la qualité de vie du patient. Actuellement, le traitement de référence, ce sont des chimiothérapies standards. Vous voyez, dans l'encadré vert, un ensemble de différents protocoles à base de fluoropyrimidine.

Le présent dossier évalue l'association de pembrolizumab à l'un de ces protocoles de chimiothérapie associant le fluoropyrimidine. Cette association a démontré son efficacité au sein de l'essai clinique Keynote-590 de phase III randomisée en ouvert. L'objectif de cet essai était de démontrer la supériorité de l'association pembrolizumab à une chimiothérapie par rapport à la chimiothérapie seule.

Les deux critères de jugement principaux étaient la survie en progression et la survie globale. Pour ces deux critères, un effet traitement statistiquement significatif a été démontré.

La médiane de survie sans progression et de survie globale a été atteinte dans les deux bras.

Au total, environ 750 patients étaient inclus, dont 30 patients français. Dans le cadre de ce dossier, il est important de préciser que les données intégrées dans le modèle reposent uniquement sur une sous-population de l'essai, c'est-à-dire des patients qui ont un score CPS $\geq$ 10 puisque c'est en lien avec l'AMM qu'ils ont obtenu. Cette sous-population représente 383 patients.

Concernant l'analyse critique de l'efficacité, nous allons vous présenter les points clés que nous avons identifiés.

Il est important de repreciser l'objectif de cette analyse. L'objectif de cette analyse était d'évaluer l'efficacité de Keytruda dans une indication restreinte par rapport à l'AMM. Pourquoi restreinte ? Puisque cette association est indiquée dans le traitement de première ligne du cancer de l'œsophage et des adénocarcinomes de la jonction gastro-œsophagienne.

Pour les adénocarcinomes, la classification Siewert présente trois sous-types. L'essai Keynote a inclus uniquement des patients de type 1. L'AMM a été octroyée sans préciser le niveau de cette classification. Il est obtenu pour l'ensemble des adénocarcinomes de la jonction gastro-œsophagienne.

La demande de remboursement faite par l'industriel est en lien avec cet AMM. Ce n'était pas défini selon la classification Siewert.

Le remboursement obtenu en décembre 2021 a précisé qu'il se focalisait uniquement en lien avec les données de l'essai clinique, qui a donc évalué l'efficacité de l'association uniquement sur le

type I. En ce sens, l'objectif de l'analyse de l'efficience est en accord avec le remboursement obtenu et se focalise uniquement sur le type I.

Pour information, nous n'avons pas d'information concernant la proportion que représente le type I par rapport à l'ensemble des autres sous-types, donc la restriction du remboursement en termes de proportion par rapport à l'ensemble de l'AMM.

Concernant les choix structurants du modèle, la population d'analyse est cohérente avec les données cliniques. Elle se focalise uniquement sur le type I. La perspective employée est une perspective collective restreinte au système de santé. L'horizon temporel est vie entière, donc dans le cadre de ce dossier, c'est un horizon temporel de dix ans. Les taux d'actualisation sont de 2,5 % sur les coûts et les résultats. Les interventions comparées sont l'association de pembrolizumab à une chimiothérapie à base de fluoropyrimidine et se comparent à un bras comparateur mixte qui regroupe différents protocoles de chimiothérapie incluant toujours une fluoropyrimidine.

Pour nous, l'ensemble de ces choix structurants est complètement conforme.

Le premier point que l'on souhaite discuter concerne la transposabilité de la population simulée. En effet, dans l'essai clinique, plus de 50 % des patients sont asiatiques qui ont des caractéristiques spécifiques, avec notamment une prédominance de l'histologie épidermoïde par rapport au reste du monde.

Comme vous pouvez le voir sur le forest plot ci-dessous, l'effet traitement chez les patients asiatiques est légèrement supérieur, en lien avec l'effet traitement également supérieur chez les patients atteints d'un carcinome épidermoïde.

Concernant le carcinome épidermoïde, dans l'essai Keynote, plus de 70 % des patients présentent ce cancer épidermoïde, alors qu'en vie réelle, seulement 50 % sont attendus d'avoir un cancer épidermoïde. Cette surreprésentation de cancer épidermoïde est en partie liée à la surreprésentation des patients asiatiques observés dans l'essai.

Nous proposons ici une réserve mineure sur la forte représentation dans l'essai Keynote-590 des carcinomes épidermoïdes, ainsi que des patients asiatiques présentant de meilleurs résultats cliniques ne permettant pas d'assurer la transposabilité du résultat en pratique clinique courante française.

Nous proposons ici uniquement une réserve mineure pour trois raisons :

- Dans le cancer de l'œsophage, il est assez fréquent d'avoir une prédominance de la population asiatique.

- Concernant les sous-types histologiques, il n'est pas attendu de prise en charge différenciée selon l'histologie, donc il n'est pas attendu un effet traitement différent selon ces sous-types histologiques.
- Il aurait été possible de conduire des analyses en sous-groupes sur ces deux sous-groupes, mais au regard du faible effectif de ces deux sous-groupes, l'analyse n'aurait pu être qu'exploratoire.

Concernant la structure du modèle, nous sommes sur un modèle classique en oncologie. Le modèle de survie partitionné a été choisi en raison de la maturité des données de survie globale. Vous pouvez voir sur le graphique que les patients sont dans l'état préprogression, puis ils peuvent progresser de leur maladie et ils seront alors dans l'état post-progression. Enfin, ils peuvent décéder.

Pour nous, la structure du modèle est totalement acceptable au regard de la maturité des données de survie globale, ainsi que de l'évolution naturelle des patients.

La deuxième réserve que nous souhaitons partager avec vous concerne l'hypothèse d'extrapolation de la survie globale, notamment l'hypothèse des risques proportionnels. Concernant la survie globale, l'hypothèse des risques proportionnels qui a été évaluée est vérifiée pour ce paramètre.

Qu'est-ce que veut dire une hypothèse des risques proportionnels vérifiés ? Cela signifie que l'évolution du risque de décès est constante au cours du temps, ce qui induit un choix méthodologique. Cela induit donc une modélisation dépendante de la survie globale, donc dépendante de l'effet traitement. Vous pouvez le voir sur la courbe de droite. La courbe de survie globale du pembrolizumab est obtenue en impliquant l'effet traitement, le HR, sur la courbe du bras comparateur.

La spécificité de ce dossier, afin de conserver au maximum les données de l'essai, une extrapolation par morceau a été réalisée. Cela signifie que l'industriel a utilisé les données brutes de l'essai jusqu'à 40 semaines, puis il a réalisé une extrapolation paramétrique classique. Pour définir ce seuil de 40 semaines. L'industriel a réalisé une méthode classique, le test de Chow qui nous permettra de définir le point de rupture, c'est-à-dire le point à partir duquel le risque de décès au cours du temps va évoluer, pour permettre de choisir le début de l'extrapolation.

La problématique que nous avons identifiée ici, vous pouvez la voir sur les deux figures à droite. Ici, vous voyez les résultats du test de Chow avec l'évolution du risque de décès au cours du temps. À gauche, le bras avec le pembrolizumab avec un pic d'évolution du risque de décès au

niveau à peu près de 60 semaines. Concernant le bras chimiothérapie, le pic d'évolution du risque de décès est plutôt à 25 semaines.

Dans ce contexte, il nous semble peu cohérent, d'un point de vue méthodologique, d'appliquer un effet traitement constant au cours du temps, alors que l'évolution du risque de décès au cours du temps n'est clairement pas linéaire entre les deux traitements.

Le deuxième point sur l'hypothèse d'extrapolation, donc des risques proportionnels, concerne la cohérence entre la méthode utilisée sur la survie sans progression et sur la survie globale :

Pour la survie en progression, l'hypothèse des risques proportionnels n'a pas été vérifiée, signifiant qu'il y a une évolution non constante du risque de décès au cours du temps. Cela a pour conséquence que la courbe de survie sans progression du pembrolizumab et du bras comparateur l'hypothèse a été modélisée de manière indépendante, c'est-à-dire sans appliquer l'effet traitement, donc sans application du HR.

La problématique que nous avons identifiée ici, c'est que dans le cadre d'un modèle de survie partitionné, comme vous pouvez le voir sur la figure de droite, l'état de survie post-progression, l'état que vous voyez au milieu, est défini par la survie sans progression et la survie globale. L'état post-progression, c'est survie globale moins survie sans progression. Dans la mesure où l'état post-progression est défini à partir de ces deux états d'un point de vue statistique, il nous semble peu compréhensible d'appliquer une méthodologie dissociée de ces deux paramètres.

Nous proposons donc, sur ce point, une réserve importante. La modélisation dépendante de l'effet traitement pour la survie globale est discutable au regard des éléments suivants :

- Les résultats du test de Chow montrent clairement que les risques de décès ne sont pas constants dans le temps.
- Une méthodologie dissociant l'estimation de la survie sans progression est celle de la survie globale et peu compréhensible dans la mesure où l'estimation de l'état survie post-progression au sein d'un modèle de survie partitionné est définie par la survie sans progression et la survie globale.

Il est important de noter ici que dans le cadre de ce dossier, nous proposons une réserve importante puisque les données observées de l'essai sont matures. On a donc une incertitude relative à ce choix attendu comme étant limité.

La troisième réserve que nous avons choisi de vous présenter concerne encore une fois l'hypothèse d'extrapolation, mais cette fois-ci sur l'effet traitement. Tout d'abord, quelques éléments de contexte. En analyse de référence, l'industriel fait une hypothèse de maintien de

l'effet traitement sur toute la durée de l'horizon temporel, c'est-à-dire dix ans. Il teste également, en analyse en scénario, une baisse linéaire de cet effet traitement à partir de cinq ans jusqu'à être nul à la fin de l'horizon temporel, donc à dix ans.

Cependant, l'effet de pembrolizumab est observé sur la durée de suivi de l'essai clinique, c'est-à-dire avec un suivi médian de 12 mois et un suivi maximum de 30 mois. On peut ici souligner le fait que l'effet traitement au-delà de la durée de suivi de l'essai est non connu et ne peut en aucun cas se justifier par ce qui est observé dans les autres pathologies. Le maintien de cet effet au-delà de la durée de suivi est source d'incertitude.

On propose la réserve suivante : Au regard de la durée médiane de suivi de l'essai Keynote-590 12 mois, ainsi que la durée de suivi maximal de l'essai 30 mois, le maintien de l'effet traitement sur toute la durée de l'horizon temporel 120 mois est source d'incertitude. On propose ici une réserve importante puisque les données de l'essai sont matures, donc l'incertitude relative à ce choix est attendue comme étant limitée.

Enfin, la dernière réserve que nous souhaitons partager concerne l'intégration des événements indésirables. L'industriel, dans le présent dossier, a sélectionné les événements indésirables avec une fréquence supérieure ou égale à 5 %. Le tableau présente la somme des fréquences des événements indésirables de grade 3 + pour le bras chimiothérapie seule et pour le pembrolizumab associé à une chimiothérapie :

- Lorsque l'on se fixe à un seuil de 5 %, la somme des fréquences est de 178 % pour le bras chimiothérapie et de 190 % pour le bras pembrolizumab plus chimiothérapie.
- Si jamais nous ne fixons pas de seuil, donc on est en absence de seuil, la somme de ces fréquences est estimée à 316 % pour la chimiothérapie seule et 318 % pour l'association.

Afin de refléter réellement la fréquence totale des événements indésirables observés dans l'essai clinique, l'industriel a choisi de repondérer les fréquences observées au seuil de 5 % en les multipliant par un coefficient de pondération, permettant de se rapprocher de ce qui est réellement observé dans l'essai clinique. Il n'a pourtant pas justifié le rationnel de ne pas simplement abaisser le seuil, par exemple un seuil de 1 %, pour réduire l'incertitude associée à cette hypothèse simplificatrice.

Nous proposons ici une réserve mineure. L'industriel ne justifie pas l'utilisation de sa méthode de pondération des fréquences des événements indésirables sélectionnés à un seuil de 5 %, méthode d'estimation simplificatrice qui introduit de l'incertitude par rapport à l'abaissement du seuil de recueil des événements indésirables à 1 %. Nous proposons ici uniquement une réserve

mineure, puisque différentes analyses de sensibilité ont été menées et montrent que l'impact des événements indésirables sur le résultat est attendu comme étant limité.

Je donne la parole à la chef de projet.

Une chef de projet, pour la CEESP.- Je vais vous présenter les résultats de l'analyse d'efficience.

- Au prix en vigueur, le RDCR de pembrolizumab est estimé à 107 047 € par QALY versus le bras comparateur mixte sur un horizon temporel de dix ans.
- En termes d'analyse de sensibilité probabiliste, le pembrolizumab a une probabilité d'être coût-efficace de 80 % à un seuil de 142 000 euros par QALY.

Les analyses de sensibilités déterministes sont assez constantes avec une faible variation pour tous les paramètres testés.

On passe à l'analyse critique de l'impact budgétaire :

- L'objectif était d'évaluer l'impact sur les dépenses de l'Assurance maladie de l'introduction de pembrolizumab sur un horizon temporel de trois ans et selon une perspective Assurance maladie.
- En termes de population, nous étions alignés avec le modèle d'efficience. C'était restreint par rapport à l'AMM et la demande de remboursement telle qu'elle vous a été présentée précédemment.

Pour les comparateurs, on est également sur les mêmes comparateurs, trois types de chimiothérapie. En termes de population cible, la population cible était stable au cours du temps en année un, deux et trois, et elle était estimée à 1 875 patients par an.

Pour les parts de marché :

- Dans l'environnement sans pembrolizumab, les parts de marché étaient estimées par avis d'expert.
- Dans l'environnement avec pembrolizumab, en première année, il y a une prise de marché extrêmement rapide du pembrolizumab pour attendre ■ % du marché, soit ■ patients. Les ■ % restants sont répartis pour les chimiothérapies. Et en année deux et trois, les parts de marché sont stables avec une prise de marché de ■ % par le pembrolizumab.

En termes de méthode, celle-ci est jugée acceptable avec des résultats interprétables.

On est sur un impact budgétaire de [REDACTED] d'euros pour le traitement de [REDACTED] patients avec le pembrolizumab. Le coût du pembrolizumab représente 55 % du coût total et on a une augmentation de près de 290 % des dépenses de l'Assurance maladie dans cette indication.

Pour les réserves, voici le tableau de synthèse. Pour rappel, il y a deux réserves importantes et six réserves mineures. Je détaille seulement les réserves mineures qui n'ont pas été discutées avant.

- La première réserve mineure, c'est l'application d'une durée de traitement maximale de deux ans pour pembrolizumab sans que cela soit précisé dans son RCP ou observé dans l'essai clinique.

Cette réserve n'est que mineure puisque l'industriel a présenté un scénario additionnel dans lequel il n'y avait pas de durée maximale de traitement et le RDCR a augmenté de seulement 1,2 %.

Ensuite, trois autres réserves mineures :

- La première concerne la source de données utilisée pour renseigner les désutilités et la méthode.

Une désutilité moyenne a été calculée à partir des données de l'essai clinique Keynote. Or, l'essai ne permettait pas de documenter la désutilité spécifique à chaque événement indésirable au moment de sa survenue. Dans ce contexte, cette source de données est discutable. Par exemple, des données issues de la revue de la littérature auraient pu être plus pertinentes. De plus, l'application d'une désutilité moyenne n'est pas homogène avec la méthode de valorisation des coûts spécifiques à l'événement indésirable. Cette réserve est également mineure puisque le poids des événements indésirables est très marginal dans cette analyse, inférieur à 1 % de variation.

- Une réserve mineure sur la source de données utilisée pour renseigner la distribution des traitements en post-progression.

L'industriel a fait le choix d'utiliser les données du registre FREGAT, alors que les données de l'essai clinique auraient été plus pertinentes pour assurer une homogénéité entre les données d'efficacité utilisées en première ligne, les lignes ultérieures et les coûts calculés. De la même manière, ce n'est qu'une réserve mineure puisque l'industriel a présenté un scénario utilisant l'essai Keynote-590 et le RDCR ne varie que de 1 %.

- La dernière réserve mineure porte sur l'analyse de sensibilité, qui n'intégrait pas l'incidence des événements indésirables.

Pour l'analyse d'impact budgétaire, il n'y a qu'une réserve mineure puisque les analyses de sensibilités déterministes n'intégrent pas tous les paramètres économiques tels que recommandés dans le guide.

Nous passons à la conclusion.

Sur l'analyse de l'efficacité, on rappelle que l'objectif de l'analyse est d'évaluer l'efficacité du pembrolizumab dans une indication restreinte par rapport à l'AMM et la demande de remboursement, afin d'être cohérent avec les données cliniques de l'essai Keynote-590.

La conformité méthodologique est acceptable, bien qu'elle soulève deux réserves importantes relatives à l'extrapolation de la survie globale et du maintien de l'effet traitement, et six réserves mineures.

On rappelle les résultats de l'analyse d'efficacité avec un RDCR de près de 107 000 euros par QALY versus le bras comparateur mixte sur un horizon temporel de dix ans. On rappelle également les résultats des analyses de sensibilité. Il était important de préciser qu'un des paramètres ayant le plus d'impact sur le résultat était le prix du pembrolizumab.

Par ailleurs, on met en avant une incertitude sur la transposabilité des résultats en pratique clinique courante, avec un impact sur l'efficacité non quantifiable. En effet, la population simulée comprend une forte représentation de patients asiatiques présentant majoritairement des carcinomes épidermoïdes. L'efficacité est donc estimée sur une population de meilleur pronostic que celle qui peut être observée en vie réelle. Cette différence peut avoir un impact non négligeable sur l'estimation de la qualité de vie et de l'efficacité relative en pratique clinique courante.

Enfin, pour conclure sur cette partie, on rappelle que deux réserves méthodologiques importantes ont été mises en avant :

- La méthode d'extrapolation des courbes de survie.
- Bien que l'incertitude liée à chacune de ces réserves soit limitée du fait de la disponibilité de données matures, l'incertitude cumulée relative à l'extrapolation ne peut être évaluée.

Pour l'impact budgétaire, la méthode est jugée acceptable, même si elle soulève une réserve mineure. On rappelle l'impact budgétaire de [REDACTED] d'euros pour le traitement de [REDACTED] patients. Dans l'environnement sans pembrolizumab, le total cumulé des dépenses est de [REDACTED] et dans l'environnement avec pembrolizumab, le total des dépenses est de [REDACTED] d'euros, ce qui correspond à une augmentation de 280 % des dépenses de l'Assurance maladie.

Compte tenu de ce qui précède, la Commission d'évaluation économique et de santé publique conclut que l'incertitude entourant ces résultats est acceptable compte tenu de la maturité des données de l'essai Keynote. Cependant, la méthodologie d'extrapolation des courbes de survie est discutable. Bien que l'incertitude liée à chaque réserve soit limitée, l'incertitude globale cumulée ne peut être évaluée.

Les résultats sont conditionnés par deux choses :

- Le premier élément que l'on a plusieurs fois abordé, c'était l'incertitude sur la transposabilité des résultats aux patients français, compte tenu de l'inclusion importante dans l'essai clinique des carcinomes épidermoïdes et de patients originaires d'Asie.
- Le deuxième point concerne la durée de traitement par pembrolizumab fixé à un maximum de deux ans dans la modélisation, sans que cela ne figure dans la posologie de l'AMM.

Si les patients venaient recevoir le traitement sans limite maximum de temps, le RDCR serait augmenté.

Pour conclure sur cette partie, nous avons souhaité mettre en avant deux éléments :

- La CEESP attire l'attention du décideur sur la restriction de la population d'analyse par rapport à la population de l'AMM et du remboursement demandé. La proportion que représente la population d'analyses par rapport à l'ensemble de la population de l'AMM est inconnue. Si le traitement venait à être prescrit plus largement dans son indication, ces résultats seraient caducs.
- Les données du dossier ne permettent pas d'étendre les résultats de l'impact budgétaire et de l'efficience à la population totale de l'AMM.

Enfin, une phrase a été ajoutée et inscrite dans plusieurs avis récemment sur les immunothérapies, par rapport au fait que le déploiement massif des immunothérapies dans le traitement du cancer justifierait une réflexion sur les mécanismes de régulation et de tarification de ces produits.

En termes de données complémentaires, l'analyse de l'efficience aurait besoin d'être corroborée par des données recueillies en vie réelle visant à documenter l'efficacité du pembrolizumab sur la population française à moyen et long terme.

Voilà pour les conclusions.

M^{me} PARIS.- Merci beaucoup. Nicolas Vinay.

M. le D^r VINAY.- Je voulais d'abord souhaiter la bienvenue aux nouveaux membres. Je remercie également les chefs de projet. C'était notre première collaboration sur un dossier. Je les remercie pour les échanges que nous avons pu avoir.

La demande de remboursement de Keytruda est superposable à celle de l'AMM obtenue le 24 juin 2021. L'analyse présentée par l'industriel ne porte que sur une indication restreinte par rapport à l'AMM et la demande de remboursement initial, afin d'être cohérent avec les données de l'essai clinique Keynote-590 et l'avis de la Commission de la transparence.

Ceci, de mon point de vue, est toujours problématique dans la mesure où l'on sait que la molécule sera probablement prescrite en pratique courante sur l'ensemble du périmètre de l'AMM, quand bien même nous n'aurions pu évaluer son efficacité que partiellement. En effet, le dossier évalue l'efficacité du pembrolizumab en association à une chimiothérapie uniquement dans le traitement de première ligne des cancers de l'œsophage et des adénocarcinomes de la jonction gastro-œsophagienne de type I, en excluant donc les types II et III dont l'industriel n'a pas estimé le nombre de cas.

Par ailleurs, la méthode sur laquelle repose l'analyse coût-résultat dans la population de l'indication est acceptable, bien qu'elle soulève deux réserves importantes et six réserves mineures.

Sur un horizon temporel de dix ans, au prix public de 2 647 euros et selon les choix structurants retenus par l'industriel, l'analyse de l'efficacité conduit à un RDCR de 94 497 euros par année de vie gagnée et de 107 047 par QALY versus un bras comparateur mixte.

Certaines limites méthodologiques génèrent de l'incertitude, notamment autour de la transposabilité de ces résultats en pratique clinique courante, dont l'impact sur l'efficacité est non quantifiable. En effet, la population simulée intégrant une forte représentation de patients originaires d'Asie, 52 %, présentant majoritairement des carcinomes épidermoïdes, donc 75 % des cas cliniques de l'essai au détriment des autres formes anatomopathologiques. L'efficacité n'est estimée que sur une population de meilleur pronostic que celle qui aurait pu être observée en vie réelle, ce qui contribue nettement à l'incertitude de l'évaluation.

Concernant l'analyse d'impact budgétaire, la méthode présentée est acceptable, bien qu'elle soulève une réserve mineure. Au prix public du pembrolizumab et selon les parts de marché prévisionnel sur un horizon temporel de trois ans, l'impact représente une augmentation importante des dépenses de l'Assurance maladie.

Pour conclure, malgré la maturité des données de l'essai clinique Keynote tout à fait remarquable, l'analyse ne portant que sur une partie restreinte de la population pour laquelle Keytruda

demande à être remboursé, le respect en vie réelle et le manque d'informations apportées sur l'impact de cette restriction par l'industriel font que l'incertitude associée aux résultats finaux demeure importante.

À noter d'autre part que la posologie de l'AMM ne limite pas la durée du traitement à deux ans, ce qui conditionne les résultats de l'évaluation en vie réelle de cette durée maximale de traitement fixée par l'essai, ce qui est peu probable.

Je suis en accord avec l'ensemble des données rédigées dans l'avis et la rédaction globale.

M^{me} PARIS.- Merci beaucoup. Étant donné qu'Hassan est absent, je vais lire son rapport. Vous recevrez après la séance, comme d'habitude, les avis des rapporteurs. Ils seront rendus disponibles. Je lis une partie de l'avis d'Hassan. Je ne reprends pas le début, puisque c'est juste un rappel du contenu de l'évaluation.

Hassan écrit : « *L'avis est clair et bien rédigé* ». Il fait état de deux réserves importantes et six mineurs pour l'analyse d'efficacité et d'une réserve mineure pour l'analyse d'impact budgétaire.

« *Les résultats de l'évaluation proposés par l'industriel sont à interpréter avec prudence, pour plusieurs raisons :*

- *L'évaluation de l'efficacité a été restreinte par rapport à l'AMM et la demande de remboursement au cancer de l'œsophage et adénocarcinome de la JGO HER-2 négatif uniquement de type I.*
- *Si cette restriction peut se justifier au regard des données cliniques et disponibles, nous pouvons regretter le manque d'information sur l'impact de cette restriction.*

Les résultats de l'évaluation et de l'efficacité et de l'impact budgétaire ne peuvent donc pas être généralisés à la population totale de l'AMM.

La méthodologie d'extrapolation des groupes de survie conduit à deux réserves méthodologiques importantes :

- *Si la maturité des données de l'essai Keynote-590 permet de limiter l'incertitude de chacun de ces choix discutables pris individuellement, il est important de préciser que l'incertitude globale cumulée ne peut être évaluée.*
- *La transposabilité des résultats aux patients français n'est pas garantie du fait d'une représentation importante des carcinomes épidermoïdes et des patients originaires d'Asie dans l'essai clinique.*

La posologie de l'AMM ne limite pas la durée de traitement à deux ans. Les résultats de l'évaluation sont donc conditionnés au respect en vie réelle de cette durée maximale fixée dans l'essai.

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

Il y a unanimité.

J'avais une petite question sur la rédaction de la conclusion. Je vous ai fait des commentaires par écrit. La question que j'avais, c'est : Est-ce qu'on précise que cela correspond bien au périmètre de l'avis de la CT ? Au tout début, on dit qu'il n'y a que les types I du cancer de la jonction. On dit que c'est moins large que l'AMM et que la demande de remboursement. Mais dans l'avis, je ne suis pas sûre que l'on dise que c'est bien ce qu'a recommandé la CT.

Une chef de projet, pour la CEESP.- Je revérifie tout de suite. En tout cas, on ne l'a pas écrit dans la synthèse de l'avis, c'est sûr. C'est dans le détail du tableau de synthèse.

M^{me} PARIS.- Ce serait important de le mettre. C'est vrai qu'en général, les avis de la CT et de la CEESP sont indépendants. Les dossiers sont déposés en même temps et en principe, ils ont le même délai de traitement, donc on n'est pas forcément au courant de la conclusion de la CT au moment où on adopte l'avis CEESP et on n'est pas tenu d'en tenir compte dans nos évaluations. Comme c'est définitivement adopté, si je ne m'abuse, on peut préciser que cela correspond à ce qui a été recommandé en CT.

Une chef de projet, pour la CEESP.- Parfait, on le rajoutera.

M^{me} PARIS.- Pierre-Jean, une question pour une ou un commentaire.

M. le D^r BENEZET.- J'aurai une question peut-être naïve, je suis nouveau dans cette commission. Il a été évoqué au début de la présentation que dans l'essai Keynote, il y avait 30 patients français. Est-ce qu'on connaît le nombre de patients français dans le type I ?

Une chef de projet, pour la CEESP.- Non, justement. Dans l'essai Keynote, ils sont forcément tous 100 % de type I puisque l'essai Keynote n'a inclus que des patients de type I. Et justement, on n'a aucune idée, sur la population cible de ces patients, quelle est la proportion que représente le type I par rapport à l'ensemble des autres types II et III. On n'a pas eu l'information.

M. le D^r BENEZET.- Merci.

M^{me} PARIS.- Hans Martin.

M. MARTIN.- Une question d'intérêt, c'est ce que Valérie Paris vient de dire. Si j'ai bien compris, la Commission de transparence a déjà statué. Dans notre dossier, il est marqué que l'ASMR demandée par le laboratoire était de II. Est-ce que vous pouvez nous dire quelle a été l'ASMR finalement attribuée par la Commission de transparence ?

Une chef de projet, pour la CEESP.- Si je ne me trompe pas, je crois que c'est III.

Une chef de projet, pour la CEESP.- De mémoire, c'est III, mais l'avis n'est pas encore publié, donc on n'est pas censé en parler.

M. MARTIN.- Effectivement, excusez-moi. Je l'ai cherché sur Internet pendant votre présentation, je ne l'ai pas trouvé. Ceci explique cela. Ce n'est pas encore publié.

M^{me} PARIS.- Il sera certainement publié avant que la retranscription de cette CEESP soit publiée. Il n'est pas publié, mais il est adopté définitivement.

Une chef de projet, pour la CEESP.- Oui.

M^{me} PARIS.- On peut en faire état, je pense.

Une chef de projet, pour la CEESP.- Du coup, le point que vous vouliez avancer, c'était qu'on précise ASMR demandée et ASMR obtenue pour être en lien. Si on précise que la demande de remboursement a été obtenue sur une partie restreinte, qu'on fasse la même chose pour l'ASMR.

M. MARTIN.- Finalement, le remboursement a été adopté par ASMR III sur la population restreinte. Cela peut même se faire dans une phrase.

Une chef de projet, pour la CEESP.- D'accord.

M. MARTIN.- J'ai toujours la même question, comme la dernière fois, sur la classification de la première réserve qui, pour moi, reste plutôt une réserve importante, mais vous l'avez laissée en mineure, il n'y a pas vraiment de problème. L'essentiel, c'est que la réserve reste. On a bien vu dans votre rapport et dans les rapports des deux rapporteurs que c'est ressorti à chaque fois parmi les premières réserves. Vous l'avez bien repris aussi dans la conclusion.

M^{me} PARIS.- Merci. Marc.

M. le D^r BARDOU.- Deux petites questions transverses. On a beaucoup discuté de la classification Siewert et du fait qu'il n'y ait que les types I. Ma question, c'est une réserve générale. Qu'est-ce qu'on attend comme impact éventuel ? La classification Siewert, c'est par rapport à la jonction œsogastrique. Là, on est dans le cancer de l'œsophage ou adénocarcinome de la jonction. C'est vraiment une classification anatomique qui fait dire que l'on est dans la jonction, on est dans le corps de l'estomac. Pour l'analyse médico-économique, quel est l'impact ? C'est juste que l'on

restera la population par rapport au champ de l'AMM et par rapport au champ de l'étude où il n'y a que des types I, mais sur la pertinence de ce qui est démontré, il y a peu d'impact.

Une chef de projet, pour la CEESP.- Si je comprends bien la question sur le côté de l'analyse économique et sur l'analyse clinique, c'est ce qu'a aussi souligné la Commission de la transparence, c'est qu'il est difficile d'extrapoler les résultats cliniques démontrés sur le type I, même si les types II et III sont sensiblement similaires. Aujourd'hui, nous n'avons aucune idée de l'efficacité sur ces types II et III puisqu'ils n'ont pas été inclus dans l'essai Keynote. Forcément, l'efficacité est démontrée sur les données disponibles qui sont le type I avec les données d'efficacité disponibles.

L'autre point sur l'analyse d'impact budgétaire, cela a été fait sur une population cible estimée qui ne différencie pas vraiment les types I, II et III. Potentiellement, cela peut être impacté par la vraie population qui sera traitée. C'est cela qu'on a essayé de mettre en avant.

Je ne sais pas si j'ai été claire.

M. le D^r BARDOU.- Tout à fait merci.

M^{me} PARIS.- Merci. Je vois une petite discussion dans le chat sur la possibilité de mentionner ou non les résultats de l'avis CT dans l'avis d'efficacité. Je serai pour dans la mesure où ils sont disponibles. On va vérifier avec notre service juridique pour ne pas nous mettre dans l'embarras puisque, en principe, les deux évaluations sont indépendantes. Nous verrons si c'est possible.

Océane.

M^{me} MINKA.- J'ai une question. Lorsqu'on rend la conclusion, qu'est-ce qu'on leur dit ? On leur dit que leur médicament est accepté, mais que l'on va restreindre les recommandations à la population d'analyse de leur essai ? C'est ma première question.

La deuxième question, on parlait de l'extrapolation au niveau de la survie sans progression. On limite cette durée d'extrapolation à deux ans, ce qui est représenté sur leur analyse. Pourquoi on fait une analyse d'efficacité sur un horizon temporel de dix ans ?

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

Une chef de projet, pour la CEESP.- Sur le deuxième point, le but d'une analyse de l'efficacité est de capter l'ensemble des impacts, que ce soient des impacts économiques, des impacts en termes d'efficacité ou de qualité de vie. Si on avait fait uniquement sur la durée de l'horizon temporel, qui est là de 30 mois, on aurait potentiellement sous-estimé le bénéfice du traitement puisque des patients étaient encore en vie à la fin de l'essai clinique. C'est là où toutes les méthodes d'extrapolation permettent de prédire ce qui va se passer par la suite pour continuer à capter les

coûts qui seront générés par toutes les consommations de soins que vont consommer les patients au-delà de cet horizon temporel, ainsi que les bénéfices en santé puisque des patients resteront dans cet état de survie sans progression par rapport à l'effet traitement qu'ils ont eu. Ce serait faux d'arrêter l'analyse directement à deux ans puisque c'est l'analyse qu'on ajuste sur nos données observées. On ne peut pas dire qu'un patient qui n'est pas mort ne va plus jamais consommer de coûts ou ne va plus avoir de bénéfices du traitement. C'est ce que permet la modélisation économique pour prédire toutes ces informations et capter l'ensemble des conséquences de la pathologie sur les trois points cliniques, qualité de vie et efficacité économique.

M^{me} MINKA.- Sur la première question, on va restreindre la recommandation à la population de l'étude, c'est cela que nous allons leur demander ? C'est-à-dire la population asiatique et les carcinomes épidermoïdes. Qu'est-ce qu'on va leur dire précisément dans la conclusion ?

Une chef de projet, pour la CEESP.- Sur ce point, je vais essayer de répondre au mieux, nous n'allons pas donner de recommandations sur la valeur clinique. Nous dirons que le RDCR que nous avons obtenu n'est valable que si nous restons dans le cadre de l'essai clinique, c'est-à-dire chez les grades I et en termes de population, c'est la population de l'essai clinique avec ses spécificités et le fait qu'on a mis en évidence que plus de la moitié des patients étaient asiatiques. On ne recommande rien du tout.

M^{me} PARIS.- Pour revenir sur le parcours du médicament et le rôle de cette évaluation que nous faisons ici, la commission de la transparence se prononce d'abord sur le service médical rendu qui va décider si l'on rembourse ou non, puis l'amélioration du service médical rendu du médicament dans une ou des indications. Cette amélioration du service médical rendu déterminera les termes de la négociation du prix entre l'industriel et le CEPS. Le rôle de la CEESP est de donner des informations au Comité économique des produits de santé sur l'efficacité et l'impact budgétaire de ce produit. Ce qu'il faut qu'on arrive à déterminer, c'est si l'analyse d'efficacité fournie par le laboratoire est conforme méthodologiquement et donne une information correcte sans trop d'incertitudes sur le rapport coûts incrémentaux/bénéfices incrémentaux. On va dire au CEPS : « Vous pouvez vous appuyer sur cette analyse pour négocier le prix du produit.

En tout état de cause, la CEESP ne se prononce que sur les aspects économiques. D'une certaine façon, c'est l'analyse la plus complète qu'on peut faire sur les médicaments. De nos avis, ne dépend pas ce qui sera pris en charge ou non. Ce sont plutôt des éléments de négociation.

M^{me} MINKA.- OK, merci.

M^{me} PARIS.- Sylviane.

M^{me} DARKY.- Une question de béotienne. Tu as répondu à ma question en partie. On ne leur demande pas de justification par rapport au prix ? Ce n'est pas vous qui vous en occupez. Est-ce que cela rentre après dans les négociations ?

M^{me} PARIS.- Non. On ne demande pas de justification. Par contre, tu remarqueras dans les avis d'efficience que souvent, nous faisons des simulations des variations du RDCR en fonction de variation du prix. C'est quelque chose qu'on demande aux industriels et parfois même, on fait varier le prix des comparateurs parce qu'on s'est aperçu que dans certains domaines, les prix faciaux des médicaments étaient déconnectés des prix réels.

M^{me} MINKA.- C'est cela, ma question.

M^{me} PARIS.- On ne connaît pas les prix réels, donc tout ce qu'il nous reste comme possibilité, c'est de faire varier les prix des comparateurs à la baisse en général et le prix revendiqué par l'industriel. Le CEPS ne connaît pas forcément d'emblée les prix, mais après un moment, ils connaissent les prix réels, donc ils peuvent mieux se positionner.

M^{me} MINKA.- Merci.

Une chef de projet, pour la CEESP.- Dans le cadre de ce dossier, comme c'est une extension de l'indication, ce n'est pas un prix revendiqué, c'est le prix public obtenu. Cela ne reste que le prix public, mais dans le cadre d'extension d'indication, ils utilisent le prix communiqué et public.

M^{me} MINKA.- Merci beaucoup.

M^{me} PARIS.- Merci. Est-ce que nous sommes prêts à voter ? Nous sommes prêts à voter.

M^{me} FERRETTI.- Pour ceux qui ont rejoint la CESP cet été, on n'a pas été dans le cas de figure où on appelait les membres suppléants. Je vais procéder à l'appel par ordre alphabétique mais tenant compte du positionnement. J'appellerai d'abord les titulaires puis les suppléants, puisque tout le monde est appelé à voter aujourd'hui compte tenu du nombre de personnes présentes.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} FERRETTI.- Il y a 22 votants, 21 votes pour et une abstention.

M^{me} PARIS.- Merci beaucoup.